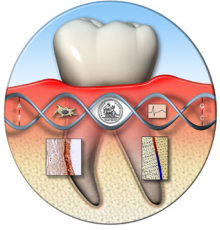


TP 3 Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte



Genetische Charakterisierung pathophysiologisch relevanter Prozesse der Parodontopathien

Arne Schäfer¹, Stefan Schreiber¹, Søren Jepsen²

¹Institut für Klinische Molekularbiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

²Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn

Fragestellung und Ziele

Die Epidemiologie der Parodontose weist auf die multifaktorielle Ätiologie komplexer Krankheiten hin, in der Umweltfaktoren und genetische Suszeptibilitätsfaktoren in verschiedenem Maße an der Krankheitsgenese beteiligt sind.

Durch eine umfassende Assoziationsanalyse der Haplotypen der innerhalb der Forschungsgruppe untersuchten Gene der parodontalen Pathophysiologie, soll der genetische Anteil der ätiologischen Relevanz dieser Gene untersucht und von Umwelteinflüssen

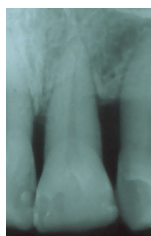
abgegrenzt werden. Transkriptionsanalysen und weiterführende molekularbiologische Untersuchungen sollen im Anschluß die Wirkweise und den funktionalen Effekt der identifizierten Faktoren charakterisieren.

Wissenschaftlicher Hintergrund und eigene Vorarbeiten

Zwillingsstudien weisen auf 50% Heritabilität innerhalb Chronischer Periodontitis hin. Genetische Suszeptibilitätsfaktoren der Parodontopathien konnten bislang jedoch nicht eindeutig identifiziert werden, nicht zuletzt aufgrund zu kleiner Stichproben-

zahlen und variierender Diagnosekriterien. Wir haben umfangreiche Analysepopulationen für Chronische und Aggressive Periodontitis mit einheitlichen Diagnosekriterien aufgebaut, die es uns ermöglichen, Risikoallele mit ORs von 1.2 u. 1.4 (80% P)

zu identifizieren (Tab. 1). Damit gelang es uns in einer ersten Kandidatengenassoziationstudie zu zeigen, dass die bislang mit Aggressiver Periodontitis verbundnenen Polymorphismen *IL-1a* -889 und *IL-1b* +3.953 nicht mit assoziiert sind. (Tab. 2).



Einschlußkriterien der AgP-Patienten:

- (1) 50% Knochenverlust an ≤ 2 Zähnen
- (2) ≤ 35 Jahre bei Erstdiagnose
- (3) ≥ 6 mm Taschengröße

Einschlußkriterien der CP-Patienten:

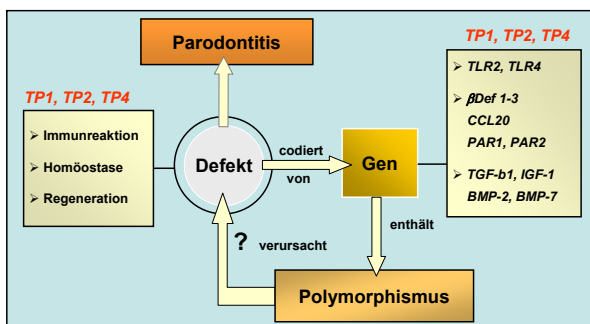
- (1) ≥ 40 Jahre bei Erstdiagnose
- (2) 30% Knochenabbau an ≥ 7 Zähnen

Tab.1: Anzahl vorhandener DNA-Proben Aggressiver und Chronischer Periodontitis Patienten und gesunder Kontrollen sowie das maximale Odd's Ratio eines Risikoalleles, das mit den angegebenen Populationsgrößen identifiziert werden kann (*statistische Power 80%).

	Aggressive Periodontitis	Chronische Periodontitis	Kontrollen (diagnostiziert)
DNA Proben	555	1.546	3.460 (1.178)
Odd's Ratio*	1,35	1,23	

Tab.2: Assoziationsignale für die Polymorphismen *IL-1a* -889 und *IL-1b* +3.953 in 415 AgP Patienten gegen 874 gesunde Kontrollen. Die p Werte und Odd's Ratios wurden um die Co-Variaten Rauchen und Geschlecht adjustiert (Wald – Wald Statistik, c.i. – Konfidenz Intervall).

Gen (Polymorphismus)	SNP	dominantes Model		Rezessives Model	
		p (Wald)	OR (95-c.i.)	p (Wald)	OR (95-c.i.)
IL-1a (-889)	rs1800587	0.25	1.30 (0.84-2.04)	0.31	1.14 (0.90-1.45)
IL-1b (+3.954)	rs1143634	0.24	0.86 (0.68-1.10)	0.14	0.67 (0.39-1.12)



Arbeitsprogramm

In einer ersten Phase sollen die Haploblöcke pathophysiologisch relevanter Gene der Teilprojekte (TPs) 1, 2 und 4 nach Krankheitsassoziationen innerhalb des AgP Patientenkollektives positionell untersucht werden. Abhängig von den physiologischen Daten der TPs 6 bis

8 werden weitere Kandidatengene ausgewählt. Identifizierte Assoziationen sollen durch die CP-Kohorte repliziert werden. Bei Bestätigung wird dann die kausative Mutation durch Sequenzierungen identifiziert und in einer zweiten Phase der Effekt der identifizierten Mutation auf Transkript-

und Proteinebene studiert. Parallel werden in einer dritten Phase die Genotyp-Phänotyp Interaktionen und Wechselwirkungen genetischer und nicht-genetischer pathologisch relevanter Umweltfaktoren untersucht. Weitere Patienten werden im Verlauf des Projektes rekrutiert.