

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DA DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL NA PATOGÉNESE DA DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por

Guillaume Thomas Rivières

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Julho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DA DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL NA PATOGÉNESE DA DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por

Guillaume Thomas Rivières

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Lucinda Janete da Silva Bessa

Julho de 2025

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora de tese, Prof.^a Doutora Lucinda Janete da Silva Bessa, pela sua ajuda preciosa e pelos conselhos sempre construtivos ao longo de todo este projeto, bem como pela sua disponibilidade, prontidão e paciência.

Agradeço à Egas Moniz pela formação de qualidade ao longo destes últimos cinco anos e pelas oportunidades que nos foram oferecidas.

Agradeço à minha família, aos meus pais e à minha irmã por sempre confiarem em mim, por me incentivarem neste caminho e por me permitirem seguir a profissão que desejo exercer.

Agradeço à minha namorada Lise por ter estado presente ao meu lado ao longo de toda esta aventura, dando-me sempre o seu apoio.

Agradeço ao meu parceiro Edouard por me ter apoiado durante todo este tempo e por toda a ajuda que me deu ao longo destes últimos cinco anos.

Agradeço ao Robin, Thibault, Thibault, Alban, Rémi, Emma, Marine, Inès, Manu, Jad, Manon, Engué e a todos os meus amigos por estarem presentes quando mais precisei e por todos os momentos que passámos juntos.

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela destruição dos tecidos de suporte dos dentes, resultante de uma interação complexa entre bactérias patogênicas orais e a resposta imunitária do hospedeiro. As mitocôndrias são organelos essenciais para a produção de energia celular e para a regulação de processos fundamentais como a apoptose, desempenhando um papel central na inflamação oral, assim como na modulação do stress oxidativo e das respostas imunitárias. Na periodontite, uma resposta inflamatória excessiva provoca uma grande produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que exacerba as lesões tecidulares.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando palavras-chave como "disfunção mitocondrial", "doença periodontal", "stress oxidativo" e "resposta inflamatória", privilegiando principalmente artigos publicados após 2015.

Nesta revisão narrativa foram explorados os mecanismos da disfunção mitocondrial nas doenças periodontais, destacando o papel chave do stress oxidativo e a interação bidirecional entre mitocôndrias e inflamação oral. Foram também abordadas as anomalias estruturais e funcionais das mitocôndrias frequentemente observadas nestas patologias e as suas repercussões sistêmicas, demonstrando a sua importância como alvos terapêuticos potenciais para controlar a inflamação e favorecer a regeneração tecidular.

Como conclusão, a evidência atual mostra que a disfunção mitocondrial desempenha um papel central na progressão da periodontite ao favorecer o stress oxidativo e a inflamação. A utilização das mitocôndrias como alvo terapêutico configura-se como uma estratégia terapêutica promissora para limitar os danos inflamatórios e restaurar o equilíbrio celular nas doenças periodontais. Contudo, a literatura ainda é limitada nessa área, o que reforça a importância de dar continuidade à investigação, visando o desenvolvimento de abordagens viáveis e seguras.

Palavras-chave: Disfunção Mitocondrial, Doença Periodontal, Stress Oxidativo e Resposta Inflamatória.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by the destruction of the supporting tissues of the teeth, resulting from a complex interaction between oral pathogenic bacteria and the host's immune response. Mitochondria are organelles essential for the production of cellular energy and for the regulation of fundamental processes such as apoptosis, playing a central role in oral inflammation, as well as in the modulation of oxidative stress and immune responses. In periodontitis, an excessive inflammatory response causes a large production of reactive oxygen species (ROS), which exacerbates tissue damage.

A bibliographic search was carried out via PubMed, Scopus and Web of Science, using keywords such as "mitochondrial dysfunction", "periodontal disease", "oxidative stress" and "inflammatory response", giving preference primarily to articles published after 2015.

This narrative review aimed to explore the mechanisms of mitochondrial dysfunction in periodontal diseases, highlighting the key role of oxidative stress and the bidirectional interaction between mitochondria and oral inflammation. It also approached the structural and functional abnormalities of mitochondria frequently observed in these pathologies and their systemic repercussions, demonstrating their importance as potential therapeutic targets to control inflammation and promote tissue regeneration.

In conclusion, current evidence indicates that mitochondrial dysfunction plays a central role in the progression of periodontitis by promoting oxidative stress and inflammation. Targeting mitochondria as a therapeutic strategy appears to be a promising approach to limit inflammatory damage and restore cellular homeostasis in periodontal diseases. However, the literature in this field remains limited, highlighting the need for continued research aimed at developing viable and safe therapeutic approaches.

Keywords: Mitochondrial Dysfunction, Periodontal Disease, Oxidative Stress and Inflammatory Response.

RESUMÉ

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la destruction des tissus de soutien des dents, résultant d'une interaction complexe entre les bactéries pathogènes orales et la réponse immunitaire de l'hôte. Les mitochondries sont des organites essentiels à la production d'énergie cellulaire et à la régulation de processus fondamentaux comme l'apoptose. Elles jouent un rôle central dans l'inflammation orale, ainsi que dans la modulation du stress oxydatif et des réponses immunitaires. Dans la parodontite, une réponse inflammatoire excessive entraîne une production importante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui aggrave les lésions tissulaires.

Une recherche bibliographique a été réalisée dans les bases de données PubMed, Scopus et Web of Science, en utilisant des mots-clés tels que "dysfonction mitochondriale", "maladie parodontale", "stress oxydatif" et "réponse inflammatoire", en privilégiant principalement les articles publiés après 2015.

Cette revue narrative explore les mécanismes de la dysfonction mitochondriale dans les maladies parodontales, en soulignant le rôle clé du stress oxydatif et l'interaction bidirectionnelle entre les mitochondries et l'inflammation orale. Les anomalies structurelles et fonctionnelles des mitochondries fréquemment observées dans ces pathologies ont également été abordées, ainsi que leurs répercussions systémiques, mettant en évidence leur importance en tant que cibles thérapeutiques potentielles pour contrôler l'inflammation et favoriser la régénération tissulaire.

En conclusion, les données actuelles montrent que la dysfonction mitochondriale joue un rôle central dans la progression de la parodontite, en favorisant le stress oxydatif et l'inflammation. Cibler les mitochondries à des fins thérapeutiques apparaît comme une stratégie prometteuse pour limiter les dommages inflammatoires et restaurer l'équilibre cellulaire dans les maladies parodontales. Cependant, la littérature reste encore limitée dans ce domaine, ce qui souligne l'importance de poursuivre les recherches en vue du développement d'approches viables et sûres.

Mots-clés: Dysfonction Mitochondriale, Maladie Parodontale, Stress Oxydatif et Réponse Inflammatoire.

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. As mitocôndrias e as suas funções.....	15
1.1.1. Visão geral da estrutura	15
1.1.2. Regulação mitocondrial	16
1.1.2.1. Fissão e Fusão.....	16
1.1.2.2. Autofagia e Mitofagia	17
1.1.2.3. Biogénese mitocondrial	20
1.1.3. Funções das mitocôndrias	22
1.1.3.1. Produção de energia	22
1.1.3.2. Sinalização cálcica	22
1.1.3.3. Morte celular.....	23
1.2. Visão geral básica das doenças periodontais.....	23
1.2.1. Definição (gingivite, periodontite).	23
1.2.1.1. Gingivite.....	23
1.2.1.2. Periodontite	24
1.2.2. Patogénese das doenças periodontais.....	25
2. DESENVOLVIMENTO.....	27
2.1. Interações entre doenças periodontais e mitocôndrias	27
2.1.1. Disfunção mitocondrial na resposta imunitária e inflamação.....	27
2.1.1.1. Papel das mitocôndrias na regulação das respostas imunitárias e inflamatórias	27
2.1.1.2. Disfunção mitocondrial e vias de sinalização inflamatórias	28
2.1.1.2.1. Via dos PRR	28
2.1.1.2.2. Via cGAS-STING	30
2.1.1.3. Mecanismos pelos quais a disfunção mitocondrial contribui para a inflamação crónica.....	31
2.1.2. Stress oxidativo e dano nos tecidos periodontais	31
2.1.2.1. Como a disfunção mitocondrial leva ao aumento da produção de ROS.....	31

2.1.2.2. Impacto do stress oxidativo na integridade dos tecidos periodontais	32
2.1.2.3. Os antioxidantes	33
2.1.2.3.1. O papel dos antioxidantes	33
2.1.2.3.2. Os diferentes antioxidantes mitocondriais	34
2.1.3. Interação entre ppatogénios periodontais e mitocôndrias	35
2.1.3.1. Mecanismos pelos quais <i>P. gingivalis</i> e outros patogénios orais modulam a função mitocondrial	35
2.1.3.1.1. Indução das alterações no metabolismo energético mitocondrial	35
2.1.3.1.2. Perturbação do controlo de qualidade mitocondrial.....	36
2.1.3.1.3. Indução da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) mitocondriais.....	37
2.1.3.1.4. Indução do efluxo de ADN mitocondrial	38
2.1.3.1.5. Modulação da apoptose mediada pelas mitocôndrias	38
2.2. Danos ao ADN mitocondrial, biomarcadores e complicações sistémicas da periodontite	39
2.2.1. Danos ao ADN mitocondrial e biomarcadores da periodontite	39
2.2.1.1. Mutações e deleções no ADN mitocondrial na periodontite	39
2.2.1.2. Impacto das mutações na mitocôndria e a doença periodontal....	40
2.2.1.3. Biomarcadores da gravidade da doença periodontal.....	41
2.2.1.3.1. O ADN mitocondrial danificado como biomarcador da gravidade da periodontite	41
2.2.1.3.2. Outros alvos dos marcadores mitocondriais das doenças periodontais	42
2.2.2. Papel da disfunção mitocondrial nas complicações sistémicas da periodontite	43
2.2.2.1. Disfunção mitocondrial na ligação entre periodontite e doenças sistémicas	43
2.2.2.1.1. Periodontite e doenças cardiovasculares	43
2.2.2.1.2. Periodontite e diabetes mellitus	44
2.2.2.1.3. Periodontite e doenças neurodegenerativas	44

2.2.2.2.	Compreensão mecanicista de como a infecção periodontal e a inflamação afetam a função mitocondrial em tecidos distantes	45
2.3.	Intervenções terapêuticas e perspectivas futuras focadas na disfunção mitocondrial na doença periodontal	46
2.3.1.	Terapias com antioxidantes	46
2.3.1.1.	Os diferentes antioxidantes usados	46
2.3.1.2.	Desafios e perspectivas	48
2.3.2.	Outras estratégias terapêuticas e perspectivas futuras direcionadas às mitocôndrias.....	49
2.3.2.1.	Indução da mitofagia.....	49
2.3.2.2.	Modulação da dinâmica mitocondrial	49
2.3.2.3.	Modulação da biogênese mitocondrial	50
2.3.2.4.	Inibição de TRPA1	50
2.3.2.5.	Utilização de nanomateriais.....	50
2.3.2.6.	Terapia fotodinâmica	51
2.3.2.7.	Limitações e áreas emergentes de investigação	51
3.	CONCLUSÃO.....	53
4.	BIBLIOGRAFIA	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração das estruturas mitocondriais. ADN (ácido desoxirribonucleico) (Adaptado de Piotin et al., 2024).....	15
Figura 2. Mecanismos de fusão e fissão mitocondrial. (Adaptado de Xing et al., 2022)	16
Figura 3. O processo de mitofagia em condições de stress. (Adaptado de Palikaras et al., 2017).....	18
Figura 4. Modelos propostos para diferentes vias de mitofagia em mamíferos. (Adaptado de Li et al., 2021).....	20
Figura 5. Resumo esquemático da biogénese mitocondrial (Adaptado de Popov & Simionescu, 2020)	21
Figura 6. As mitocôndrias no centro das vias RLR, NLR e TLR. (Adaptado de Andrieux et al., 2021)	30
Figura 7. P. gingivalis induz um desequilíbrio no controlo da qualidade mitocondrial em HGFs e macrófagos (Adaptado de Luo et al., 2024).	37

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico
ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial
ADNn: ácido desoxirribonucleico nuclear
ASC: *apoptosis-associated speck-like protein*
ATP: adenosina trifosfato
BNIP3: *Bcl2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3*
CMA: autofagia mediada por chaperonas
CL: cardiolipina
CoQ10: coenzima Q10
cGAMP: *cyclic GMP-AMP*
cGAS: *cyclic GMP-AMP synthase*
DAMPs: padrões moleculares associados a danos
DRP1: proteína relacionada à dinamina 1
ECs: células epiteliais comuns
ERR α : recetor relacionado com o estrogénio- α
FADH2: dinucleótido de flavina e adenina
FIS1: proteína de fissão mitocondrial 1
FUNDC1: *FUN14 domain-containing 1*
GECs: células epiteliais gengivais
HGF: fibroblastos gengivais humanos
HT: hidroxitirosol
IFN: interferões
IL: interleucina
IMM: membrana mitocondrial interna
IRF: fator regulador de interferão
LIR: região de interação com LC3
LC3: proteína da cadeia leve 1 associada a microtúbulos 3
LPS: lipopolissacarídeos
MAVS: proteína de sinalização antiviral mitocondrial
MCU: transportador unipolar de cálcio mitocondrial
MFN: mitofusina
MFF: fator de fissão mitocondrial

MitoQ: mesilato de mitoquinona
mPTP: poro de transição de permeabilidade mitocondrial
MSCs: células estaminais mesenquimatosas
mtROS: espécies reativas de oxigénio mitocondriais
NAC: N-acetilcisteína
NADH: dinucleótido de nicotinamida e adenina
NDP52: *Nuclear Dot Protein 52*
NIX: *DRP1 dynamin related protein 1*
NLR: *NOD-like receptors*
NRF: fatores respiratórios nucleares
OMM: membrana mitocondrial externa
OPA1: atrofia ótica 1
OPTN: *Optineurin*
PAMP: padrões moleculares característicos dos patogénicos
Parkin: proteína codificada pelo gene *PARK2*
PDLCs: fibroblastos do ligamento periodontal
PINK1: quinase putativa induzida por PTEN 1
PMM: potencial da membrana mitocondrial
PPAR: recetores ativados pelos proliferadores de peroxissomas
PRR: recetores de reconhecimento de padrões
PTD: terapia fotodinâmica
RE: retículo endoplasmático
RLR: recetores do gene I induzível pelo ácido retinóico (RIG-I)-like
ROS: espécies reativas de oxigénio
Src: *kinases tyrosine non-récepteur*
T2D: diabetes tipo 2
TFAM: fator de transcrição A mitocondrial
TIM/TOM: *Translocase of the Inner/Outer Membrane*
TLR: *Toll-like receptors*
TNF: fator de necrose tumoral
TRAF3: fator associado ao recetor de TNF
TRPA1: canal iónico potencial transitório tipo A1
 $\Delta\psi$: diferença de potencial de membrana

1. INTRODUÇÃO

1.1. As mitocôndrias e as suas funções

1.1.1. Visão geral da estrutura

A mitocôndria (Figura 1) é um organelo fundamental nas células eucarióticas, assegurando a produção de energia através da fosforilação oxidativa (Kennedy & Lehninger, 1948). É delimitada por duas membranas: uma membrana externa permeável e uma membrana interna dobrada que forma cristas, aumentando a superfície para as reações bioenergéticas (Osellame et al., 2012).

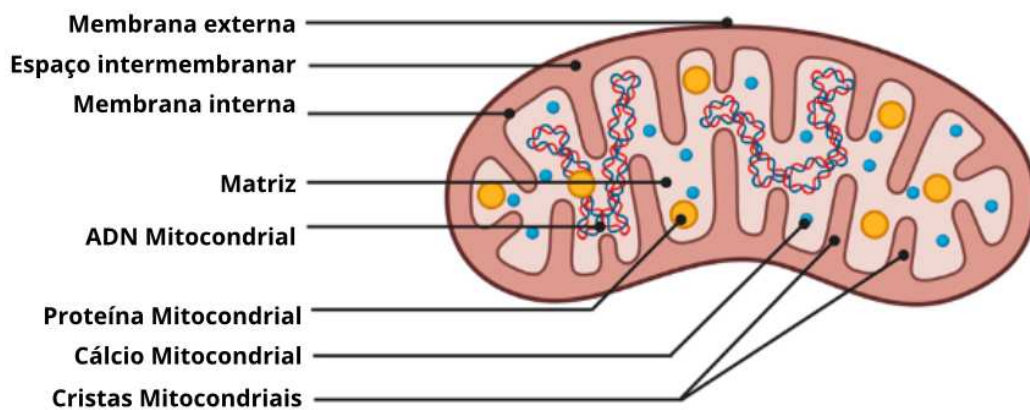


Figura 1. Ilustração das estruturas mitocondriais. ADN (ácido desoxirribonucleico) (Adaptado de Píotin et al., 2024).

A matriz, cercada pela membrana interna, contém o ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial (ADNmt), responsável pela codificação de 13 proteínas essenciais para a cadeia respiratória. O espaço intermembranar, por sua vez, é delimitado pelas membranas interna e externa (Osellame et al., 2012).

Essa organização permite à mitocôndria regular vários processos, incluindo a sinalização do cálcio, a apoptose e a homeostasia metabólica (Morandini & Ramos-Junior, 2024). A dinâmica mitocondrial baseia-se num equilíbrio entre fusão e fissão, o que mantém a homeostasia celular e permite a eliminação de mitocôndrias disfuncionais através da mitofagia (Zorov et al., 2019).

As três enzimas principais, que estão envolvidas na fusão são a atrofia ótica 1 (OPA1), as mitofusinas 1 e 2 (MFN1 e MFN2), e as duas proteínas principais que participam na fissão são a proteína relacionada à dinamina 1 (DRP1) e a proteína de fissão mitocondrial 1 (FIS1) (Jiang et al., 2023a).

1.1.2. Regulação mitocondrial

1.1.2.1. Fissão e fusão

Na célula, há dois mecanismos que permitem a regulação do número das mitocôndrias, a fissão e a fusão (Figura 2).

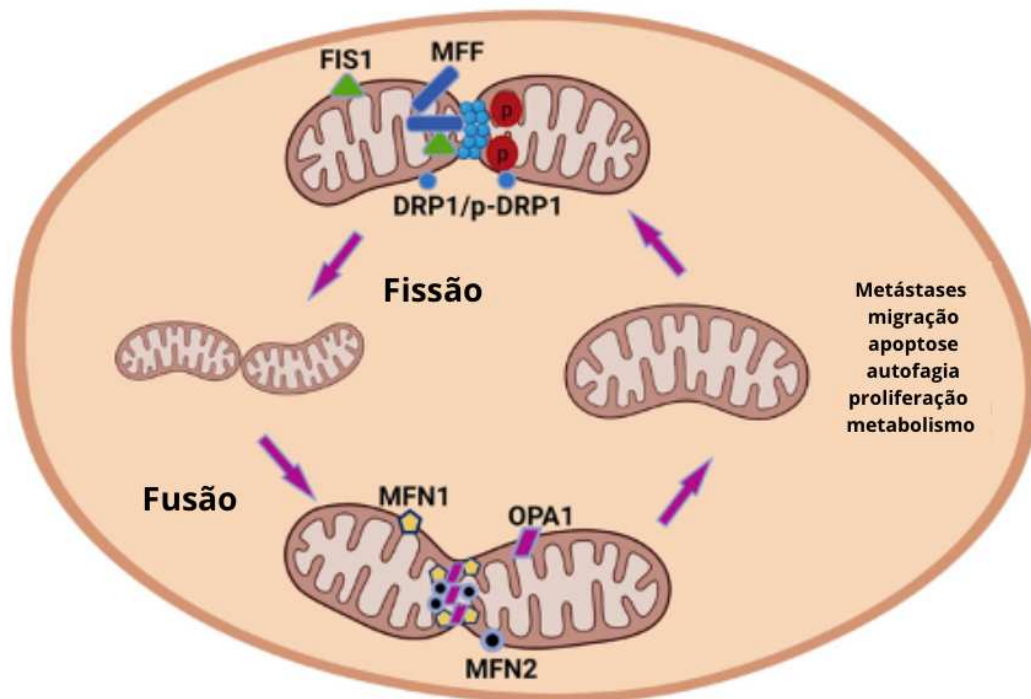


Figura 2. Mecanismos de fusão e fissão mitocondrial. Esta imagem ilustra o mecanismo fundamental de fusão e fissão mitocondrial, bem como os principais fatores envolvidos na sua regulação. (Adaptado de Xing et al., 2022).

As mitocôndrias dividem-se em unidades menores através de um processo denominado de fissão mitocondrial, que é fundamental para a sua distribuição eficiente na célula (Haileselassie et al., 2019). Este mecanismo baseia-se principalmente na ação da proteína DRP1, uma GTPase, que é transportada do citosol para a membrana externa das mitocôndrias com a ajuda de várias proteínas adaptadoras, entre as quais a FIS1, que

é a principal, o fator de fissão mitocondrial (MFF) e as proteínas dinâmicas mitocondriais MiD49 e MiD51 (Haileselassie et al., 2019; Joshi et al., 2017). A GTPase DRP1 desempenha um papel crucial neste processo, sendo que a sua ligação às mitocôndrias induz a ativação deste mecanismo, portanto, um aumento nessa interação indica uma aumento da fragmentação mitocondrial (Joshi et al., 2017; Meyer et al., 2017).

A fusão mitocondrial é um mecanismo que reduz o número de mitocôndrias ao fundi-las. Este processo envolve a fusão das membranas interna e externa das mitocôndrias, promovendo o partilha de moléculas (Meyer et al., 2017). Este mecanismo desempenha um papel crucial na complementação funcional e na reparação de mitocôndrias com alterações estruturais ou genéticas (Meyer et al., 2017; van der Bliek et al., 2013).

Várias proteínas intervêm neste processo. Na membrana mitocondrial interna, a GTPase OPA1 é essencial para garantir a fusão desta membrana e para manter a estrutura das cristas (van der Bliek et al., 2013). Na membrana externa, as MFN1 e MFN2 são responsáveis pela sua fusão. Estas duas mitofusinas possam, em parte, substituir-se uma à outra, não conseguem compensar a ausência de OPA1. Assim, a perda das mitofusinas bloqueia o processo de fusão entre as membranas externa e interna das mitocôndrias (Meyer et al., 2017; van der Bliek et al., 2013).

1.1.2.2. Autofagia e mitofagia

A autofagia permite a homeostasia intracelular pela degradação de organelos e proteínas danificados ou de fim de vida (Bravo-San Pedro et al., 2017), que ocorre em três formas principais. A microautofagia, caracterizada pela invaginação direta das membranas lisossômicas (Ren et al., 2018). A autofagia mediada por chaperonas (CMA), que envolve o transporte de macromoléculas para os lisossomas através de chaperonas e recetores (Li et al., 2021). E a macroautofagia, geralmente chamada simplesmente de autofagia, onde vesículas de membrana dupla (autofagossomas derivadas das membranas mitocondriais e do retículo endoplasmático) transportam material citoplasmático supérfluo, envelhecido ou danificado para os lisossomas, formando autofagolisossomas para a sua destruição (Li et al., 2021; Ren et al., 2018).

A macroautofagia pode dividir-se em duas classes, dependendo do tipo de carga que degrada. Quando a autofagia envolve a degradação aleatória de materiais citoplasmáticos, é classificada como não seletiva, mas quando envolve a eliminação de

organelos específicos, fala-se de autofagia seletiva (Palikaras et al., 2017). Nesta autofagia seletiva temos como exemplo a eliminação das mitocôndrias (mitofagia), dos peroxissomos (pexofagia), do núcleo (nucleofagia) ou dos microrganismos (xenofagia) (Jin et al., 2013; Palikaras et al., 2017).

A mitofagia é uma forma seletiva de macroautofagia (autofagia) presente em condições normais para eliminar organelos excedentários, permitindo regular a quantidade de mitocôndrias (Palikaras et al., 2017). Em situações de stress, este processo intensifica-se para direcionar organelos defeituosos (Figura 3) (Palikaras et al., 2017). Dois marcadores mitofágicos, a quinase putativa induzida por PTEN 1 (PINK1) e a proteína codificada pelo gene *PARK2* (Parkin), constituem uma das vias de mitofagia (Morandini & Ramos-Junior, 2024).

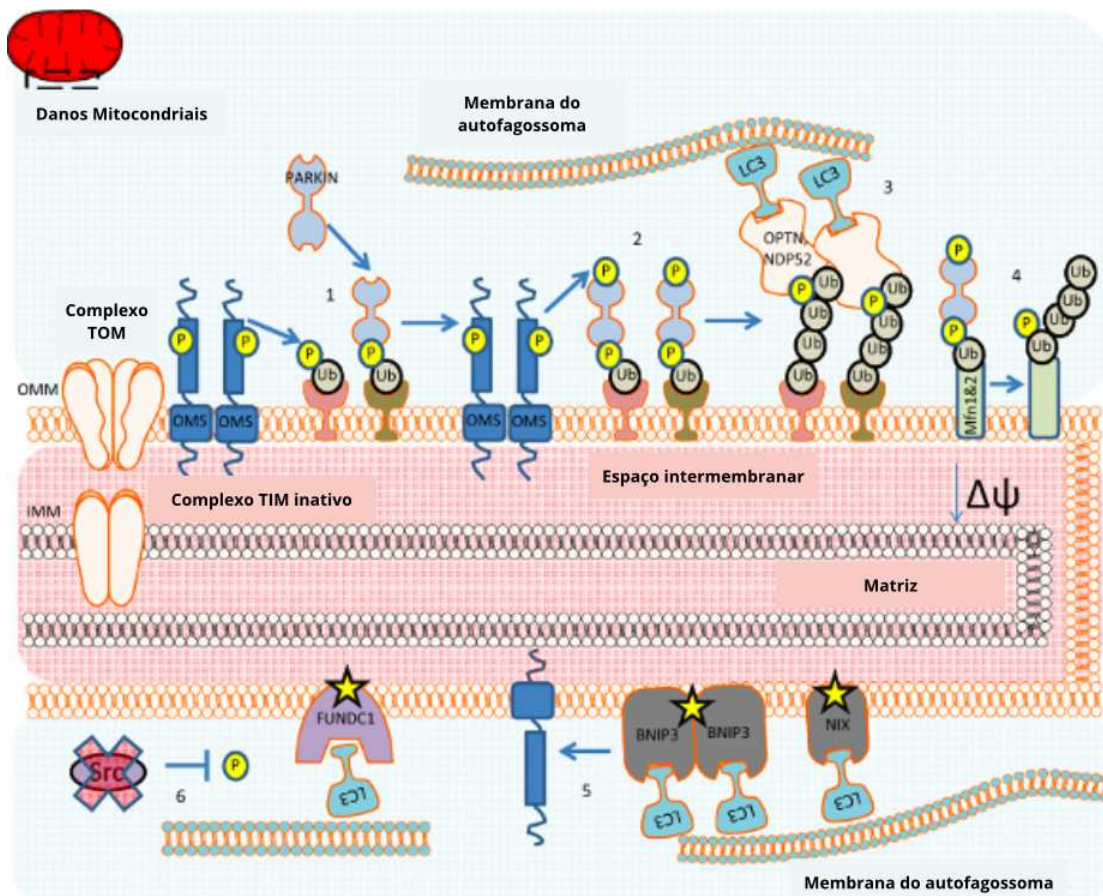


Figura 3. O processo de mitofagia em condições de stress. Nas mitocôndrias danificadas, PINK1 acumula-se na membrana mitocondrial externa (OMM), fosforilando a ubiquitina e ativando Parkin, o que desencadeia a ubiquitinação das proteínas da OMM e sinaliza sua eliminação. Os recetores de fosfo-ubiquitina recrutam os componentes do autofagossoma para englobar as mitocôndrias danificadas. *BNIP3* *Bcl2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3* (BNIP3), *DRP1* *dynamain related protein 1* (NIX) e *FUN14 domain-containing 1* (FUNDC1), ativados sob certas condições, também favorecem a mitofagia por meio da sua ligação ao LC3 (Adaptado de Palikaras et al., 2017).

Durante um mau funcionamento mitocondrial, a proteína quinase PINK1 é retida na membrana externa da mitocôndria, levando à sua autofosforilação e dimerização, necessárias para a ativação da mitofagia (Okatsu et al., 2015). A proteína Parkin, uma ligase de ubiquitina E3 citoplasmática, é recrutada pela acumulação de PINK1 ativada. Parkin é fosforilada e regula o destino das mitocôndrias danificadas ao ubiquitinar substratos mitocondriais, incluindo a MFN1 e MFN2 e as translocases mitocondriais. Este fenómeno de poliubiquitinação permite a iniciação da formação de autofagossomas e a eliminação das mitocôndrias danificadas (Palikaras et al., 2017; Riley et al., 2013).

Também existem vias da mitofagia dependentes de recetores localizados na OMM, todos possuindo uma região de interação com LC3 (LIR) (Figura 4) (Li et al., 2021; Palikaras et al., 2017).

Por exemplo, em uma situação de hipóxia, a proteína quinase ULK1 é ativada por um sistema de fosforilação, o que permite fosforilar o recetor FUNDC1 e promover sua interação com LC3 através do seu domínio LIR, induzindo a mitofagia (Li et al., 2021; Tian et al., 2015).

BNIP3 e NIX são membros da família de proteínas BH3-only e também estão envolvidos na mitofagia induzida por hipóxia e na maturação dos reticulócitos (Novak et al., 2010; Palikaras et al., 2017).

Existem outros recetores, como Ambra1, PHB2 ou FKBP8, que também são capazes de induzir a mitofagia após sua ativação e interação com LC3 (Li et al., 2021). Alguns lipídios, como a cardiolipina (CL) ou as ceramidas, também podem ser considerados recetores de mitofagia (Li et al., 2021). A CL está inicialmente presente na membrana mitocondrial interna, mas é exposta na membrana externa em resposta a danos mitocondriais, permitindo sua interação com LC3 para iniciar a mitofagia. A ceramida, um esfingolípido bioativo, também pode se ligar diretamente ao LC3 (Chu et al., 2013; Li et al., 2021).

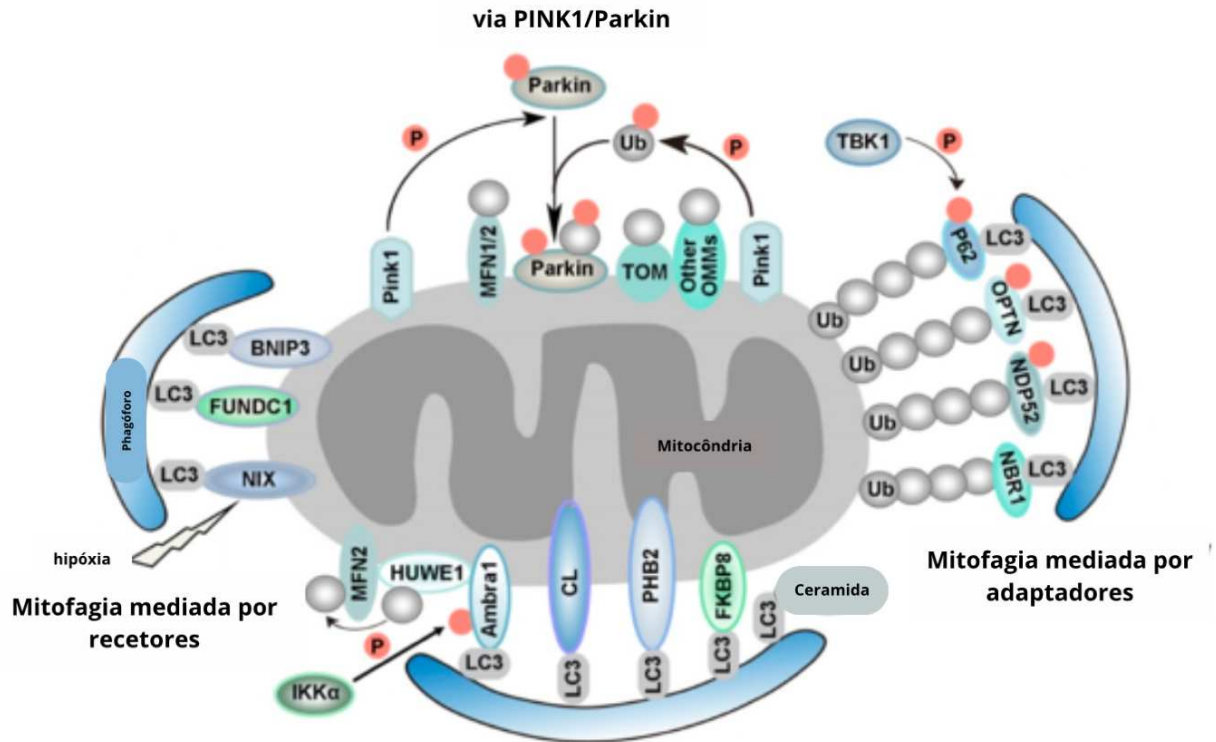


Figura 4. Modelos propostos para diferentes vias de mitofagia em mamíferos. Na mitofagia mediada por receptores/adaptadores, proteínas como FUNDC1, BNIP3 e NIX recrutam o autofagossoma através de LC3, enquanto Ambra1 e outros receptores facilitam a degradação mitocondrial. Na mitofagia induzida por PINK1/Parkin, PINK1 recruta Parkin, desencadeando a ubiquitinação das proteínas da membrana externa e ativando a degradação das mitocôndrias danificadas pela autofagia. (Adaptado de Li et al., 2021).

1.1.2.3. Biogénese mitocondrial

A biogénese mitocondrial é um processo complexo que envolve a síntese, importação e incorporação de proteínas e lípidos na mitocôndria, assim como a replicação do ADNmt em resposta à demanda energética e fatores ambientais (Popov & Simionescu, 2020) (Figura 5). Este processo representa uma autorrenovação das mitocôndrias, substituindo aquelas mais envelhecidas ou danificadas (Morandini & Ramos-Junior, 2024; Popov & Simionescu, 2020).

Este mecanismo ocorre em células saudáveis e exige uma coordenação estreita entre os genomas mitocondriais e nucleares (Popov & Simionescu, 2020).

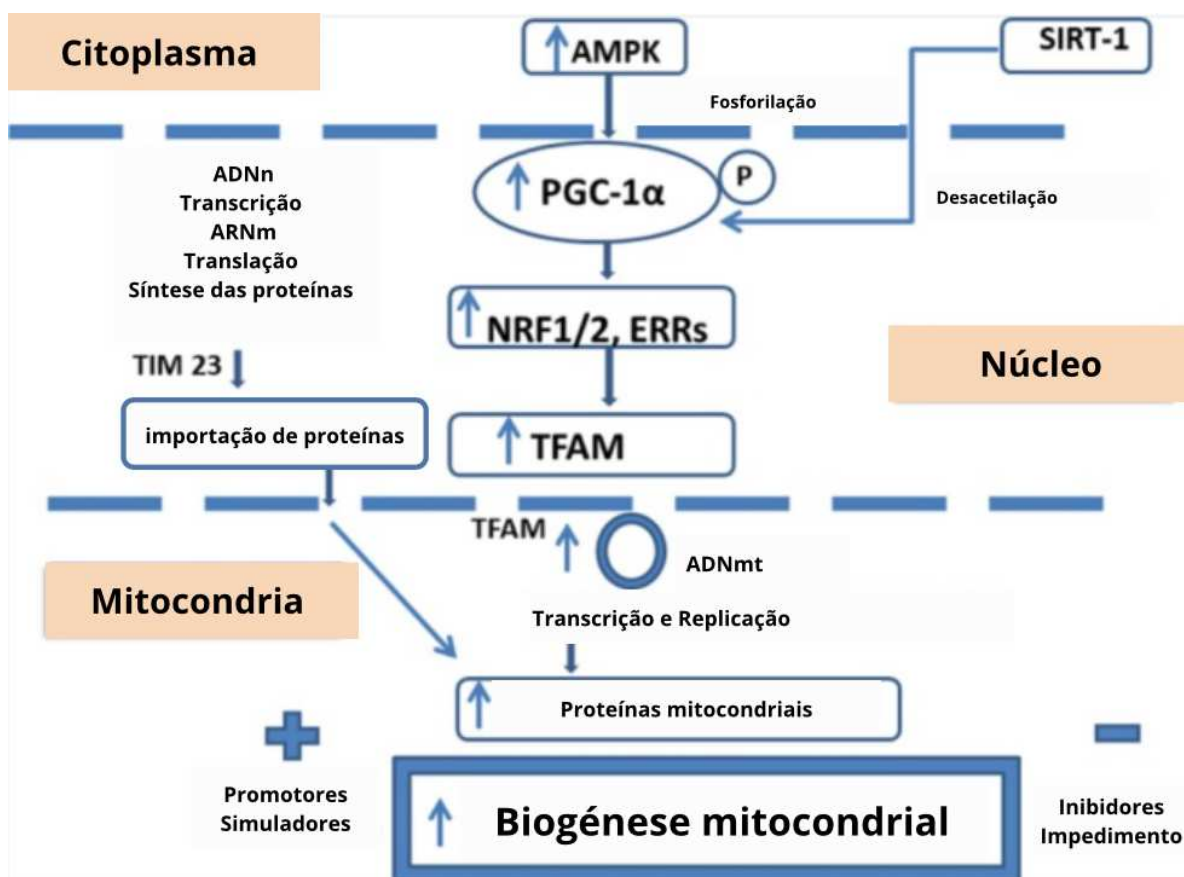


Figura 5. Resumo esquemático da biogénese mitocondrial: o papel central da ativação do PGC-1 α e a contribuição das proteínas codificadas pelos genomas nuclear e mitocondrial (ADNn e ADNmt). (Adaptado de Popov & Simionescu, 2020).

A transcrição dos genes mitocondriais é regulada seletivamente pela família de proteínas coativadoras transcricionais PGC-1, sendo a PGC-1 α reconhecida como o principal regulador da biogénese mitocondrial (Hock & Kralli, 2009). O processo começa com a ativação da PGC-1 α , por fosforilação ou desacetilação, seguida da sua translocação para o núcleo, onde promove a ativação de diversos fatores de transcrição, como os fatores respiratórios nucleares (NRF-1, NRF-2), CREB, o recetor relacionado com o estrogénio- α (ERR α) e os recetores ativados pelos proliferadores de peroxissomas (PPAR) (Popov & Simionescu, 2020). A interação entre os genomas nuclear e mitocondrial é coordenada por proteínas mitocondriais codificadas no núcleo, como o fator de transcrição A mitocondrial (TFAM), que atua como o principal efetor da transcrição e replicação do ADNmt (Hock & Kralli, 2009; Popov & Simionescu, 2020).

1.1.3. Funções das mitocôndrias

1.1.3.1. Produção de energia

As mitocôndrias têm um papel central na produção de energia das células eucariotas através da fosforilação oxidativa que é a transformação dos açúcares, lípidos e proteínas da alimentação em adenosina trifosfato (ATP) (Brand et al., 2013). Após a oxidação e a degradação dos substratos em acetil-CoA, vai posteriormente alimentar o ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) na matriz mitocondrial (Osellame et al., 2012). O dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH) e o dinucleótido de flavina e adenina (FADH₂) são os transportadores de elétrons de alta energia que permitem fornecer a energia libertada pelo ciclo de Krebs até à cadeia de transporte de elétrons, também conhecida como cadeia respiratória, localizada na membrana interna mitocondrial onde os elétrons são transferidos através de uma série de complexos proteicos, promovendo o bombeamento de prótons para o espaço intermembranar, criando um gradiente eletroquímico (Osellame et al., 2012). Este gradiente é utilizado pela ATP sintase para gerar ATP. O oxigénio desempenha um papel fundamental como aceitador final de elétrons, resultando na formação de água (Osellame et al., 2012).

1.1.3.2. Sinalização cálcica

As mitocôndrias têm o papel de produtor de energia através da fosforilação oxidativa em resposta às necessidades energéticas da célula. Este pedido de energia deve atingir as mitocôndrias para permitir as funções normais da célula, o que é feito por meio da sinalização do cálcio (Osellame et al., 2012). A entrada de cálcio é permitida por um canal específico na membrana interna da mitocôndria, o transportador unipolar de cálcio mitocondrial (MCU). A entrada de cálcio na matriz mitocondrial depende do seu gradiente de concentração, após um aumento da concentração cálcica no citosol, o cálcio passa na matriz mitocondrial através dos MCU (De Stefani et al., 2011). O aumento do cálcio na matriz mitocondrial ativa as enzimas do ciclo do ácido cítrico, promovendo assim uma maior produção de NADH e ATP (Osellame et al., 2012).

1.1.3.3. Morte celular

As mitocôndrias também desempenham um papel na regulação da morte celular por apoptose (morte celular programada) e necrose em caso de danos irreversíveis. A apoptose permite eliminar células danificadas sem provocar perda de energia e baseia-se em duas vias de sinalização: a extrínseca e a intrínseca (Osellame et al., 2012). Na via intrínseca, onde as mitocôndrias estão envolvidas de maneira direta, necessita a permeabilização da sua membrana externa (Osellame et al., 2012). Este processo leva à libertação de proteínas pró-apoptóticas, como o citocromo c, no citosol, onde desencadeiam uma cascata de reações envolvendo caspases responsáveis na perda do gradiente de prótons na IMM, a diminuição de produção de ATP e pela morte celular (Yang et al., 2022). A regulação da apoptose é parcialmente controlada pela família de proteínas BCL-2 (Yang et al., 2022).

Além disso, a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP) pode levar à morte celular por necrose porque a perda do potencial da membrana mitocondrial (PMM) conduz a diminuição de síntese de ATP (Osellame et al., 2012; Yang et al., 2022).

Deste modo, as mitocôndrias são organelos essenciais que desempenham um papel fundamental no equilíbrio entre a sobrevivência e a morte celular.

1.2. Visão geral básica das doenças periodontais

1.2.1. Definição (gengivite, periodontite).

A gengivite e a periodontite são doenças inflamatórias que afetam os tecidos de suporte dos dentes, mas diferem em termos de gravidade e reversibilidade.

1.2.1.1. Gengivite

A gengivite é uma inflamação das gengivas comum, reversível e sem perda de inserção do epitélio juncional (Rathee & Jain, 2023). A gengivite pode ser controlada através de uma boa higiene oral como a utilização de escovas dentárias (manuais ou elétricas), escovilhões interdentários, também com uma instrução profissional em higiene oral e a utilização de agentes complementares, como por exemplo agentes químicos anti-

placa (Chapple et al., 2015). Estas medidas de prevenção e tratamento da gengivite são fundamentais para evitar a evolução para periodontite.

A presença de placa microbiana supra e subgengival é o principal fator desencadeador da gengivite, caracterizado por um desequilíbrio desfavorável na composição e diversidade da microbiota, o que desencadeia uma resposta inflamatória por parte do hospedeiro (Chapple et al., 2015).

1.2.1.2. Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória crónica que provoca a destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes. Esta doença afeta a qualidade de vida do paciente a nível funcional, ao limitar a mastigação e a fala, mas também a nível psicológico, devido à deterioração da estética (Deng et al., 2024; Jiang et al., 2023a).

Etiologicamente, resulta de um desequilíbrio da microbiota oral, com uma proliferação importante de bactérias patogénicas no biofilme dentário, que desencadeiam uma resposta imunológica exacerbada, levando à produção de mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, metaloproteínases da matriz e espécies reativas de oxigénio (ROS) libertados pela mitocôndria, que desempenham um papel fundamental na destruição dos tecidos periodontais (Deng et al., 2024).

A periodontite afeta progressivamente os tecidos de suporte dos dentes como a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar, causando a perda de inserção dentária e, em estágios avançados, um aumento da mobilidade e da perda dentária (Deng et al., 2024). Vários fatores de risco influenciam o seu desenvolvimento, incluindo predisposição genética, tabagismo, higiene oral inadequada, défices nutricionais ou doenças sistémicas como o diabetes (Deng et al., 2024; Dong et al., 2023).

A periodontite pode ser classificada em várias categorias (Papapanou et al., 2018). A forma crónica é destrutiva e progride lentamente, a forma agressiva engloba variantes destrutivas, afetando principalmente os indivíduos mais jovens, a periodontite torna-se uma manifestação de uma patologia sistémica no caso onde esta é associada a uma doença (Papapanou et al., 2018). As formas necrosantes provocam uma necrose rápida e significativa dos tecidos gengivais ou periodontais e por fim, os abscessos periodontais são infeções localizadas que afetam esses mesmos tecidos (Papapanou et al., 2018).

1.2.2. Patogénese das doenças periodontais

Na cavidade oral, a microbiota é composta por mais de 700 espécies de bactérias (Larsen & Fiehn, 2017). Entre elas, algumas estão fortemente envolvidas na periodontite, incluindo as pertencentes ao "complexo vermelho", que é composto por *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* (Guerra et al., 2018; Larsen & Fiehn, 2017) mas também *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* que são, na maioria das vezes, encontradas nas bolsas periodontais (Patini et al., 2018).

A presença de bactérias patogénicas no biofilme subgingival, como *P. gingivalis*, pode resultar numa resposta imunológica e ser responsável da periodontite (Luo et al., 2024). Esta inflamação descontrolada leva à destruição progressiva dos tecidos periodontais e, no caso avançado, à perda dentária. Assim, *P. gingivalis* tem uma correlação significativa com o surgimento e a progressão da periodontite e pode ser considerada como a bactéria patogénica-chave no desenvolvimento desta doença (Aleksijević et al., 2022; Luo et al., 2024).

P. gingivalis possui diferentes fatores de virulência, como os lipopolissacarídeos (LPS), fimbrias e gingipaínas, hemolisina, hemaglutinina, cápsulas, vesículas da membrana externa (Aleksijević et al., 2022). Através destes, *P. gingivalis* compromete o epitélio gengival tal na sua função como na sua estrutura. Estes fatores de virulência alteram o fenótipo dos fibroblastos gengivais e favorecem a formação de osteoclastos, que são responsáveis pela reabsorção óssea (Luo et al., 2024), também favorecem a reação inflamatória e a invasão das outras bactérias, resultando na formação de biofilme subgingival (Aleksijević et al., 2022). A modulação da inflamação é maioritariamente dirigida pelos neutrófilos, são os primeiros intervenientes na resposta imunológica e recrutam outros leucócitos, como os macrófagos, as células dendríticas e os linfócitos T, para o local da infeção (Luo et al., 2024). O equilíbrio entre a defesa imunológica e a infeção microbiana determina a intensidade e a duração da resposta inflamatória. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), desempenham um papel fundamental (Larsen & Fiehn, 2017; Luo et al., 2024).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Interações entre doenças periodontais e mitocôndrias

2.1.1. Disfunção mitocondrial na resposta imunitária e inflamação

2.1.1.1. Papel das mitocôndrias na regulação das respostas imunitárias e inflamatórias

As mitocôndrias desempenham um papel fundamental na regulação das respostas imunes, atuando na organização da sinalização inflamatória e na manutenção da homeostase celular (Ellakwa et al., 2024; Luo et al., 2024). Intervêm na imunidade inata contra bactérias, vírus, fungos ou lesões teciduais por produção de espécies reativas de oxigênio mitocondriais (mtROS) (Soliman Wadan et al., 2024). Estas moléculas contribuem para a eliminação de patógenos e a regulação da apoptose, promovendo um processo mais controlado e imunologicamente relevante.

Além disso, as mitocôndrias libertam padrões moleculares associados a danos (DAMPs), como o ADNmt e a CL, que ativam diversos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), incluindo os Toll-like receptors (TLRs) e os NOD-like receptors (NLRs), (Dong et al., 2023; Luo et al., 2024; Soliman Wadan et al., 2024), e os receptores do gene I induzível pelo ácido retinoico (RIG-I)-like (RLR) (Andrieux et al., 2021). Estes padrões podem também ativar o sistema cGAS-STING (Xian et al., 2022). Por exemplo, o ADNmt, libertado no citosol ou no meio extracelular devido a stress celular ou a uma disfunção mitocondrial, atua como um DAMP e ativa os receptores PRR, levando à produção de interferões (IFN) do tipo I e de citocinas pró-inflamatórias (Luo et al., 2024; Soliman Wadan et al., 2024).

A ativação dessas vias pode promover um estado pró-inflamatório ao estimular a polarização de macrófagos para o fenótipo M1, caracterizado por uma resposta inflamatória intensificada, e ao potencializar a ativação e a função efetora dos neutrófilos (Dong et al., 2023; Luo et al., 2024). Em suma, as mitocôndrias participam ativamente nos mecanismos que suportam ou interrompem a inflamação.

2.1.1.2. Disfunção mitocondrial e vias de sinalização inflamatórias

A disfunção mitocondrial desencadeia várias vias de sinalização inflamatória (Dong et al., 2023). Estas estão envolvidas em diversas patologias inflamatórias, incluindo as doenças orais (Soliman Wadan et al., 2024). Durante uma infecção, os agentes patogênicos podem ser detetados por recetores específicos, capazes de reconhecer tanto os padrões moleculares característicos dos patógenos (PAMP) como as moléculas libertadas por células danificadas, conhecidas como DAMPs (Andrieux et al., 2021).

2.1.1.2.1. Via dos PRRs

A via dos recetores NLRs desempenha um papel fundamental na defesa contra infeções e alterações celulares. O inflamassoma é o principal interveniente nesta via, sendo um complexo proteico envolvido na resposta inflamatória (Andrieux et al., 2021) (Figura 6). Este complexo é composto por três elementos principais: o NLRP3, a procaspase-1, que, uma vez integrada no complexo, é convertida em caspase-1 ativa, e a proteína adaptadora ASC (*apoptosis-associated speck-like protein*) com um domínio de recrutamento e ativação da caspase. A sua ativação é iniciada pela estimulação dos recetores TLRs, levando à produção dos precursores das citocinas pró-inflamatórias, pro-IL1 β e pro-IL18 (Andrieux et al., 2021). O reconhecimento dos sinais de perigo, sejam eles patógenos, PAMP, ou resultantes de danos celulares, DAMP, conduz à montagem do complexo inflamatório (Andrieux et al., 2021). A ativação da caspase-1 resulta na maturação e libertação das citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-18 (Liu et al., 2022; Xian et al., 2022). A CL e as mtROS desempenham um papel crucial na ativação do inflamassoma NLRP3 (Andrieux et al., 2021).

As mitocôndrias desempenham também um papel crucial como uma possível fonte de ARN capaz de ativar os RLRs, especialmente em situações de disfunção mitocondrial e permeabilização da OMM, e além disso também podem servir como plataforma para otimizar a sinalização dos RLRs (Marchi et al., 2022) (Figura 6). Esta via está envolvida na resposta antiviral, onde diferentes PAMPs estimulam dois recetores citoplasmáticos, RIG-1 e MDA5, que são regulados negativamente e positivamente por DHX58, respetivamente (Figura 6) (Andrieux et al., 2021). A proteína de sinalização antiviral mitocondrial (MAVS), elemento central na transmissão do sinal na superfície externa das mitocôndrias (Marchi et al., 2022), é ativada e é responsável do recrutamento

de várias proteínas, como os fatores 3 e 6 associados ao recetor de TNF (TRAF3 e TRAF6). TRAF3 ativa o complexo TANK/NEMO/IKK ϵ /TBK, responsável pela fosforilação dos dímeros dos fatores reguladores de interferão (IRF7 e IRF3), facilitando a sua translocação para o núcleo para aumentar a produção de IFN tipo I (Andrieux et al., 2021), mas também de IL-6 e do TNF (Marchi et al., 2022). TRAF6 estimula o complexo IKK, que ao fosforilar o inibidor IKK α , liberta NF- κ B. Uma vez ativado, o NF- κ B desloca-se para o núcleo, onde promove a expressão de genes pró-inflamatórios (Andrieux et al., 2021).

A via dos TLRs desempenha um papel fundamental na imunidade inata, estando envolvida na resposta antimicrobiana através do reconhecimento dos padrões PAMP e DAMP. Os TLRs transmembranares (TLR1, TLR2, TLR4) e aqueles associados aos endossomas (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9) participam nesta sinalização (Andrieux et al., 2021) (Figura 6). Os TLRs transmembranares ativam as quinases Mst1 e Mst2, que estimulam a GTPase Rac, favorecendo a formação do complexo TRAF6-ECSIT, essencial para a produção de mtROS e para a eliminação de bactérias no fagossoma (Andrieux et al., 2021). A via dos TLRs promove a ativação do NF- κ B, desencadeando a síntese de pro-IL-1 β , além de aumentar os níveis de NLRP3 devido ao aumento de mtROS (Andrieux et al., 2021; F. Zhong et al., 2019). Além disso, a ativação da via TLR9-MyD88 vai aumentar a produção de IFN tipo I através da ativação do IRF7 (F. Zhong et al., 2019). Os neutrófilos também podem ser ativados pela via do TLR9 quando este recetor, presente na sua membrana, deteta ADNmt extracelular, livre ou associado a proteínas, libertado após a morte celular (Marchi et al., 2022).

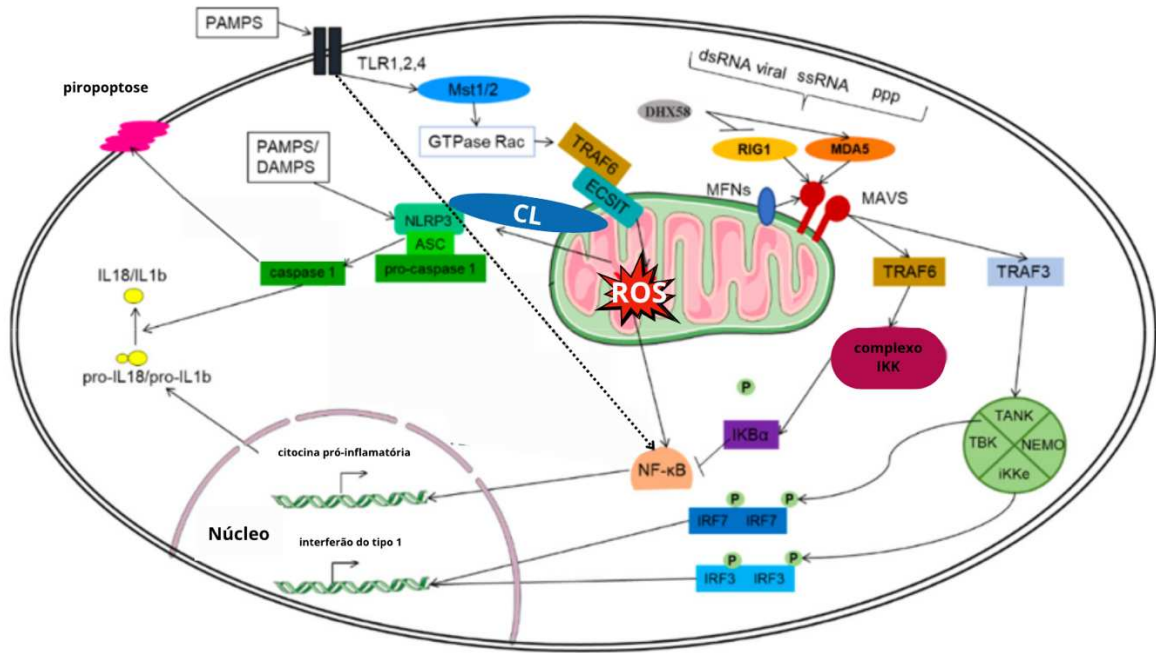


Figura 6. As mitocôndrias no centro das vias RLR, NLR e TLR. Este esquema representa as diversas implicações da mitocôndria nas vias de sinalização dos PRRs (Adaptado de Andrieux et al., 2021).

2.1.1.2.2. Via cGAS-STING

A via cGAS-STING é um importante mecanismo de sinalização da imunidade inata, iniciando-se com o reconhecimento de ADN de dupla hélice no citoplasma, tanto de origem nuclear como mitocondrial, pela enzima *cyclic GMP-AMP synthase* (cGAS), que catalisa a síntese de *cyclic GMP-AMP* (cGAMP) (Dong et al., 2025; Marchi et al., 2022; Yu et al., 2020). Uma vez sintetizado, o cGAMP liga-se ao estimulador dos genes do interferão (STING) no retículo endoplasmático, promovendo a sua ativação através da dimerização (Marchi et al., 2022; Yu et al., 2020). Esta ativação permite o recrutamento de várias quinases, incluindo TBK1, NIK e o complexo IKK (Marchi et al., 2022). Tal como na via dos RLRs, estas quinases estimulam IRF3 através de TBK1, aumentando a produção de IFN tipo I, além de ativarem a via NF-κB através de NIK e do complexo IKK (Marchi et al., 2022).

2.1.1.3. Mecanismos pelos quais a disfunção mitocondrial contribui para a inflamação crónica

Como mencionado anteriormente, a mitocôndria é um dos reguladores da inflamação, mas, em caso de disfunção, pode induzir uma inflamação crónica devido à sua capacidade de iniciá-la e amplificá-la (Dela Cruz & Kang, 2017).

Por um lado, a produção de ROS causa danos oxidativos no ADN, contribuindo ainda mais para a disfunção mitocondrial, mas também afeta os lípidos e as proteínas (DAMPs), que podem induzir a inflamação (Luo et al., 2024) através das diferentes vias inflamatórias mencionadas anteriormente, levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-18 (Zhong et al., 2019).

Por outro lado, o ADNmt pode influenciar as respostas antimicrobianas e as patologias inflamatórias devido ao seu efeito agonista sobre o sistema imunitário inato (Dela Cruz & Kang, 2017). A disfunção mitocondrial pode também afetar as funções das células do sistema imunitário, como os linfócitos T, B e macrófagos, amplificando assim a inflamação (Chávez & Tse, 2021; Z. Dong et al., 2023).

Além disso, quando as mitocôndrias estão danificadas, devem ser eliminadas seletivamente por mitofagia, mas, caso este mecanismo de controlo de qualidade esteja comprometido, ocorre uma acumulação de mitocôndrias disfuncionais, exacerbando ainda mais a inflamação (Zhong et al., 2016).

2.1.2. Stress oxidativo e dano nos tecidos periodontais

2.1.2.1. Como a disfunção mitocondrial leva ao aumento da produção de ROS

Em alguns casos, a disfunção mitocondrial provoca um aumento na produção de ROS (Jiang et al., 2023a). Estes são produzidos, principalmente, nos complexos I e III da cadeia de transporte de eletrões (cadeia respiratória) localizada na membrana interna das mitocôndrias (Soliman Wadan et al., 2024; Zorov et al., 2014). O termo ROS inclui radicais livres do oxigénio, como o superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o hidroxilo ($\cdot OH$), bem como oxidantes não radicais, como o oxigénio singlete (1O_2) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) (Zorov et al., 2014). Em condições normais, os eletrões passam nesta cadeia até, finalmente, reduzirem as moléculas de oxigénio para dar H_2O . No entanto, a formação de

superóxido torna-se possível quando os eletrões reagem diretamente com o oxigénio ao saírem prematuramente da cadeia respiratória (Luo et al., 2024). Os ROS desempenham normalmente um papel de moléculas de sinalização nas vias de oxirredução, mas o stress oxidativo pode ocorrer quando há uma redução da eliminação ou um aumento da produção destes ROS (Deng et al., 2024; Sies et al., 2017).

Uma das disfunções mitocondriais que pode levar ao aumento da produção de ROS é a ineficiência da fosforilação oxidativa. Este problema, em resposta a um stress, provoca a perda do PMM, resultando numa diminuição da eficiência da cadeia respiratória e numa fuga de eletrões, que reagem com o oxigénio para formar ROS (Deng et al., 2024; He et al., 2017). O aumento da produção de ROS também pode ser consequência de uma desregulação do número de mitocôndrias. Quando há uma falha no controlo da qualidade mitocondrial, as mitocôndrias disfuncionais não são eliminadas, o que intensifica a produção de ROS (Luo et al., 2024). O mesmo ocorre quando o desequilíbrio decorre do próprio processo de mitofagia, levando à acumulação de mitocôndrias disfuncionais (Deng et al., 2024). Além disso, no que diz respeito à dinâmica mitocondrial, uma fissão excessiva das mitocôndrias, mediada por DRP1, contribui para o aumento da produção de ROS (Shi et al., 2021). Por outro lado, uma redução da biogénese mitocondrial resulta numa deficiência de mitocôndrias funcionais (Luo et al., 2024).

2.1.2.2. Impacto do stress oxidativo na integridade dos tecidos periodontais

Em condições normais, há uma relação de equilíbrio entre os ROS e os sistemas antioxidantes (Sies et al., 2017). O stress oxidativo, derivado de um desequilíbrio em favor dos ROS, causado por exemplo após uma infeção bacteriana por *P. gingivalis*, que activa uma resposta imunitária e inflamatória (Jiang et al., 2023a), impacta significativamente os tecidos periodontais, causando danos genéticos, oxidação a nível enzimático e peroxidação lipídica, até mesmo a perda do suporte periodontal devido à despolimerização dos componentes da matriz extracelular, tais como proteínas colagénicas e metaloproteínases (Gurbuz et al., 2024; Soliman Wadan et al., 2024).

Em resposta a este stress oxidativo, as proteínas e a estrutura mitocondrial são comprometidas, o que leva, como já mencionado, a uma diminuição do PMM. Isto resulta numa redução da reparação celular, menor produção de ATP e maior libertação de ROS (Chen et al., 2019). O que, finalmente, cria um ciclo contínuo, agravando ainda mais o

stress oxidativo e causando danos nos tecidos (Morandini & Ramos-Junior, 2024). O que terá como consequência lesões isquêmicas e apoptose celular (Kannan & Arumugam, 2023).

A dinâmica mitocondrial também é perturbada em condição de stress oxidativo. Segundo um estudo sobre os fibroblastos do ligamento periodontal (PDLs), células essenciais na manutenção do periodonto, verificou-se que, em condição de stress oxidativo, observamos um aumento da fissão mitocondrial devido à sobreativação de DRP1, FIS1 e à diminuição de MFN1 e MFN2, assim como o aumento da clivagem de OPA1 (Chen et al., 2019). Estas condições levam à fragmentação das mitocôndrias, seguida da ativação das vias apoptóticas dos PDLs, assim como a degradação dos tecidos periodontais (Chen et al., 2019; Jiang et al., 2023a).

Este fenómeno de apoptose dos PDLs prejudica o periodonto quando é excessivo, pois são estes fibroblastos que possuem a capacidade de regenerar o tecido conjuntivo. Quando essa capacidade regenerativa é perdida, ocorre a perda de inserção gengival, levando à recessão gengival e à progressão da periodontite (Jiang et al., 2023a).

O stress oxidativo não tem apenas impacto no tecido conjuntivo periodontal, mas também no tecido ósseo alveolar, favorecendo a sua reabsorção (Jiang et al., 2023a). De acordo com um estudo, foi demonstrado que, em condição de stress oxidativo, há um aumento da expressão e da fosforilação de DRP1 nos osteoblastos, as células responsáveis pela osteogénese, indicando a fissão mitocondrial excessiva responsável pelo seu disfuncionamento (Gan et al., 2015). Por outro lado, o stress oxidativo favorece a osteoclastogénese, a formação de osteoclastos, as células responsáveis pela reabsorção óssea (Shi et al., 2021). O resultado é um desequilíbrio significativo entre a diminuição da formação óssea e o aumento da sua reabsorção, contribuindo para a progressão da periodontite (Soliman Wadan et al., 2024).

2.1.2.3. Os antioxidantes

2.1.2.3.1. O papel dos antioxidantes

Os antioxidantes são moléculas que têm a capacidade de combater as ROS, neutralizando-as, permitindo a manutenção e proteção dos tecidos (Soliman Wadan et al., 2024; Tóthová & Celec, 2017). Sem eles, a produção de ROS não é regulada,

contribuindo para o stress oxidativo e provocando danos celulares, tanto a nível genético como proteico e lipídico (Deng et al., 2024).

Alguns antioxidantes podem desempenhar um papel a nível mitocondrial, ajudando na sua regulação através da biogénese mitocondrial, da mitofagia, mas também na melhoria da cadeia de transporte de eletrões, porque, como referido anteriormente, as mitocôndrias estão fortemente ligadas à libertação de ROS e ao stress oxidativo (Deng et al., 2024). Isto pode contribuir para a destruição dos tecidos, como no caso da periodontite (Jiang et al., 2023a).

Neste contexto, o interesse pelos antioxidantes como adjuvantes no tratamento dos danos oxidativos, nomeadamente periodontais, ganhou importância (Tóthová & Celec, 2017) e levou ao estudo de vários antioxidantes e do seu potencial terapêutico, como, por exemplo, o resveratrol, o hidroxitirosol (HT), a coenzima Q10 (CoQ10) ou a N-acetilcisteína (NAC) (Jiang et al., 2023a; Soliman Wadan et al., 2024) que serão detalhadas mais tarde.

Os antioxidantes podem também desempenhar um papel na resposta imunológica devido ao seu efeito anti-inflamatório (Tóthová & Celec, 2017). Segundo um estudo sobre a perda óssea alveolar num modelo de periodontite em ratos, o resveratrol reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias (Bhattarai et al., 2016). No caso de NAC, as suas propriedades anti-inflamatórias ocorrem através da inativação do NF- κ B, inibindo fatores anteriores, como TNF- α (Soliman Wadan et al., 2024).

2.1.2.3.2. Os diferentes antioxidantes mitocondriais

Existem diferentes tipos de antioxidantes que atuam no stress oxidativo; alguns são de origem natural ou derivados de fontes naturais, enquanto outros são sintetizados ou modificados para direcionar-se especificamente às mitocôndrias.

Entre os antioxidantes naturais, alguns estão naturalmente presentes no nosso corpo, como a CoQ10, um antioxidante intrínseco essencial para a bioenergética mitocondrial, ou a melatonina, uma hormona que também ajuda na regulação das ROS e na bioenergética mitocondrial (Soliman Wadan et al., 2024). Outros podem ter origem vegetal, como a baicaleína, um flavonoide natural (Jiang et al., 2023a), ou o HT, um antioxidante extraído da azeitona que melhora a estabilidade das ROS e a proteção mitocondrial (Soliman Wadan et al., 2024). Foram também desenvolvidos antioxidantes derivados de produtos naturais, como o resveratrol, um composto polifenólico (Soliman

Wadan et al., 2024), que favorece a respiração celular (Jiang et al., 2023a) e é capaz de induzir a mitofagia (Deng et al., 2024). A silibinina é um composto bioativo da silimarina, derivado do cardo-mariano, com propriedades protetoras sobre as mitocôndrias (Jiang et al., 2023a).

Entre os antioxidantes sintéticos ou modificados para atingir as mitocôndrias, existe o análogo sintético da CoQ10, a mesilato de mitoquinona (MitoQ), uma nanopartícula anfifílica que envolve e protege a mitoquinona, induzindo a redução do stress oxidativo por mitofagia e diminuição dos radicais livres (Soliman Wadan et al., 2024). Existe também o MitoTEMPO, que também é específico para as mitocôndrias, mas tem sido principalmente estudado em infecções virais (Andrieux et al., 2021). A NAC é um antioxidante sintético que desempenha diferentes funções com a regulação do stress oxidativo ao reduzir as ROS e influenciar a dinâmica mitocondrial mas também pode diminuir a resposta inflamatória (Soliman Wadan et al., 2024).

2.1.3. Interação entre patógenos periodontais e mitocôndrias

2.1.3.1. Mecanismos pelos quais *P. gingivalis* e outros patógenos orais modulam a função mitocondria

2.1.3.1.1. Indução das alterações no metabolismo energético mitocondrial

Foi demonstrado que o metabolismo mitocondrial nos macrófagos, que são das primeiras células imunológicas a intervir em caso de infecção bacteriana, pode ser afetado pela presença de vesículas da membrana externa e LPS de *P. gingivalis* (Fleetwood et al., 2017). Estes favorecem a glicólise em detrimento da fosforilação oxidativa, o que reduz o consumo de oxigénio e aumenta, paralelamente, a produção de lactato e ROS (Fleetwood et al., 2017). Esta diminuição do consumo de oxigénio também foi estudada em fibroblastos gengivais humanos (HGF) durante infecções por *P. gingivalis* (Bullón et al., 2015). Há também evidências de que a atividade enzimática mitocondrial pode ser inibida pela acumulação de fatores secretados por patógenos como *T. forsythia* (Deng et al., 2024).

2.1.3.1.2. Perturbação do controlo de qualidade mitocondrial

A infeção por patogénios pode ter um efeito no controlo e regulação da massa mitocondrial. Foi demonstrado nos HGFs que é possível observar uma diminuição das proteínas PGC-1 α fosforiladas e TFAM, que são proteínas reguladoras da replicação e transcrição do ADN mitocondrial, durante uma infeção por *P. gingivalis*, contribuindo para uma perda da massa mitocondrial (Bullón et al., 2015).

Relativamente à dinâmica mitocondrial, a fissão pode ser aumentada por *P. gingivalis* (Figura 7)(Luo et al., 2024). Verifica-se um aumento da translocação de DRP1 para as mitocôndrias, bem como um aumento da sua forma fosforilada, o que favorece a fissão mitocondrial (Xu et al., 2021). Além disso, de acordo com um estudo realizado em HGFs, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*, atuando separadamente ou em conjunto, são capazes de modular a interação e fusão entre as mitocôndrias e o retículo endoplasmático (RE), regulando a expressão de certos genes, nomeadamente *MFN1* e *PINK1* (Aral et al., 2021; Morandini & Ramos-Junior, 2024).

P. gingivalis também provoca a diminuição da atividade mitofágica nos tecidos inflamados e nos macrófagos derivados da medula óssea, regulando negativamente PINK1 e Parkin, que são as proteínas reguladoras da principal via mitofágica, como mostrado na Figura 7 (Deng et al., 2024; Luo et al., 2024). Além disso, *P. gingivalis* pode desregular o encaminhamento das mitocôndrias para os lisossomas, reduzindo simultaneamente o número de lisossomas intracelulares, o que pode levar a um aumento de mitocôndrias disfuncionais (Liu et al., 2023).

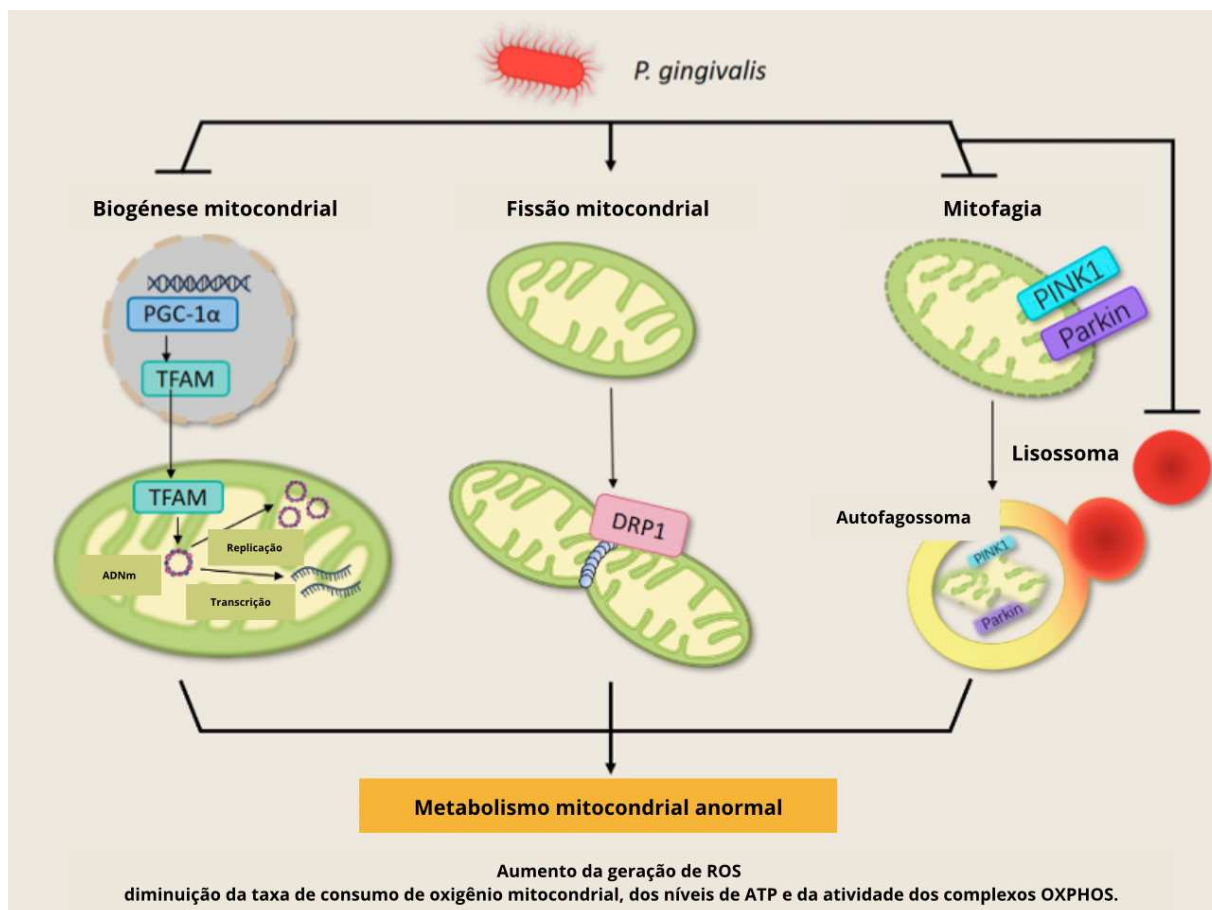


Figura 7. *P. gingivalis* induz um desequilíbrio no controlo da qualidade mitocondrial em HGFs e macrófagos. (Adaptado de Luo et al., 2024).

2.1.3.1.3. Indução da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) mitocondriais

De acordo com um estudo que comparou as células mononucleares do sangue de pacientes com periodontite e HGFs tratados com LPS de *P. gingivalis*, concluiu-se que *P. gingivalis* aumenta a produção de ROS mitocondriais, desencadeando uma resposta autofágica aumentada para tentar gerir o excesso de stress oxidativo (Bullon et al., 2012). Foi também demonstrado em outro estudo, que este aumento da produção de ROS mitocondriais nos HGFs tratados com LPS desencadeia uma resposta inflamatória, pois, quando os ROS são neutralizados, observa-se uma redução significativa na libertação de IL-1 β , IL-6 e TNF- α (Li et al., 2016).

2.1.3.1.4. Indução do efluxo de ADN mitocondrial

Como mencionado anteriormente, os LPS de *P. gingivalis* induzem a produção de ROS nas mitocôndrias. Nos HGFs, este aumento de ROS leva à abertura dos mPTP, resultando no efluxo de ADN mitocondrial tanto para o citosol como para o espaço extracelular (Liu et al., 2022). Este fenómeno é importante porque o ADNmt libertado tem a capacidade de desencadear respostas imunológicas e inflamatórias (Zhong et al., 2019). Além disso, mesmo após a remoção do estímulo inicial dos LPS, o efluxo de ADNmt continua a ser observado nas três gerações subsequentes de HGFs. Estes resultados reforçam a ideia de que a infeção por *P. gingivalis* contribui para a manutenção e propagação da inflamação ao longo do tempo (Liu et al., 2022).

2.1.3.1.5. Modulação da apoptose mediada pelas mitocôndrias

Patogénios como *P. gingivalis* também podem regular a apoptose mediada pelas mitocôndrias. De um modo geral, *P. gingivalis* inibe ou regula negativamente a apoptose de células periodontais, tais como células mononucleares do sangue periférico, HGFs, células epiteliais comuns (ECs) e gengivais (GECs), bem como células dendríticas (Luo et al., 2024). Esta inibição ocorre principalmente através da indução de fatores anti-apoptóticos tipo BCL-2 e da inativação dos fatores indutores da apoptose como BAX (Luo et al., 2024). No entanto, foi demonstrado que, nas GECs, a inibição da apoptose por *P. gingivalis* ocorre por meio da ativação da via *phosphatidyl inositol 3-kinase/AKT* e do bloqueio da proteína pró-apoptótica BAD (Yao et al., 2010).

Por outro lado, *P. gingivalis* também pode aumentar a atividade apoptótica induzida pelas mitocôndrias em determinadas células, como as ECs e os macrófagos (Luo et al., 2024).

2.2. Danos ao ADN mitocondrial, biomarcadores e complicações sistêmicas da periodontite

2.2.1. Danos ao ADN mitocondrial e biomarcadores da periodontite

2.2.1.1. Mutações e deleções no ADN mitocondrial na periodontite

Na periodontite, o stress oxidativo cria um ambiente propício a mutações e alterações no ADNmt, podendo levar à sua disfunção e agravar a progressão da doença (Kannan & Arumugam, 2023). Essas mutações desempenham um papel significativo na patogénese da periodontite, contribuindo para a deterioração dos tecidos e para a inflamação crónica (Soliman Wadan et al., 2024).

É possível encontrar mutações específicas nos tecidos periodontais. De acordo com estudos focados nas variações genéticas mitocondriais na periodontite e na doença coronária, foram identificadas 162 variações, das quais 12 são inéditas, específicas das mitocôndrias dos tecidos estudados (gengivais e arteriais coronários). Estes achados sugerem que tais mutações têm origem numa força oxidativa destrutiva comum (Pallavi et al., 2016). Segundo outro estudo realizado em pacientes com periodontite crónica, foram identificadas 14 novas variações genéticas mitocondriais exclusivas dos tecidos gengivais, indicando o stress oxidativo como fator indutor (Govindaraj et al., 2011). Essas mutações afetam principalmente os genes do transporte de eletrões, promovendo, por sua vez, a libertação de ROS, agravando a inflamação e a disfunção mitocondrial (Govindaraj et al., 2011).

Ao nível do ADNmt, é possível observar polimorfismos e mutações que favorecem a periodontite, seja ela agressiva ou crónica (Kannan & Arumugam, 2023). Um estudo realizado na população Han na China demonstrou que certos polimorfismos genéticos mitocondriais, como "8860G-10400C", "8701A", "12705C-10398A", "9540C" e "10873T-15043G", estão associados à periodontite agressiva e podem ser considerados fatores de risco que aumentam a suscetibilidade a este tipo de periodontite, contribuindo também para a desregulação mitocondrial (Shi et al., 2020). A síntese de ATP ao nível das mitocôndrias também pode ser afetada por certos polimorfismos, como G8701A e G10398A, ao influenciar o pH e a concentração de cálcio (Kannan & Arumugam, 2023). A região D-loop do ADNmt, região não-codificante é frequentemente sensível a mutações e contém sequências essenciais para a origem e promoção da replicação e transcrição (Shi

et al., 2020). Observa-se frequentemente uma taxa mais elevada de mutações nesta região em pacientes com periodontite agressiva, incluindo substituições de bases, nucleótidos e deleções no ADNmt, o que pode comprometer a estabilidade e a funcionalidade mitocondrial (Kannan & Arumugam, 2023).

Essas mutações podem favorecer o desenvolvimento da periodontite, nomeadamente as deleções que afetam a atividade da ATP sintase 6 (ATPase6), e que frequentemente são encontradas em pacientes com periodontite crónica. Essas alterações podem comprometer a respiração mitocondrial, levando a uma produção reduzida de ATP e ao agravamento da disfunção celular e da inflamação nos tecidos periodontais (Kannan & Arumugam, 2023).

2.2.1.2. Impacto das mutações na mitocôndria e a doença periodontal

As mutações no ADNmt estão implicadas na doença periodontal, como referido anteriormente. Essas mutações podem comprometer as funções mitocondriais (Kannan & Arumugam, 2023). Algumas mutações são substituições de aminoácidos por outros, afetando a atividade proteica e enzimática na respiração celular, como por exemplo, os polimorfismos A8860G e G8701A no gene da ATPase6, bem como o G10398A no gene da NADH desidrogenase 3 (ND3), que estão associados a essas alterações. Como consequência, há frequentemente uma redução na produção de ATP (Shi et al., 2020). Além disso, o polimorfismo G10398A provoca uma alteração funcional do complexo I da cadeia respiratória, levando a um aumento da produção e libertação de ROS (Shi et al., 2020). Esse processo contribui para o stress oxidativo, que por sua vez favorece o desenvolvimento da doença periodontal (Kannan & Arumugam, 2023).

O pH matricial mitocondrial e a dinâmica do cálcio intracelular também podem ser afetados por polimorfismos mitocondriais, como G8701A e G10398A. Essas desregulações comprometem o metabolismo energético, resultando numa redução da produção celular de ATP (Kannan & Arumugam, 2023).

Além de afetarem os tecidos periodontais, algumas dessas mutações podem estar associadas a diversas doenças inflamatórias e degenerativas (Shi et al., 2020), sugerindo a existência de vias de patogênese comuns. Essas vias passam pela libertação excessiva de ROS pelas mitocôndrias, levando ao stress oxidativo (Kannan & Arumugam, 2023). Um exemplo disso são as mutações somáticas comuns encontradas nos tecidos periodontais de pacientes com periodontite crónica e nos tecidos coronários de pacientes

com doença coronária. Isso evidencia o papel do stress oxidativo como fator comum na patogênese dessas duas doenças (Pallavi et al., 2016).

2.2.1.3. Biomarcadores da gravidade da doença periodontal

2.2.1.3.1. O ADN mitocondrial danificado como biomarcador da gravidade da periodontite

Antes de servirem como biomarcadores da doença periodontal, essas variações genéticas são, primordialmente, biomarcadores de stress oxidativo, uma vez que o ADNmt é significativamente mais sensível a esse tipo de agressão do que o ADNn (Shi et al., 2020). Assim, é possível interpretar estas mutações genéticas mitocondriais como uma consequência do stress oxidativo presente nos tecidos periodontais, que é um dos principais mecanismos da periodontite (Baldi et al., 2009; Kannan & Arumugam, 2023). Por exemplo, nos tecidos gengivais de pacientes com periodontite, há um aumento de 8-OHdG, que é um marcador do stress oxidativo ligado ao dano ao ADN associado a uma deleção do ADNmt (Kannan & Arumugam, 2023).

Os danos no ADNmt apresentam diversas características que podem permitir a sua utilização como biomarcadores da periodontite (Baldi et al., 2009). Uma das características importantes é que algumas mutações são específicas dos tecidos periodontais, sendo encontradas em amostras sanguíneas, por exemplo (Pallavi et al., 2016). Estas mutações poderiam, portanto, representar bons biomarcadores da doença periodontal.

Outra característica pode ser a correlação de uma mutação com parâmetros clínicos da doença, como a relação com a profundidade das bolsas periodontais, o nível de inserção epitelial e a presença de hemorragia à sondagem. Um exemplo desta correlação é uma deleção de aproximadamente 5000 pares de bases no ADNmt, que influencia fortemente os fatores mencionados anteriormente (Baldi et al., 2009).

Além disso, há a associação entre a gravidade da periodontite e os danos no ADN. Como exposto anteriormente, certos polimorfismos aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento da periodontite agressiva e contribuem para a sua progressão (Kannan & Arumugam, 2023; Soliman Wadan et al., 2024), o que pode levar à sua utilização como biomarcadores.

Na medida em que os danos ao ADNmt, caso seja degradado, podem levar à sua libertação no citosol, o efluxo do ADNmt (Soliman Wadan et al., 2024) e ativar vias inflamatórias, como a do TLR9/Inflamassoma, esses danos promovem a inflamação crónica na periodontite (Jiang et al., 2023a) e podem, portanto, ser utilizados como biomarcadores.

2.2.1.3.2. Outros alvos dos marcadores mitocondriais das doenças periodontais

É possível identificar outros alvos dos marcadores associados à doença periodontal nas mitocôndrias dos tecidos periodontais. Em pacientes com periodontite, observa-se nas células gengivais uma diminuição significativa do consumo de oxigénio, bem como a redução do PMM (Govindaraj et al., 2011; Soliman Wadan et al., 2024). Esta diminuição da respiração celular leva à libertação de ROS, que potencia o desenvolvimento da periodontite, por exemplo, através da sua implicação na apoptose das PDLCs (Chen et al., 2019). A perda do PMM, por outro lado, também pode ser influenciada por diversas substâncias, como o tabaco (Patil & Baeshen, 2021). Uma morfologia mitocondrial anormal também pode ser um marcador de periodontite, pois é frequentemente encontrada nesta condição (Soliman Wadan et al., 2024).

A análise das proteínas associadas à dinâmica mitocondrial também é um marcador da periodontite, pois, em caso de infeção por patogénios como *P. gingivalis* ou *F. nucleatum*, os níveis de MFN1 e MFN2 estão desregulados (Aral et al., 2021; Morandini & Ramos-Junior, 2024). Por exemplo, em resposta ao stress oxidativo, observa-se nas PDLCs uma diminuição de MFN1 e MFN2 e, inversamente, um aumento das proteínas que favorecem a fissão, como DRP1 e FIS1 (Haileselassie et al., 2019; Joshi et al., 2017).

As proteínas responsáveis pela qualidade mitocondrial também são afetadas na periodontite. Nas células dos tecidos de pacientes com periodontite, as quantidades das proteínas PINK1 e Parkin estão reduzidas, o que leva a uma diminuição da mitofagia e, consequentemente, à acumulação de mitocôndrias disfuncionais. Isso contribui para a exacerbação da inflamação e da progressão da doença periodontal (Deng et al., 2024; Liu et al., 2022).

A análise dos metabolitos mitocondriais alterados, como aqueles envolvidos no metabolismo da glicose, aminoácidos e purinas em resposta à periodontite, também pode ser considerada como um potencial marcador dessa patologia (Morandini & Ramos-

Junior, 2024). Em relação aos marcadores associados ao metabolismo energético mitocondrial, podem ser encontrados elementos do ciclo de Krebs, como o succinato, o fumarato e o malato. A redução de suas quantidades pode indicar uma diminuição da fosforilação oxidativa e, consequentemente, um mau funcionamento mitocondrial (Chu et al., 2024). No metabolismo dos carboidratos, o aumento do lactato demonstra a ineficiência mitocondrial devido à ativação da glicólise compensatória (Chu et al., 2024).

2.2.2. Papel da disfunção mitocondrial nas complicações sistêmicas da periodontite

2.2.2.1. Disfunção mitocondrial na ligação entre periodontite e doenças sistêmicas

A disfunção mitocondrial pode estabelecer uma relação entre a periodontite e doenças sistêmicas, como as doenças cardiovasculares, a diabetes mellitus e, possivelmente, até as com doenças neurodegenerativas (Deng et al., 2024).

2.2.2.1.1. Periodontite e doenças cardiovasculares

A periodontite, pelas suas características, pode estar associada a certas doenças cardiovasculares (Bullon et al., 2012). A disfunção mitocondrial presente na periodontite induzida pelo LPS de *P. gingivalis* desencadeia stress oxidativo nas células do meio ambiental (Bullon et al., 2011). O stress oxidativo produzido pelas células mononucleares do sangue periférico e pelos polinucleares pode conduzir a complicações cardiovasculares, como a aterosclerose (Bullon et al., 2011). Além disso, a aterosclerose é ainda mais favorecida pelo aumento da fissão mitocondrial nas células endoteliais vasculares em resposta ao LPS de *P. gingivalis* (Xu et al., 2021). Assim, a periodontite, através da alteração da função endotelial, contribui para as doenças cardiovasculares (Bullon et al., 2014). A disfunção mitocondrial pode provocar uma produção insuficiente de energia no miocárdio e, consequentemente, desencadear distúrbios cardíacos (Dela Cruz & Kang, 2017).

2.2.2.1.2. Periodontite e diabetes mellitus

A periodontite e a diabetes mellitus, nomeadamente a diabetes tipo 2 (T2D), têm uma relação bidirecional (Deng et al., 2024). A disfunção mitocondrial e o stress oxidativo fazem parte do processo patogénico de ambas as doenças (Bullon et al., 2014). Na diabetes, por exemplo nos PDLcs, a hiperglicemia leva à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que induzem stress oxidativo mitocondrial através da produção excessiva de ROS, ativando as vias apoptóticas e autofágicas (Mei et al., 2020). Os tecidos periodontais, em resposta ao stress oxidativo, sofrem degeneração, contribuindo para o desenvolvimento da periodontite (Li et al., 2018; Mei et al., 2020). Por outro lado, na T2D, o fator de transcrição NRF2, um protetor mitocondrial, encontra-se negativamente regulado. A sua sub-regulação reduz a ativação dos genes antioxidantes, impedindo as células de se protegerem contra os danos causados pelo stress oxidativo, levando à destruição dos tecidos periodontais e ósseos (Li et al., 2018).

2.2.2.1.3. Periodontite e doenças neurodegenerativas

A relação entre a periodontite e as doenças neurodegenerativas tem sido menos evidenciada na literatura, mas é reconhecido que esta degenerescência pode desenvolver-se em casos de defeitos na mitofagia e na autofagia, provocando uma alteração na renovação mitocondrial que conduz a uma falência bioenergética (Bravo-San Pedro et al., 2017). Além disso, uma inflamação crónica desencadeada por patógenos periodontais pode induzir stress oxidativo e disfunção mitocondrial, contribuindo para a neuroinflamação que é um mecanismo importante em doenças neurodegenerativas como a demência ou a doença de Alzheimer (Dziedzic, 2022). Por exemplo, o LPS de *P. gingivalis* provocam stress oxidativo que leva à diminuição do PMM e à alteração da respiração celular, culminando na libertação de citocromo c e na ativação da apoptose (Verma et al., 2023). A microglia é ativada pela disfunção mitocondrial e amplifica a neuroinflamação através da produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Verma et al., 2023).

2.2.2.2. Compreensão mecanicista de como a infecção periodontal e a inflamação afetam a função mitocondrial em tecidos distantes

Durante infecções periodontais crônicas, os patógenos podem infiltrar-se na corrente sanguínea, fenómeno conhecido como bacteriemia, e alcançar tecidos e órgãos distantes (Deng et al., 2024), como é o caso das células endoteliais vasculares (Xu et al., 2021).

Através da disfunção mitocondrial na periodontite, os DAMPs libertados em caso de lesão podem entrar na circulação sanguínea (Dela Cruz & Kang, 2017) e ser reconhecidos por células imunitárias em tecidos distantes, desencadeando uma resposta inflamatória através das vias cGAS-STING e TLR9/Inflamassoma, contribuindo para o desenvolvimento de doenças sistémicas (Zhong et al., 2019). A inflamação persistente resultante da libertação de DAMPs contribui não só para o avanço dessas doenças sistémicas, como também agrava a periodontite, promovendo ainda mais a libertação de fatores inflamatórios (Dela Cruz & Kang, 2017).

Como já referido anteriormente, a disfunção mitocondrial leva a uma elevada produção de ROS, que estão envolvidas na periodontite (Soliman Wadan et al., 2024), mas que também podem impactar outras doenças sistémicas, como as doenças cardiovasculares e a diabetes (Bullon et al., 2014). Durante a produção excessiva de ROS pelas mitocôndrias na periodontite, parte destes ROS pode propagar-se e atingir células distantes, onde os danos oxidativos ao nível do ADNmt, das proteínas e dos lípidos mitocondriais conduzem à sua disfunção (Deng et al., 2024). A periodontite exerce igualmente efeitos sistémicos, nomeadamente sobre a circulação sanguínea e a função endotelial, ao exacerbar o stress oxidativo nas células imunitárias, criando um ambiente propício ao desenvolvimento de doenças sistémicas, como patologias cardiovasculares ou metabólicas (Martinez-Herrera et al., 2018).

Durante a inflamação crónica associada à periodontite, podem ser observadas perturbações no controlo da qualidade mitocondrial (mitofagia, biogénese e dinâmica mitocondrial) em células distantes (Deng et al., 2024). Em certos distúrbios cardiodegenerativos, foi identificada disfunção da mitofagia, a qual contribui para a exacerbação da inflamação sistémica e periodontal devido à acumulação de mitocôndrias disfuncionais (Bullon et al., 2012). Alguns patógenos, como o *P. gingivalis*, conseguem inibir a eliminação destas mitocôndrias, reduzindo a expressão de genes promotores da mitofagia, como o *PINK1* (Jiang et al., 2023a). Por outro lado, está mostrado que o

aumento da autofagia e da mitofagia exerce efeitos protetores nos cardiomiócitos (Bravo-San Pedro et al., 2017; Eisenberg et al., 2016).

2.3. Intervenções terapêuticas e perspectivas futuras focadas na disfunção mitocondrial na doença periodontal

De seguida, abordar-se-á a importância de considerar as mitocôndrias como alvos em estratégias terapêuticas para doenças orais inflamatórias, devido ao seu papel central na patogênese e nos processos de reparação tecidual.

2.3.1. Terapias com antioxidantes

Uma das estratégias estudadas no tratamento da periodontite ao nível das mitocôndrias é a terapia com antioxidantes (Tóthová & Celec, 2017), como já referido anteriormente. Estes desempenham um papel importante no reequilíbrio da capacidade antioxidante dos tecidos periodontais afetados (Sies et al., 2017) e atenuam os danos causados pela produção excessiva de ROS (Bhattarai et al., 2016).

Esta estratégia, como adjuvante, é interessante, porque foi observada uma elevação dos marcadores de stress oxidativo e uma diminuição da capacidade antioxidante tanto no sangue, a nível sistémico, como na saliva, localmente, em pacientes com periodontite (Tóthová & Celec, 2017). Além disso, verificou-se que o estado antioxidante evolui de forma inversamente proporcional ao grau de gravidade da periodontite (Tóthová & Celec, 2017).

2.3.1.1. Os diferentes antioxidantes usados

A melatonina, para além de possuir propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e de proteção óssea, é um potente antioxidante endógeno capaz de neutralizar diretamente as ROS. A melatonina estimula ainda a expressão de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), a glutational peroxidase (GPx) e a catalase (Wang et al., 2022). Esta ação permite proteger as mitocôndrias contra a oxidação das suas proteínas e do seu ADN, bem como inibir a peroxidação lipídica, atenuando assim a destruição dos tecidos periodontais (Wang et al., 2022).

O resveratrol é um composto polifenólico natural com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e de proteção mitocondrial. Este composto é capaz de

prevenir as alterações induzidas pelos LPS nas HGFs (Bhattarai et al., 2016). Demonstrou a sua eficácia na prevenção da perda óssea alveolar num modelo experimental de periodontite em ratos (Bhattarai et al., 2016; Jiang et al., 2023a). O resveratrol reduz o stress oxidativo mitocondrial ao limitar a produção de ROS e ao potenciar a atividade das enzimas antioxidantes. Além disso, inibe a inflamação ao diminuir a libertação de citocinas pró-inflamatórias e protege a integridade mitocondrial, mantendo um bom PMM e reduzindo a ativação das vias apoptóticas (Bhattarai et al., 2016).

Os antioxidantes mitocondriais direcionados MitoTEMPO e MitoQ desempenham um papel protetor contra o stress oxidativo induzido por infeções virais. O MitoTEMPO atua como um sequestrador seletivo de superóxidos mitocondriais, reduzindo a produção de ROS e limitando os danos celulares ao atenuar a inflamação induzida pelo inflamassoma (Andrieux et al., 2021). O MitoQ também leva à redução da inflamação e demonstrou efeitos benéficos em modelos de doenças inflamatórias crónicas (Andrieux et al., 2021).

A rutina é um antioxidante flavonoide natural que demonstrou um bom potencial no tratamento da periodontite associada à disfunção mitocondrial (Soliman Wadan et al., 2024). Nos PDLCS, foi comprovado que a rutina reduz a produção de ROS mitocondriais induzida pelos LPS, estabiliza o PMM e favorece a proliferação celular (Zhao et al., 2020).

O HT é um antioxidante natural presente nos produtos da oliveira que protege as mitocôndrias (Soliman Wadan et al., 2024). Apresenta efeitos protetores contra a perda óssea alveolar induzida pela periodontite, restaurando o PMM, reduzindo a produção de ROS e diminuindo a apoptose dos osteoblastos induzida pela inflamação, nomeadamente através da modulação das vias MAPK (ERK, JNK, p38) ativadas pelos LPS de *P. gingivalis* (Zhang et al., 2021).

A NAC é um precursor da glutathiona, conferindo-lhe propriedades antioxidantes eficazes para neutralizar as ROS e reduzir o stress oxidativo (Pei et al., 2018; Soliman Wadan et al., 2024). Além disso, protege a integridade mitocondrial ao preservar a membrana, limitar os danos ao ADNmt e controlar as vias apoptóticas. A NAC também possui propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e citoprotetoras, tornando-a uma molécula promissora para prevenir ou atenuar lesões tecidulares em doenças periodontais (Pei et al., 2018).

A CoQ10 é um antioxidante intrínseco com a capacidade de proteger a membrana mitocondrial, as proteínas e o ADNmt dos danos causados pelas ROS (Jiang et al., 2023a).

O seu papel na cadeia respiratória mitocondrial contribui para a redução do stress oxidativo e, conseqüentemente, leva a uma diminuição dos marcadores inflamatórios (Raut et al., 2019). Além disso, pode melhorar o índice gengival e reduzir a destruição do osso alveolar (Soliman Wadan et al., 2024).

A baicalina é um flavonóide natural que pode inibir o stress oxidativo através da via NRF2, ativada em resposta à inflamação bacteriana (Jiang et al., 2023a). A baicalina protege as mitocôndrias, preserva a integridade celular e reduz a cascata inflamatória (Ren et al., 2021). Paralelamente, a baicalina favorece a diferenciação osteogénica das células do ligamento periodontal humano (hPDLs), contribuindo para a regeneração óssea do periodonto (Ren et al., 2021).

2.3.1.2. Desafios e perspectivas

Um dos grandes desafios desta estratégia terapêutica é o estado atual da investigação, com uma falta de provas sólidas da eficácia dos antioxidantes em grandes coortes de pacientes (Tóthová & Celec, 2017). Atualmente, os agentes que têm como alvo a disfunção mitocondrial em pacientes com periodontite ainda não foram estudados em condições de ensaios clínicos (Jiang et al., 2023a). Será, portanto, necessário continuar a investigação em condições reais para preencher os dados em falta, nomeadamente no que diz respeito à administração e à dosagem (Soliman Wadan et al., 2024).

Outro desafio é a confusão terminológica e mecanística do termo "antioxidante". Os antioxidantes podem influenciar muitos mecanismos para além da simples eliminação das ROS (Niki, 2016). É, portanto, essencial compreender os mecanismos de ação dos antioxidantes utilizados, bem como os tipos de ROS que são visados, uma vez que nem todos são prejudiciais e desempenham um papel fisiológico importante quando em equilíbrio (Niki, 2016). A administração local destes antioxidantes poderia ser mais explorada para minimizar certos efeitos sistémicos (Soliman Wadan et al., 2024). Além disso, os mecanismos dos diferentes antioxidantes são variáveis, tal como os próprios pacientes, devido às suas histórias clínicas individuais, o que dificulta a elaboração de tratamentos gerais (Tóthová & Celec, 2017).

2.3.2. Outras estratégias terapêuticas e perspectivas futuras direcionadas às mitocôndrias

Existem várias estratégias terapêuticas centradas nas mitocôndrias, para além dos antioxidantes, no contexto da periodontite.

2.3.2.1. Indução da mitofagia

A indução da mitofagia pode ser um dos alvos dessas estratégias, com o objetivo de reduzir o número de mitocôndrias disfuncionais durante infeções (Andrieux et al., 2021). A ativação da mitofagia pode atuar reduzindo a sinalização inflamatória induzida pelas mitocôndrias, mas também pode contribuir para a diferenciação osteogénica das células estaminais (Jiang et al., 2023a). Compostos como a urolitina A e o trifosfato de cinetina podem induzir a mitofagia em doenças inflamatórias e neurodegenerativas (Andrieux et al., 2021). O resveratrol também desempenha um papel protetor durante infeções por *P. gingivalis*, pois contribui para a ativação da via PINK1/Parkin que estimula a mitofagia nos macrófagos para eliminar mitocôndrias disfuncionais (Jiang et al., 2023b).

2.3.2.2. Modulação da dinâmica mitocondrial

A modulação da dinâmica mitocondrial permite manter um equilíbrio entre a fusão e a fissão mitocondrial, essencial para o bom funcionamento celular (Jiang et al., 2023a). Certos agentes patogénicos podem influenciar essa dinâmica para favorecer a sua replicação e disseminação (Andrieux et al., 2021). De acordo com um estudo realizado num modelo murino de periodontite, a inibição da proteína DRP1, que desempenha um papel central na fissão mitocondrial, por um inibidor como o Mdivi-1, permite reduzir a inflamação periodontal, diminuir a perda óssea e reduzir a apoptose celular (Shi et al., 2021). Esta inibição pode, então, representar uma estratégia promissora na prevenção das lesões periodontais (Shi et al., 2021).

2.3.2.3. Modulação da biogénese mitocondrial

O processo de criação de novas mitocôndrias, denominado biogénese mitocondrial, é também um alvo potencial para estratégias terapêuticas na periodontite, mais especificamente o seu principal regulador, o PGC-1 α (Wang et al., 2022). Foi demonstrado que o aumento deste regulador permite contrariar os efeitos da hipóxia nos cementoblastos, estimulando a biogénese mitocondrial e restaurando a sua capacidade de mineralização (Wang et al., 2022). A silibinina, por exemplo, pode melhorar as lesões periodontais em ratos diabéticos com periodontite através da reativação da biogénese mitocondrial por meio da estimulação de PGC-1 α , desempenhando assim um papel protetor nos tecidos periodontais (Sun et al., 2023). Assim, a aplicação terapêutica do PGC-1 α pode representar uma estratégia promissora para restaurar a regeneração do periodonto em ambientes hipóxicos associados à periodontite (Sun et al., 2023; Wang et al., 2022).

2.3.2.4. Inibição de TRPA1

A inibição do canal iónico potencial transitório ankyrine 1 (TRPA1) não é uma estratégia que visa diretamente as mitocôndrias, mas tem impacto no seu funcionamento. O TRPA1 é um canal iónico localizado na membrana celular e é sensível ao stress oxidativo e à inflamação (Liu et al., 2022). Na periodontite, o canal desempenha o papel de mediador do stress celular e da destruição tecidual. A inibição deste canal, num modelo onde as PDLcs foram tratadas com LPS, permite reduzir o stress oxidativo mitocondrial, diminuir o stress do retículo endoplasmático e diminuir a apoptose das células (Liu et al., 2022). O *targeting* do TRPA1 poderia ser considerado após mais estudos aprofundados para limitar os danos teciduais na periodontite, atenuando o stress celular e preservando a função das mitocôndrias (Liu et al., 2022).

2.3.2.5. Utilização de nanomateriais

A utilização de nanomateriais que visam especificamente as mitocôndrias disfuncionais, os nanorreparadores, para restaurar a função mitocondrial alterada pela inflamação, pode ser uma das futuras estratégias terapêuticas nas doenças inflamatórias, incluindo a periodontite (Soliman Wadan et al., 2024; Zhai et al., 2022). De acordo com um estudo, essas nanopartículas seriam capazes de reduzir o stresse oxidativo

mitocondrial nas células estaminais mesenquimatosas (MSCs) com inflamação, mas também de melhorar a função mitocondrial restaurando a integridade da membrana e mantendo a capacidade de diferenciação das MSCs, o que é muito importante para as suas implicações terapêuticas na regeneração tecidual (Zhai et al., 2022). A sua utilização representaria, portanto, uma estratégia inovadora para tratar a inflamação crônica na periodontite, mas também para favorecer a regeneração dos tecidos periodontais afetados por essa inflamação, como os tecidos ósseos (Zhai et al., 2022).

2.3.2.6. Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PTD) é uma abordagem não invasiva que consiste na utilização de um fotossensibilizador (agente fotoativo) ativado por uma determinada luz que leva à produção elevada de ROS para induzir um efeito antibacteriano (Gholami et al., 2023; Jiang et al., 2019). Esta técnica é uma estratégia potencial no tratamento da periodontite. Originalmente, esta estratégia foi desenvolvida pelas suas propriedades antibacterianas (Gholami et al., 2023), mas segundo um estudo, quando a PDT é realizada utilizando azul de metileno, a produção massiva de ROS induz a apoptose dos macrófagos estimulados por LPS (Jiang et al., 2019). Isto explica-se porque o aumento dos níveis intracelulares de ROS provoca uma diminuição do PMM, ativando as vias de apoptose dependentes da mitocôndria através da ativação da caspase-9 e da caspase-3 (Jiang et al., 2023a). *In vivo*, a PDT com azul de metileno permite reduzir a infiltração de macrófagos pró-inflamatórios nos tecidos periodontais e diminuir a reabsorção óssea alveolar (Jiang et al., 2019). No entanto, a sua utilização é limitada pela profundidade de penetração, e os efeitos sobre a função mitocondrial requerem um estudo mais aprofundado (Gholami et al., 2023), mas representa uma estratégia promissora no tratamento da periodontite (Jiang et al., 2019).

2.3.2.7. Limitações e áreas emergentes de investigação

Apesar de estas estratégias serem promissoras, a grande maioria encontra-se ainda numa fase de investigação pré-clínica e precisa de ser em ensaios clínicos para comprovar a sua eficácia em humanos e garantir a segurança dos pacientes (Jiang et al., 2023a). Além disso, algumas terapias mitocondriais podem apresentar eficácia variável e inconsistente, com resultados positivos observados em estudos pré-clínicos que nem sempre se

reproduzem em ensaios clínicos (Soliman Wadan et al., 2024). Adicionalmente, é ainda necessário investigar estas estratégias para estabelecer bons protocolos de administração e dosagens adequadas (Deng et al., 2024). Outra limitação prende-se com a falta de informação sobre os possíveis efeitos secundários sistémicos após estes tratamentos, dado o papel fundamental das mitocôndrias em todas as células do corpo (Soliman Wadan et al., 2024). Além disso, não existe informação suficiente sobre os efeitos a longo prazo das terapias direccionadas às mitocôndrias na progressão das doenças inflamatórias orais (Dong et al., 2023). Finalmente, embora estas estratégias sejam promissoras, não está garantido que o simples facto de se atuar apenas sobre a disfunção mitocondrial seja suficiente para resolver totalmente a inflamação por si só (Soliman Wadan et al., 2024).

3. CONCLUSÃO

Nesta revisão plasmou-se o papel central da disfunção mitocondrial na patogénese da periodontite, que é uma doença inflamatória crónica complexa resultante de uma interação entre a microbiota oral e a resposta imunitária do hospedeiro. Através da análise da literatura recente, mostrou-se que as mitocôndrias não são apenas organelos bioenergéticos, mas também reguladores das respostas imunitárias e inflamatórias, principalmente pela sua implicação na produção de ROS conduzindo ao stress oxidativo, ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias e controlo da morte celular.

A disfunção mitocondrial não constitui um simples efeito secundário da inflamação, são as interações bidirecionais entre patógenos orais, inflamação crónica e alteração mitocondrial que conduzem a um ambiente favorável à destruição tecidular. Além disso, as ligações entre disfunção mitocondrial e complicações sistémicas, como as doenças cardiovasculares, a diabetes ou as doenças neurodegenerativas, mostram o papel destes organelos na saúde geral e provam que a mitocôndria pode ser um alvo terapêutico estratégico contra as doenças periodontais, mas também contra as doenças associadas a estas.

As novas abordagens terapêuticas que têm como alvo a mitocôndria, como a utilização de antioxidantes mitocondriais, a indução da mitofagia, a modulação da biogénese mitocondrial ou ainda a utilização de nanomateriais, abrem caminho a perspectivas clínicas promissoras. Mas, por enquanto, estas estratégias encontram-se ainda, na sua maioria, em fase pré-clínica. Uma maior compreensão do papel das mitocôndrias na periodontite poderá permitir criar terapias inovadoras capazes de limitar a inflamação crónica, ao mesmo tempo que restauram o equilíbrio tecidular. É, portanto, necessário continuar as investigações para verificar a sua eficácia, otimizar a sua administração e avaliar a segurança a longo prazo.

4. BIBLIOGRAFIJA

Aleksijević, L. H., Aleksijević, M., Škrlec, I., Šram, M., Šram, M., & Talapko, J. (2022). Porphyromonas gingivalis Virulence Factors and Clinical Significance in Periodontal Disease and Coronary Artery Diseases. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS11101173>

Andrieux, P., Chevillard, C., Cunha-Neto, E., & Nunes, J. P. S. (2021). Mitochondria as a Cellular Hub in Infection and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 11338, 22(21), 11338. <https://doi.org/10.3390/IJMS222111338>

Aral, K., Milward, M. R., & Cooper, P. R. (2021). Gene expression profiles of mitochondria-endoplasmic reticulum tethering in human gingival fibroblasts in response to periodontal pathogens. *Archives of Oral Biology*, 128, 105173. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2021.105173>

Baldi, D., Izzotti, A., Bonica, P., Pera, P., & Pulliero, A. (2009). Degenerative periodontal-diseases and oral osteonecrosis: the role of gene-environment interactions. *Mutation Research*, 667(1–2), 118–131. <https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2008.11.005>

Bhattarai, G., Poudel, S. B., Kook, S. H., & Lee, J. C. (2016). Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomaterialia*, 29, 398–408. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2015.10.031>

Brand, M. D., Orr, A. L., Perevoshchikova, I. V., & Quinlan, C. L. (2013). The role of mitochondrial function and cellular bioenergetics in ageing and disease. *The British Journal of Dermatology*, 169(0 2), 1. <https://doi.org/10.1111/BJD.12208>

Bravo-San Pedro, J. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2017). Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 120(11), 1812–1824. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311082>

Bullon, P., Cordero, M. D., Quiles, J. L., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. D. C., & Battino, M. (2011). Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(10), 1336–1343. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2011.02.018>

Bullon, P., Cordero, M. D., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, M. D. C., Gonzalez-Alonso, A., Alfonsi, S., García-Marín, R., de Miguel, M., & Battino, M. (2012). Autophagy in periodontitis patients and gingival fibroblasts: unraveling the link between chronic diseases and inflammation. *BMC Medicine*, 10, 122. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-122>

Bullon, P., Newman, H. N., & Battino, M. (2014). Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontology* 2000, 64(1), 139–153. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0757.2012.00455.X>

Bullón, P., Román-Malo, L., Marín-Aguilar, F., Alvarez-Suarez, J. M., Giampieri, F., Battino, M., & Cordero, M. D. (2015). Lipophilic antioxidants prevent lipopolysaccharide-induced mitochondrial dysfunction through mitochondrial biogenesis improvement. *Pharmacological Research*, 91, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2014.10.007>

Chapple, I. L. C., Van Der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E., & Graziani, F. (2015). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(S16), S71–S76. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12366>

Chávez, M. D., & Tse, H. M. (2021). Targeting Mitochondrial-Derived Reactive Oxygen Species in T Cell-Mediated Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 703972. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.703972>

Chen, Y., Ji, Y., Jin, X., Sun, X., Zhang, X., Chen, Y., Shi, L., Cheng, H., Mao, Y., Li, X., Hou, Y., Zhang, D., Zhao, S., Ma, J., & Huang, S. (2019). Mitochondrial abnormalities are involved in periodontal ligament fibroblast apoptosis induced by oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 509(2), 483–490. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2018.12.143>

Chu, C. T., Ji, J., Dagda, R. K., Jiang, J. F., Tyurina, Y. Y., Kapralov, A. A., Tyurin, V. A., Yanamala, N., Shrivastava, I. H., Mohammadyani, D., Qiang Wang, K. Z., Zhu, J., Klein-Seetharaman, J., Balasubramanian, K., Amoscato, A. A., Borisenko, G., Huang, Z., Gusdon, A. M., Cheikhi, A., ... Kagan, V. E. (2013). Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells. *Nature Cell Biology*, 15(10), 1197. <https://doi.org/10.1038/NCB2837>

Chu, Z., Zhao, T., Zhang, Z., Chu, C. H., Cai, K., Wu, J., Wu, W., & Tang, C. (2024). Untargeted Metabolomics Analysis of Gingival Tissue in Patients with Severe Periodontitis. *Journal of Proteome Research*, 23(1), 3–15. <https://doi.org/10.1021/ACS.JPROTEOME.3C00105>

De Stefani, D., Raffaello, A., Teardo, E., Szabó, I., & Rizzuto, R. (2011). A 40 kDa protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*, 476(7360), 336. <https://doi.org/10.1038/NATURE10230>

Dela Cruz, C. S., & Kang, M. J. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Chronic Inflammatory Diseases. *Mitochondrion*, 41, 37. <https://doi.org/10.1016/J.MITO.2017.12.001>

Deng, Y., Xiao, J., Ma, L., Wang, C., Wang, X., Huang, X., & Cao, Z. (2024). Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis and Associated Systemic Diseases:

Implications for Pathomechanisms and Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol. 25, Page 1024, 25(2), 1024. <https://doi.org/10.3390/IJMS25021024>

Dong, L., Hou, Y. R., Xu, N., Gao, X. Q., Sun, Z., Yang, Q. K., & Wang, L. N. (2025). Cyclic GMP-AMP synthase recognizes the physical features of DNA. *Acta Pharmacologica Sinica*, 46(2). <https://doi.org/10.1038/S41401-024-01369-7>

Dong, Z., Wu, L., & Hong, H. (2023). Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment of Oral Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 15483, 24(20), 15483. <https://doi.org/10.3390/IJMS242015483>

Dziedzic, A. (2022). Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15320. <https://doi.org/10.3390/ijms232315320>

Eisenberg, T., Abdellatif, M., Schroeder, S., Primessnig, U., Stekovic, S., Pendl, T., Harger, A., Schipke, J., Zimmermann, A., Schmidt, A., Tong, M., Ruckstuhl, C., Dammbrueck, C., Gross, A. S., Herbst, V., Magnes, C., Trausinger, G., Narath, S., Meinitzer, A., ... Madeo, F. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nature Medicine*, 22(12), 1428. <https://doi.org/10.1038/NM.4222>

Ellakwa, D. E. S., Mushtaq, N., Khan, S., Jabbar, A., Abdelmalek, M. A., Wadan, A. H. S., Ellakwa, T. E., & Raza, A. (2024). Molecular functions of microRNAs in colorectal cancer: recent roles in proliferation, angiogenesis, apoptosis, and chemoresistance. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(8), 5617–5630. <https://doi.org/10.1007/S00210-024-03076-W>

Fleetwood, A. J., Lee, M. K. S., Singleton, W., Achuthan, A., Lee, M. C., O'Brien-Simpson, N. M., Cook, A. D., Murphy, A. J., Dashper, S. G., Reynolds, E. C., & Hamilton, J. A. (2017). Metabolic Remodeling, Inflammasome Activation, and Pyroptosis in Macrophages Stimulated by *Porphyromonas gingivalis* and Its Outer Membrane Vesicles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(AUG). <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2017.00351>

Gan, X., Huang, S., Yu, Q., Yu, H., & Yan, S. S. Du. (2015). Blockade of Drp1 rescues oxidative stress-induced osteoblast dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 468(4), 719. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2015.11.022>

Gholami, L., Shahabi, S., Jazaeri, M., Hadilou, M., & Fekrazad, R. (2023). Clinical applications of antimicrobial photodynamic therapy in dentistry. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2022.1020995>

Govindaraj, P., Khan, N. A., Gopalakrishna, P., Chandra, R. V., Vanniarajan, A., Reddy, A. A., Singh, S., Kumaresan, R., Srinivas, G., Singh, L., & Thangaraj, K. (2011).

Mitochondrial dysfunction and genetic heterogeneity in chronic periodontitis. *Mitochondrion*, 11(3), 504–512. <https://doi.org/10.1016/J.MITO.2011.01.009>

Guerra, F., Mazur, M., Ndokaj, A., Corridore, D., La Torre, G., Polimeni, A., & Ottolenghi, L. (2018). Periodontitis and the microbiome: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Stomatologica*, 67(6), 250–258. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04198-5>

Gurbuz, E. S., Guney, Z., Kurgan, S., Balci, N., Serdar, M. A., & Gunhan, M. (2024). Oxidative Stress and FOXO-1 Relationship in Stage III Periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 28(5), 270. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05670-x>

Haileselassie, B., Mukherjee, R., Joshi, A. U., Napier, B. A., Massis, L. M., Ostberg, N. P., Queliconi, B. B., Monack, D., Bernstein, D., & Mochly-Rosen, D. (2019). Drp1/Fis1 Interaction Mediates Mitochondrial Dysfunction in Septic Cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 130, 160. <https://doi.org/10.1016/J.YJMCC.2019.04.006>

He, Y., Zhang, L., Zhu, Z., Xiao, A., Yu, H., & Gan, X. (2017). Blockade of cyclophilin D rescues dexamethasone-induced oxidative stress in gingival tissue. *PLoS ONE*, 12(3), e0173270. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0173270>

Hock, M. B., & Kralli, A. (2009). Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annual Review of Physiology*, 71, 177–203. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PHYSIOL.010908.163119>

Jiang, C., Yang, W., Wang, C., Qin, W., Ming, J., Zhang, M., Qian, H., & Jiao, T. (2019). Methylene Blue-Mediated Photodynamic Therapy Induces Macrophage Apoptosis via ROS and Reduces Bone Resorption in Periodontitis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1529520>

Jiang, W., Wang, Y., Cao, Z., Chen, Y., Si, C., Sun, X., & Huang, S. (2023a). The role of mitochondrial dysfunction in periodontitis: From mechanisms to therapeutic strategy. *Journal of Periodontal Research*, 58(5), 853–863. <https://doi.org/10.1111/JRE.13152>

Jiang, K., Li, J., Jiang, L., Li, H., & Lei, L. (2023b). PINK1-mediated mitophagy reduced inflammatory responses to *Porphyromonas gingivalis* in macrophages. *Oral Diseases*, 29(8), 3665–3676. <https://doi.org/10.1111/ODI.14286>

Jin, M., Liu, X., & Klionsky, D. J. (2013). SnapShot: Selective Autophagy. *Cell*, 152(0), 368. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.01.004>

Joshi, A. U., Saw, N. L., Shamloo, M., & Mochly-Rosen, D. (2017). Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction, bioenergetic failure and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Oncotarget*, 9(5), 6128–6143. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.23640>

- Kannan, B., & Arumugam, P. (2023). The implication of mitochondrial DNA mutation and dysfunction in periodontal diseases. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 27(2), 126–130. https://doi.org/10.4103/JISP.JISP_678_21
- Kennedy, E. P., & Lehninger, A. L. (1948). INTRACELLULAR STRUCTURES AND THE FATTY ACID OXIDASE SYSTEM OF RAT LIVER. *Journal of Biological Chemistry*, 172, 847–848. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)52777-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)52777-6)
- Larsen, T., & Fiehn, N. E. (2017). Dental biofilm infections – an update. *APMIS*, 125(4), 376–384. <https://doi.org/10.1111/APM.12688>
- Li, W., He, P., Huang, Y., Li, Y. F., Lu, J., Li, M., Kurihara, H., Luo, Z., Meng, T., Onishi, M., Ma, C., Jiang, L., Hu, Y., Gong, Q., Zhu, D., Xu, Y., Liu, R., Liu, L., Yi, C., ... Feng, D. (2021). Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics*, 11(1), 222. <https://doi.org/10.7150/THNO.49860>
- Li, X., Sun, X., Zhang, X., Mao, Y., Ji, Y., Shi, L., Cai, W., Wang, P., Wu, G., Gan, X., & Huang, S. (2018). Enhanced Oxidative Damage and Nrf2 Downregulation Contribute to the Aggravation of Periodontitis by Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 9421019. <https://doi.org/10.1155/2018/9421019>
- Li, X., Wang, X., Zheng, M., & Luan, Q. X. (2016). Mitochondrial reactive oxygen species mediate the lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory response in human gingival fibroblasts. *Experimental Cell Research*, 347(1), 212–221. <https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2016.08.007>
- Liu, B., Zhang, J., Liu, G., Zhu, L., & Peng, B. (2022). Expression of PINK1 and Parkin in human apical periodontitis. *International Endodontic Journal*, 55(8), 870–881. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13760>
- Liu, J., Wang, Y., Shi, Q., Wang, X., Zou, P., Zheng, M., & Luan, Q. (2022). Mitochondrial DNA Efflux Maintained in Gingival Fibroblasts of Patients with Periodontitis through ROS/mPTP Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1000213. <https://doi.org/10.1155/2022/1000213>
- Liu, M., Shao, J., Zhao, Y., Ma, B., & Ge, S. (2023). *Porphyromonas gingivalis* Evades Immune Clearance by Regulating Lysosome Efflux. *Journal of Dental Research*, 102(5), 555–564. <https://doi.org/10.1177/00220345221146097>
- Liu, Q., Guo, S., Huang, Y., Wei, X., Liu, L., Huo, F., Huang, P., Wu, Y., & Tian, W. (2022). Inhibition of TRPA1 Ameliorates Periodontitis by Reducing Periodontal Ligament Cell Oxidative Stress and Apoptosis via PERK/eIF2 α /ATF-4/CHOP Signal Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 4107915. <https://doi.org/10.1155/2022/4107915>
- Liu, X., Li, M., Chen, Z., Yu, Y., Shi, H., Yu, Y., Wang, Y., Chen, R., & Ge, J. (2022). Mitochondrial calpain-1 activates NLRP3 inflammasome by cleaving ATP5A1 and

inducing mitochondrial ROS in CVB3-induced myocarditis. *Basic Research in Cardiology*, 117(1), 40. <https://doi.org/10.1007/S00395-022-00948-1>

Luo, S., Xu, T., Zheng, Q., Jiang, A., Zhao, J., Ying, Y., Liu, N., Pan, Y., & Zhang, D. (2024). Mitochondria: An Emerging Unavoidable Link in the Pathogenesis of Periodontitis Caused by *Porphyromonas gingivalis*. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol. 25, Page 737, 25(2), 737. <https://doi.org/10.3390/IJMS25020737>

Marchi, S., Guilbaud, E., Tait, S. W. G., Yamazaki, T., & Galluzzi, L. (2022). Mitochondrial control of inflammation. *Nature Reviews. Immunology*, 23(3), 159. <https://doi.org/10.1038/S41577-022-00760-X>

Martinez-Herrera, M., López-Domènech, S., Silvestre, F. J., Silvestre-Rangil, J., Bañuls, C., Victor, V. M., & Rocha, M. (2018). Chronic periodontitis impairs polymorphonuclear leucocyte-endothelium cell interactions and oxidative stress in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(12), 1429–1439. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13027>

Mei, Y. M., Li, L., Wang, X. Q., Zhang, M., Zhu, L. F., Fu, Y. W., & Xu, Y. (2020). AGEs induces apoptosis and autophagy via reactive oxygen species in human periodontal ligament cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(8–9), 3764–3779. <https://doi.org/10.1002/JCB.29499>

Meyer, J. N., Leuthner, T. C., & Luz, A. L. (2017). Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity Submitted for consideration for the Special Issue of Toxicology on “Chemical Mitochondrial Toxicity.” *Toxicology*, 391, 42. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2017.07.019>

Morandini, A. C., & Ramos-Junior, E. S. (2024). Mitochondrial function in oral health and disease. *Journal of Immunological Methods*, 532, 113729. <https://doi.org/10.1016/J.JIM.2024.113729>

Niki, E. (2016). Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 595, 19–24. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2015.11.017>

Novak, I., Kirkin, V., McEwan, D. G., Zhang, J., Wild, P., Rozenknop, A., Rogov, V., Löhr, F., Popovic, D., Occhipinti, A., Reichert, A. S., Terzic, J., Dötsch, V., Ney, P. A., & Dikic, I. (2010). Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance. *EMBO Reports*, 11(1), 45–51. <https://doi.org/10.1038/EMBOR.2009.256>

Okatsu, K., Kimura, M., Oka, T., Tanaka, K., & Matsuda, N. (2015). Unconventional PINK1 localization mechanism to the outer membrane of depolarized mitochondria drives Parkin recruitment. *Journal of Cell Science*, 128(5), 964–978. <https://doi.org/10.1242/jcs.161000>

Osellame, L. D., Blacker, T. S., & Duchen, M. R. (2012). Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(6), 711–723. <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2012.05.003>

- Palikaras, K., Daskalaki, I., Markaki, M., & Tavernarakis, N. (2017). Mitophagy and age-related pathologies: Development of new therapeutics by targeting mitochondrial turnover. *Pharmacology & Therapeutics*, 178, 157–174. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2017.04.005>
- Pallavi, T., Chandra, R. V., Reddy, A. A., Reddy, B. H., & Naveen, A. (2016). Identical mitochondrial somatic mutations unique to chronic periodontitis and coronary artery disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(1), 17–21. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.168495>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89 Suppl 1, S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Patil, S., & Baeshen, H. A. (2021). Aqueous extract of tobacco induces mitochondrial potential dependent cell death and epithelial-mesenchymal transition in gingival epithelial cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(8), 4613. <https://doi.org/10.1016/J.SJBS.2021.04.068>
- Patini, R., Staderini, E., Lajolo, C., Lopetuso, L., Mohammed, H., Rimondini, L., Rocchetti, V., Franceschi, F., Cordaro, M., & Gallenzi, P. (2018). Relationship between oral microbiota and periodontal disease: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(18), 5775–5788. https://doi.org/10.26355/EURREV_201809_15903
- Pei, Y., Liu, H., Yang, Y., Yang, Y., Jiao, Y., Tay, F. R., & Chen, J. (2018). Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2835787>
- Piotin, A., Oulehri, W., Charles, A. L., Tacquard, C., Collange, O., Mertes, P. M., & Geny, B. (2024). Oxidative Stress and Mitochondria Are Involved in Anaphylaxis and Mast Cell Degranulation: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX13080920>
- Popov, L.-D., & Simionescu, N. (2020). Mitochondrial biogenesis: An update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(9), 4892. <https://doi.org/10.1111/JCMM.15194>
- Rathee, M., & Jain, P. (2023). Gingivitis. *Australian Journal of Pharmacy*, 96(1141), 64–67. <https://doi.org/10.1902/jop.1955.26.3.173>
- Raut, C. P., Sethi, K. S., Kohale, B., Mamajiwal, A., & Warang, A. (2019). Subgingivally delivered coenzyme Q10 in the treatment of chronic periodontitis among smokers: A randomized, controlled clinical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9(2), 204–208. <https://doi.org/10.1016/J.JOBCR.2018.05.005>

Ren, J., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2018). Metabolic Stress, Autophagy, and Cardiovascular Aging: from Pathophysiology to Therapeutics. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(10), 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.001>

Ren, M., Zhao, Y., He, Z., Lin, J., Xu, C., Liu, F., Hu, R., Deng, H., & Wang, Y. (2021). Baicalein inhibits inflammatory response and promotes osteogenic activity in periodontal ligament cells challenged with lipopolysaccharides. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12906-021-03213-5>

Riley, B. E., Loughheed, J. C., Callaway, K., Velasquez, M., Brecht, E., Nguyen, L., Shaler, T., Walker, D., Yang, Y., Regnstrom, K., Diep, L., Zhang, Z., Chiou, S., Bova, M., Artis, D. R., Yao, N., Baker, J., Yednock, T., & Johnston, J. A. (2013). Structure and function of Parkin E3 ubiquitin ligase reveals aspects of RING and HECT ligases. *Nature Communications*, 4. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS2982>

Shi, L., Ji, Y., Zhao, S., Li, H., Jiang, Y., Mao, J., Chen, Y., Zhang, X., Mao, Y., Sun, X., Wang, P., Ma, J., & Huang, S. (2021). Crosstalk between reactive oxygen species and Dynamin-related protein 1 in periodontitis. *Free Radical Biology and Medicine*, 172, 19–32. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2021.05.031>

Shi, Q., Luan, Q., Wang, X., & Cai, Y. (2020). Correlation study on mtDNA polymorphisms as potential risk factors in aggressive periodontitis by NGS. *Oral Diseases*, 26(2), 401–408. <https://doi.org/10.1111/ODI.13231>

Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-061516-045037>

Soliman Wadan, A. H., Abdelsattar Ahmed, M., Hussein Ahmed, A., El-Sayed Ellakwa, D., Hamed Elmoghazy, N., & Gawish, A. (2024). The Interplay of Mitochondrial Dysfunction in Oral Diseases: Recent Updates in Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Mitochondrion*, 78, 101942. <https://doi.org/10.1016/J.MITO.2024.101942>

Sun, X., Ping, Y., Li, X., Mao, Y., Chen, Y., Shi, L., Hong, X., Chen, L., Chen, S., Cao, Z., Chen, P., Song, Z., Wismeijer, D., Wu, G., Ji, Y., & Huang, S. (2023). Activation of PGC-1 α -dependent mitochondrial biogenesis supports therapeutic effects of silibinin against type I diabetic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(7), 964–979. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13811>

Tian, W., Li, W., Chen, Y., Yan, Z., Huang, X., Zhuang, H., Zhong, W., Chen, Y., Wu, W., Lin, C., Chen, H., Hou, X., Zhang, L., Sui, S., Zhao, B., Hu, Z., Li, L., & Feng, D. (2015). Phosphorylation of ULK1 by AMPK regulates translocation of ULK1 to mitochondria and mitophagy. *FEBS Letters*, 589(15), 1847–1854. <https://doi.org/10.1016/J.FEBSLET.2015.05.020>

Tóthová, L., & Celec, P. (2017). Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Frontiers in Physiology*, 8(DEC). <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2017.01055>

van der Blik, A. M., Shen, Q., & Kawajiri, S. (2013). Mechanisms of Mitochondrial Fission and Fusion. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(6), a011072. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A011072>

Verma, A., Azhar, G., Zhang, X., Patyal, P., Kc, G., Sharma, S., Che, Y., & Wei, J. Y. (2023). P. gingivalis-LPS Induces Mitochondrial Dysfunction Mediated by Neuroinflammation through Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 950. <https://doi.org/10.3390/ijms24020950>

Wang, C., Wang, L., Wang, X., & Cao, Z. (2022). Beneficial Effects of Melatonin on Periodontitis Management: Far More Than Oral Cavity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14541. <https://doi.org/10.3390/IJMS232314541>

Wang, H., Wang, X., Ma, L., Huang, X., Peng, Y., Huang, H., Gao, X., Chen, Y., & Cao, Z. (2022). PGC-1 alpha regulates mitochondrial biogenesis to ameliorate hypoxia-inhibited cementoblast mineralization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1516(1), 300–311. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14872>

Xian, H., Watari, K., Sanchez-Lopez, E., Offenberger, J., Onyuru, J., Sampath, H., Ying, W., Hoffman, H. M., Shadel, G. S., & Karin, M. (2022). FEN1-generated oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling. *Immunity*, 55(8), 1370. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2022.06.007>

Xing, J., Qi, L., Liu, X., Shi, G., Sun, X., & Yang, Y. (2022). Roles of mitochondrial fusion and fission in breast cancer progression: a systematic review. *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12957-022-02799-5>

Xu, T., Dong, Q., Luo, Y., Liu, Y., Gao, L., Pan, Y., & Zhang, D. (2021). Porphyromonas gingivalis infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells. *International Journal of Oral Science*, 13(1), 28. <https://doi.org/10.1038/S41368-021-00134-4>

Yang, Y., Wang, W., Tian, Y., & Shi, J. (2022). Sirtuin 3 and mitochondrial permeability transition pore (mPTP): A systematic review. *Mitochondrion*, 64, 103–111. <https://doi.org/10.1016/J.MITO.2022.03.004>

Yao, L., Jermanus, C., Barbetta, B., Choi, C., Verbeke, P., Ojcius, D. M., & Yilmaz, Ö. (2010). Porphyromonas gingivalis infection sequesters pro-apoptotic Bad through Akt in primary gingival epithelial cells. *Molecular Oral Microbiology*, 25(2), 89. <https://doi.org/10.1111/J.2041-1014.2010.00569.X>

Yu, C. H., Davidson, S., Harapas, C. R., Hilton, J. B., Mlodzianoski, M. J., Laohamonthonkul, P., Louis, C., Low, R. R. J., Moecking, J., De Nardo, D., Balka, K. R., Calleja, D. J., Moghaddas, F., Ni, E., McLean, C. A., Samson, A. L., Tyebji, S., Tonkin, C. J., Bye, C. R., ... Masters, S. L. (2020). TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via mPTP to Activate cGAS/STING in ALS. *Cell*, 183(3), 636. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.09.020>

Zhai, Q., Chen, X., Fei, D., Guo, X., He, X., Zhao, W., Shi, S., Gooding, J. J., Jin, F., Jin, Y., & Li, B. (2022). Nanorepairers Rescue Inflammation-Induced Mitochondrial Dysfunction in Mesenchymal Stem Cells. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 9(4). <https://doi.org/10.1002/ADVS.202103839>

Zhang, X., Jiang, Y., Mao, J., Ren, X., Ji, Y., Mao, Y., Chen, Y., Sun, X., Pan, Y., Ma, J., & Huang, S. (2021). Hydroxytyrosol prevents periodontitis-induced bone loss by regulating mitochondrial function and mitogen-activated protein kinase signaling of bone cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 176, 298–311. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2021.09.027>

Zhao, B., Zhang, W., Xiong, Y., Zhang, Y., Zhang, D., & Xu, X. (2020). Effects of rutin on the oxidative stress, proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in LPS-induced inflammatory environment and the underlying mechanism. *Journal of Molecular Histology*, 51(2), 161–171. <https://doi.org/10.1007/S10735-020-09866-9>

Zhong, F., Liang, S., & Zhong, Z. (2019). Emerging Role of Mitochondrial DNA as a Major Driver of Inflammation and Disease Progression. *Trends in Immunology*, 40(12), 1120–1133. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.008>

Zhong, Z., Umemura, A., Sanchez-Lopez, E., Liang, S., Shalapour, S., Wong, J., He, F., Boassa, D., Perkins, G., Ali, S. R., McGeough, M. D., Ellisman, M. H., Seki, E., Gustafsson, A. B., Hoffman, H. M., Diaz-Meco, M. T., Moscat, J., & Karin, M. (2016). NF- κ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell*, 164(5), 896–910. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.057>

Zorov, D. B., Juhaszova, M., & Sollott, S. J. (2014). Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiological Reviews*, 94(3), 909. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00026.2013>

Zorov, D. B., Vorobjev, I. A., Popkov, V. A., Babenko, V. A., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Silachev, D. N., Zorov, S. D., Andrianova, N. V., & Plotnikov, E. Y. (2019). Lessons from the Discovery of Mitochondrial Fragmentation (Fission): A Review and Update. *Cells*, 8(2), 175. <https://doi.org/10.3390/CELLS8020175>