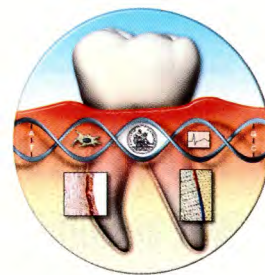


# Klinische Forschergruppe 208

## „Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte“ \*



Seit 2008 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gemeinsam mit der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn die Klinische Forschergruppe (KFO) 208 „Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte“. Deutschlandweit handelt es sich um die erste und einzige von der DFG geförderte Klinische Forschergruppe in der Zahnmedizin. In diesem breit angelegten interdisziplinären Verbundprojekt forschen Parodontologen, Kieferorthopäden, Dermatologen, Internisten, Molekularbiologen und Physiker gemeinsam mit Genetikern aus Kiel und Mathematikern aus Lugano, wie Parodontopathien vorgebeugt werden kann und wie sie sich besser diagnostizieren und behandeln lassen (Abb. 1).

Aufgrund der hohen Fallzahlen von Neuerkrankten mit Parodontopathien ist das Forschungsthema sehr aktuell und auch langfristig von hoher Relevanz. Mit der KFO 208 an der Universität Bonn sollen aber auch die forschungsorientierten Strukturen gestärkt, der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert, die Kooperation zwischen Klinikern und Grundlagenforschern intensiviert und der Verbund zwischen Zahnheilkunde und Medizin gestärkt werden. Damit passt die KFO 208 sehr gut in die Schwerpunktsetzungen der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn, die die Zahnmedizin stärker mit der Medizin zusammenführen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit stimulieren will. Das Projekt ist auf sechs Jahre ausgelegt und wurde zunächst mit ca. drei Millionen Euro unterstützt. Nach drei Jahren fand in diesem Jahr die Zwischenevaluation dieses interdisziplinären Verbundprojekts statt. Aufgrund des positiven Votums der Gutachterkommission wird die Förderung der KFO 208 für weitere drei Jahre mit erneut drei Millionen Euro durch die DFG und die Medizinische Fakultät der Universität Bonn fortgesetzt. Mit der Etablierung der KFO 208 wurde deren Leiter James Deschner auf eine Professur für „Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ berufen. Sprecher der KFO 208 sind Prof. Søren Jepsen, Direktor der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, sowie Prof. Andreas Jäger, Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie.

Die patienten- und krankheitsorientierte Forschung der KFO 208 findet vor allem am Standort Bonn und in enger Kooperation mit den Universitäten Kiel und Lugano statt. In den einzelnen experimentellen und klinischen Studien des Verbundprojekts widmen sich die beteiligten Forscher unter anderem der Rolle dendritischer Zellen bei chronischer Parodontitis (Teilprojekt 1: Priv.-Doz. Jean-Pierre Allam und Prof. Natalija Novak/Dermatologie, Universität Bonn), der Bedeutung von antimikrobiellen Peptiden bei der Entstehung und Progression von parodontalen Erkrankungen (Teilprojekt 2: Priv.-Doz. Henrik Dommisch und Prof. Søren Jepsen/Parodontologie, Universität Bonn), der Identifikation von genetischen Risikofaktoren der Parodontitis (Teilprojekt

### INFO

\* Erstveröffentlicht unter: James Deschner, Søren Jepsen, Andreas Jäger, Klinische Forschergruppe 208 „Ursachen und Folgen von Parodontopathien – genetische, zellbiologische und biomechanische Aspekte“, in: Spitzenforschung in der Zahnheilkunde – Innovationen und Auszeichnungen 2011, Ausgabe zum Deutschen Zahnärztetag vom 11. und 12. November 2011 in Frankfurt am Main, hrsg. von der Alpha Informations-GmbH, Lampertheim 2011, Seiten 66 bis 86 (Reihe Lebendige Wissenschaft)

### AUTOREN

**Prof. Dr. med. dent. James Deschner**  
Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

**Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Søren Jepsen**  
Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde

**Prof. Dr. med. dent. Andreas Jäger**  
Poliklinik für Kieferorthopädie vom Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn



3: Dr. Arne Schäfer/Molekularbiologie, Universität Kiel, Prof. Søren Jepsen/Parodontologie, Universität Bonn, und Prof. Stefan Schreiber/Molekularbiologie, Universität Kiel), dem Einfluss von funktioneller Belastung auf die parodontale Wundheilung bei regenerativer Therapie mit Schmelzmatrixproteinen (Teilprojekt 4: Prof. James Deschner/Experimentelle ZMK, Universität Bonn), der Entwicklung mathematischer Modelle und effizienter Algorithmen zur Simulation der Belastungsverhältnisse des Parodontiums in der dentalen Biomechanik (Teilprojekt 5: Prof. Christoph Bourauel/Oralmmedizinische Technologie, Universität Bonn, und Prof. Rolf Krause/Computational Science, University of Lugano), dem Einfluss der Parodontitis auf die Gefäßschädigung und -regeneration (Teilprojekt 6: Prof. Nikos Werner/Kardiologie, Universität Bonn, und Dr. Moritz Kebschull/Parodontologie, Universität Bonn), der Rolle des Insulin-like-Growth-Factor-Systems im Parodontium unter verschiedenen Stressbedingungen (Teilprojekt 7: Prof. Werner Götz und Dr. Birgit Rath-Deschner/Kieferorthopädie, Universität Bonn) sowie der Bedeutung von humanen parodontalen Ligamentzellen und Parathormon bei der Hartgewebereparation (Teilprojekt 8: Priv.-Doz. Stefan Lossdörfer und Prof. Andreas Jäger/Kieferorthopädie, Universität Bonn).

Ein Teilprojekt (Teilprojekt 9: Prof. James Deschner, Prof. Søren Jepsen und Prof. Andreas Jäger) widmet sich ausschließlich der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Zahnmedizin. Mit Beginn der zweiten Förderphase wird sich die Forschergruppe um ein weiteres Teilprojekt (Teilprojekt 10: Priv.-Doz. Dr. Dr. Matthias Wenghoefer/Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universität Bonn, und Dr. Jochen Winter/Parodontologie, Universität Bonn) vergrößern. In diesem Teilprojekt wird der Einfluss von parodontalpathogenen Faktoren auf orale Neoplasien untersucht werden. Mit dem Abschluss der ersten Förderphase sollen im Folgenden einige Forschungsergebnisse der einzelnen Teilprojekte vorgestellt werden:

## Die Rolle dendritischer Zellen bei chronischer Parodontitis

(Teilprojekt 1: PD Dr. Jean-Pierre Allam, Prof. Dr. Natalija Novak; Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn)

Teilprojekt 1 hat sich vor allem den immun-entzündlichen Prozessen im gingivalen Epithel und subepithelialen Bindegewebe gewidmet. Speziell bestand das Ziel darin, antigenpräsentierende Zellen (APCs), wie zum Beispiel dendritische Zellen (DCs), Makrophagen (Mo) oder B-Zellen bezüglich ihrer Lage in den Läsionen bei chronischer Parodontitis zu analysieren und ihre Rolle in Bezug auf Th17-Zellen zu untersuchen, das sind T-Helferzellen (Lymphozyten), die Interleukin 17 (IL-17) produzieren. Biopsien der oralen Mukosa sowie der Gingiva von Stellen mit chronischer Parodontitis wurden mittels Immunhistochemie, Immunfluoreszenz, Flowzytometrie und Real-time-PCR analysiert. Die Ergebnisse zeigten eine Dominanz von CD68(+)-Mo-artigen Zellen und CD20(+)-B-Zellen sowie eine starke Th17-Infiltration im Bereich des Taschenbodens in den parodontalen Läsionen, wohingegen CD1a(+)-DCs lediglich im koronalen Anteil nachgewiesen wurden, wo die Th17-Infiltration gering war. Weiterhin zeigten CD68(+)-Mo-artige Zellen eine Expression von CD163, einem typischen Mo-Marker, aber exprimierten gleichzeitig auch typische DCs-Marker, wie zum Beispiel CD11c oder CD209 neben

Rezeptoren des Innaten Immunsystems wie TLR2 und TLR4.

Interessanterweise wurde das Th17-induzierende Zytokin IL-23p19 von CD68(+)-Mo-artigen Zellen produziert, aber nicht von CD20(+)-B-Zellen. Zudem resultierte die Stimulation von in-vitro-generierten CD68(+)-Mo-artigen Zellen durch Lipopolysaccharid von *Porphyromonas gingivalis* (P. g.) in einer Hochregulation ihrer IL-23p19 mRNA-Expression, was durch die Blockade von TLR4 gehemmt wurde. Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass IL-17-produzierende Zellen bei chronischer Parodontitis teilweise durch CD68(+)-Mo-artige Zellen, die IL-23p19 bei TLR4-Aktivierung durch P. g. produzieren, gesteuert werden könnten (Allam et al., 2011a). Um den potenziellen Nutzen einer Blockade von IL-23p19 und IL-17 zur Hemmung proinflammatorischer Mechanismen bei chronischer Parodontitis als neues Therapieverfahren beurteilen zu können, sind weitere Studien erforderlich. In einem zweiten Projekt wurde zudem die Expression von TGF- $\beta$ 1, IL-10, Th1-, Th2- und Th17-Zytokinen und -Transkriptionsfaktoren in verschiedenen Regionen der oralen Mukosa und der Haut untersucht (Allam et al., 2011b).



Abb. 1: Teilprojektleiter der Klinischen Forschergruppe 208 bei der Wiederbegutachtung 2011. Von links nach rechts: PD Dr. Henrik Dommisch, PD Dr. Stefan Lossdörfer, Dr. Birgit Rath-Deschner, Dr. Arne Schäfer, Dr. Jochen Winter, Prof. Dr. Werner Götz, Prof. Dr. James Deschner (vorn) und PD Dr. Dr. Matthias Wenghoefer (hinten), Prof. Dr. Natalija Novak, Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen, PD Dr. Jean-Pierre Allam, Prof. Dr. Nikos Werner, Dr. Moritz Kebschull (vorn) und Prof. Dr. Andreas Jäger (hinten). Nicht auf dem Foto abgebildet: Prof. Dr. Christoph Bourauel, Prof. Dr. Rolf Krause, Prof. Dr. Stefan Schreiber



## ► Die Rolle von antimikrobiellen Peptiden bei der Entstehung und Progression von parodontalen Erkrankungen

(Teilprojekt 2: PD Dr. Henrik Dommisch, Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen; Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn)

Antimikrobielle Peptide (AMPs) spielen eine wichtige Rolle innerhalb der angeborenen Immunantwort. Zu den humanen AMPs gehören Alpha- und Beta-Defensine (zum Beispiel humanes Beta-Defensin-2, hBD-2), einige Chemokine (zum Beispiel C-C Chemokin Ligand 20, CCL20) sowie das Cathelicidin LL-37. Im Rahmen dieses Teilprojekts (TP2) der Klinischen Forschergruppe 208 ist es das Ziel, Regulationsmechanismen der Expression von AMPs in der Gingiva während früher Entzündungsreaktionen sowie während parodontaler Heilung zu untersuchen. In-vivo-Untersuchungen konnten quantitative Unterschiede in der Expression der AMPs in der Gingiva und der Sulkusflüssigkeit zeigen (Dommisch et al., 2009). AMPs wie zum Beispiel LL-37 weisen im Verlauf früher gingivaler Entzündungsreaktionen erhöhte Expressionsprofile auf (Dommisch et al., 2009).

Um mögliche Regulationen der Expression von AMPs aufzudecken, wurden gingivale Epithelzellen (GECs) und gingivale Fibroblasten (HGFs) näher in einem In-vitro-Modell untersucht. Es zeigte sich, dass GECs mit einer erhöhten Genexpression von hBD-2 und CCL20 reagierten, wenn diese mit *Porphyromonas gingivalis* (P. g.), einem in der Ätiopathogenese der Parodontitis bedeutenden Bakterium, oder mit dessen Proteasen (Arginin-Gingipain-B, RgpB) stimuliert wurden. Die Analysen von RNAi-Experimenten (kleine inhibitorische RNA, siRNA) legen nahe, dass Proteasen von P. g. den Proteinase-aktivierten Rezeptor-2 (PAR-2) auf der Oberfläche von GECs aktivieren (Dommisch et al., 2010). Darüber hinaus zeigten Untersuchungen der intrazellulären Signaltransduktionswege in GECs, dass die Phospholipase C (PLC), die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (p38/MAPK) und der nukleäre Faktor kappa B (Nf-kappaB) in der Regulation der Genexpression von CCL20 in P.-g.-stimulierten GECs involviert sind (Dommisch et al., 2010).

Weitere Experimente konnten zeigen, dass nicht nur GECs, sondern auch HGFs in der Lage sind, mRNA von AMPs zu synthetisieren. Auch HGFs reagieren auf P. g. mit einer erhöhten Genexpression von AMPs (hBD-2, hBD-3 und CCL20) (Dommisch et al., 2011). Die antimikrobielle Antwort von GECs und HGFs war zusätzlich erhöht, wenn die Zellen vor der Stimulation mit P. g. kurzzeitig mit einem kommensalen Bakterium (*Streptococcus gordonii*) behandelt wurden (Dommisch et al., 2011). Neben P. g. demonstrierten weitere Stimulationsexperimente mit natürlichen oralen Biofilmen und Einzel-Spezies-Biofilmen (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*), dass die Genexpression von unterschiedlichen AMPs in GECs je nach Zusammensetzung des Biofilms gesteigert werden kann. Die Genexpression von hBD-2 wurde durch S.-mitis-Biofilme im Vergleich zur Stimulation mit S.-mutans-Biofilmen stärker erhöht, und die eines anderen AMPs, Ribonuklease 7 (Rnase7), war in GECs nach Stimulation mit S. mutans und mit natürlichen oralen Biofilmen höher als nach Stimulation mit S.-mitis-Biofilmen (Eberhard et al., 2009). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Genexpression von hBD-2 und Rnase7 ebenfalls durch *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A. a.) stimuliert werden konnte. Untersuchungen von GECs nach Stimulation mit dem Wildtyp von A. a. (DAM+) und mit A. a. ohne DNA-Methyltransferase (DAM-) deuteten darauf hin, dass die Genexpression von AMPs sowohl vom Bakterienstrang als auch von der individuellen Immunantwort des Wirts abhängig sein könnte (Eberhard et al., 2010).

In diesem Zusammenhang zeigten Analysen epithelialer Zellen von unterschiedlichen Individuen, dass Varianzen in der genetischen Kodierung des AMPs hBD-1 (Einzelnukleotidpolymorphismen, SNPs) Einfluss auf die jeweiligen Genexpressionslevel hatten (Kalus et al., 2009). So demonstrierten Zellen mit einem seltenen Genotyp (-44 GG-Allel) ein höheres Genexpressionsniveau von hBD-1 als Zellen mit dem häufigen Genotyp (-44 CC-Allel). Darüber hinaus zeigte sich eine Korrelation zur Genexpression von hBD-3 und der antimikrobiellen Aktivität epithelialer Zellen gegenüber Bakterien (Kalus et al., 2009). Weiterführende genetische Analysen wiesen auf eine untranslatierte Region (3'UTR) innerhalb des hBD-1 Gens (rs1047031) hin, welche eine Asso-

ziation zwischen homozygoten Trägern des seltenen A-Allels und einem erhöhten Risiko für chronische und aggressive Parodontitis aufzeigte (Schäfer et al., 2010a).

Dass die Genexpression von AMPs nicht nur durch bakterielle Stimulation, sondern auch durch mechanische Irritation gingivaler Zellen reguliert wird, war eine neue Erkenntnis im Rahmen der Untersuchungen in diesem Teilprojekt. Im Zuge eines In-vitro-Wundheilungsversuchs wurden Monolayer-Zellkulturen von GECs und HGFs zunächst standardisiert verletzt. Durch diese Verletzung der Zellschicht wurde die Genexpression von hBD-2 und CCL20 stimuliert. Dieser Effekt wurde durch die Zugabe von während der Wundheilung üblicherweise exprimierten Wachstumsfaktoren, IGF-1 und TGF alpha, entweder leicht verstärkt (GECs) oder abgeschwächt (HGFs) (Dommisch et al., unpubliziert).

In einem weiteren Teilaspekt dieses Projektes wurde die Genexpression von CDKN2BAS (ANRIL) in GECs und HGFs nach bakterieller Stimulation untersucht. Genomweite Analysen konnten aufdecken, dass SNPs an der Position rs3217992 von ANRIL ein gemeinsamer genetischer Risikofaktor für koronare Herzkrankheit und aggressive Parodontitis sind (Schäfer et al., 2009). In diesem Teilprojekt konnte erstmals gezeigt werden, dass die Genexpression von ANRIL durch S. gordonii und P. gingivalis in HGFs gesteigert werden konnte (Schäfer et al., 2011b). Weiterhin konnten Assoziationen zwischen genetischen Varianzen und/oder Dysregulation unterschiedlicher Mikro-RNAs und chronischer Parodontitis belegt werden (Keller et al., 2011).

Derzeitige Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass komplexe Interaktionen zwischen gingivalen Zellen und der mikrobiellen Umwelt, aber auch genetische Varianzen sowie physikalische Einflüsse das Spektrum der individuellen angeborenen Immunantwort maßgeblich bestimmen. Zelluläre und molekulare Interaktionen zwischen Mikroorganismen und der Immunantwort waren ebenso wie die Diskussion in Hinblick auf die Anwendung von AMPs als potenziellen therapeutischen Ansatz Gegenstand des 7. European Workshop in Periodontology („The Biology of Periodontal and Periimplant Diseases“), an dem beide Teilprojektleiter



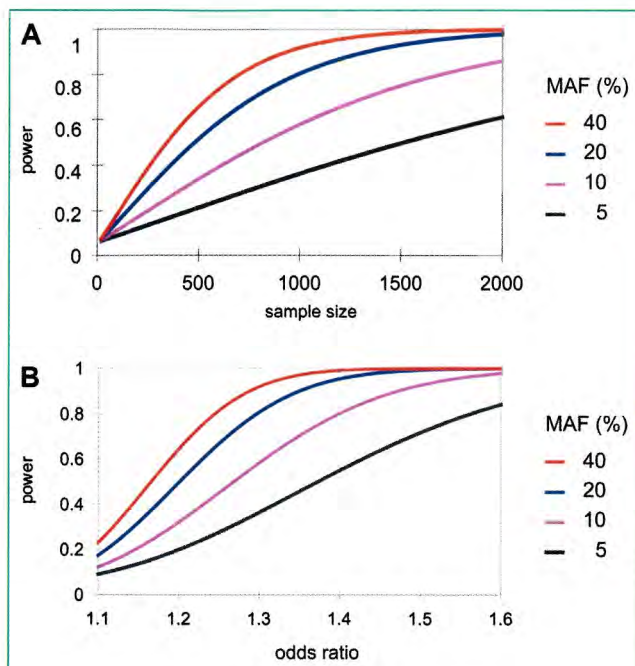


Abb. 2: A: Statistische Teststärke in Abhängigkeit der Populationsgröße, der Allelfrequenz und dem Odds Ratio. Um eine genetische Variante mit einer Häufigkeit des seltenen Allels (minor allele frequency, MAF) von 20 Prozent in der Bevölkerung, die das Erkrankungsrisiko um den Faktor 1,3 steigert, zu identifizieren, sind 1.000 Fälle und 2.000 Kontrollen erforderlich, um die notwendige statistische Teststärke (power) zu erreichen. Eine Teststärke von 0,8 gilt als statistisch aussagekräftig. (Die dargestellte Abbildung wurde für einen genetischen Effekt [Odds Ratio, OR] von 1,3 berechnet, und es lag ein Verhältnis der Kontrollen zu Fällen von 2:1 zugrunde.) B: Statistische Teststärke in Abhängigkeit des Odds Ratio. Der Abbildung liegt eine Analysepopulation von 1.000 Fällen und 2.000 Kontrollen zugrunde. Eine Population dieser Größe würde ausreichen, um eine seltene Risikovariante mit einer Häufigkeit von 5 Prozent zu identifizieren, die einen genetischen Risikoeffekt  $> 1,5$  ausübt. (Schäfer et al., 2011a)

beteiligt waren (Kinane et al., 2011, Tonetti et al., 2011). Die regulatorischen Mechanismen der Expression von AMPs stehen weiterhin im Mittelpunkt des Forschungsinteresses dieses Teilprojektes. Im Rahmen der neuen Förderperiode sollen die vorgestellten Ergebnisse aus den In-vitro-Untersuchungen durch In-vivo-Experimente/-Analysen erweitert werden. Die Regulation der AMP-Expression während der frühen gingivalen Entzündung sowie der parodontalen Heilung sollen durch diesen translatorischen Forschungsansatz näher untersucht werden.

## Identifikation der genetischen Risikofaktoren der Parodontitis

(Teilprojekt 3: Dr. Arne Schäfer<sup>1</sup>, Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen<sup>2</sup>, Prof. Dr. Stefan Schreiber<sup>1</sup>)

1) Institut für Klinische Molekularbiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,

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

Aus Zwillingsstudien und Segregationsstudien ist bekannt, dass die Basis für die beobachtete familiäre Aggregation schwerer Formen der Parodontitis nicht nur umwelt- oder sozioökologischer, sondern auch genetischer Natur ist. So zeigten Zwillingsstudien, dass 38 bis 82 Prozent der Varianz für aggressive Parodontitis (AgP) innerhalb einer Bevölkerung genetischen Risikofaktoren zugewiesen werden kann. Nachfolgende Zwillingsstudien schätzten die Heritabilität für frühe Formen Chronischer Parodontitis (CP) auf 50 Prozent und zeigten ihre Unabhängigkeit von umwelt- und verhaltensabhängigen Variablen, wie zum Beispiel Rauchen und Mundhygiene.

Ziel der Arbeiten des Teilprojekts 3 der KFO 208 war die Identifikation seltener Varianten mit einem hohen genetischen Effekt. Dazu wurde das Studiendesign der Kandidatengen-Fall-Kontroll-Assoziationsanalyse, das zur Bestimmung dieser Klasse genetischer Varianten eine hohe Sensitivität besitzt, gewählt. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) hingegen identifizierten vor allem krankheitsassoziierte Varianten, die im Assoziationstest sehr kleine p-Werte generieren. Diese Verzerrung zur Selektion sehr kleiner p-Werte reflektiert jedoch nicht notwendig die tatsächliche Zusammensetzung der genetischen Risikofaktoren einer komplexen Krankheit, sondern vor allem das gewählte Studiendesign. Aus Kostengründen ist die verwendete Anzahl von Genchips limitiert und dadurch auch die Größe der explorativen Analysepopulation. In diesem Fall verleihen häufige Varianten eine höhere statistische Teststärke, weshalb in GWAS meistens nur sie als krankheitsassoziiert identifiziert werden (Abb. 2) (Schäfer et al., 2011a). Diese systematische Verzerrung wird dann durch die statistische Korrektur gegen die Vielzahl von Einzel-SNP-Assoziationstests verstärkt, die notwendig ist, um Typ-I-Fehler ausschließen zu können. Daher sind für die Identifizierung genetisch relevanter, aber seltener Varianten Kandidatengen-Assoziationsstudien eine gute Alternative, da hier zum einen in der explorativen Studie größere Analysepopulationen verwendet werden können und zum anderen durch die wesentlich niedrigere Anzahl von Einzel-SNP-Assoziationstests auch höhere Schwellenwerte des Signifikanzniveaus definiert werden können.

In der ersten Förderperiode der KFO 208 wurden ätiologisch relevante Kandidatengene durch Literaturstudien und physiologische Befunde ausgewählt und innerhalb der KFO gemeinschaftlich über einen Konsens priorisiert. Es wurden die Krankheitsassoziationen in AgP als schwerste Form dieser Krankheit untersucht und anschließend statistisch signifikante Befunde auf ihre Relevanz in der häufigsten Krankheitsform CP getestet. Von den ausgewählten Genen konnten nur im Gen hBD-1 (DEFB1) verschiedene signifikant assoziierte SNPs identifiziert werden, die auch nach Korrektur für multiples Testen (nach Bonferroni) signifikant blieben. Nach der explorativen Studie, die verschiedene Varianten innerhalb von DEFB1 als Kandidaten für eine Assoziation mit Parodontitis auswies, wurde eine Feinkartierung der chromosomalen Position der Assoziationssignale durchgeführt, um die mögliche(n) funktionale(n) Variante(n) zu identifizieren. Ein SNP innerhalb der 3'UTR (rs1047031) zeigte die stärkste Signifikanz, die auch konsistent für die beiden Sub-Formen AgP (Odds Ratio = 1,32 [95 Prozent Konfidenzintervall 1,04–1,68],  $p = 0,02$ ) und CP (Odds Ratio = 2,16 [95 Prozent



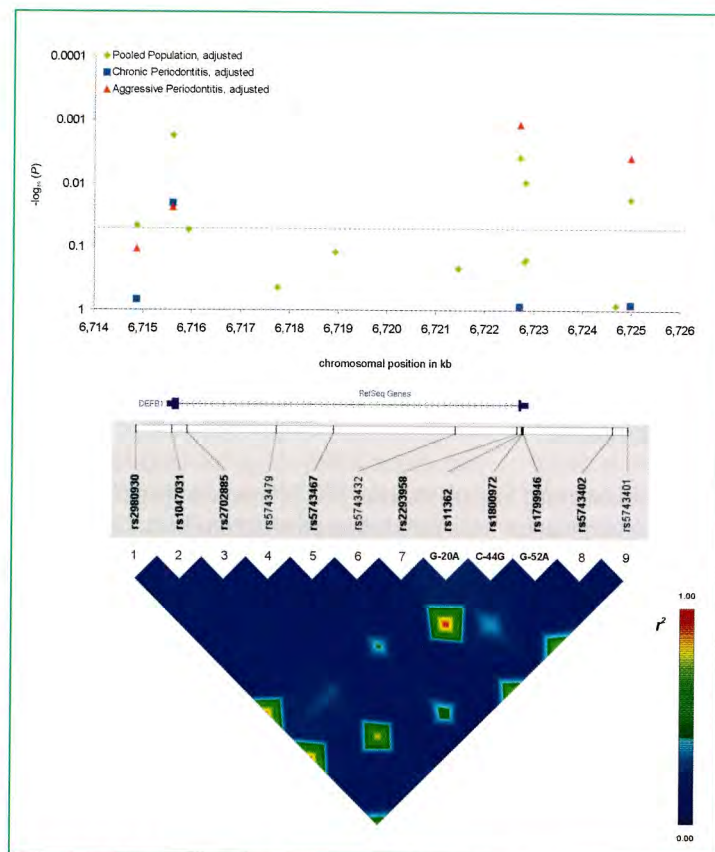


Abb. 3: Genetische Region von DEFB1. Das obere Diagramm zeigt den nominalen  $-\log_{10}$  unter der Annahme der verschiedenen genetischen Modelle, die den angenommenen Effekten der SNPs zugrunde liegen können. Der  $-\log_{10}$  der p-Werte ist in Bezug zur chromosomalen Position der SNPs dargestellt (NCBI build 36). Das untere Diagramm zeigt das paarweise Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium, LD) für die Kontrollen als metrisches  $r^2$ . Die SNPs der explorativen Assoziationsanalyse sind durch Nummern angegeben (1 bis 9), Promotor-SNPs sind durch ihre klassischen Bezeichnungen wiedergegeben. (Schaefer et al., 2010a)

- Konfidenzintervall 1,16–4,35],  $p = 0,02$ ) war. Die anschließende Sequenzierung der regulatorischen Sequenzen und der Exons von DEFB1 identifizierte keine weiteren stärker assoziierten Varianten, was mit einiger Wahrscheinlichkeit auf rs1047031 als kausative Variante hinweist (Abb. 3). Vorhersagen von Bindestellen der derzeit bekannten microRNAs identifizierte an der Position rs1047031 eine potenzielle microRNA-Bindestelle (Schäfer et al., 2010a).

Im weiteren Verlauf der ersten Förderperiode wurde das zunächst priorisierte Genset auf neue Kandidatengene erweitert, die die Forscher aus Assoziationsstudien auswählten, die in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden. Für COX2 wurden in aktuellen Arbeiten die SNPs rs20417 (-765GC) und rs689466 (-1195GA) für eine taiwanische Population als AgP-assoziert beschrieben, und SNP rs689466 in einer chinesischen Population als CP-assoziert. Diese Assoziationen wurden in den Europäischen AgP- und CP-Populationen getestet. Dabei konnte gezeigt werden, dass proximal zu COX2 ein chromosomaler Abschnitt stark erhöhtes Kopplungsungleichgewicht als genetischen Risikofaktor für AgP in Populationen verschiedenen ethnischen Hintergrundes wirkt (1,57 [95 Prozent Konfidenzintervall 1,18–2,08]  $p = 0,002$ ) (Schaefer et al., 2010b)

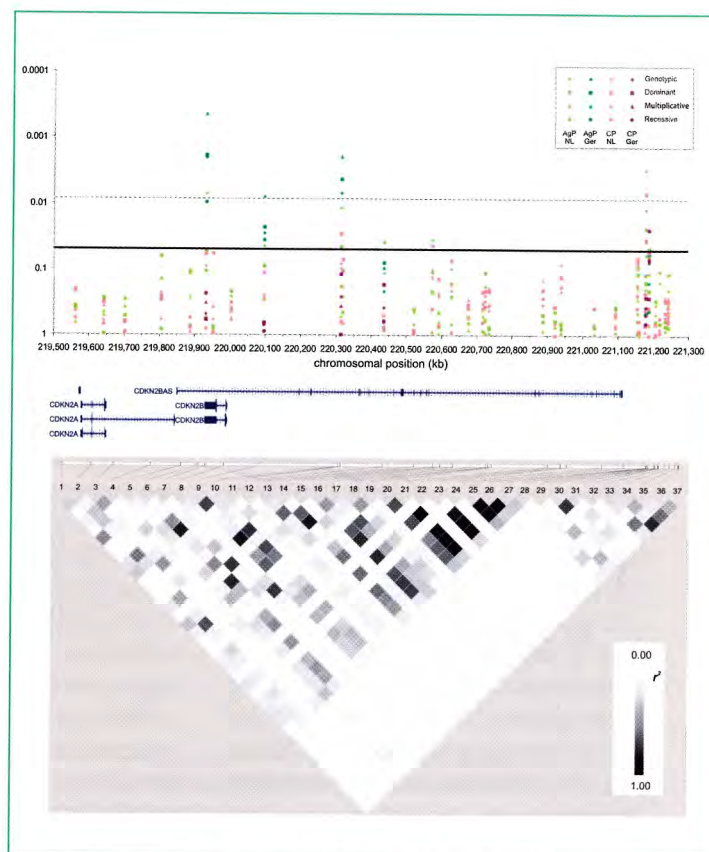


Abb. 4: Genetische Region von CDKN2BAS. Das obere Diagramm zeigt den nominalen  $-\log_{10}$  unter der Annahme der verschiedenen genetischen Modelle, die den angenommenen Effekten der SNPs zugrunde liegen können. Der  $-\log_{10}$  der p-Werte ist in Bezug zur chromosomalen Position der SNPs dargestellt (NCBI build 36). Das untere Diagramm zeigt das paarweise Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium, LD) für die Kontrollen als metrisches  $r^2$  (Dominant = dominantes Modell, genotypic = genotypisches Modell, recessive = rezessives Modell, bp = Basenpaar, Ger = Deutschland, NL = Niederlande, die Nummern im unteren Diagramm codieren die verwendeten SNPs). (Schaefer et al., 2011b)

Eine Vielzahl epidemiologischer Studien hatte zu diesem Zeitpunkt auch eine Verbindung zwischen Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Parodontitis gezeigt. In den vergangenen Jahren konnten verschiedene GWAS einen Abschnitt auf Chromosom 9p21.3 als wichtigsten genetischen Risikofaktor für KHK darstellen. Die Assoziation zu Parodontitis konnte im Teilprojekt 3 bestätigt werden, indem die am stärksten mit KHK-assoziierten Regionen, die innerhalb des Gens ANRIL liegen, auch als parodontitisassoziiert präsentiert und repliziert werden konnten. Damit konnte gezeigt werden, dass KHK und Parodontitis über mindestens einen Risikofaktor genetisch verknüpft sind.

Dieser Faktor wirkt möglicherweise über das Gen ANRIL (Schaefer et al., 2009). Um die am stärksten mit ANRIL assoziierten Varianten zu identifizieren, wurde in zwei verschiedenen Europäischen Populationen eine Feinkartierung der Assoziationssignale über einen Bereich von 150 Kilobasen (kb) durchgeführt, der ANRIL und die beiden benachbarten Gene CDKN2A und CDKN2B überspannte. In dieser Feinkartierung konnten SNP-Assoziationen sowohl zu AgP als auch zu CP validiert werden (Abb. 4). Diese Befunde wurden funktional unterstützt, indem auch die Expression der Gene ANRIL,



CDKN2A und CDKN2B in gesundem und entzündetem gingivalen Epithel und Bindegewebe nachgewiesen werden konnte. Da sowohl Parodontitis als auch zu einem gewissen Grad KHK durch Entzündungsprozesse ausgelöst werden, testeten die Forscher den Einfluss oraler Bakterien auf die Regulation der Genaktivität von ANRIL. Nach 24-Stunden-Stimulation mit *P. gingivalis* in mit *Streptococcus gordonii* vorbehandelten gingivalen Fibroblasten (HGF) wurde ein 25-facher Anstieg der ANRIL-Genexpression in HGFs ( $p = 0,003$ ) beobachtet (Schaefer et al., 2011b). Vor kurzem wurde die Assoziation dieses Gens zusätzlich in einer weiteren unabhängigen deutschen AgP-Analysepopulation repliziert, wodurch dieses Gen das bislang am besten replizierte genetische Risikogen der Parodontitis und der KHK ist.

### Der Einfluss funktioneller Belastung auf die parodontale Wundheilung bei regenerativer Therapie mit Schmelzmatrixproteinen

(Teilprojekt 4: Prof. Dr. James Deschner; Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universität Bonn)

Die Regeneration parodontaler Gewebe ist noch immer eine große Herausforderung der Zahnmedizin. Obwohl eine Vielzahl regenerativer parodontaler Therapieverfahren gegenwärtig zum Einsatz kommt, sind die Ergebnisse nach regenerativer Therapie nur sehr begrenzt vorhersagbar. Dafür zeichnen möglicherweise exogene und endogene Faktoren, wie zum Beispiel das Vorliegen einer bakteriellen Infektion, Entzündung, okklusale Überbelastung oder systemischen Erkrankung, verantwortlich, die Einfluss auf parodontale Zellen und deren Antwort auf bioaktive Moleküle nehmen könnten (Abb. 5). In einer ersten Studie wurde in vitro untersucht, ob inflammatorische Signale die Antwort von parodontalen Ligament-(PDL)-Zellen auf Schmelzmatrixproteine (EMD) modulieren können. Um eine entzündliche Umgebung zu simulieren, wurden PDL-Zellen mit dem proinflammatorischen Zytokin Interleu-

kin (IL)-1 $\beta$  inkubiert. Die Ergebnisse zeigten, dass EMD die Wundfüllrate, Zellproliferation und -adhäsion stimuliert. In Anwesenheit von IL-1 $\beta$  waren die positiven Effekte von EMD jedoch signifikant reduziert. EMD steigerte auch die Synthese von Wachstumsfaktoren und Kollagen sowie die Kalziumablagerung in PDL-Zellkulturen. Diese regenerationsfördernden Effekte von EMD waren ebenfalls in Anwesenheit von IL-1 $\beta$  signifikant gehemmt. Die Resultate legen nahe, dass zahlreiche PDL-Zellfunktionen, die für die parodontale Regeneration essenziell sind, in einer entzündlichen Umgebung beeinträchtigt sind. Eine antiinflammatorische parodontale Therapie vor der Anwendung von EMD scheint daher für ein optimales Ergebnis nach regenerativer parodontaler Therapie von besonderer Bedeutung zu sein (Nokhbehsaim et al., 2011a).

Obwohl während des Kauens und bei oralen Parafunktionen die Zähne und dadurch auch die Parodontien starken Kräften unterworfen sind, ist der Einfluss von biomechanischer Belastung auf die parodontale Regeneration weitgehend unbekannt. Experimentelle Studien an chondrozytären und osteoblastären Zellen haben jedoch gezeigt, dass biomechanische Kräfte die Synthese von Entzündungsmediatoren, Proteasen, knochenresorptionsfördernden Molekülen und Wachstumsfaktoren und somit die Gewebemöiostase, -destruktion und -heilung regulieren können (Deschner et al., 2009; Perera et al., 2010; Rath et al., 2011). In einer zweiten Studie sollte daher in vitro untersucht werden, ob biomechanische Belastung die Effekte von EMD auf PDL-Zellen moduliert. Die Zellen wurden dynamischen Zugkräften verschiedener Stärke mithilfe einer an der Universität Bonn entwickelten Dehnungsapparatur in An- und Abwesenheit von EMD unterworfen (Bourauel et al., 2010a/b).

Wie in einer inflammatorischen Umgebung waren die EMD-induzierten Effekte auf die Wundfüllrate, Zellanzahl und -adhäsion, Expression von Wachstumsfaktoren, Kollagen und osteogenen Faktoren sowie die Kalziumablagerung in Anwesenheit von biomechanischen Kräften signifikant reduziert. Diese In-vitro-Resultate legen nahe, dass die regenerationsfördernden Effekte von EMD auf PDL-Zellen auch durch biomechanische Belastung gehemmt werden können. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein Schutz der Zähne gegen okklusale Kräfte in der frühen Heilungsphase das Ergebnis nach regenerativer Therapie mit EMD positiv beeinflussen könnte (Nokhbehsaim et al., 2011b) (Abb. 6).

In einer dritten Studie wurde untersucht, ob der inhibitorische Effekt von IL-1 $\beta$  und biomechanischer Belastung auf die EMD-stimulierte Kalziumablagerung über die Hemmung der Aktivität von Bone Morphogenetic Protein (BMP) 2 vermittelt wird. In EMD-behandelten Zellen war die BMP2-Synthese initial signifikant erhöht. EMD induzierte auch die Expression von BMP-Rezeptoren und -Inhibitoren. IL-1 $\beta$  und biomechanische Belastung führten weder zu einer Herunterregulation von BMP2 noch zu einer Hochregulation der BMP-Inhibitoren. Bei längerer Anwendung hemmten IL-1 $\beta$  und biomechanische Kräfte jedoch die EMD-stimulierte Expression von BMP-Rezeptoren. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Entzündung und biomechanische Belastung die positiven Effekte von EMD auf die BMP2-Aktivität und dadurch auf die Kalziumablagerung über die Herunterregulation von BMP-Rezeptoren hemmen könnten (Nokhbehsaim et al., 2011c).

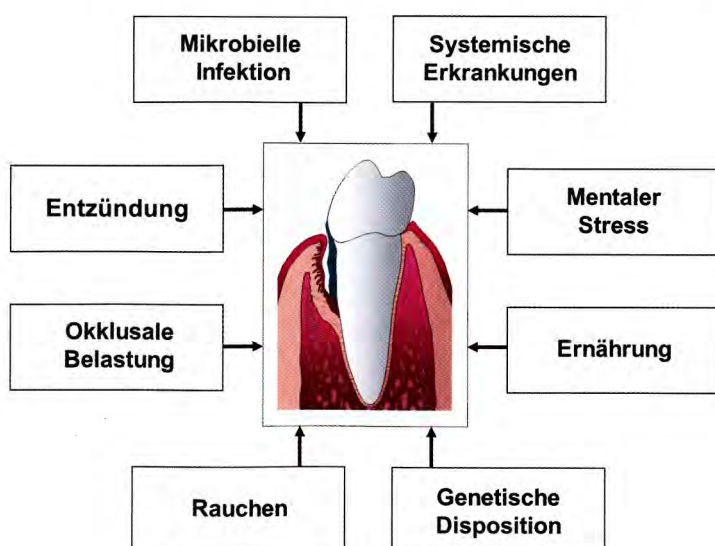


Abb. 5: Exogene und endogene Einflussfaktoren auf die parodontale Homöostase, Destruktion und Heilung (modifiziert nach Deschner & Nokhbehsaim, 2011)



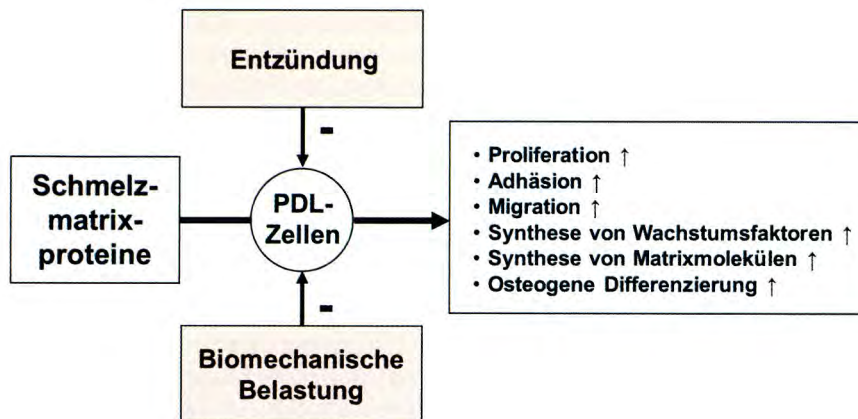


Abb. 6: Inhibitorische Effekte entzündlicher und biomechanischer Signale auf den regenerationsfördernden Einfluss von Schmelzmatrixproteinen (EMD) (modifiziert nach Deschner & Nokhbehsaim, 2011)

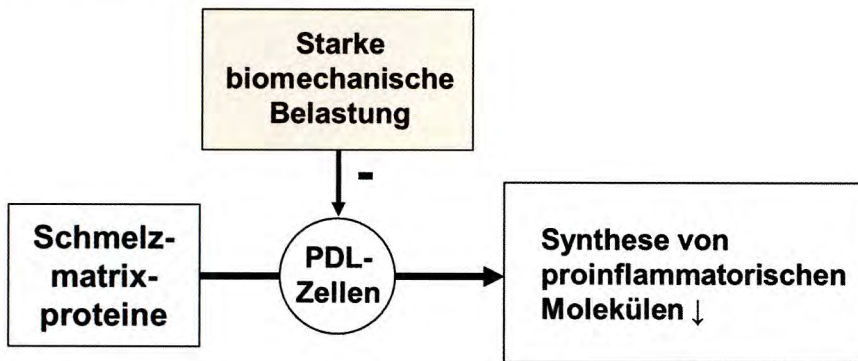


Abb. 7: Inhibitorische Effekte starker biomechanischer Signale auf den antiinflammatorischen Einfluss von Schmelzmatrixproteinen (EMD) (modifiziert nach Deschner & Nokhbehsaim, 2011)

Da inflammatorische und biomechanische Signale ähnliche Effekte in den bisherigen Experimenten hervorriefen, wurden in einer vierten Studie die Interaktionen zwischen IL-1 $\beta$  und biomechanischen Kräften auf PDL-Zellen untersucht. Im Allgemeinen verstärkten biomechanische Kräfte die IL-1 $\beta$ -induzierte Herunterregulation von Wachstumsfaktoren, Kollagen und osteogenen Proteinen und die IL-1 $\beta$ -induzierte Hemmung der PDL-Zellmigration. Weiterhin war die IL-1 $\beta$ -stimulierte Synthese von proinflammatorischen Mediatoren verstärkt, wenn Zellen gleichzeitig für kurze Zeit biomechanisch belastet wurden. Wenn biomechanische Kräfte dagegen für eine längere Zeit appliziert wurden, hemmten sie den stimulativen Effekt von IL-1 $\beta$  auf Entzündungsmediatoren. Diese Ergebnisse legen nahe, dass biomechanische Kräfte die entzündungsbedingte Hemmung der parodontalen Heilung durch eine zusätzliche Herunterregulation von Wachstumsfaktoren, Kollagen und osteo-

genen Proteinen, jedoch nicht durch eine Zunahme der Entzündung verstärken könnten (Nokhbehsaim et al., 2010).

Wie oben erwähnt, zeigen diese Studien, dass inflammatorische Signale, wie zum Beispiel ausgelöst durch IL-1 $\beta$ , die regenerative Kapazität von PDL-Zellen reduzieren können. Studien aus anderen Bereichen haben ebenfalls die vermeintlich positive Rolle einer Entzündung bei der frühen Wundheilung infrage gestellt. Interessanterweise ist bekannt, dass EMD antiinflammatorische Effekte ausübt, was nahelegt, dass EMD möglicherweise die parodontale Regeneration, zumindest teilweise, über die Hemmung entzündlicher Prozesse fördert. Es wurde daher in einer weiteren Studie untersucht, ob die antiinflammatorischen Effekte von EMD durch die zelluläre Umgebung, das heißt, Entzündung oder biomechanische Belastung, beeinflusst werden. Während die antiinflammatorischen

Effekte von EMD unter simulierten entzündlichen Bedingungen sogar verstärkt waren, hemmten starke biomechanische Kräfte die antiinflammatorische Wirkung von EMD. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass eine starke okklusale Belastung die antiinflammatorischen Effekte von EMD hemmen und dadurch zu einer verzögerten und/oder reduzierten regenerativen Heilung führen könnte (Nokhbehsaim et al., 2011d) (Abb. 7).

Zusammengefasst zeigen die erwähnten In-vitro-Studien, dass lokale Faktoren, wie zum Beispiel Entzündung oder biomechanische Kräfte, die regenerationsfördernden Effekte von EMD auf parodontale Zellen beeinträchtigen können und für ein optimales Therapieergebnis soweit wie möglich kontrolliert werden müssen (Deschner & Nokhbehsaim, 2011). \* Aufgrund der Assoziationen zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus und Adipositas, soll in der zweiten Förderphase der Einfluss von systemischen Faktoren auf die regenerative parodontale Therapie untersucht werden, wobei bestimmte, aus dem Fettgewebe freigesetzte Moleküle (Adipokine) im Fokus der geplanten In-vitro- und In-vivo-Projekte stehen werden (Deschner et al., 2011; Kraus et al., 2011c).

(Fußnote\* Für diese Forschungsarbeiten erhielt Marjan Nokhbehsaim, die im Teilprojekt 4 promoviert, den mit 5.000 Euro dotierten, vom Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Witten/Herdecke NRW-weit ausgeschriebenen und von Heraeus Dental gestifteten diesjährigen „Wissenschaftspreis der Universität Witten/Herdecke“.)

Entwicklung mathematischer Modelle und effizienter Algorithmen zur Simulation der Belastungsverhältnisse des Parodontiums in der dentalen Biomechanik

(Teilprojekt 5: Prof. Dr. Christoph Bourauel<sup>1</sup>, Prof. Dr. Rolf Krause<sup>2</sup>)

1) Oralmedizinische Technologie, Universität Bonn,  
2) Institute of Computational Science, University of Lugano



▷ Das Parodontalligament (PDL) hat unterschiedliche biomechanische Funktionen: Es verankert den Zahn mithilfe eines Faserapparats im Kieferknochen, überträgt Kräfte und Drehmomente über diesen Faserapparat auf den Kieferknochen und wirkt durch die in ihm enthaltene Flüssigkeit wie ein Stoßdämpfer, der schnelle und hohe Belastungen der Zähne, zum Beispiel beim Kauen, auffängt. Parodontalerkrankungen wie Gingivitis und Parodontitis haben destruktive Auswirkungen auf das Parodontium, die bis hin zum Zahnverlust führen können. Im Verlauf dieser Erkrankungen können sich neben der Qualität der Verankerung des Zahns auch die Materialeigenschaften des PDL ändern, was einen Einfluss auf die Zahnbeweglichkeit hat. Die sorgfältige Registrierung von Zahnbeweglichkeiten in Abhängigkeit vom Parodontalstatus soll zukünftig bei der Prognose und Therapieplanung von Parodontalerkrankungen helfen.

Um Zahnbeweglichkeiten und deren Veränderungen zu untersuchen, ist es erforderlich, den Zusammenhang aus klinisch aufgebrachten Kräften und Zahnauslenkungen präzise im Mund des Patienten zu messen und die gemessenen Zahnauslenkungen mit einem idealen, theoretischen Verhalten zu vergleichen. Ziel dieser Studie war es daher, ein neuartiges intraorales Belastungssystem zur Bestimmung der biomechanischen Eigenschaften des PDL zu konstruieren und mathematische Modelle und Simulationsmethoden zur Darstellung des biomechanischen Verhaltens des PDL zu entwickeln.

Mit dem entwickelten Gerät wird der zu untersuchende Zahn in einer definierten Weise belastet, und die aus dieser Aktivierung resultierende Kraft sowie die dadurch hervorgerufene Zahnbewegung werden ermittelt (Drolshagen et al., 2011). Dieses Kraft-/Auslenkungsverhalten ist anschließend mit simulierten Ergebnissen an patientenindividualisierten Rechenmodellen zu vergleichen, um Änderungen durch vertikalen Knochenabbau von solchen zu unterscheiden, die durch Änderungen der Materialeigenschaften des Parodontalligaments bedingt sind (Favino et al., 2011).

Das entwickelte intraorale Belastungssystem besteht aus einem piezoelektrischen Aktuator (PSt 150/7/160 VS12, Piezome-

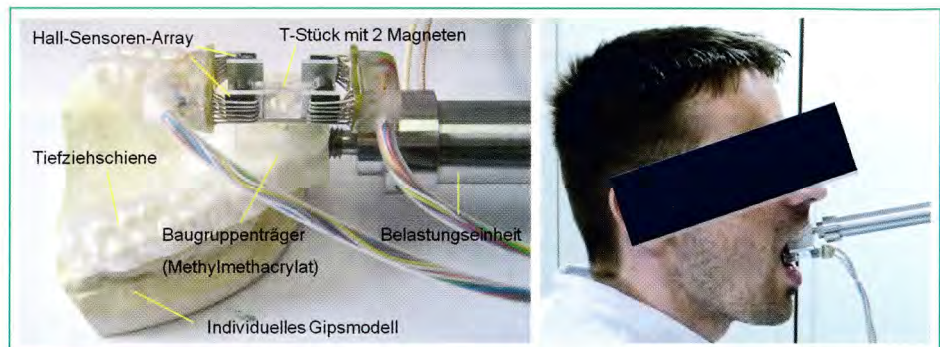


Abb. 8: Links: Aufbisschiene mit montiertem Belastungsgerät und Hall-Sensor-Array für den Bewegungsnachweis. Rechts: Messgerät im Mund eines Probanden

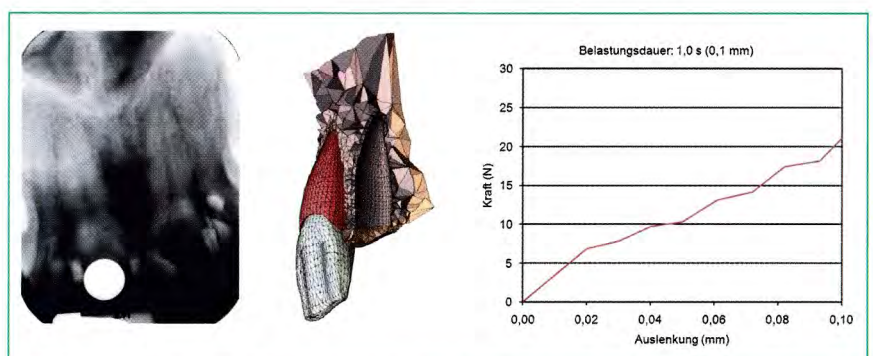


Abb. 9: Links: Röntgenbild des oberen mittleren Schneidezahns eines Probanden, das zur Entwicklung des entsprechenden Finite-Elemente-Modells diente. Die mitgeröntgte Kugel diente der Skalierung. Rechts: Gemessenes (rot) und simuliertes (blau) Kraft/Auslenkungsverhalten des Probanden bei einer Belastungszeit von 1,0 s und einer maximalen Auslenkung von 0,1 mm

chanik GmbH, München), um eine vorgegebene Aktivierung im Bereich der maximalen Dicke des PDL von bis zu 0,2 Millimetern (mm) zu ermöglichen. Die Aufzeichnung der durch die Aktivierung resultierenden Druckkräfte erfolgt durch einen Kraftsensor (Typ 8416, Messbereich 200 Newton [N], Burster Präzisionsmesstechnik, Gernsbach), während simultan die resultierende Zahnauslenkung unabhängig und nicht-invasiv durch die Verwendung zweier an der belasteten Zahnkrone befestigter Magnete (CoSm, Magnetfabrik Bonn) sowie zwei Arrays von je acht Hall-Sensoren (A1301, Allegro MicroSystems Inc., Worcester, Mas, USA) bestimmt wird. Die vollautomatische Steuerung der Piezoauslenkung, Messung der Kraft und die Auswertung der Hall-Sensor-Signale übernehmen drei Mikrokontroller (Phytec Technologie Holding AG, Mainz) mit integrierten A/D-Wandlern.

Alle Komponenten wurden in eine eigens entwickelte Belastungseinheit integriert (Abb. 8). Die Belastungseinheit besteht aus einem aus rostfreiem Edelstahl gefertigten

Führungsrohr, einem Druckstempel zur Aktivierung der Zahnkrone sowie einer Stellschraube zur Kalibrierung der zu messenden Kraft. Die Befestigung der Belastungseinheit an der Zahnkrone erfolgt durch eine patientenindividualisierte Aufbisschiene, bestehend aus einer biokompatiblen Tiefziehschiene, sowie kaltpolymerisierendem Prothesenkunststoff (PalaXPress, Heraeus Kulzer GmbH, Hanau). Nach In-vitro-Erprobungen an den Prämolaren von Schweinekiefersegmenten wurden In-vivo-Messungen an den mittleren Inzisivi des Oberkiefers von drei Probanden durchgeführt.

Aus den Röntgenbildern der Probanden wurden patientenindividualisierte Finite-Elemente-Modelle entwickelt. Das Verhalten der experimentell belasteten Zähne wurde mithilfe der Finite-Elemente-Modelle bei den gleichen Auslenkungsgeschwindigkeiten und -amplituden simuliert und miteinander verglichen (Abb. 9). Sowohl in den klinischen Messungen wie auch in den numerischen Simulationen zeigte sich dabei



deutlich die Abhängigkeit von der Belastungsgeschwindigkeit. Bei gleicher Aktivierung der Zahnkrone von 0,1 mm wurde bei Reduktion der Belastungsgeschwindigkeit von 0,1 mm/0,1 Sekunden (s) auf 0,1 mm/10 s ein Absinken der gemessenen und simulierten Kraft von 23 N auf 4 N festgestellt. Das mathematische Modell für die Materialeigenschaften des Parodontalligaments konnte dabei so angepasst werden, dass es die in der klinischen Messung ermittelten Werte gut widerspiegelte.

Das entwickelte intraorale Belastungsgerät hat sich in den vorklinischen Tests als zuverlässig erwiesen und wird derzeit für den Einsatz im Rahmen einer klinischen Studie vorbereitet. Dabei soll das biomechanische Verhalten einzelner Zähne mit unterschiedlichem Parodontalstatus gemessen und durch Vergleich mit entsprechenden Simulationen ermittelt werden, ob die entwickelten Methoden geeignet sind, die Auswirkungen parodontaler Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und ob sie gegebenenfalls Prognosen für deren weiteren Verlauf erlauben.

## Der Einfluss der Parodontitis auf die Gefäßschädigung und -regeneration

**(Teilprojekt 6: Prof. Dr. Nikos Werner<sup>1</sup>, Dr. Moritz Kebschull<sup>2</sup>)**

1) Medizinische Klinik und Poliklinik II, Innere Medizin – Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Universität Bonn,  
2) Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn

Parodontale Infektionen zeigen eine über eine Vielzahl von Studien konsistente positive Assoziationen mit Atherosklerose und ihren Folgeerkrankungen. In ersten Interventionsstudien hatte eine Parodontitis-therapie einen positiven Einfluss auf subklinische Marker der Atherosklerose. Die dieser Verbindung zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen sind hingegen nur unzureichend erforscht (Kebschull et al., 2010; Jepsen et al., 2011). Das Teilprojekt 6 der KFO 208 untersuchte vor diesem Hintergrund den Einfluss von parodontalen Infektionen und spezifischen Parodontalpathogenen auf die Regenera-

tionsfähigkeit des Endothels, der wesentlichen Zellpopulation bei der Entwicklung der Atherosklerose. Die Wirtsantwort auf spezifische Infektionen war auch Thema des 7. European Workshop in Periodontology (Kebschull und Papapanou, 2011; Sanz und van Winkelhoff, 2011).

Ein gesundes Endothel ist kritisch für die vasculäre Gesundheit, die endotheliale Dysfunktion ist der erste Schritt bei der Entwicklung der Atherosklerose. Beschädigungen der Endothelzellschicht durch Noxen – potenziell auch durch zirkulierende Parodontalpathogene (Kebschull & Papapanou, 2011) – können zumindest teilweise durch zirkulierende Endothelzell-regenerierende Progenitorzellen aus dem Knochenmark (zum Beispiel Sca1+/flk1+ Zellen) wieder regeneriert werden. Eine verminderte Endothelzell-Regeneration nach Beschädigung ist mit der Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen kausal verbunden. Daher war die Hypothese des Teilprojekts 6, dass durch parodontale Infektionen die Endothelzellregeneration durch zirkulierende Progenitorzellen gestört und somit eine verstärkte Atherogenese vermittelt wird.

Die Untersuchungen des Teilprojekts konnten zeigen, dass eine experimentelle Parodontitis bei ApoE-defizienten Mäusen – Tieren, die sehr schnell eine Atherosklerose entwickeln – zu einem Mobilisationsdefekt von Knochenmark-Progenitorzellen ins periphere Blut führt. Dieser Defekt führt zu einer stark erhöhten Anzahl von Progenitoren im Knochenmark, die nicht oder nur vermindert ins periphere Blut mobilisiert werden können und somit zu einer geringeren Regenerationsfähigkeit des Endothels nach Schädigung beitragen.

Zur genaueren Charakterisierung der molekularen Mechanismen einer verminderten Progenitormobilisation wurde darauf das OPG/RANK/RANKL-System untersucht, ein wesentlicher Faktor beim Knochenmarkstoffwechsel. Bei ApoE-Mäusen mit experimenteller Parodontitis wurde gegenüber ApoE-Kontrollmäusen eine erhöhte systemische Konzentration von OPG sowie ein erhöhtes Verhältnis von OPG zu RANKL gefunden (Kebschull et al., 2011). Diese Veränderungen können den beobachteten Mobilisationsdefekt erklären, denn OPG blockiert RANK und vermittelt durch erhöh-

te Osteogenese die Expansion und Retention von Knochenmark-Stammzellen. RANKL hingegen ist ein Mediator der Stammzellmobilisation über die Aktivierung von Osteoklasten. Zudem ist OPG ein etablierter Indikator für kardiovaskuläres Risiko. In der zweiten Förderperiode wird das Teilprojekt die genauen Mechanismen, über die parodontale Infektionen die Mobilisation von Knochenmarkzellen beeinflussen, ergründen und die funktionelle Relevanz einer veränderten Mobilisation bei parodontaler Infektion bestimmen.

## Rolle des Insulin-like-Growth-Factor-Systems im Parodontium unter verschiedenen Stressbedingungen

**(Teilprojekt 7: Prof. Dr. Werner Götz, Dr. Birgit Rath-Deschner; Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn)**

Zu den Stressfaktoren, mit denen die parodontalen Gewebe am häufigsten konfrontiert werden, gehören mechanische Belastung (zum Beispiel Okklusion, Mastikation, Bruxismus, orthodontische Zahnbewegung), Entzündung (zum Beispiel Parodontitis) und Hypoxie. Für verschiedene bindegewebige Strukturen (zum Beispiel Knochen, Muskulatur, Sehnen) konnte gezeigt werden, dass im Rahmen von Stressreaktionen das auto- und parakrin wirkende Insulin-like-Growth-Factor-(IGF)-System eine wichtige Rolle einnimmt und im Zusammenhang mit Proliferation, Differenzierung und Apoptose steht. Zum IGF-System gehören die Liganden IGF-I und -II mit verschiedenen Splicing-Varianten (zum Beispiel Mechano Growth Factor [MGF], IGF-Rezeptoren [IGF1R, IGF2R] und Bindungsproteine [IGFBP-1 bis -6]). Eine IGF-vermittelte Stressreaktion wird wahrscheinlich über das Insulin Receptor Substrat (IRS)-1 reguliert, das am Beginn der IGF1R-vermittelten Signaltransduktionskette steht. Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass verschiedene Transduktionswege hierbei miteinander gekoppelt sind (zum Beispiel IGF-I-AKT, p53, TOR). Auch eine Integrin-vermittelte Aktivierung spielt eine Rolle.

Die verschiedenen zellbiologischen Reaktionen und damit zusammenhängenden Signaltransduktionswege einer IGF-System-



▷ vermittelten Stressreaktion im Parodont sind im Einzelnen noch ungeklärt. Die Entschlüsselung dieser zellulären und molekularen Prozesse könnte zu einem besseren Verständnis der Ätiopathogenese von entzündlichen und nicht-entzündlichen parodontalen Erkrankungen führen, bei denen hypoxischer und mechanischer Stress als Kofaktoren wichtige Rollen spielen. Im Bereich regenerativer Verfahren gibt es verschiedene Ansätze, die ebenfalls das IGF-System im Fokus haben. Experimentelle und präklinische Studien zeigen, dass vor allem IGF-I die Wundheilung, Implantateinheilung oder Regeneration des parodontalen Ligaments (PDL) positiv beeinflusst.

Ein reguliertes Vorkommen fast aller Komponenten des IGF-Systems konnte in den zentralen Zelltypen des Parodontiums (PDL-Zellen, Osteoblasten, Osteoklasten, Odontoklasten) dokumentiert werden. Die Untersuchungen zeigten zudem, dass sich nach experimenteller Zahnbewegung im Rattenmodell Auftreten und Verteilung von Komponenten des IGF-Systems veränderten. Weiterhin führten dynamische und statische Zugkräfte, die auf menschliche PDL-Zellen in vitro und in vivo ausgeübt wurden, zu signifikanten Veränderungen der Expression von IGF-I und IGF1R. Ziel des Teilprojekts 7 ist eine differenzierte Analyse der Beteiligung des IGF-Systems an unterschiedlichen Stress-Reaktionen parodontaler Gewebe, insbesondere des PDL. Neben der Untersuchung zellulärer Funktionsveränderungen, wie zum Beispiel Proliferation und Differenzierung sowie intrazellulärer Signaltransduktion, sollen mögliche Zusammenhänge zur Ätiopathogenese parodontaler Erkrankungen, aber auch mögliche Anwendungen im Rahmen zahnärztlicher Therapieverfahren Berücksichtigung finden.

Standardisiert gewonnene kultivierte menschliche PDL-Zellen wurden in einer eigens entwickelten Apparatur einer mechanischen Dehnung unterschiedlicher Stärke, Dauer und Frequenz unterzogen (Bourauel et al., 2010a/b). Die mechanische Belastung der PDL-Zellen führte zu einer signifikanten Veränderung in der Genexpression sowie der Proteinsynthese von Komponenten des IGF-Systems und resultierte in einer veränderten Zellhomöostase (Rath-Deschner et al., 2009). Während eine geringe kurzfristige Dehnung der Zellen zu einem Anstieg

von IGF1 und damit der Zellproliferation führte, hatten hohe und über eine längere Zeit einwirkende Kräfte katabolische Effekte auf die Zellhomöostase. In In-vivo-Versuchen konnten diese Ergebnisse zum Teil bestätigt werden (Kheralla et al., 2010).

Zusätzlich wurden entzündliche oder hypoxische Verhältnisse durch Zugabe von Zytokinen oder durch Absenkung des Sauerstoffpartialdrucks in vitro simuliert. Neben der Reaktion der Zellen im Sinne von Proliferation, Differenzierung und Apoptose wurden die Komponenten des IGF-Systems einschließlich der Bindungsproteine auf Expressionsebene mithilfe der Real-time-PCR und auf Proteinebene mittels Immunoblotting, ELISA und/oder indirekte Immunfluoreszenz bestimmt. Senkung des Sauerstoffpartialdrucks auf 0,5 Prozent führte zu einer Erhöhung der Proliferationsrate in den PDL-Zellen, die zum Teil über Hypoxia Inducible Factor (HIF) reguliert wird. Ebenso konnten wir einen Anstieg in der Expression von Bestandteilen des IGF-Systems nachweisen. In vivo zeigten sich ähnliche Ergebnisse auf der Kompressionsseite des Parodonts. Durch Unterbindung der arteriellen Versorgung kam es im Parodont zu einer verstärkten Expression von HIF und Vascular Endothelial Growth Factor.

Bei der differenzierten Erfassung der beteiligten Signaltransduktionswege sollen besonders Überschneidungen mit anderen Signalwegen analysiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation von IGF1 auf PDL-Zellen zu Veränderungen des MAPK-Signalwegs führte und eine mechanische Belastung der Zellen Bestandteile des PI3Akt-Signaltransduktionsweges modulierte. In einer In-vivo-Untersuchung an Ratten wurden zunächst obere Molaren mit einer exakt definierten Kraft für zwei, vier und acht Stunden kontinuierlich belastet. Ein entsprechendes Modell wurde bereits etabliert (Kheralla et al., 2010). Komponenten des IGF-Systems im Parodont wurden immunhistochemisch qualitativ und quantitativ analysiert und zeigten ähnliche Ergebnisse wie in den In-vitro-Untersuchungen. Das Fernziel des Teilprojekts 7 besteht darin, dass durch ein besseres Verständnis der Zellbiologie des IGF-Systems im Bereich des Parodonts eine gezielte Beeinflussung regulatorischer Prozesse bei parodontalen Erkrankungen möglich werden soll.

## Rolle von humanen Parodontalligamentzellen und Parathormon bei der Hartgeweberegeneration

(Teilprojekt 8: PD Dr. Stefan Lossdörfer, Prof. Dr. Andreas Jäger; Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn)

Teilprojekt 8 beschäftigt sich mit der Rolle von Parodontalligamentzellen und Parathormon (PTH) bei der Geweberegeneration. Die derzeit in klinischer Anwendung befindlichen Protokolle zur Regeneration von bindegewebigen und knöchernen Defekten, die infolge entzündlicher Parodontalerkrankungen entstehen, resultieren in der Regel in einer unvollständigen Wiederherstellung des parodontalen Ligaments (PDL). Ein Hauptcharakteristikum des primär reparierten Gewebes ist die Ausbildung eines langen Saumepithels, das die Anheftung von Bindegewebe an die Zahnwurzel verhindert. Für eine vollständige Wiederherstellung der parodontalen Architektur mit all ihren Anteilen (Gingiva, Desmodont, Wurzelzement und Alveolarknochen) sind noch vorhandene PDL-Zellen im geschädigten Gewebe unerlässlich, da dieser heterogenen Zellpopulation spezifische Eigenschaften zugesprochen werden, die sie zu regenerativen Leistungen befähigen. Ein gewisser Anteil der PDL-Zellen weist Stammzellcharakteristika auf, darunter die Fähigkeit zur Selbsterneuerung sowie Pluripotenz.

Des Weiteren finden sich zahlreiche Progenitorzelltypen, die sich zu Zementoblasten, Osteoblasten und Fibroblasten differenzieren können. Für eine weitere Subpopulation der PDL-Zellen wurden osteoblastäre Eigenschaften nachgewiesen, darunter die Expression von Knochen-assoziierten Markerproteinen, wie zum Beispiel alkalische Phosphatase, Osteopontin und Osteokalzin, Kollagensynthese, ein Osteoblasten-ähnliches Verhalten der PDL-Zellen bei hormoneller Stimulation und die Fähigkeit zur Mineralisation der extrazellulären Matrix. Diese besonderen Eigenschaften machen PDL-Zellen zu interessanten Kandidaten in dem Bemühen, parodontale Regenerationsprozesse zu unterstützen. Da die Anzahl der verbliebenen PDL-Zellen im geschädigten Gewebe aber limitiert ist und durch die schneller proliferierenden Epithelzellen im



Verhältnis weiter zurückgedrängt werden, setzen aktuelle regenerative Konzepte in der Parodontologie zum einen auf den Einsatz von verschiedenen Barrieremembranen (Guided Tissue Regeneration) oder auf Wachstumsfaktoren und Hormone zur Beeinflussung der regenerativen Kapazität von PDL-Zellen.

Unter diesen pro-regenerativen Hormonen ist PTH ein anerkanntes anaboles Therapeutikum zur Behandlung knöcherner Defekte. Die anabole Potenz von PTH bei intermittierender Administration (iPTH) wird sich in der Osteoporosebehandlung zu nutzen gemacht, und tierexperimentelle Daten, die in gesunden und Östrogen-defizienten Ratten gewonnen wurden, deuten die Fähigkeit von iPTH an, auch gegen Parodontitis-assoziierten Knochenverlust zu schützen. In einer wegweisenden Arbeit konnten Bashutski et al. die Wirksamkeit von iPTH auch in alveolären und dentalen Strukturen zeigen. In einer klinischen Studie an 40 Patienten mit ausgeprägter, chroni-

scher Parodontitis konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass sich eine tägliche Injektion von Teriparatide (PTH) nach einem parodontal-chirurgischen Eingriff positiv auf das Behandlungsergebnis nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr auswirkte. Die chirurgisch und mit iPTH behandelten Patienten wiesen eine deutlichere Reduktion der Alveolarknochendefekte, eine beschleunigte Wundheilung, eine ausgeprägtere Reduktion der Sondierungstiefe und eine größere Zunahme des klinischen Attachmentlevels auf als die Placebogruppe. Auf zellulärer Ebene werden für diesen iPTH-Effekt eine Hemmung der Apoptose mit einer resultierenden längeren Überlebensrate der Osteoblasten sowie eine gesteigerte osteoblastäre Aktivität verantwortlich gemacht.

In vorangegangenen eigenen Untersuchungen im thematischen Zusammenhang mit der KFO 208 konnte gezeigt werden, dass auch PDL-Zellen in einer den Osteoblasten ähnlichen, vom zellulären Reifegrad

und dem Alter des Donoren abhängigen Weise auf eine intermittierende PTH-Exposition mit Veränderungen der Proliferation, Apoptose, Differenzierung und Osteoprotegerinproduktion reagieren (Lossdörfer et al., 2010a/b). Letzteres führte auch zu einer Beeinflussung der Differenzierung und Aktivität von knochenresorbierenden Osteoklasten, was die physiologische Relevanz der In-vitro-Daten sowie die regulatorische Rolle der PDL-Zellen für das Gewebemodelling unterstreicht (Lossdörfer et al., 2010c). Darüber hinaus wurden die grundsätzlichen intrazellulären Signaltransduktionswege aufgezeigt, die PDL-Zellen benutzen, um den PTH-Effekt zu übertragen (Lossdörfer et al., 2011a; Kraus et al. 2011a). In einem weiteren Versuchsansatz sollte überprüft werden, ob eine Kombination von iPTH mit Komponenten des Insulin-like-Growth-Factor-Systems zu einer Steigerung der anabolen Potenz der einzelnen Agenzien führen würde. Diese Hypothese ließ sich allerdings in vitro nicht verifizieren (Lossdörfer et al., 2011b). ▶

## Doppel-Fluor und viel Natur.



### aminomed – die medizinische Aminfluorid-Kamillen-Zahncreme

#### Optimaler Schutz vor Karies

Ein hochwirksames Doppel-Fluorid-System aus Aminfluorid/NaF härtet den Zahnschmelz und verzögert die schädliche Säurebildung der Bakterien.

#### Optimaler Parodontitisschutz

Kamille pflegt und kräftigt das Zahnfleisch. Natürliche Wirkstoffe wie Panthenol und Bisabolol hemmen Entzündungen.

#### Kostenlose Proben: Fax 0711-75 85 779-26

Bitte senden Sie uns:

- ☐ Kostenlose Proben ☐ Kostenlose Fachinformationen für Zahnärzte  
☐ Für den Praxis-Verkauf \_\_\_\_\_ Kartons mit je zwölf 75ml Tuben

Praxisstempel

DZW kompakt 12/11



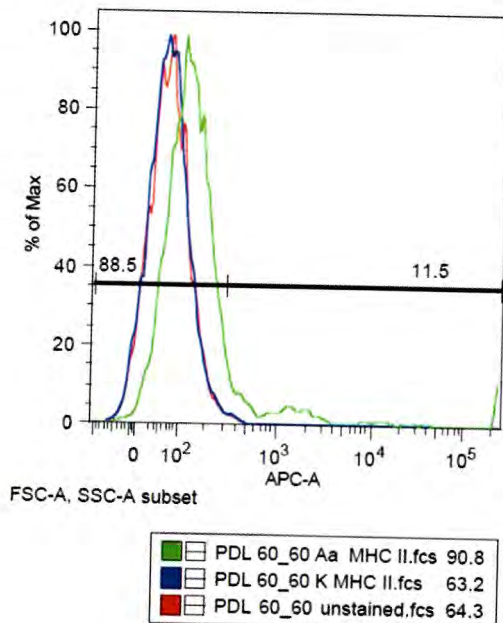


Abb. 10: Durchflusszytometrischer Nachweis des Major Histocompatibility Complex II in unstimulierten (blau), ungefärbten (rot) und mit *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* stimulierten PDL-Zellen (grün) (mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Konermann)

➤ Diese bisherigen Daten wurden primär in einem physiologischen, entzündungsfreien Milieu gewonnen. Unter pathologischen, entzündlichen Bedingungen, wie sie bei Parodontalerkrankungen zu finden sind, besteht eine enge regulatorische Verknüpfung zwischen Stromazellen und Zellen des Immunsystems, die auch als bedeutsam für die Vermittlung des PTH-Effekts identifiziert worden ist, da T-Zellen zu einer Sensibilisierung von Stromazellen gegenüber PTH beitragen können. In der zweiten Förderperiode soll daher die Interaktion von PDL-Zellen und Immunzellen bei der Vermittlung des PTH-Effekts unter inflammatorischen Bedingungen näher beleuchtet werden. Da die immunpathogenen Prozesse im Rahmen von entzündlichen Parodontalerkrankungen sowie deren Veränderungen im Alter bisher nur unvollständig untersucht sind, soll auch dem Parameter Alter besondere Beachtung geschenkt werden. Mit dem High mobility group box-1 (HMGB-1) Protein, dessen Rezeptoren RAGE und Toll-like Rezeptor-2 und -4, OPG, RANKL sowie MHC II (Abb. 10) sind bereits wichtige immunregulatorische Komponenten in PDL-Zellen identifiziert und als für die Parodontitis bedeutsam interpretiert worden. In einem

ersten Schritt sollen daher altersabhängige Aspekte des Verhaltens von PDL-Zellen bei iPTH-Stimulation unter besonderer Berücksichtigung eines entzündlichen Mikromilieus näher untersucht werden. Die hier gewonnenen Erkenntnisse werden anschließend in Kokultursversuchen mit immunkompetenten Zellen überprüft. Schließlich ist die Übertragung in ein In-vivo-Modell mit T-Zell-defizienten Mäusen vorgesehen. Mit diesen Versuchsansätzen soll der Frage nachgegangen werden, inwiefern PDL-Zellen durch immunologische Prozesse beeinflusst werden beziehungsweise selbst an der Regulation solcher beteiligt sind. Weiterhin soll die Bedeutung von Immunzellen für die Vermittlung des PTH-Effekts für das Remodelling des Knochens und umgekehrt die Möglichkeit der Beeinflussung von immunologischen Prozessen durch PTH näher untersucht werden.

### Regulatorische Rolle von parodontalen Ligamentzellen bei der Innaten Immunantwort

(ehemalige Teilprojekt-9-Gerok-Stipendiatin Dr. Anna Konermann; Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn)

Parodontalligament (PDL)-Zellen gewährleisten als zellulärer Hauptbestandteil des Parodontiums nicht nur die parodontale Gewebeintegrität, sondern stehen in der Diskussion, die Immunantwort im Rahmen parodontaler Entzündungsvorgänge zu beeinflussen. Der erste Teilaspekt des Projekts befasste sich mit der Frage, ob PDL-Zellen neben der in der Literatur bereits beschriebenen Fähigkeit zur Sekretion proinflammatorischer Zytokine auch das Vermögen zur Synthese immunmodulatorischer Moleküle innehaben, um somit potenziell das Entzündungsgeschehen im Parodont modulieren zu können. Die Untersuchungen belegten, dass PDL-Zellen immunmodulatorische Moleküle exprimieren und dass deren Regulation unterschiedlichen Expressionsmustern unter entzündlichen und nicht-entzündlichen Bedingungen unterliegt (Konermann et al., 2011a).

In einem weiteren Projektteil wurde analysiert, ob PDL-Zellen das Potenzial zur Interaktion mit Immunzellen als nicht-professionelle Antigen-präsentierende Zellen

(APCs) durch die Erkennung und Phagozytose von Fremdkörpern und Mikroorganismen sowie die Expression APC-charakteristischer Oberflächenmoleküle besitzen. Die Ergebnisse zeigten, dass PDL-Zellen Kollagen, parodontalpathogene und kommensale Mikroorganismen phagozytieren sowie durch die Expression APC-charakteristischer Oberflächenmoleküle befähigt sind, mit Zellen der adaptiven Immunantwort zu interagieren (Konermann et al., 2011b).

Da die innate Immunantwort ein Schlüsselfaktor einer effektiven initialen Wirtsabwehr ist, wurde in einem dritten Teil des Projekts untersucht, ob PDL-Zellen die Funktion innater Immunzellen beeinflussen können. Aus den Analysen wurde ersichtlich, dass die Co-Kultivierung mit PDL-Zellen sowie mit deren isolierten sezernierten löslichen Faktoren die Migration und phenotypische Maturation von dendritischen Zellen und Makrophagen initiierten sowie deren phagozytotische Fähigkeiten in Hinblick auf den parodontalpathogenen Keim *P. gingivalis* modifizieren können (Konermann et al., 2011c).

In einem weiteren Projektteil wurde der Frage nachgegangen, ob PDL-Zellen auch eine immunmodulatorische Beeinflussung von Zellen des adaptiven Immunsystems bewirken können. Aus den Versuchen wurde evident, dass PDL-Zellen die Rekrutierung von T-Zellen aktivieren sowie potenziell befähigt sind, eine T-Zellproliferation zu induzieren, wobei letzteres ein Donor-spezifisches Phänomen ist. Demnach scheinen PDL-Zellen ebenso eine Rolle bei chronischen Entzündungsmechanismen und der Initiierung adaptiver Immunantworten im Parodontium zu spielen (Konermann et al., 2011a). Da Geschlechtshormone erwogen werden, Auswirkungen auf die Immunantwort bei chronischen parodontalen Entzündungsprozessen zu haben, wurde der Einfluss von Testosteron und Estradiol auf die immunmodulatorischen Eigenschaften von PDL-Zellen in Bezug auf T-Zellen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Testosteron und Estradiol eine Bedeutung bei der Interaktion von PDL-Zellen mit T-Zellen aufweisen und somit auch die lokale parodontale Immunantwort potenziell modulieren können (Konermann et al., 2011d). Die Ergebnisse des Projekts zeigen, dass PDL-Zellen nicht nur strukturelle Elemente des



Parodontiums sind, sondern durch ihre immunmodulatorischen Eigenschaften eine Partizipation an Immunantworten und aktive Beeinflussung von Immunzellen vermuten lassen.

### Differenzielle Regulation der Proliferation, Differenzierung und Mineralisation von osteoblastenähnlichen MG63-Zellen durch humane $\beta$ -Defensine

(ehemaliger Teilprojekt 9-Gerok-Stipendiat Dominik Kraus; Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Propädeutik und Werkstoffwissenschaften, Universität Bonn)

Humane  $\beta$ -Defensine (hBDs) gehören zu einer Familie großer kationischer, amphiphiler Peptide mit einem Molekulargewicht von 3 bis 6 kDa und sind Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Sie werden hauptsächlich von Epithelzellen gebildet und zeigen bereits in niedrigen Konzentrationen ein breites Wirkspektrum gegenüber Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen. In jüngerer Zeit wurden jedoch neben ihrer Wirkung als antimikrobielle Peptide weitere Funktionen beschrieben, welche einen Einfluss dieser Moleküle auch auf eukaryotische Zellen belegen. Ziel dieser Studie war es zu klären, ob hBDs neben ihrer Funktion in der lokalen Immunabwehr im Knochen auch in der Lage sind, die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten zu beeinflussen. Als Modell diente die osteoblastenartige Osteosarkomzelllinie MG63.

Zuerst wurde die Expression von hBD-1, hBD-2 und hBD-3 auf mRNA- und Protein-Ebene in MG63-Zellen nachgewiesen. Anhand von Konzentrations-Wirkungsbeziehungen wurde die optimale Konzentration von hBD-1, hBD-2 und hBD-3 zur Stimulation von MG63-Zellen bestimmt. Der Einfluss von hBD-1, hBD-2 und hBD-3 auf die Zellteilungsrate der MG63-Zellen wurde mithilfe eines Proliferationsassays untersucht. Mittels quantitativer Real-time-PCR wurde die Genexpression osteoblastärer Marker und des Transkriptionsfaktors Runx2 gemessen. Zudem wurde die Aktivität der alkalischen Phosphatase (ALP) bestimmt. Als

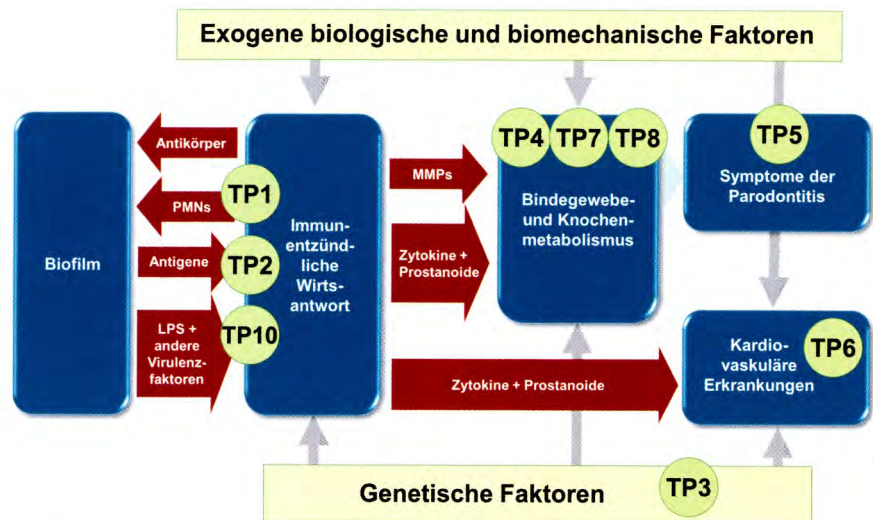


Abb. 11: Ätiopathogenese der Parodontitis mit inhaltlicher Einordnung der Teilprojekte

direkter Endpunkt der Differenzierung ist der Einfluss von hBDs auf die extrazelluläre Mineralisation durch MG63-Zellen mittels von-Kossa-Färbung analysiert worden. Alle untersuchten hBDs wurden von MG63-Zellen exprimiert. Nur die Stimulation mit hBD-2 führte zu einer Steigerung der Proliferation. Des Weiteren führte die Inkubation mit hBD-2 und -3 zu einer gesteigerten osteoblastären Differenzierung. hBD-1 hingegen zeigte keine oder nur geringe Effekte auf die untersuchten Parameter.

Da entzündliche Stimuli gleichzeitig zu einer Erniedrigung der osteoblastären Differenzierung und einer verstärkten Expression von hBD-2 führen, wurde in weiteren Experimenten evaluiert, ob die Hemmung der osteoblastären Reifung durch entzündliche Reize unter hBD-2-Stimulation aufgehoben werden kann. Die Stimulierung mit proinflammatorischen Mediatoren führte zu einer Hemmung der osteoblastären Differenzierung, welche sich auch mit zusätzlicher Gabe von hBD-2 nicht aufheben ließ. Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass hBDs neben ihrer bekannten Funktion als antimikrobielle Peptide und Vertreter der angeborenen Immunabwehr auch eine Förderung von Proliferations- und Differenzierungsvorgängen in Osteoblasten induzieren. Hierbei ergab sich ein differenzielles Wirkungsmuster. hBD-2 hatte die stärksten Effekte, wobei auch hBD-3 die osteoblastäre Reifung förderte. Hingegen scheint hBD-1 die Proliferation und Reifung von Osteoblasten kaum zu beeinflussen (Kraus et al., 2011b).

Insgesamt zeigen die hier vorgestellten Projekte der KFO 208, wie vielschichtig die Forschung zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Parodontalerkrankungen ist

(Abb. 11). Interdisziplinäre Zusammenarbeit, auch weit über die Grenzen der Zahnmedizin hinaus, ist heute unabdingbar, um schlussendlich Behandlungskonzepte verbessern und gesundheitliche Risiken für den Gesamtorganismus reduzieren zu können. Diesen Zielen fühlt sich die KFO 208 auch in der zweiten Förderphase verpflichtet. Weitere Infos gibt es auf der Homepage der KFO 208 unter [www.kfo208.uni-bonn.de](http://www.kfo208.uni-bonn.de). □

Eine Literaturliste kann bei der DZW-Redaktion unter [leserservice@dzw.de](mailto:leserservice@dzw.de) angefordert werden.

## KORRESPONDENZEN

### Prof. Dr. James Deschner

Leiter der Klinischen Forschergruppe 208  
Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Welschnonnenstraße 17 · 53111 Bonn  
Telefon (02 28) 2 87-2 26 50  
Fax (02 28) 2 87-2 20 81  
E-Mail: [james.deschner@uni-bonn.de](mailto:james.deschner@uni-bonn.de)

### Prof. Dr. Andreas Jäger

Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Welschnonnenstraße 17 · 53111 Bonn  
Telefon (02 28) 2 87-2 24 49  
Fax (02 28) 2 87-2 25 88  
E-Mail: [andreas.jaeger@ukb.uni-bonn.de](mailto:andreas.jaeger@ukb.uni-bonn.de)

### Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen, MS

Direktor der Poliklinik für Parodontologie,  
Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Welschnonnenstraße 17 · 53111 Bonn  
Telefon (02 28) 2 87-2 24 80  
Fax (02 28) 2 87-2 21 61  
E-Mail: [jepsen@uni-bonn.de](mailto:jepsen@uni-bonn.de)