

Neue Forschungsergebnisse und wissenschaftliche Nachwuchsförderung

5. Workshop der Klinischen Forschergruppe 208 „Ursachen und Folgen von Parodontopathien“ (1)

Mit dem 5. Workshop der Klinischen Forschergruppe 208 „Ursachen und Folgen von Parodontopathien“ am 12. Juli im Gustav-Stresemann-Institut in Bonn hatten der Leiter (Prof. Dr. James Deschner) sowie die beiden Sprecher (Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen und Prof. Dr. Andreas Jäger) sowohl die Präsentation neuer Forschungsergebnisse als auch die wissenschaftliche Nachwuchsförderung im Fokus.

Den Auftakt des ganztägigen Workshops bildete der Vortrag von PD Dr. Dr. Matthias Wenghoefer (Teilprojekt 10) aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universität Bonn, über den Einfluss parodontopathogener Faktoren auf die Entstehung oraler Neoplasien. Als Teile des Immunsystems leisten antimikrobielle Peptide (AMPs) wie die α - und β -Defensine (DEFAs und hBDs) sowie kalziumbindende Proteine der S100-Genfamilie einen wichtigen Beitrag zur lokalen Infektabwehr epithelialer Oberflächen im Bereich des gesamten Körpers.

zündliche Reize mit initiiert, aber auch spätere Regenerationsprozesse stimuliert.

Dr. Michael Wolf (Teilprojekte 8/9) aus der Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn, belegte diese Ausführungen mit konkreten Untersuchungsergebnissen. Anhand von In-vitro- und In-vivo-Daten demonstrierte er sowohl die basale Expression von HMGB1 in PDL-Zellen als auch dessen mechanisch induzierte Translokation in den Extrazellulärraum. In Kokultivversuchen wurde die physiologische Bedeutung von HMGB1 als Kofaktor für die Regulation der Migration und Differenzierung humaner Makrophagen herausgearbeitet. Erste In-vitro-Daten deuten die anabole Kapazität von HMGB1 an, das in Abwesenheit proinflammatorischer Mediatoren offenbar die Migration und osteoblastäre Differenzierung residueller PDL-Zellen zu fördern vermag. In Anlehnung an HMGB1-basierte Therapiekonzepte, die jüngst in anderen medizinischen Fachbereichen etabliert wurden, bietet demnach HMGB1 auch in der Zahnmedizin einen vielversprechenden Ansatzpunkt für präventive und therapeutische Interventions-

ren. Darüber hinaus konnte die Hochregulation protektiver Redox-Systeme in gesunden und pathologisch veränderten parodontalen Geweben, wie zum Beispiel bei Gingivitis, Parodontitis und Periimplantitis, als Antwort auf die erhöhte ROS-Bildung detektiert werden. Damit lieferte dieses Teilprojekt Hinweise auf die Bedeutung von oxidativem Stress im Parodont in vitro und in vivo. Im weiteren Verlauf sind Sauerstoffmessungen bei gesunden und parodontalerkrankten Patienten geplant sowie entsprechende In-vitro-Versuche an primären humanen Alveolarosteoblasten.

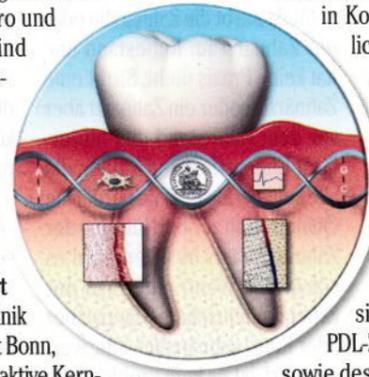
Thematisch wurde dieser Vortrag von Dr. Svenja Memmert (Teilprojekte 7/9) aus der Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn, fortgesetzt. Nox-Proteine sind reaktive Kernproteine der NADPH-Oxidasen. Ihre Hauptaufgabe besteht in der Reduzierung von Sauerstoff zu Superoxiden und damit der Generierung der ROS. Die Rollen von Nox und ROS sowohl in ihrer Abwehrfunktion als auch als Stressfaktoren im Parodont sind noch weitestgehend unbekannt. Die präsentierte Studie sollte die Funktion von Nox4, einem ubiquitär vorkommenden Mitglied der Nox-Familie, in PDL- und phagozytären Zellen näher beleuchten.

Eigene In-vitro-Versuche konnten eine Hochregulation der Nox4-Expression unter LPS-Stimulation sowohl in PDL-Zellen als auch in phagozytären Zellen (THP-1) nachweisen und diese auch auf Proteinebene durch Immunfluoreszenzfärbungen bestätigen. Befunde an immunhistologisch untersuchten humanen Gewebeproben (zum Beispiel Gingivitis, Parodontitis, Periimplantitis) unterstützen diese Ergebnisse zusätzlich und könnten Hinweise auf eine wichtige immunologische Rolle von Nox-Proteinen im Parodont liefern. Eine erhöhte Nox4-Expressionsrate unter Hypoxie konnte bei PDL-, nicht jedoch bei phagozytären Zellen nachgewiesen werden. Dies kann mit den unterschiedlichen Eigenschaften beziehungsweise Aufgaben und der Lokalisation dieser Zellen im Parodont zusammenhängen.

Den Abschluss dieses thematisch zusammengehörenden Vortragsblocks bildete das Referat von Cand. med. dent. Peter Pütz (Teilprojekt 7), Universität Bonn, über p53 in humanen PDL-Zellen unter mechanischem, hypoxischem und inflammatorischem Stress. p53 hat nicht nur als Tumorsuppressor eine große biologische Bedeutung, sondern reguliert als Transkriptionsfaktor zahlreiche zelluläre Prozesse,

auch in Zellen des stomatognathen Systems, wie zum Beispiel in PDL-Zellen.

Unter Stressbedingungen, wie zum Beispiel bei Hypoxie, mechanischer Belastung oder Entzündung, wird p53 aktiviert. Um die Rolle in humanen PDL-Zellen unter Stress zu studieren, wurde die p53-Expression in diesen Zellen nach hypoxischer (weniger als 3 Prozent O₂) beziehungsweise inflammatorischer Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS) mittels PCR sowie Immunzytochemie untersucht. Zusätzlich wurde p53 immunhistochemisch in Gewebeproben aus normalen und pathologisch veränderten Parodontien analysiert. Die Stimulationsversuche ergaben eine Aktivierung und teilweise zytoplasmatische Stabilisierung von p53 durch Hypoxie sowie in Kombination mit LPS. In entzündlich veränderten parodontalen Geweben konnte eine starke nukleäre p53-Immunfärbung nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen intrazellulären Nachweise von p53 werden mit stressbedingtem „trafficking“ in Verbindung gebracht. Noch ausstehende Versuche werden sich mit dem Nachweis von p53 in PDL-Zellen unter mechanischem Stress sowie dessen Auswirkungen auf Apoptose beschäftigen.



Prof. Dr. Christoph Bourauel (Teilprojekt 5) aus der Oralmedizinischen Technologie, Universität Bonn, referierte im Anschluss zu Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften des PDLs nach Parodontitis. Neueste Erkenntnisse zur Auswirkung der Parodontitis auf die biomechanischen Eigenschaften des PDLs werden in diesem Teilprojekt zur Berechnung von Finite-Elemente-Modellen von Patienten mit gesundem und erkranktem Parodont verwendet. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Parodontitis die biomechanischen Eigenschaften des PDLs verändern kann.

In enger Verbindung zu diesem Vortrag stand das Referat von Marco Favino (Teilprojekt 5) aus dem Institute of Computational Science, Universität von Lugano, Schweiz, über numerische Simulation und Parameterschätzung des PDLs mit Finite-Elemente-Methoden unter Benutzung eines hyperporoelastischen Materialmodells. Die biphasische Natur des PDLs (Matrix und Fluid) führt zu stark nichtlinearen Reaktionen des Materials. Die Schweizer Forscher haben nun Wege gefunden, beide Phasen bei ihren Versuchsmodellen zu berücksichtigen und fanden so optimale Daten für den Steifigkeitsparameter und die Permeabilität. Außerdem untersuchten sie den Einfluss des Flüssigkeitsaustritts am Rande des PDLs. Insbesondere für die Permeabilität stimmen die gewonnenen Daten gut mit den Resultaten aus der Literatur überein.

Klinische Forschergruppe 208, Bonn

(wird fortgesetzt)



(von links nach rechts) Prof. Dr. James Deschner, Dr. Marjan Nokhbehsaim, Dr. Andressa Nogueira, ZÄ Anna Damanaki, Prof. Dr. Christoph Bourauel, Dr. Michael Wolf, ZÄ Tobias Waller, Dr. Lina Gözl, Cmdr Peter Pütz, Dr. Svenja Memmert, Prof. Dr. Andreas Jäger, ZÄ Philipp Skora, Dr. Marco Favino, PD Dr. Henrik Dommisch, Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen

Darüber hinaus zeigt sich mehr und mehr, dass diese Proteine auch im Rahmen der Entstehung und Progression epithelialer Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine entscheidende Rolle einzunehmen scheinen. In den vergangenen Jahren konnte diese Arbeitsgruppe bereits zur Klärung der Funktion des putativen Tumorsuppressors hBD-1 und des putativen Protoonkogens hBD3 in oralen Plattenepithelkarzinomen und verschiedenen Speicheldrüsen-Tumorentitäten beitragen und die gewonnenen Ergebnisse auf die DEFAs und einige Gene der S100-Familie übertragen. Dadurch stärken die bisherigen Forschungsergebnisse und die aktuellen Arbeiten die Hypothese, dass es sich bei diesen Genen um potenzielle Schlüsselgene handelt, die im Rahmen chronisch entzündlicher Prozesse, wie etwa der chronischen Parodontitis, die Tumorentstehung im Kopf-Hals-Bereich begünstigen.

In dem sich anschließenden Übersichtsreferat zur osteoimmunregulatorischen Kompetenz von parodontalen (PDL-)Zellen erläuterte PD Dr. Stefan Lossdörfer (Teilprojekt 8) aus der Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn, das enge Zusammenspiel von Stromazellen und Immunzellen in der Regulation parodontaler Umbauvorgänge sowie die möglichen Folgen einer fehlgeleiteten beziehungsweise überschießenden zellulären Reaktion. Er zeigte auf, dass PDL-Zellen nicht nur als strukturelle Komponente des Zahnhalteapparats anzusehen sind, sondern aktiv an der Steuerung der Wirtsantwort beteiligt sind und auch selbst durch immunologische Prozesse beeinflusst werden. Besonderes Forschungsinteresse richtet sich momentan auf das High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1), welches in dualer Funktion zunächst als Alarmin die Wirtsimmunantwort auf mechanische oder ent-

strategien zur Vermeidung negativer Begleiterscheinungen der kieferorthopädischen Zahnbewegung sowie entzündlicher Parodontalerkrankungen.

Dr. Moritz Keschull (Teilprojekt 6) aus der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn, stellte daraufhin Ergebnisse aus seiner Zeit als Postdoktorand im Rahmen der Klinischen Forschergruppe vor. Seine Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, wie sich die seit 1999 weltweit verwendeten großen Unterformen der Parodontitis, die aggressive und chronische Parodontitis, auf molekularer Ebene unterscheiden. Dr. Keschull und seine Ko-Autoren konnten in einem großen Patientenkollektiv charakteristische Unterschiede in der Pathobiologie beider Erkrankungen zeigen. Diese Unterschiede in der genomweiten Genexpression waren so prägnant, dass sie sich auch diagnostisch mit sehr hoher Erfolgsrate nutzen lassen. Allerdings zeigen die Daten auch eine nicht unerhebliche Heterogenität innerhalb der zurzeit verwendeten Klassen. In der Folge ist geplant, die klinische Nützlichkeit von nur durch die Pathophysiologie definierten Parodontitisformen zu erproben.

Im Anschluss referierte Dr. Lina Gözl (Teilprojekte 7/9) aus der Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn, über oxidativen Stress und Entzündung in humanen PDL- und phagozytären Zellen. Oxidativer Stress ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und spielt im Rahmen inflammatorischer und hypoxischer Stoffwechsellaugen eine wichtige Rolle. In-vitro-Arbeiten des Teilprojekts 7 haben zeigen können, dass PDL- und phagozytäre Zellen auf entzündliche und hypoxische Stimuli mit einer gesteigerten Expression inflammatorischer Mediatoren und matrixdegenerierender Enzyme sowie ROS reagie-