



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA
CURSO ACADÉMICO 2020-2021

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**PAPEL DE *MOLECULAR MIMICRY* EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**ROLE OF MOLECULAR MIMICRY IN SJÖGREN'S SYNDROME: A
SYSTEMATIC REVIEW**

Autora: Laura Bustos Lobato

Tutora: Áurea Simón-Soro

Sevilla, 2020-2021

Agradecimientos

Con el fin de este trabajo, cierro una etapa un poco extraña y convulsa en mi vida como creo que ha sido este último año para la mayoría de mis compañeras y personas cercanas. Siendo el primer trabajo de investigación real que realizo en mi vida, he abierto de par en par las puertas de la investigación a mi vida, y esto no podría haber ocurrido si no hubiera sido por la ayuda de mi maravillosa tutora y compañera Áurea Simón-Soro. No puedo estar más agradecida del tiempo, la paciencia, la presencia y la constancia con la que me ha acompañado en cada uno de los días en los que hemos trabajado juntas, aunque en la distancia. Habiendo vivido momentos duros, ha sido un enorme placer para mí conocer y trabajar junto a ella, y es por esto por lo que quiero dedicarle el resultado de tanto esfuerzo: nuestro trabajo. Espero que sea el primero de tantas investigaciones que me gustaría poder llevar a cabo juntas.

No puedo olvidar mencionar a mis compañeras del máster, pues rápidamente han pasado a formar parte de mi vida. He de agradecer la complicidad y dedicación que hemos compartido durante estos diez meses de aprendizaje en nuestras vidas. Espero de igual forma poder continuar compartiendo conocimiento, momentos y vínculos con ellas a partir de que nuestros caminos se separen.

Por último, me gustaría agradecer a alguno de los docentes que imparten el máster de restauradora de la US: Jennifer Martín González, Salvador Gallardo Colchero y Marisa Luisa Tarilonte. Estos meses de prácticas clínicas nos han permitido estar en estrecho contacto y me han brindado la oportunidad de poder conocerlas más allá de la profesión. A ellas, gracias por su enorme capacidad empática y paciencia, y por transmitirnos a nosotras sus alumnas todos los conocimientos posibles en este periodo tan corto de tiempo.

A todas, gracias por vuestra aportación en estos meses de aprendizaje de mi vida.



Facultad de Odontología



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

La Dra. Áurea Simón Soro, Profesora Contrato de Acceso al Sistema Español de Ciencia, Investigación y Tecnología, adscrita al departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla, como tutora del trabajo fin de máster.

CERTIFICA: Que el presente trabajo titulado “PAPEL DE *MOLECULAR MIMICRY* EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA” ha sido realizado por LAURA BUSTOS LOBATO bajo nuestra dirección y cumple a nuestro juicio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como trabajo de fin de máster.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en Sevilla a 6 de junio de 2021.

D^a Áurea Simón Soro
TUTORA

SIMON SORO,
AUREA
(AUTENTICACIÓN)
N) :
Digitally signed by
SIMON SORO, AUREA
(AUTENTICACIÓN)
Date: 2021.06.08
08:30:42 +02'00'



Facultad de Odontología



D/Dña. LAURA BUSTOS LOBATO con DNI 77866569T alumno/a del Máster Universitario en Odontología Restauradora, Estética y Funcional de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Máster titulado: “PAPEL DE MOLECULAR MIMICRY EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA”

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2020-2021 es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de NO APTO y que asumo las consecuencias legales que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla a 6 de junio de 2021

Fdo.: LAURA BUSTOS LOBATO

Índice

Índice	1
1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
3.1. Enfermedades autoinmunes	3
3.2. Enfermedades autoinmunes en la boca: Síndrome de Sjögren	3
3.3. El microbioma oral en Síndrome de Sjögren	6
3.4. <i>Molecular mimicry</i> en Síndrome de Sjögren	6
4. OBJETIVOS	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
6. RESULTADOS.....	9
6.2. Microorganismos por localización oral relacionados con SS.....	10
6.3. Relación microorganismos-huésped a través del mecanismo <i>molecular mimicry</i>	15
3. DISCUSIÓN	21
4. CONCLUSIONES	25
5. BIBLIOGRAFÍA	26

1. RESUMEN

El mecanismo *molecular mimicry* es una estrategia adoptada por algunos microorganismos para producir la invasión celular del huésped relacionado con autoinmunidad. Se basa en la existencia de secuencias de proteínas de microorganismos que son homólogos a las de las células del huésped y actúan como inmunógenos propios. En los últimos años, los estudios se han centrado en la etiopatogenia de la enfermedad autoinmune Síndrome de Sjögren (SS) cuyo órgano diana es la glándula salival. Sin embargo, no hay evidencia científica actualmente que relacione *molecular mimicry* como desencadenante del SS. Nuestra hipótesis se basa en la existencia de una relación entre las especies microbianas orales que presentan *molecular mimicry* y el desarrollo y etiopatogenia del SS. El objetivo principal del presente trabajo es el análisis por medio de la literatura científica de la asociación del mecanismo *molecular mimicry* en la etiología del síndrome de Sjögren. En el presente trabajo realizamos una revisión sistemática de la literatura del microbioma de la cavidad oral en SS y principales mecanismos de *molecular mimicry* descritos en estos microorganismos. Además, describimos el perfil de la biogeografía microbiana en los distintos nichos orales descritos en pacientes con SS tales como saliva, lengua, diente, mucosa y encía. Encontramos que existe una relación directa entre las enfermedades autoinmunes como el SS, el microbioma del huésped y el mecanismo patógeno *molecular mimicry* y por lo tanto participan en el desarrollo de la patogénesis de la enfermedad, aunque no es claro el papel en el inicio del Síndrome de Sjögren. Futuros estudios son necesarios para relacionar directa y evidentemente la existencia del mecanismo *molecular mimicry* en las bacterias halladas en el microbioma oral de SS.

2. ABSTRACT

Molecular mimicry of host proteins is a strategy embraced by pathogens to trigger host invasion. It is defined as similar protein sequences shared by microorganisms and known host cells immunogens. In recent years, several studies have focused on the role of the microbiome in the etiopathogenesis of autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome (SS). However, there is currently no scientific evidence linking molecular mimicry as a trigger for SS. We propose a relationship between oral microorganisms that present molecular mimicry and the development and etiopathogenesis of SS. This work aims to draw attention to the association between molecular mimicry mechanism applied by several microorganisms and the etiology of Sjögren's syndrome. This review discusses recent developments concerning the oral microbiome in SS and molecular mimicry described in these microorganisms. In addition, we describe oral microbiome biogeography in patients with SS such as saliva, tongue, tooth, mucosa, and gum. We found a relationship between host-microbiome and molecular mimicry mechanism with SS etiopathogenesis and development. Nevertheless, there is still much work to be carried out to establish the role of the microbiome in the etiopathogenesis of autoimmune disease such as SS. Future studies of microbiome in autoimmunity will provide light to the role of specific microorganisms that have never been linked before with SS.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son un grupo heterogéneo de más de 100 patologías de carácter crónico. De acuerdo con el “*Autoimmune Diseases Coordinating committee (ADCC)*” del Instituto nacional de la Salud (NIH) de Estados Unidos, se estima una prevalencia de 8% de la población (1). Pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo, por lo que su diagnóstico, tratamiento y pronóstico deben ser abordados por un equipo multidisciplinar. El término autoinmunidad conlleva la presencia de linfocitos autoreactivos T o B en la periferia que escapan de la vigilancia del sistema inmune pudiendo ser ésta reguladora, pero no siempre causante de todas las enfermedades autoinmunes descritas (2). En 1944, Klemperer observó en el microscopio muestras de tejidos de dos enfermedades desconocidas con inflamación generalizada del tejido conjuntivo y las definió como enfermedades difusas del colágeno. Posteriormente se definieron como lupus eritematoso y esclerodermia. Sus descripciones junto a otros autores como Richet y Portier o Rich establecieron el campo de investigación de las enfermedades autoinmunes (1).

Las enfermedades autoinmunes se consideran de carácter multifactorial y se asocian a mecanismos epigenéticos, la predisposición genética y la exposición medioambiental que intervienen en el inicio y desarrollo de la enfermedad. Los microorganismos se encuentran entre estos factores ambientales, por lo que la exposición a éstos puede aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune, pudiendo llegar a ser claves en su etiopatogenia, como en el caso del síndrome Guillain-Barré (GBS) (3). Aunque, la microbiota se haya asociado al desarrollo de otras patologías autoinmunes, todavía no se ha probado causalidad directa.

La clasificación de las enfermedades autoinmunes se establece según los órganos diana principales a los que afectan, siendo agrupados en: (1) Dermatológicas caracterizadas por los síntomas asociados a la piel como son la fotosensibilidad, sequedad, quemazón, picor y signos como exantemas, erupciones monomórficas y púrpuras; (2) Gastrointestinales cuyo órgano diana es el intestino, aunque puede ser cualquiera de los presentes en el sistema digestivo incluyendo la cavidad oral; (3) Neurológicas involucran al sistema nervioso por lo que las manifestaciones van a ser muy variadas y las afectaciones pueden involucrar diferentes órganos; y (4) Reumáticas caracterizadas por la inflamación crónica de las articulaciones y de otros tejidos del cuerpo (4–6). En este grupo se encuentra el Síndrome de Sjögren que será el objeto de estudio del presente trabajo.

3.2. Enfermedades autoinmunes en la boca: Síndrome de Sjögren

El Síndrome de Sjögren (SS) forma parte de las enfermedades autoinmunes reumáticas y se caracteriza principalmente por sequedad oral y ocular. Se considera la segunda enfermedad autoinmune más común, precedida de la artritis reumatoide (4). Afecta principalmente a las mujeres, en una proporción 10/1. Presenta una prevalencia estimada de 116,72 por 100.000 mujeres y de 5,53 por 100.000 hombres. Se diagnostica en

mujeres en edades entre 30-50 años, aunque puede aparecer a cualquier edad afectando principalmente a personas mayores de 60 años y siendo más raro en niños (7). El SS puede manifestarse en una persona sana de manera aislada, conociéndose como Síndrome de Sjögren primario. Sin embargo, la enfermedad puede asociarse a otras patologías autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso, clasificándolo como SS asociado o secundario (8).

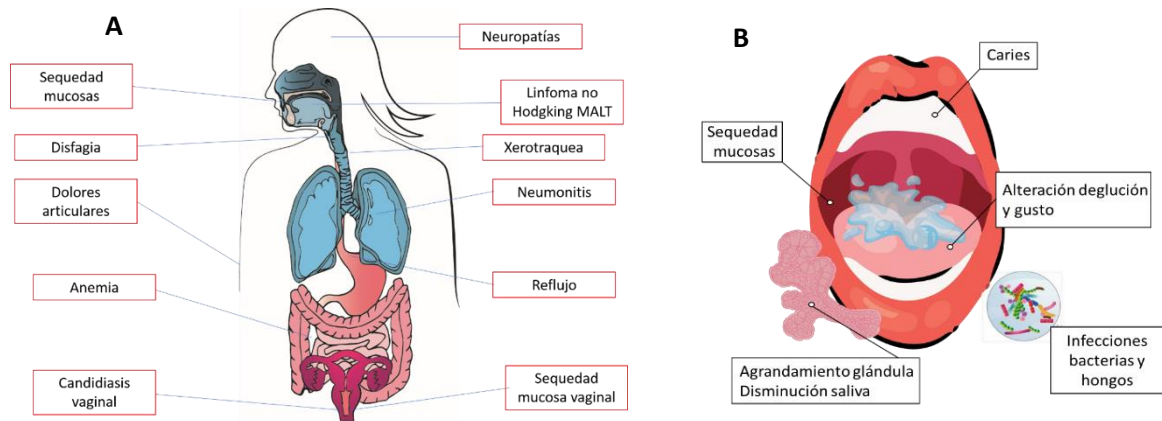


Figura 1. Manifestaciones en el Síndrome de Sjögren. A. Principales manifestaciones extraorales o sistémicas del Síndrome de Sjögren. **B.** Manifestaciones intraorales características del Síndrome de Sjögren.

Las glándulas salivares y lacrimales son las principales dianas de esta patología, aunque puede afectar a cualquier glándula exocrina. En cuanto a sus manifestaciones intraorales, el SS puede causar disminución de la secreción salivar (hiposialia) con síntoma de sequedad bucal (xerostomía). Otros signos y síntomas orales en el paciente con SS incluyen alteración del gusto (disgeusia), dificultad al tragar (disfagia), edema de las glándulas salivales, aumento de las glándulas salivales parótida y o submandibular, caries en el borde gingival, queilitis angular, sequedad de mucosa oral (4,9) (Figura 1A). Las manifestaciones sistémicas extraglandulares aumentan la comorbilidad y empeoran la calidad de vida de estos pacientes. Las manifestaciones asociadas al SS se desarrollan en distintas localizaciones del cuerpo, pudiendo afectar a cualquier órgano incluyendo riñones, pulmones, hígado, páncreas y cerebro (Figura 1B). Además, los pacientes con SS tienen mayor riesgo de padecer linfoma asociado al tejido linfoideo bronquial por la presente desregulación del sistema inmune (8).

El SS está considerado una epitelitis autoinmune ya que existe una respuesta anormal de linfocitos autorreactivos B y T contra autoantígenos epiteliales. En las glándulas exocrinas encontramos ribonucleoproteínas Ro/SSA y La/SSB contra las que reaccionan dichos linfocitos, causando una inflamación crónica y consecuente pérdida progresiva de la función fisiológica de la glándula (7). Las células epiteliales de las glándulas salivales (SGEC) han demostrado expresar una gran cantidad de moléculas inmunocompetentes implicadas en el reclutamiento, activación, diferenciación y expansión de células inmunes. Entre estas

moléculas se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF), citoquinas proinflamatorias, citoquinas involucradas en la diferenciación de células linfoides y quimiocinas que atraen a los linfocitos T y forman centros germinales, lo que aumenta la activación de las células T (10). La expresión de estas moléculas en las SGEC es regulada por citocinas secretadas por las células del sistema inmunitario las cuales invaden y dañan las células de los tejidos glandulares en esta enfermedad, creándose así un dialelo de autodestrucción (11).

Para establecer el diagnóstico del SS, además de la observación de los síntomas y signos comúnmente asociados, se utilizan pruebas complementarias. Entre las pruebas clínicas complementarias orales están la medida del flujo salival en relación con la producción de saliva, y gammagrafía o biopsias microscópicas de glándulas salivares para determinar la presencia de anticuerpos antinucleares Anti-Ro (SSA) y Anti-La (SSB). Además, se realiza un examen oftalmológico donde se valora la sequedad ocular y sus manifestaciones (1). Sin embargo, para mejorar la comprensión de la interacción entre microorganismos y hospedador en el SS se debe promover el estudio y control de la progresión de la enfermedad y la prevención de lesiones orales asociadas.

Factores que contribuyen al inicio y desarrollo de la enfermedad son los relacionados con el huésped y el ambiente, además de los genéticos (4). Algunos estudios epidemiológicos revelan que aproximadamente el 35% de los pacientes SS presentan familiares con el síndrome u otra enfermedad autoinmune (3,10). Los factores genéticos asociados al SS son subconjuntos determinados de alelos HLA-DR y polimorfismos genéticos específicos entre los que se incluyen STAT4, IL-12A, TNIP1, IRF5, BLK y CXCR5 (10). Las mutaciones genéticas encontradas en estos pacientes se han propuesto como responsables de modificar los genes de susceptibilidad a la enfermedad alterando su expresión indirectamente, lo que es conocido como epigenética (4).

En el SS muchos mecanismos epigenéticos están alterados, como la desmetilación del ADN (predominante en las células epiteliales), una expresión anormal de micro ARN y el posicionamiento anormal de cromatina relacionada con la producción de anticuerpos (10). Además de la predisposición genética, se han descrito una serie de factores ambientales como las infecciones por microorganismos patógenos o el tabaco (12). Un ejemplo de estos factores se encuentra en las manifestaciones orales del SS, pues en concreto encontraremos con más frecuencia la sensación de boca seca (xerostomía) asociada a la colonización de la especie fúngica *Candida albicans* en la mucosa oral de los pacientes, o la aparición de caries cervicales debido a la sobrepoblación del género bacteriano *Lactobacillus* en la superficie dentaria, al ser causante de la acidificación del medio oral (13). Por el contrario, no hay una alta incidencia de casos de pacientes de SS con periodontitis, lo que nos indica que las proporciones de microorganismos dentro de la microbiota oral en pacientes con SS es determinada y diferente de la fisiológica o la hallada en otras patologías (14).

3.3. El microbioma oral en Síndrome de Sjögren

El microbioma se define como la totalidad de genes de los microorganismos presentes en un determinado lugar (15). Solo en la cavidad oral se han descrito más de 700 especies bacterianas distintas, además de cientos de hongos y virus en condiciones de salud (16,17). Sin embargo, en presencia de enfermedad se ha observado un cambio en la diversidad y la abundancia de estos microorganismos produciendo una alteración en la comunidad asociada a los cambios fisiológicos e histológicos del hospedador (18).

El SS afecta principalmente a las glándulas salivales, impactando en el flujo salival. Las interacciones entre microbiota-huésped puede introducir cambios epigenéticos e incluso en el funcionamiento genético mediante metilaciones en el ADN o micro ARN, produciendo una reacción inmunitaria. Es el caso del mecanismo de *molecular mimicry*, por el cual algunos microorganismos llevan antígenos estructuralmente similares a células del huésped que activa las células autorreactivas B y T (19). Por ello, regularizando las disbiosis de la comunidad de microorganismos del huésped y estudiando la fisiopatogenia que comprende la relación del microbioma oral y la generación de SS, podría facilitarse un diagnóstico precoz y un posible tratamiento personalizado (15).

A la hora de estudiar el microbioma del SS, encontraremos diferencias y similitudes con pacientes sanos. Las bacterias orales más prevalentes asociadas al SS se han incluido en los filos *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* y *Proteobacteria*. No solo se han aislados bacterias, sino también se asocia a un aumento de los niveles de hongos como *Candida albicans* y de virus como Epstein-Barr (VEB) (20). Éste último parece participar en la activación y diferenciación de células B autorreactivas, pues se describió en las células plasmáticas de las estructuras linfoides ectópicas (ELS) de las glándulas salivales (21). Además, algunos péptidos derivados de la microbiota oral reportados en encía y mucosa sugieren que podrían inducir una respuesta inmune activa en las células autorreactivas T Ro-60 relacionados con la presencia de *Prevotella disiens*, *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides fragilis* entre otros (17,22,23).

3.4. Molecular mimicry en Síndrome de Sjögren

Molecular Mimicry es uno de los mecanismos principales utilizados por microorganismos por los cuales se puede inducir la autoinmunidad. Se sugiere que existe similitud entre la secuencia de ciertos péptidos de microorganismos y péptidos propios del huésped capaces de dar una activación cruzada de células T o B autorreactivas por un péptido derivado de patógeno (24) (Figura 2). Factores genéticos del hospedador, exposición a microbiota y químicos ambientales pueden influenciar *molecular mimicry*. Sin embargo, otros mecanismos como activación accidental o la expansión del epítipo podrían estar relacionados con el desarrollo de la respuesta autoinmune (1,25,26).

Buchbinder en 1935 sugirió que los microorganismos pueden adquirir antígenos heterogenéticos del huésped como el antígeno Fossman. Observó que la mayoría de las especies bacterianas que lo contienen derivan de humanos o parásitos animales (26). En 1939 Holtman encontró que en *Salmonella typhosa* y *S. paratyphi*, ambas sin antígeno Forssman, adquirían el antígeno al cultivarlas durante un periodo largo en agar con serum de caballo con el antígeno y además no lo perdían tras el lavado, al contrario, el antígeno permanecía hasta 50 traslados de cultivo después. Holtman consideró dos posibles explicaciones: (1) el antígeno fue absorbido por la membrana de las bacterias; (2) fue elaborado por la bacteria tras la estimulación de enzimas existentes pero latentes (26). El término *molecular mimicry* fue utilizado por primera vez por Damian en 1964. En 1966, Zabriskie y Freimer descubren que el *Streptococcus pyogenes* compartía la estructura de la membrana con células del músculo liso de mamíferos. Simultáneamente, Damian propuso que los microorganismos exhiben determinantes antigénicos similares a los antígenos humanos provocando tolerancia inmune, por lo que en lugar de inducirse inmunidad específica contra el microorganismo se facilita la parasitemia.

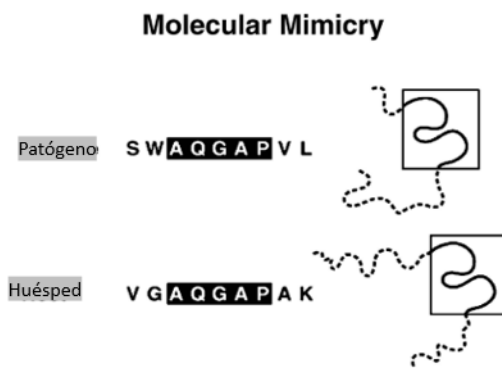


Figura 2. Diagrama de la secuencia de un aminoácido lineal compartido por un microorganismo y una célula del huésped. Ésta es la base de la primera fase del molecular mimicry. (24)

Para que el mecanismo de *molecular mimicry* sea efectivo se deben cumplir tres condiciones: (1) Debe existir una similitud suficiente entre la secuencia del microorganismo y la del huésped infectado como para compartir determinantes inmunogénicos; y (2) deben ser lo necesariamente diferentes para que la secuencia del microorganismo sea reconocida como extraña por el sistema inmune; (3) dicha secuencia compartida debe tener una actividad biológica relevante como participación en la renovación de las membranas celulares para que la activación inmune dañe el tejido y pueda causar autoinmunidad (Figura 2) (24). En el caso del Síndrome de Sjögren, *molecular mimicry* se ha descrito a nivel de las proteínas de células patógenas capaces de inducir la formación y activación de células T autorreactivas (27).

En el presente estudio se evalúa la evidencia en la literatura sobre la relación existente entre el mecanismo *molecular mimicry* en el síndrome de Sjögren. Sin embargo, no existen estudios que demuestren dicha relación como etiología de la enfermedad autoinmune, se han asociado como posible causa del desarrollo de la patología. Todavía no se tiene el conocimiento detallado de la patogénesis en las enfermedades autoinmunes, cómo comienzan y si el desequilibrio de los microorganismos residentes en la cavidad oral ocurre antes o después del desarrollo de la enfermedad para esclarecer su papel en la etiopatogenia del SS. El objetivo del presente trabajo es el análisis por medio de la literatura científica de la asociación del mecanismo *molecular mimicry* en la etiología del SS a través de los microorganismos presentes en la microbiología oral. En base a la

información disponible, la hipótesis principal de esta revisión es la existencia de una relación entre las especies microbianas orales que presentan *molecular mimicry* y el desarrollo y etiopatogenia del Síndrome de Sjögren.

4. OBJETIVOS

Principal

El objetivo del presente trabajo es el análisis por medio de la literatura científica de la asociación del mecanismo *molecular mimicry* en la etiología del síndrome de Sjögren.

Secundarios

- a) Recopilar estudios relacionados con *molecular mimicry*, disbiosis y microbioma en relación con SS;
- b) Sistematizar la información sobre los microorganismos presentes en SS, la relación establecida entre ellos y su funcionalidad;
- c) Evaluar la evidencia existente en esta relación tripartita (SS-disbiosis-*molecular mimicry*).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Preguntas planteadas en la revisión

Las preguntas planteadas en el trabajo de investigación que aquí se desarrolla fueron:

1. ¿Hay relación entre Síndrome de Sjögren y el mecanismo *molecular mimicry*?
2. ¿En qué parte del desarrollo del SS entra la acción de los microorganismos?
3. ¿Tiene relación con la disminución del flujo salivar en SS? ¿La disbiosis se produce con esta premisa o anteriormente?
4. ¿Qué microorganismos tienen más abundancia en los diferentes nichos orales en SS?
5. ¿Cómo se relacionan dichos microorganismos? ¿Existen codependencias?
6. ¿Los microorganismos presentes en la cavidad oral más prevalentes en SS tienen descrito *molecular mimicry*?

En base a la información disponible, la hipótesis principal de esta es la existencia de una relación entre las especies microbianas orales que presentan *molecular mimicry* y el desarrollo y etiopatogenia del Síndrome de Sjögren.

5.2. Elegibilidad en el estudio

Para la búsqueda de literatura se seleccionaron estudios que evaluaran el estado de la cuestión sobre el microbioma de SS y su participación en la patogénesis. Se utilizaron criterios de inclusión como son: artículos publicados en los últimos 10 años incluyendo ensayos clínicos y revisiones, ensayos clínicos sólo en humanos,

idioma inglés y español. No obstante, por la importancia de algunos trabajos previos, se han incluido varios estudios de hasta 15 años anteriores dada su relevancia en la literatura contextual de los artículos analizados. Se seleccionaron aquellos estudios que versaban sobre la asociación de *molecular mimicry*, Síndrome de Sjögren, así como microbioma oral y SS. Se excluyeron opiniones, comentarios y respuestas de autores. Criterios experimentales de exclusión fueron aplicados para eludir ensayos llevados a cabo exclusivamente en animales, con pacientes embarazadas o con pacientes que hubieran tomado antibióticos al menos en los últimos 30 días.

5.3. Estrategia de búsqueda

Una búsqueda electrónica fue llevada a cabo en 3 bases de datos disponibles online: U.S. *National Library of Medicine database* (MEDLINE), *Scopus*, *World of Science (WoS)* y *Scielo*. Los términos buscados fueron "molecular mimicry", "sjogren", "autoimmunity", "microbiome", "Epstein Barr", "Prevotella" y "Porphyromonas" a través de coincidencias individuales y múltiples. Las diferentes combinaciones de palabras utilizadas en la estrategia de búsqueda devolvieron un número limitado de artículos (Figura 3). A partir de la selección inicial de artículos, se ha restringido la búsqueda para localizar las relevantes para el campo de estudio. Se han seleccionado los estudios publicados en los últimos 10 años (2010-2020) para asegurar el potencial de evidencia de todas las nuevas publicaciones.

6. RESULTADOS

6.1. Selección del estudio

El primer paso fue seleccionar los artículos en función de títulos y resúmenes obtenidos durante la búsqueda electrónica y examinados para posible inclusión. En una primera búsqueda, se seleccionaron 78 artículos entre las cinco combinaciones de búsqueda realizadas que compartían uno o varios de los términos y los criterios descritos anteriormente y presentaban mayor índice de impacto. De ellos, 13 fueron descartados porque la centralidad de sus análisis no versaba sobre la temática de esta revisión. Finalmente, se han empleado para este trabajo un total de 65 artículos (Figura 3) tras examinar todos los títulos y resúmenes para excluir aquellos que sin duda fueran irrelevantes. El segundo paso fue revisar textos completos para decidir si cumplían los criterios de inclusión previamente descritos.

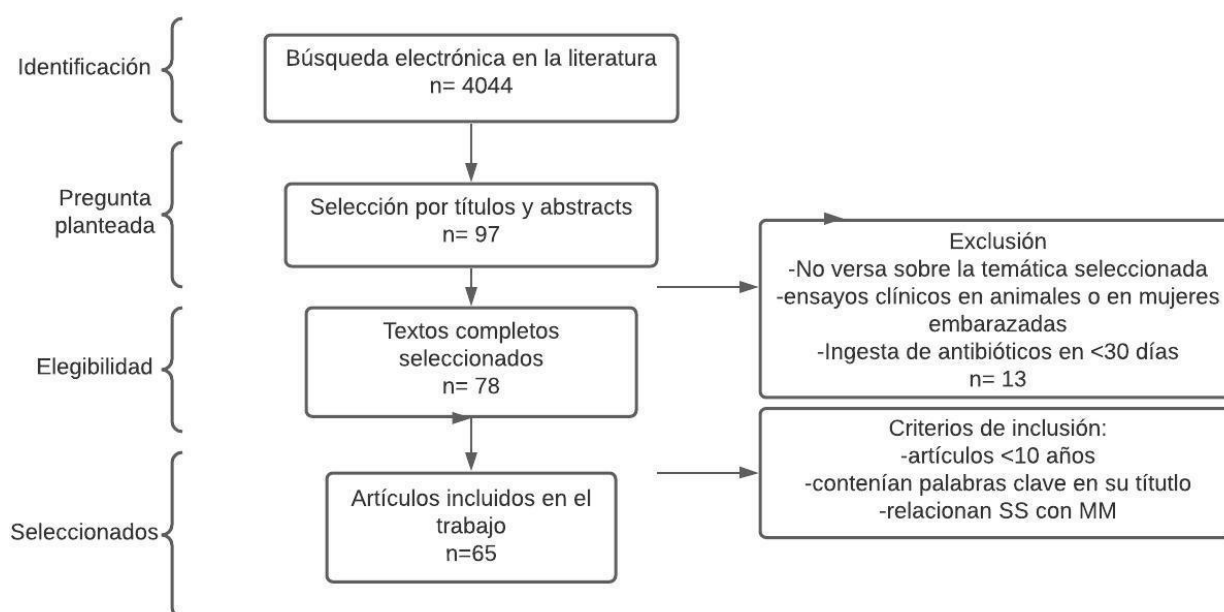


Figura 3. Diagrama de flujo que muestra el flujo de trabajo de la identificación, selección y evaluación de elegibilidad de artículos.

6.2. Microorganismos por localización oral relacionados con SS

En los artículos incluidos en la revisión, se estudiaron los microorganismos de tres formas: una por secuenciación del microbioma, por el análisis y secuenciación a partir de la base de datos de proteínas MiPepBase y otra por aislamiento de cultivos de muestras de placa supragingival, lengua y mucosa oral (Tabla 1). A continuación, describimos los microorganismos asociados a cada uno de los nichos orales en pacientes con SS (Figura 4).

6.2.1. Saliva

La saliva es un factor importante en el desarrollo del biofilm oral ya que la disminución del flujo salival resulta en disminución en la disponibilidad de nutrientes para el desarrollo del microbiota, acidificando el medio y perdiendo la capacidad tamponadora, pudiendo llegar a producirse una disbiosis (28,29). Partiendo de que en el Síndrome de Sjögren el flujo salival se encuentra disminuido, ciertos ensayos casos/control indican que la media de concentración de ADN microbiano es menor en la saliva de los pacientes con SS frente a pacientes sanos (19). Estos resultados son muy variados ya que los SS se encuentran en un rango amplio de producción de saliva desde la disminución del flujo salivar moderado a la ausencia de saliva, en función de la afectación de las glándulas salivares (28). Los estudios microbiológicos de la saliva en SS con reducción de flujo salivar sugieren que podría modificar la composición del microbiota, seleccionando especies acidogénicas y acidúricas (30). Otros estudios hallan concentraciones mayores relevantes de determinados microorganismos en SS frente a sanos: un estudio halló el doble de concentración de bacterias del género *Veillonella* y *Streptococcus* en comparación con controles sanos (31).

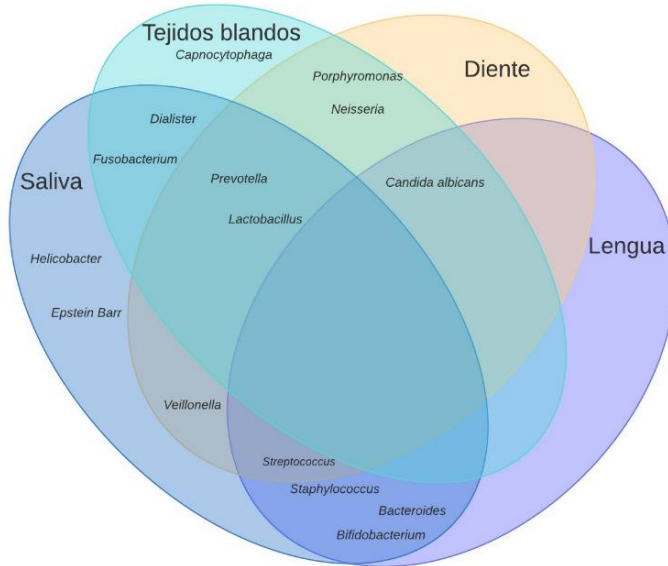


Figura 4. Diagrama de Venn representativo de la distribución de los diferentes microorganismos en las localizaciones orales.

Se sugiere que la aparición de *Veillonella*, unida a la aparición de las especies *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus lactobacilli* y al género *Actinomyces* producen una acidificación de la cavidad oral porque tienen productos finales metabólicos ácidos como ácido láctico y málico (29,31). Además, podría existir una codependencia por parte de la especie *Veillonella parvula*, que es estrictamente anaerobia y no puede metabolizar los carbohidratos directamente por lo que su supervivencia se ve ligada a la coagregación y complementación metabólica con *S. mutans*. Las altas concentraciones de

esta última especie a su vez podrían explicar la alta incidencia de caries en pSS (29,31).

Sin embargo, otros factores asociados a la disminución del flujo salivar como medicación, edad o genética podrían enmascarar la asociación directa de la enfermedad con la disbiosis. La mayoría de estudios encuentra una mayor prevalencia de géneros bacterianos *Dialister*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Proteobacteria* y *Neisseria* (13,19,28). En el caso de *Veillonella*, en concreto la especie *parvula* mostró altos niveles de concentración frente a controles sanos (29). Sin embargo, otros artículos niegan esta relación directa con la enfermedad dado que en sus estudios muestran concentraciones y poblaciones microbianas similares en pacientes Sjögren y sanos (32).

En un estudio casos/controles se extrajeron muestras de saliva de pSS frente a controles sanos para analizar la diferente composición de la microbiota oral entre ambos (33). Se resaltaron los mismos filos presentes en artículos anteriormente estudiados (17,22,23). El trabajo de Tseng *et al.* (33) se centró en la bacteria *Haemophilus parainfluenzae*. La concentración de *Haemophilus* en pSS era significativamente menor que en controles sanos, y dicha ausencia la asocian fuertemente al desarrollo de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas dada la capacidad moduladora de la especie en las células presentadoras de antígenos como veremos más adelante (33). Una característica a destacar de la población bacteriana salivar asociada a SS es el enriquecimiento en especies grampositivas sugiriendo una mayor supervivencia de bacterias con pared celular en éste ambiente oral árido (31).

6.2.2. Tejidos blandos

La heterogeneidad en la composición bacteriana de las mucosas orales en pacientes con SS puede deberse a la variedad de pacientes SS con diferentes secreciones y concentraciones salivares. Esto sugiere que, debido a la tasa de secreción salivar reducida en comparación con pacientes sanos, una parte sustancial de los taxones bacterianos son más abundantes en la saliva de los pSS que en controles. Sin embargo, las correlaciones entre filos de bacterias eran débiles o moderadas, sin excluir la influencia de los factores específicos del huésped (medicación, hábitos, genética) (28). Esta correlación entre el flujo salivar y la abundancia bacteriana no parece ocurrir con todos los filos, la mayoría de estudios encuentran una mayor prevalencia de bacterias del filo Firmicutes en concreto los géneros *Lactobacillus* y *Dialister* (28). También en el filo Proteobacteria el género *Neisseria* (28).

Los pacientes con SS padecen sequedad oral, adelgazamiento y descamación epitelial de las mucosas orales, edema glandular y acidificación del pH oral que podría impactar en la colonización de los microorganismos en los tejidos orales (28). Se ha descrito la disminución en la diversidad de especies microbianas en las mucosas oral en pacientes con SS que podría ser debido a los cambios histológicos en estos pacientes (30). Puede deberse a su vez a la disminución del flujo salivar, que lo hace un medio adverso y no apetecible para la colonización bacteriana. Por otra parte, no se han encontrado aumentos en los niveles de concentración de *Porphyromonas gingivalis*, bacteria asociada a la enfermedad periodontal (34). Esto explicaría el bajo riesgo de periodontitis en pacientes SS (19,35). En diversos estudios, se encontraron niveles más bajos de *Porphyromona gingivalis* en los casos de pSS que en controles sanos (31). En un estudio sobre el periodonto de pSS se localizaron patógenos periodontales tales como *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* y *Bacteroides forsythus* pero en menor concentración que en controles sanos (36). Lo cierto es que no se han descrito muchos estudios abordando la microbiota en tejidos blandos orales en pacientes con SS por lo que los resultados no son claros y evidentes.

Tabla 1. *Microorganismos presentes con SS según su localización*

Microorganismos		Localización	Referencia
Género	Especie		
<i>Streptococcus</i>	<i>mutans</i>	Diente, lengua, saliva	(37)
<i>Staphylococcus</i>		Lengua, saliva	(13,19,28)
<i>Lactobacillus</i>	<i>salivarius</i>	Saliva, diente, mucosa	(13,19,28,37)
<i>Dialister</i>		Saliva, mucosa	(13,19,28,36)
<i>Prevotella</i>	<i>melaninogenica</i> <i>histicola</i> <i>salivae</i>	Diente, saliva, mucosa	(13,17,19,28,36,37)
<i>Neisseria</i>		Diente, mucosa	(13,37) (13,19,28,36)
<i>Porphyromonas</i>	<i>gingivalis</i>	Mucosa, diente	(29,36,38)
<i>Helicobacter</i>	<i>pylori</i>	Saliva	(39)
<i>Veillonella</i>	<i>rogosae</i> <i>parvula</i> <i>atypica</i>	Diente, saliva	(13,29,31,37)
<i>Bacteroides</i>	<i>ceae</i>	Lengua, saliva	(19,31)
<i>Fusobacterium</i>	<i>nucleatum</i>	Saliva, mucosa	(17,31,36)
<i>Capnocytophaga</i>		Mucosas	(36,40)
<i>Bifidobacterium</i>		Saliva, lengua	(41)
<i>Haemophilus</i>	<i>parainfluenza</i>	Saliva	(33)
<i>Epstein Barr</i>	-	Saliva	(21,42)
<i>Candida</i>	<i>albicans</i>	Encía, lengua, diente	(43,44)

6.2.3. Tejidos duros: Diente

Las glándulas salivares son uno de los principales órganos diana en el SS. Están distribuidas por diferentes áreas de la cavidad oral y sus secreciones impactan en la superficie de los dientes de manera directa. Así pues, el drenaje de las glándulas salivares parótidas impacta en las superficies vestibulares molares superiores mientras que las glándulas sublinguales lo hacen en las superficies internas de los incisivos inferiores (44). Este hecho conlleva un microambiente singular en estos dientes que no se encuentran en el resto de las arcadas. Por ello, la disminución de saliva junto a una presencia de caries dentales descrita en pacientes con SS sugiere un impacto en la microbiota de la placa supragingival. Se encontraron diferentes especies de 5 géneros principales distribuidos de forma no aleatorias curiosamente según el tipo de pieza (37). Un estudio determinó la biogeografía de los distintos grupos dentales (se diferenciaron en grupo molares y grupo incisivos) en relación a la microbiota de pacientes con SS observando diferente composición taxonómica (37). Las especies bacterianas *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus salivarius* fueron hallados en altas concentraciones y explicarían la gran incidencia de caries cervicales y la disminución del pH del medio oral (13). Aunque existe discrepancia entre diferentes estudios en relación a las concentraciones y filos hallados, ya que está parece estar ligado al factor higiene oral de cada paciente (44).

Los nichos orales encontrados en diente y encía correspondientes a placa supragingival y subgingival podrían variar en pacientes con SS dependiendo de si el ambiente es anaerobio o aerobio (45). Teniendo esto en cuenta, este estudio demostró una mayor prevalencia de la especie *Veillonella párvula* en muestras supragingivales en pacientes Sjögren frente a controles sanos, pero sorprendentemente la flora subgingival era muy similar, con bajas concentraciones en ambos de *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, y *Treponema socranskii*. Esto puede deberse a que la mayoría de las bacterias aquí presentes son anaerobias y no se verían influenciadas por los fluidos y nutrientes presentes en la saliva, por lo que la comunidad subgingival podría permanecer inalterada (29,46).

En un estudio de cohorte de ancianos institucionalizados con SS y mala higiene oral y xerostomía en un 19% de ellos, se demostró que tras un programa de higiene oral de 3 meses la prevalencia de *Candida albicans* se redujo significativamente, lo que demuestra la relación entre hábitos del paciente y prevalencia de *Candida* y la posibilidad de disminuir su concentración en boca con una buena higiene (44). Sin embargo, los pacientes con SS del estudio llevado a cabo por Leung *et al.* tenían una higiene oral muy buena con hasta un 90% de piezas sin placa visible supragingival, y a pesar de ello la prevalencia de la colonización era de un 50% de los casos frente a un 7% de los controles con niveles similares de higiene oral (47). Esto sugiere que otros factores etiológicos de la caries además de la remoción de la placa bacteriana podrían aumentar el riesgo de caries dental, como la cantidad y calidad de la saliva en pacientes con SS.

6.2.4. Lengua

La lengua contiene una alta diversidad de microorganismos organizados en íntima interacción con el tejido del hospedador (48). Sin embargo, en la comunidad presente en la lengua podría influir la disminución del flujo salivar y la higiene oral de los SS (41,49). La aparición de *Candida albicans* se encuentra íntimamente ligada a la caída del pH por la disminución del flujo salivar oral y la destrucción de las glándulas salivares. Los productos de higiene oral como pastas de dientes y enjuagues pueden compensar la caída del pH, cosa que no ocurre en estos pacientes con mala higiene oral. Serrano *et al.* asociaron el pH como factor de riesgo de aparición de *Candida albicans* en pacientes SS de manera longitudinal (49). Estos hallazgos sugieren un impacto en la integridad de los tejidos de la lengua por falta de saliva que podría promover la colonización de microorganismos patógenos oportunistas como *Candida albicans*.

Por otro lado, la comunidad bacteriana en la lengua también se puede ver perturbada en SS. La relación entre el proceso autoinmune de SS por las células autorreactivas T con el péptido Ro60 (derivado del autoantígeno SSA) pudo observarse en un ensayo *in vitro* donde se consiguió la activación con una proteína bacteriana de dominio factor de von Willebrand tipo A (vWFA), presente en diferentes bacterias orales e intestinales, y

producir una respuesta de los anticuerpos Anti-ro-60 (10). El vWFA está presente en microorganismos orales con *Capnocytophaga ochracea* y *Bacteroides intestinalis*, y si las concentraciones de estas especies están aumentadas en pacientes con SS, podría explicar la conexión microbioma-SS mediante el mecanismo *molecular mimicry* (14). Otro estudio demostró que el vWFA producido por *Capnocytophaga ochracea* era el activador más potente de la SSA (Ro) y que *in vitro* las células T reactivas se activaban en su presencia (29). A la luz de estos resultados se podría promover la asociación de los mecanismos microbianos *molecular mimicry* en el desarrollo de SS.

6.3. Relación microorganismos-huésped a través del mecanismo *molecular mimicry*

6.3.1. *Prevotella*

La especie *Prevotella* ha sido descrita en mayor concentración en la microbiota oral de pacientes con SS, en concreto en las localizaciones de diente saliva y mucosa (13,17,19,28,36,37). Es un género de bacterias anaerobias estrictas gramnegativa con forma de bacilo, y son consideradas como comensales por su prevalencia en el cuerpo humano sano (19). Poseen una serie de moléculas patógenas que actúan como autoantígenas y son reconocidas por las células T autorreactivas, que crean anticuerpos anti-patógeno al tomarlas como autoantígenos verdaderos (50). Estos anticuerpos reconocen proteínas patógenas como propias y se activan, aunque normalmente ante una proteína del huésped no deben reaccionar. Si reacciona contra una proteína propia, a ésta se le denominará autoantígeno y es el comienzo de la autoinmunidad (11). Al reaccionar contra una proteína patógena que reconoce como propia, podemos concluir que esta proteína patógena actúa como autantígeno. Esto es la base de la autoinmunidad por invasión de microorganismos (51).

Una proteína de la especie *Prevotella melaninogenica* se considera autoantígeno porque es capaz de activar las células autorreactivas T. Las células T producen interleuquinas 7 (IL-7) cuya función es promover la osteoclastogénesis regulando la expresión RANK-RANKL de osteoclastos, macrófagos y otras células (51). Se sugiere que en el caso del SS donde el sistema inmunitario se encuentra activado y reaccionario de forma crónica, esta proteína con capacidad autoantígena de *Prevotella* activaría las vías TLR2 y TLR4 por las cuales los macrófagos reconocerían el agente patógeno causante de la infección. Después de la aparición de los macrófagos, aparecen las citoquinas inflamatorias que activan la expresión de RANKL que a su vez activan los osteoclastos y mecanismos de supervivencia celular (50). Normalmente las células T no necesitan una proteína completa para reaccionar sino una secuencia de aminoácidos. A esta secuencia de aminoácidos capaz de ser reconocida por el sistema inmune se le denomina epítipo (51).

Diversos estudios describen en la especie *Prevotella melaninogenica* el epítipo GAKG-RGEKG perteneciente a una proteína de función desconocida y cuya estructura se asimila al colágeno humano. La proteína de la *P.*

Melanninogenica es reactiva para MHC II (moléculas presentes en células presentadoras de antígenos) a través del epítipo GAKG-RGEKG de manera constante, por lo que se puede considerar autoantígena (50). La función de este epítipo patógeno es mantener el sistema inmune activo de forma crónica y provocar la destrucción celular (50). El epítipo de la proteína humana del colágeno cumple la función de malla o red de estructura para las células, forma parte de la matriz extracelular.

La especie *Prevotella disiens* también ha sido caracterizada con *molecular mimicry*. En un estudio se hallaron péptidos de la bacteria *P. disiens* capaces de activar las células T autorreactivas, junto con 12 bacterias más del resto de mucosas. En este ensayo, células T de ratones transgénicos reconocían 3 regiones en la Ro60, una proteína presente en el huésped, con epítopos localizados en los aminoácidos 228-238, 246-256 y 371-381 (52). La proteína de la bacteria *P. disiens* y ésta proteína humana comparten estos epítopos según el estudio, por lo que la proteína de la *P. disiens* puede considerarse autoantígena (52).

6.3.2. *Fusobacterium*

Fusobacterium es un género de bacterias anaerobias gramnegativa dentro del filo Fusobacteria. Está presente en muchas enfermedades como en la enfermedad periodontal (34). En la cavidad oral, lo localizamos en saliva y mucosa (17,31,36). Para determinar si la exposición a estas bacterias puede activar el sistema inmune, debemos comprender el mecanismo de activación. Las células APC son las “*Antigen presenting Cells*” o células presentadoras de antígenos, donde encontramos el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I y MHC II) que son los encargados de decidir si una molécula es patógena o no (51). Al reconocer al antígeno patógeno o un autoantígeno, la activación ocurre de forma que la MHC I reconoce al péptido del antígeno y lo expone a las TCR (“*T Cell Receptor*” o receptores de células T) que activan la proliferación de células T (51).

Alam *et al.* revisaron las células HSG (células humanas de la glándula submandibular) para determinar si la exposición a bacterias puede inducir la activación de APCs. Se midieron los niveles de MHC I, MHC II y CD86 basales: apenas fueron detectables sin la estimulación previa del alfa-TNF (factor de necrosis tumoral). Sin embargo, se observó que ante la exposición a *Fusobacterium nucleatum* los niveles de MHC I y CD86 se regulaban y aumentaban, por lo que podría relacionarse con la capacidad de las bacterias de invadir las células del huésped, en este caso de las células HSG ya que esta bacteria es capaz de producir alfa-TNF intracelular (13).

6.3.3. *Neisseria*

Neisseria es un género de bacterias perteneciente a las proteobacterias, un gran grupo de bacterias beta gramnegativas (16) localizadas en la cavidad oral en diente y mucosa (13,37). La vitronectina es una proteína

multifuncional que encontramos en el citoesqueleto de células plasmáticas, en la matriz extracelular de numerosas localizaciones y en el suero (53,54). Promueve la adhesión celular, estabiliza el inhibidor activador de plasminógeno 1 e inhibe la formación del complejo de ataque de membrana que forma el poro (MAC) del sistema de complementos. Un estudio *in silico* relaciona ciertas especies del género *Neisseria* con la vitronectina, se sugiere que la bacteria tiene una proteína que comparte secuencia de aminoácidos con la proteína humana, pues se ha visto que se une en superficie a las células MHC I del suero y así produce la citoadhesión y la invasión al huésped (54). Por lo tanto, el epítipo autoantígeno patógeno actuará como la vitronectina pero de forma negativa: provocando la destrucción celular y el poro de membrana.

6.3.4. *Staphylococcus aureus*

Es un género de bacterias pertenecientes a la clase *Bacilli*. Son bacterias cocos anaerobias facultativas (23) encontradas en lengua y saliva (13,19,28). Existen numerosas bacterias sometidas a estudio por sospecha de *molecular mimicry*. La especie *S. aureus* es una de las candidatas a poseerlo (55). El trabajo de Doxey *et al.* sugiere que el mecanismo patógeno utilizado por dicha especie tiene actividad en las vacuolas primarias de las células hospedadoras, produciendo el escape de las vacuolas primarias y la invasión célula a célula (55). Sugirió que la proteína afectada es la fosfolipasa específica fosfatidil inositol. La fosfolipasa es una familia de enzimas intracelulares encargadas de la transducción de señales (55). El epítipo patógeno autoantígeno es la secuencia de proteína LMOF2365_0212 cuya función es la invasión célula a célula y la invasión de vacuolas primarias (55). En el SS, esto podría suceder en las HSG (células humanas de la glándula submandibular), causando daño tisular y disfunción glandular.

6.3.5. *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*

Las *Bifidobacterium* son un género de bacterias anaerobias grampositivas y las *Lactobacillus* son otro género grampositivo facultativo baciliformes (41). El género *Lactobacillus* lo encontramos preferentemente en diente, saliva y mucosa (13,19,28,37) y las *Bifidobacterium* en saliva y lengua (41).

Microorganismos probióticos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* parecen tener un papel en los mecanismos moleculares de las enfermedades autoinmunes. Son bacterias que encontramos en la cavidad oral, pero que desarrollan el mecanismo de *molecular mimicry* en otras enfermedades autoinmunes (56). En un estudio *in silico* se estableció la homología entre la secuencia de péptidos de la proteína tiroidea y tiroglobulina con proteínas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus lactobacilli*. Estas proteínas cumplen la función de generar hormonas tiroideas. En el tiroides ocurren numerosas enfermedades autoinmunes y esto es posible por la capacidad autoantigénica de las proteínas allí presente. Por esta homología, se sugiere que las secuencias de estas proteínas patógenas son posibles epítipos autoantígenos (56) de la enfermedad autoinmune tiroidea, y

por lo tanto podría ocurrir también en el SS oral al residir ciertas especies de estos géneros de bacterias en la cavidad oral.

6.3.6. *Bacteroides fragilis*

Bacteroides es un género de bacterias gramnegativa con forma de bacilo (22) hallado en lengua y saliva (19,31). La ubiquitina es una proteína reguladora de los tejidos de los organismos eucariotas, pues se localiza en toda célula eucariota. Una de sus funciones es dirigir el reciclaje de proteínas. La ubiquitina se asocia a proteínas y las marca para su destrucción (56). Un estudio ha relacionado la ubiquitina presente en las células humanas con la bacteria *Bacteroides fragilis*, capaz de codificar un homólogo de la ubiquitina (56) con un 63% de identidad: el epítipo BfUbb que actúa como autoantígeno patógeno. Este estudio concluye que se produce mimetismo molecular con la ubiquitina humana por medio de la proteína patógena BfUbb, que actúa como epítipo autoantígeno (56). Se concluye pues que, al estar en todas las células eucariotas, se encuentra en las células de las glándulas salivares y puede actuar como epítipo autoantígeno en ellas.

6.3.7. *Streptococcus mutans*

Streptococcus son un grupo de bacterias coco formado por bacterias grampositivo del filo *Firmicutes* (31) principalmente localizado en diente, saliva y lengua (37). *Streptococcus mutans*, está mayormente presente en la cavidad oral, posee un conjunto de proteínas denominadas Ag I/II que producen reacción cruzada en la superficie celular participando en la adherencia bacteriana a tejidos orales (57). Un estudio demostró que la proteína SR de *Streptococcus mutans*, la cual está relacionada con la familia Ag I/II, actúa como molécula mimética con la inmunoglobulina G (IgG) humana. La IgG humana participa en la respuesta inmune, que encontramos en sangre y suero por lo que tiene capacidad de trasladarse a cualquier parte del organismo. En un estudio con conejos con IgG humana inoculada, se analizaron las regiones de la proteína SR que expresaban reactividad cruzada con ELISA y reaccionaron con IgG de conejo anti-IgG humana. En concreto, los posibles epítopos a marcar en el autoantígeno de la proteína SR patógena son el péptido 1 rico en alanina; el péptido 3, ubicado en las tres regiones ricas en prolina; y el péptido 6, ubicado cerca de la región que atraviesa la pared celular fueron los más reactivos y antigénicos (57). IgG humana circula libremente a través de la sangre y el suero por todo el organismo, por lo que el mecanismo MM podría desarrollarse en la cavidad oral dado que es uno de los nichos preferentes de la especie *S. mutans*, y actuar como autoantígeno en este medio causando la activación crónica del sistema autoinmune (57).

6.3.8. *Haemophilus parainfluenzae*

La especie *Haemophilus parainfluenzae* pertenece al filo Proteobacterias, se trata de una bacteria gramnegativa con forma de cocobacilos presente en la cavidad oral, principalmente en la saliva (33). Un

estudio reveló que la concentración de *H. parainfluenzae* se encontraba disminuida en pSS con respecto a controles sanos. Como se comentó anteriormente, esta especie tiene la capacidad de modular la función de presentación de antígeno de las células A253, células epiteliales presentes en las glándulas submandibulares. Esto sucede gracias a la expresión de marcadores específicos de superficie celular tras el estímulo con *H. parainfluenzae*. Se detectó una expresión diferencial para la especie mientras que el resto de marcadores de activación de células presentadoras de antígenos permanecieron sin cambios (33). Las células A253 estimuladas por *Haemophilus* inhiben la proliferación de células T CD4 por lo que tiene una función inmunomoduladora del comensal. Al encontrarse disminuida en la saliva, no puede llevar a cabo esta modulación fisiológica y por lo tanto las células autorreactivas T CD4 proliferarán libremente en las células epiteliales de la glándula submandibular y el sistema autoinmune se mantendrá activado de forma crónica (33).

6.3.9. *Lautropia mirabili* y *Atopobium parvulum*

Las especies *Lautropia mirabili* y *Atopobium parvulum* se han encontrado en muestras de saliva de mujeres embarazadas de niños con lupus neonatal en la etapa fetal (46). Hay que destacar que lupus es una enfermedad que se desarrolla con Síndrome de Sjögren como enfermedad secundaria autoinmune (pSS). Un estudio relacionó el dominio de una secuencia de aminoácidos de la proteína vWFA de cada especie con la proteína Ro-60, característica en el SS. Estas secuencias parecen actuar como epítomos de la proteína, estos resultados demuestran el potencial de reacción cruzada de la Ro60 y los péptidos homólogos de las especies *L. mirabili* y *A. parvulum*. Estos resultados sugieren el rol de los antígenos bacterianos como inductores o potenciador de la respuesta patógena autoinmune en las células Anti-Ro+ de las pacientes en periodo gestante (46).

6.3.10. Virus de Epstein-Barr (VEB)

Es un virus de la familia herpesvirus que coloniza el ambiente oral con la saliva (21,42). Desde la aparición del virus de inmunodeficiencia humana se ha puesto el foco en los retrovirus como posibles agentes causales en enfermedades reumáticas autoinmunes (58,59). El primer virus implicado en el SS descrito fue el VEB (38). La etiopatogenia se ha propuesto mediante infección primaria de linfocitos B por el VEB resulta posteriormente en una infección latente con tres procesos: persistencia viral, expresión génica viral y capacidad de reactivación de replicación lítica. Dicha replicación puede ser un factor de riesgo añadido para la iniciación o perpetuación del daño del tejido glandular como para su malignización llevando a los pacientes a ser genéticamente susceptibles de desarrollar SS (58). Existen diferentes estudios caso/control que encuentran una asociación significativa entre anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y la presencia de anticuerpos encontrados en pacientes con SS (Anti-Ro/SSA, Anti-la/SSB) (10). Se demostró también la similitud entre el la

fosfoproteína nuclear del VEB activadora de la transcripción genética del gen viral, EBNA-1 y el autoantígeno Ro (SSA), presente en la enfermedad autoinmune de SS a través del mecanismo *molecular mimicry* (38,42,58,60).

Otro mecanismo dentro de *molecular mimicry* asociado al SS y VEB es la activación del receptor de hidrocarburos aryl (AhR) de las células hospedadoras que puede interactuar con la infección latente por VEB (42). La activación de AhR podría aumentar o disminuir la inflamación dependiendo de si se trata de una activación exógena (efectos perjudiciales) o endógena (esencial para el correcto funcionamiento celular). La saliva de pSS activa los genes diana de AhR, BZLF1 y CYP1A1. Este último es el primer gen transcrito durante la replicación del VEB. Su promotor fue activado por la saliva de los pacientes con SS en presencia de la expresión de AhR activado exógenamente en comparación con los niveles basales de controles sanos. Esto sugiere que un ligando AhR presente en la saliva de pSS puede estimular la activación de la transcripción génica del VEB. El mismo estudio estableció una correlación entre anti-La/SSB y AhR en la saliva de los pacientes con SS (42).

La secreción de factores patógenos por medio de exomas en VEB ha sido caracterizado como posible mecanismo utilizado por VEB durante su infección (60). Estos exosomas contienen factores patogénicos como proteínas de membrana que participan en su latencia y cronicidad (LMP1, LMP2A), proteínas no codificadoras de ARN o factores de inducción de hipoxia (HIF1a). Maślińska *et al.* demostraron que dichos exosomas transfieren VEB-miRNA específico a las células B situadas en las células epiteliales de las glándulas salivales en pacientes con Síndrome de Sjögren (60).

Tabla 2. Relación microorganismo/huésped a través del molecular mimicry. Relación de moléculas presentes en células hospedadoras y moléculas patógenas

Microorganismo	Molécula del huésped	Molécula patógena	Referencia
<i>Prevotella melaninogenica</i> y <i>P. disiens</i>	<ul style="list-style-type: none"> TLR2 y TLR4, RANKL y MHCII 	<ul style="list-style-type: none"> GAKG-RGEKG aminoácidos 228-238, 246-256 y 371-381 	(50,52)
<i>Fusobacterium spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Células HSG 	<ul style="list-style-type: none"> TNF intracelular 	(13)
<i>F. nucleatum</i> y <i>P. melaninogenica</i>	<ul style="list-style-type: none"> MHC I, MHC II y CD86 	<ul style="list-style-type: none"> Invasión celular 	(13)
<i>Neisseria spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Vitronectina 	<ul style="list-style-type: none"> Proteína similar patógena 	(11,54)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> Fosfolipasa específica Fosfatidil-inositol 	<ul style="list-style-type: none"> LMOF2365_0212 	(55)
<i>Bifidobacterium</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tiroidesa 	<ul style="list-style-type: none"> Tiroglobulina 	(56)
<i>Lactobacillus spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ADN-helicasa Tiroidesa Alfa-glicosidasa 	<ul style="list-style-type: none"> Invasión celular 	(56,61)
<i>Bacteroides fragilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Ubiquitina ADN primasa 	<ul style="list-style-type: none"> Proteína (bfUbb) 	(61,62)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> T CD4 	<ul style="list-style-type: none"> APC A253 	(33)

<i>L. mirabili</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína Ro-60 	<ul style="list-style-type: none"> • Secuencia aminoácidos de vWFA patógeno (46)
<i>A. parvulum</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína Ro-60 	<ul style="list-style-type: none"> • Secuencia aa de vWFA patógeno (46)
<i>Streptococcus mutans</i>	<ul style="list-style-type: none"> • IgG • permeasa • Receptor de hidrocarburo AhR y anti-La/SSB 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína SR // Ag I/II (57,61) • Invasión celular en CYP1A1 (42,58,60)
Virus de Epstein-Barr	<ul style="list-style-type: none"> • Autoantígeno Ro (SSA) • LMP1, LMP2A en células B 	<ul style="list-style-type: none"> • EBNA-1 • VEB-miRNA

En resumen, en el presente trabajo recopilamos los principales microorganismos orales que se ha descrito mecanismos de *molecular mimicry* en relación con enfermedades autoinmune (Tabla 2). Hay que destacar que en la actualidad no está descrita de manera clara la etiopatogenia del SS. Por ello, el estudio molecular podría ayudar a comprender qué ocurre a nivel celular en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. A nivel inmunitario, en el SS existe una respuesta anormal de linfocitos autorreactivos B y T contra autoantígenos epiteliales. En las glándulas exocrinas encontramos ribonucleoproteínas Ro/SSA y La/SSB contra las que reaccionan dichos linfocitos, causando una inflamación crónica y consecuente pérdida progresiva de la función fisiológica de la glándula (7). Mecanismos patógenos microbianos tales como *molecular mimicry* podrían participar de esta respuesta anormal como autoantígenos como en el caso de *S mutans*. También la ausencia de ciertos microorganismos en la comunidad oral contribuye pasivamente, como con la especie *Haemophilus parainfluenzae*, de ahí la importancia del estudio del microbioma específico de SS. Sin embargo, el conocimiento detallado del funcionamiento del mecanismo *molecular mimicry* está muy limitado debido a que los periodos de latencia de la aparición de las enfermedades autoinmunes son prolongados y a la existencia de factores genéticos, epigenéticos y ambientales que dificultan el estudio de la etiopatogenia dada la variedad de pacientes (11).

3. DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos realizado una revisión sistemática de literatura para abordar el concepto de *molecular mimicry* en el Síndrome de Sjögren (SS). Los microorganismos orales más abundantes en la cavidad oral se pueden encontrar en distintos nichos orales. El SS es una enfermedad autoinmune que afecta al funcionamiento de las glándulas salivares como uno de los principales órganos diana. Por ello, la perturbación del ecosistema oral en el inicio y desarrollo de la enfermedad autoinmune con afectación del flujo salivar pueda impactar en la microbiota. *Molecular mimicry* se ha descrito en numerosos estudios relacionado a bacterias y virus residentes en la cavidad oral. El virus de Epstein-Barr es el principal agente infeccioso con múltiples estrategias de *molecular mimicry* relacionadas con SS tales como EBNA-1 VEB-miRNA y moléculas de pacientes SS como proteínas de Anti-Ro60. Otro de los microorganismos destacados serían algunas especies del género *Neisseria*, dada la homología entre secuencias de aminoácidos patógenos y la vitronectina humana. Concluimos que la evidencia científica permite mostrar una asociación entre el SS y la disbiosis del

microbioma oral, aunque no sean concluyentes. Sin embargo, la falta de estudios longitudinales en pacientes, con cohortes más numerosas permitiría encontrar una asociación más clara con la enfermedad. Posteriormente, se podrían desarrollar estudios del mecanismo para elucidar si *molecular mimicry* tiene un papel en la etiología o bien en la progresión de SS.

El papel de los microorganismos en el desarrollo de enfermedades autoinmunes todavía no está claro. La disbiosis del microbioma oral ha sido descrita en SS en comparación con controles sanos. En algunos estudios se relaciona directamente la disminución del flujo salivar en SS con la comunidad de microorganismos presente en Síndrome de Sjögren (28). Sin embargo, otros artículos niegan esta relación directa con la enfermedad dado que en sus estudios muestran concentraciones y poblaciones similares en pacientes Sjögren y sanos (32). Un estudio reciente ha demostrado que pueden ser específicos para tejidos diana donde se encuentran mayores concentraciones de algunos microorganismos específicamente (19). No solo se tienen en cuenta la abundancia o riqueza de la microbiota en SS, sino que también la ausencia de ciertas bacterias es relevante para el desarrollo de la enfermedad como en el caso de la *H parainfluenza* (33). Aun así, no parece lo suficientemente específico como para establecer un microbioma característico, dada la diversidad de manifestaciones clínicas, tasas variables de secreción salivar y factores de riesgo influyentes en los pacientes con SS (28). Esto pone de relieve la necesidad de estudios longitudinales que relacione la interacción microbiota-huésped en el desarrollo del SS.

La disminución del flujo salivar o xerostomía de los pacientes con SS a consecuencia de la afectación del tejido glandular salivar conlleva un cambio en otros factores como la capacidad tampón, mineralización o aclaramiento microbiano. En el microbioma de pacientes con SS se encuentra aumentada la proporción de bacterias asociadas a la caries dental como *S. mutans* y *Veillonella* (29,31). Además, las bacterias *Veillonella*, *Actinomices* y *S. aureus* fueron más prevalentes en el microbioma oral de SS. Estos microorganismos son capaces de acidificar el medio a través de su metabolismo, sin la capacidad tamponadora de la saliva afectada en SS y podría explicar la presencia de estos microorganismos (29,31). Estos datos parecen esclarecer la aparición de la sintomatología oral del SS, pero la relación establecida entre estos microorganismos no es clara, aun pudiendo ser clave en la etiopatogenia del SS.

Dependiendo de la localización geográfica oral se pueden hallar diferentes concentraciones de varios microorganismos. Aquí se plantea la existencia de codependencias, ambientes, y funciones. Por ejemplo en saliva se encontraron bacterias acidificadoras como la especie *Lactobacillus salivarius* (63) que podrían contribuir a la aparición de *Streptococcus mutans* en diente y a la formación de la caries cervical, por lo que la existencia de interdependencias puede afectar a la sintomatología del huésped con SS. Conocer esta relación

entre microorganismos esclarecería la aparición y desarrollo de enfermedades autoinmunes y su sintomatología. Otro dato importante en esta relación interespecie y entre microorganismos es el hecho de que la comunidad subgingival, que no comparte medio con el resto de los microorganismos de localizaciones diferentes, se encuentra prácticamente invariable con respecto a controles sanos, por lo que estas relaciones de codependencia no afectarían a los microorganismos localizados en la encía subgingival.

El hongo *Candida albicans* también se ha encontrado con mayor abundancia en la cavidad oral de pacientes con SS. *C. albicans* está descrito como un microorganismo patógeno oportunista capaz de colonizar las superficies orales en pacientes con compromiso inmunitario (23). En SS, la afectación de las glándulas salivares junto a la del sistema inmunitario podría facilitar la colonización de este hongo en la cavidad oral. La higiene oral es un factor importante en la prevención de la colonización del hongo (44,49). Además, la disminución del flujo salivar unido a la falta de higiene se ha asociado a la prevalencia de *C. albicans* en SS (47). Con el fin de establecer una relación más clara entre la prevalencia de *Candida*, la higiene oral y su mecanismo de colonización en SS serían necesarias investigaciones longitudinales con un mayor tamaño de muestra.

A la hora de encontrar microorganismos con el mecanismo de invasión *molecular mimicry*, es complicado hallar estudios que se realicen con proteínas humanas en animales o directamente con muestras extraídas humanas. La mayoría de los estudios de la literatura se llevan a cabo *in silico* o con la base de datos de péptidos MiPepBase, a través de la cual se pueden secuenciar proteínas y comparar el microbioma oral humano con el patógeno para corroborar la homología (9,57,64) El único ensayo clínico recogido en la literatura que relacionó directamente el microbioma con el SS a través del *molecular mimicry* fue realizado *in vitro* por Agmon *et al.* (10). Este estudio sugiere que mediante la acción de microorganismos se puede desencadenar el inicio de la autoinmunidad en el Sjögren, por lo que podríamos decir que encontraron una relación directa entre microorganismos, etiopatogenia de SS y *molecular mimicry*. Sin embargo, no ha habido otras investigaciones que reproduzcan los resultados obtenidos. Por ello, estos datos representan la necesidad de estudios longitudinales que homogenicen los criterios de selección de la población en cuestión y las técnicas de estudio utilizadas para poder esclarecer el tema en concreto.

Molecular mimicry en el virus de Epstein-Barr es uno de los mayormente descritos en la literatura. VEB tiene una prevalencia mayor en pacientes SS que en controles sanos, y en concreto la reactivación del VEB se observa más frecuentemente en pSS con xeroftalmia. Estos hallazgos sugieren el VEB como un factor de riesgo para la disfunción de las glándulas orales y el desarrollo de síntomas como la xeroftalmía en pacientes SS (60). Se podría relacionar el VEB como factor de riesgo en la patogénesis y desarrollo de sintomatología de la enfermedad. En diferentes enfermedades autoinmunes se ha encontrado el vínculo con la infección por VEB,

pero debe estudiarse en profundidad si realmente los pSS VEB + desarrollan más sintomatología ante la infección que los pSS VEB -, es decir si existe una subpoblación diferenciada dentro de la enfermedad que además de mayor sequedad oral, presenten mayor riesgo de padecer enfermedades linfoproliferativas (60). Conociendo el rol del VEB en la patogénesis del SS, se invita a buscar terapias que puedan inhibir la acción del virus y por ende parte del desarrollo de enfermedades autoinmunes como el SS. Existen antirretrovirales que pueden inhibir la acción, pero no eliminar el virus. Las vacunas contra el VEB siguen en fase de ensayo clínico y podrían ser clave (60). Es por esto por lo que el estudio de ciertos microorganismos en relación con la etiología del SS podría resultar interesante no sólo desde el punto de vista de la investigación y para esclarecer dicha etiopatogenia, sino también de cara a la terapéutica y prevención.

Este mecanismo también se ha descrito entre los microorganismos de otras enfermedades autoinmunes. En el caso de la artritis reumatoide, existen una mayor concentración de bacterias de la especie *Porphyromonas gingivalis* por lo que se ve afectado en muchas ocasiones el estado periodontal de los pacientes que la padecen (65). Como se comentó anteriormente, dos géneros hallados en mayor concentración en el microbioma oral de SS, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, se describen en la literatura con el mecanismo *molecular mimicry* para la enfermedad autoinmune del tiroides. Al localizarse también en los nichos orales, podrían coexistir en diferentes partes del cuerpo e influir de igual forma en la patogenia del SS. Esto sugiere que la presencia o ausencia de determinados microorganismos podría tener relación en la etiopatogenia de este grupo de enfermedades de forma muy diversa dependiendo del microbioma específico de cada enfermedad. Esta es la relevancia por la que futuros estudios deberían ser realizados con el fin de estudiar en profundidad este mecanismo enfocado a las enfermedades autoinmunes.

Concluimos pues en este trabajo la existencia de una relación entre el microbioma oral y el SS, así como en el desarrollo de su sintomatología específica. El rol de los microorganismos y los mecanismos empleados para la invasión celular y desarrollo de enfermedad es primordial a la hora de comprender la etiopatogenia del SS. Sin embargo, no existen ensayos clínicos suficientes como para demostrar la clara relación tripartita entre SS, el microbioma oral y el mecanismo *molecular mimicry*, por lo que futuros estudios en el campo de la microbiología serían muy interesantes para poder avanzar en este campo poco estudiado en la literatura y poder esclarecer la relación existente.

4. CONCLUSIONES

- Existe evidencia de una asociación del microbioma oral en la patología autoinmune Síndrome de Sjögren que difiere de los individuos sanos. Se han descrito distintos mecanismos de *molecular mimicry* en que podrían en la patogénesis de la enfermedad, aunque no hay evidencia en la etiología del SS.
- La disbiosis oral puede iniciar la desregulación a través de una invasión bacteriana en las células de las glándulas salivares causando daño tisular e inflamación crónica, causando sialopatía en los pSS.
- Una tasa de flujo salivar reducida no es la causa de la disbiosis por si sola, sino que influye en relación con factores de riesgo asociados al huésped.
- Los microorganismos que tienen más abundancia en los diferentes nichos orales en SS especies grampositivas sugiriendo una mayor supervivencia de bacterias con pared celular en éste ambiente oral árido.
- Existe una relación de codependencia en ciertas especies según sus productos finales metabólicos. Es el caso de los géneros *Veillonella*, *Streptococcus*, *Actinomices* o *Lactobacillus*, aunque la relación que se establece entre ellas no está esclarecida.
- Los mecanismos asociados a la reactividad cruzada vía *molecular mimicry* son complejos y están integrados en los factores ambientales y epigenéticos del huésped.
- No todos los microorganismos presentes en la cavidad oral más prevalentes en SS tienen descrito *molecular mimicry* pero si varios de ellos. En concreto, el VEB, especies de los géneros *Neisseria* y *Prevotella*, y las especies *F. nucleatum*, *P. melaninogenica*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus lactobacilli* y *Staphylococcus aureus*.
- El estudio del microbioma en enfermedades autoinmunes, como en el Síndrome de Sjögren es necesario para averiguar el rol de bacterias comensales específicas en estas enfermedades las cuales no se habían relacionado directamente con las mismas.
- Se han encontrado anticuerpos en enfermedades autoinmunes que demuestran la reacción cruzada con las células del huésped. Estos anticuerpos parecen ser contra bacterias que circulan por el huésped produciendo daño tisular. El microbioma es diferente en cada individuo, y esta especificidad puede explicar la variedad de anticuerpos en diferentes enfermedades.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N, Gómez Río M. PET/TC en enfermedades autoinmunes sistémicas. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(6):e31.
2. Janket SJ, Kanasi E, Baird AE. Oral Infections and Autoimmune Diseases [Internet]. 2nd ed. *Infection and Autoimmunity*. Elsevier B.V.; 2015. 959–980 p.
3. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):423–6.
4. Bowman SJ. Primary Sjögren’s syndrome. *Lupus*. 2018;27(1_suppl):32–5.
5. Palmezano-Díaz JM, Figueroa-Pineda CL, Rodríguez-Amaya RM, Plazas-Rey LK. Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. *Med Interna Mex [Internet]*. 2018;34(4):522–35.
6. Jefe Iñigo Rúa-figueroa Fernández Larrinoa Editores Jaime Calvo Alén María José Cuadrado Lozano María Mercedes Freire González Víctor M Martínez-taboada Santiago Muñoz Fernández Eduardo Úcar Angulo E DE. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA MANUAL SER Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas 1ª EDICIÓN [Internet]. Vol. 1, Elsevier. 2014. 5–1 p.
7. Fernández M, Luis J, Sánchez-piedra C, Martínez V, Olivé A, Rosas J, et al. Sjögren primario de la Sociedad Española de Reumatología : objetivos y metodología. 2016;12(4):184–9.
8. Brito-zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2016;2(July):1–20.
9. Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, et al. Oral lesions in patients with primary Sjögren’s syndrome. A case-control cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2020;25(1):e137–43.
10. Agmon-Levin N, Dagan A, Peri Y, Anaya J-M, Selmi C, Tincani A, et al. The interaction between anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies and anti-infectious antibodies in a wide spectrum of autoimmune diseases: another angle of the autoimmune mosaic. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):929–35.
11. Juan-Manuel Anaya, Yehuda Shoenfeld, Adriana Rojas-villarraga, Roger A. Levy RC. Autoimmunity: From Bench to Bedside. *Cancer and Autoimmunity*. 2000.
12. Vivino FB. PT US CR. *Clin Immunol [Internet]*. 2017
13. Alam J, Lee A, Lee J, Kwon D II, Park HK, Park JH, et al. Dysbiotic oral microbiota and infected salivary glands in Sjögren’s syndrome. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(3):1–18.
14. Meulen TA Van Der, Harmsen HJM, Bootsma H, Spijkervet FKL, Kroese FGM, Vissink A. The microbiome – systemic diseases connection. 2016;(February):719–34.
15. Nikitakis NG, Papaioannou W, Sakkas LI, Kousvelari E. The autoimmunity–oral microbiome connection. *Oral Dis*. 2017;23(7):828–39.

16. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 2010;6(1).
17. Rusthen S, Kristoffersen AK, Young A, Galtung HK, Petrovski B, Palm, et al. Dysbiotic salivary microbiota in dry mouth and primary Sjögren's syndrome patients. *PLoS One*. 2019;14(6):1–15.
18. Pride DT, Salzman J, Haynes M, Rohwer F, Davis-Long C, White RA, et al. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J*. 2012;6(5):915–26.
19. De Paiva CS, Jones DB, Stern ME, Bian F, Moore QL, Corbiere S, et al. Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome. *Sci Rep [Internet]*. 2016;6(December 2015):1–11.
20. Yamazaki M, Kitamura R. Elevated immunoglobulin G antibodies to the proline-rich amino-terminal region of Epstein – Barr virus nuclear antigen- 2 in sera from patients with systemic connective tissue diseases and from a subgroup of Sjögren ' s syndrome patients with pulmonary in.
21. Talal N, Flescher E, Dang H. Are endogenous retroviruses involved in human autoimmune disease? *J Autoimmun*. 1992;5(SUPPL. A):61–6.
22. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):74–85.
23. MacFarlane TW, Mason DK. Changes in the oral flora in Sjogren's syndrome. *J Clin Pathol*. 1974;27(5):416–9.
24. Oldstone MBA. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: Evolution of the concept. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;296:1–17.
25. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun [Internet]*. 2018;95(September):100–23.
26. Society TA, Press C. *Molecular Mimicry : Antigen Sharing by Parasite and Host and Its Consequences* Author (s): Raymond T . Damian Source : *The American Naturalist* , May - Jun . , 1964 , Vol . 98 , No . 900 (May - Jun . , 1964) , Published by : The University of Chicago Press. 1964;98(900):129–49.
27. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):102–11.
28. van der Meulen TA, Harmsen HJM, Bootsma H, Liefers SC, Vila AV, Zhernakova A, et al. Dysbiosis of the buccal mucosa microbiome in primary Sjögren's syndrome patients. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(12):2225–34.
29. Singh M, Teles F, Uzel NG, Papas A. Characterizing Microbiota from Sjögren's Syndrome Patients. *JDR Clin Transl Res*. 2020;XX(X):1–9.
30. Li M, Zou Y, Jiang Q, Jiang L, Yu Q, Ding X, et al. A preliminary study of the oral microbiota in Chinese patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol [Internet]*. 2016;70:143–8.

31. Siddiqui H, Chen T, Aliko A, Mydel PM, Jonsson R, Olsen I. Microbiological and bioinformatics analysis of primary Sjögren's syndrome patients with normal salivation. *J Oral Microbiol.* 2016;8(1).
32. Sembler-Møller ML, Belstrøm D, Loch H, Enevold C, Pedersen AML. Next-generation sequencing of whole saliva from patients with primary Sjögren's syndrome and non-Sjögren's sicca reveals comparable salivary microbiota. *J Oral Microbiol [Internet].* 2019;11(1).
33. Tseng Y chao, Yang H yi, Lin W ting, Chang C bin, Chien H chuan, Wang H pin, et al. Salivary dysbiosis in Sjögren's syndrome and a commensal-mediated immunomodulatory effect of salivary gland epithelial cells. *npj Biofilms Microbiomes [Internet].* 2021;7(1).
34. Lugonja B, Yeo L, Milward MR, Smith D, Dietrich T, Chapple ILC, et al. Periodontitis prevalence and serum antibody reactivity to periodontal bacteria in primary Sjögren's syndrome: A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2016;43(1):26–33.
35. Çelenligil H, Eratalay K, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal Status and Serum Antibody Responses to Oral Microorganisms in Sjögren's Syndrome. *J Periodontol.* 1998;69(5):571–7.
36. Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren's syndrome patients. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):92–91.
37. Proctor DM, Fukuyama JA, Loomer PM, Armitage GC, Lee SA, Davis NM, et al. human oral cavity shaped by salivary flow. *Nat Commun [Internet].* (2018).
38. Suárez LJ, Garzón H, Arboleda S, Rodríguez A. Oral Dysbiosis and Autoimmunity: From Local Periodontal Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review. *Front Immunol.* 2020;11(December).
39. Hasni SA, Ippolito A, Illei GG. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Dis.* 2011;17(7):621–7.
40. Li M, Zou Y, Jiang Q, Jiang L, Yu Q, Ding X. Archives of Oral Biology A preliminary study of the oral microbiota in Chinese patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol [Internet].* 2016;70:143–8.
41. Sharma D, Sandhya P, Vellarikkal SK, Surin AK, Jayarajan R, Verma A, et al. Saliva microbiome in primary Sjögren's syndrome reveals distinct set of disease-associated microbes. *Oral Dis.* 2020;26(2):295–301.
42. Inoue H, Mishima K, Yamamoto-Yoshida S, Ushikoshi-Nakayama R, Nakagawa Y, Yamamoto K, et al. Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Induction of EBV Reactivation as a Risk Factor for Sjögren's Syndrome. *J Immunol.* 2012;188(9):4654–62.
43. Baker OJ, Edgerton M, Kramer JM, Ruhl S. Saliva-microbe interactions and salivary gland dysfunction. *Adv Dent Res.* 2014;26(1):7–14.
44. Leung KCM, McMillan AS, Cheung BPK, Leung WK. Sjögren's syndrome sufferers have increased oral yeast levels despite regular dental care. *Oral Dis.* 2008;14(2):163–73.
45. Mark Welch JL, Ramírez-Puebla ST, Borisy GG. Oral Microbiome Geography: Micron-Scale Habitat and Niche. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):160–8.

46. Clancy RM, Marion MC, Ainsworth HC, Blaser MJ, Chang M, Howard TD, et al. Salivary dysbiosis and the clinical spectrum in anti-Ro positive mothers of children with neonatal lupus. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;107(October 2019):102354.
47. Leung KCM, Leung WK, McMillan AS. Supra-gingival microbiota in Sjögren's syndrome. *Clin Oral Investig*. 2007;11(4):415–23.
48. Wilbert SA, Welch JLM, Borisy GG, Wilbert SA, Welch JLM, Borisy GG. Spatial Ecology of the Human Tongue Dorsum Article Spatial Ecology of the Human Tongue Dorsum Microbiome. *CellReports* [Internet]. 2020;30(12):4003-4015.e3.
49. Serrano J, López-Pintor RM, Ramírez L, Fernández-Castro M, Sanz M, Melchor S, et al. Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2020;25(5):e700–5.
50. Obando-Pereda GA. GAKG-RGEKG an epitope that provokes immune cross-reactivity between *Prevotella* sp. and human collagen: Evidence of molecular mimicry in chronic periodontitis. *Autoimmune Dis*. 2016;2016:3–8.
51. Obando-pereda G. We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 % Mimicry in Oral Immunity.
52. Szymula Agnieszka, Eunsung Mouradian MM. T Cell Epitope Mimicry between Sjögren's Syndrome Antig. *Bone*. 2008;23(1):1–7.
53. Burgos-Panadero R, Noguera I, Cañete A, Navarro S, Noguera R. Vitronectin as a molecular player of the tumor microenvironment in neuroblastoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–10.
54. Wiesner C, Vliet V Van, Butt E, Pavensta H, Sto M, Linder S, et al. Lasp-1 Regulates Podosome Function. *PLoS One*. 2012;7(4):1–10.
55. Doxey AC, McConkey BJ. Prediction of molecular mimicry candidates in human pathogenic bacteria. *Virulence*. 2013;4(6).
56. Kiseleva EP, Mikhailopulo KI, Sviridov O V., Novik GI, Knirel YA, Dey ES. The role of components of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Benef Microbes*. 2011;2(2):139–54.
57. Gangloff S, M'Zoughi R, Lett E, Scholler M, Baer J, Pini A, et al. Epitope mapping of *Streptococcus mutans* SR protein and human IgG cross-reactive determinants, by using recombinant proteins and synthetic peptides. 1992 May;148(10):3249–55.
58. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):480–7.
59. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):1–18.

60. Maślińska M. The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(5):475–83.
61. Westall FC. Molecular mimicry revisited: Gut bacteria and multiple sclerosis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):2099–104.
62. Stewart L, D. M. Edgar J, Blakely G, Patrick S. Antigenic mimicry of ubiquitin by the gut bacterium *Bacteroides fragilis*: a potential link with autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2018;194(2):153–65.
63. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. 2021;(X).
64. Garg A, Kumari B, Kumar R, Kumar M. miPepBase: A database of experimentally verified peptides involved in molecular mimicry. *Front Microbiol.* 2017;8(OCT):1–9.
65. Scofield RH. Rheumatic diseases and the microbiome. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(5):489–92.