

Förderung der Forschung und des wissenschaftlichen Nachwuchses zahlt sich aus

KFO 208 feierte das 6. Förderjahr mit einem internationalen Symposium und einem Workshop in Bonner Universitätsclub (1)

Am 3. und 4. Juli 2014 fanden im Universitätsclub der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn das Internationale Symposium sowie der 6. Workshop der Klinischen Forschergruppe 208 (KFO 208) statt. Leiter Prof. James Deschner und die beiden Sprecher Prof. Søren Jepsen und Prof. Andreas Jäger der KFO 208 legten den Fokus vor allem auf die Präsentation und Diskussion neuer Forschungsergebnisse sowie die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Renommierte Wissenschaftler aus den USA, der Türkei, Griechenland, Brasilien, der Schweiz und den Niederlanden waren als Gastreferenten geladen und präsentierten aktuelle Forschungsdaten aus Parodontologie, Kieferorthopädie, Biomechanik, Genetik, Immunologie und zu systemischen Erkrankungen.

Prof. Martha Somerman, Direktorin des National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR) der National Institutes of Health (NIH), USA, stellte zu Beginn ihres Vortrags die größte Förderinstitution für biomedizinische Forschung in den USA vor. Die Fördermöglichkeiten des NIH beschränken sich jedoch nicht nur auf die USA. So unterstützte das NIH im Jahre 2013 mehr als 450 Projekte, die deutsche Forscher beziehungsweise Forschungsinstitute einschlossen. Weiterhin arbeiten mehr als 100 deutsche Postdocs, Wissenschaftler und Gastforscher auf dem NIH-Campus in intramuralen Programmen. In ihrem Vortrag betonte Somerman die Bedeutung von neuen Forschungsansätzen zur Förderung der parodontalen Regeneration. Insbesondere die Aufdeckung von entwicklungsbiologischen Prozessen, das gezielte Ein- und Ausschalten von Genen in In-vitro- und In-vivo-Studien sowie die genaue Erforschung von genetischen Erkrankungen seien für die Entwicklung neuer regenerativer Therapieansätze vielversprechend.

Prof. Sema Hakki aus der Abteilung für Parodontologie der Selçuk Universität in Konya, Türkei, gab einen umfassenden Überblick über die Bedeutung von Stammzellen für die regenerative Zahnmedizin. Dabei ging sie ausführlich auf die verschiedenen dentalen und orofazialen Regionen, wie zum Beispiel Pulpa, parodontales Ligament (PDL), Zahnfollikel und Gingiva, aus denen Stammzellen gewonnen werden können, ein. Außer den pluri- oder multipotenten Stammzellen werden insbesondere bioaktive Moleküle sowie Trägermaterialien für das Tissue Engineering benötigt. Potenzielle Einsatzgebiete für Stammzellen sieht Hakki vor allem in der Parodontologie, Implantologie, im Zahn- und Wurzelbioengineering sowie Kiefergelenkbereich. Bevor stammzellbasierte Therapien breite Anwendung

in der Klinik finden, seien jedoch, so die Referentin, weitere Studien erforderlich sowie Fragen bezüglich der Vorhersagbarkeit und Langzeitsicherheit solcher Therapien zu klären.

Mit dem Zusammenhang oraler und systemischer Erkrankungen, insbesondere der Bedeutung parodontopathogener Faktoren bei der Entstehung und Progression oraler Tumore, beschäftigt sich auch das Teilprojekt (TP) 10 der KFO 208 unter Leitung von Priv.-Doz. Jochen Winter, Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, und Priv.-Doz. Matthias Wenghoefer, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universität Bonn. Antimikrobielle Peptide, die als Abwehrmoleküle gegen Bakterien vermehrt bei Parodontitis in der Mundhöhle auftreten, können als molekularer Link zwischen Inflammation und Tumorentstehung angesehen werden, wie Winter in seinem Vortrag zeigte. Diese Peptide spielen eine Rolle bei der Entstehung und Progression oraler Läsionen durch die Aktivierung des Epidermal Growth-Factor-Rezeptors und von Onkogenen, was zu einer Steigerung des Proliferationsverhaltens oraler Zellen führt. Effekte von parodontopathogenen Bakte-

rien auf orale knocheninvasive Plattenepithelkarzinomzellen sind von Tatjana Hoppe (MSc Mikrobiologie) untersucht worden. Mit der Auswirkung dieser Keime auf Osteoblasten befasste sich Vera Göser (MSc-Studentin Mikrobiologie). Diese Arbeiten sollen Aufschlüsse über die Interaktion zwischen Knochen und Invasion des oralen Tumors in Bezug auf die molekularen Abwehrmechanismen der Knochenzellen geben.

Im Beitrag zum TP 8 von Prof. Stefan Lossdörfer und Prof. An-

dreas Jäger, Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn, das sich dem Einfluss von Parathormon (PTH) auf die Interaktionen von PDL- und Immunzellen während des parodontalen Remode-



Prof. Martha Somerman, Direktorin des National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR) der National Institutes of Health (NIH), USA

lings widmet, wurden zunächst zahlreiche eigene In-vitro-Daten präsentiert, die eine anabole Wirkung von PTH sowie zelluläre Mechanismen, die an der Übertragung dieses Effekts in PDL-Zellen beteiligt sind, belegen. Tierexperimentelle Befunde und umfangreiche Daten aus der Literatur wiesen auf die besondere

Wirksamkeit von PTH im orofazialen Bereich hin und untermauerten den vielversprechenden Ansatz, Hartgeweberemodelling- und -regenerationsprozesse zukünftig durch eine intermittierende PTH-Gabe klinisch unterstützen zu können.

Zum Zusammenspiel von PDL- und Immunzellen, insbesondere unter pathologischen Bedingungen, identifizierten von Priv.-Doz. Michael Wolf erhobene Ergebnisse das Alarmin (High Mobility Group Box Protein-1) als wichti-

gen Mediator dieser Interaktion mit dualer Funktion im Sinne einer Einleitung der Wirtsimmunantwort und aber auch anaboler Wirkung in der späteren Phase der Regeneration. Schließlich wurde in diversen Stimulations- und Hemmungsexperimenten in der Mono- und Kokultur herausgear-



Prof. Efthimia Basdra aus der Abteilung für Biologische Chemie der Universität Athen
Fotos: ZÄ Damanaki

beitet, dass der anabole PTH-Effekt auf PDL-Zellen verstärkt wird, wenn eine Interaktion mit T-Zellen stattfindet. Hier scheint WNT-10B für die Vermittlung von zentraler Bedeutung zu sein. Zusammenfassend stärkten die vorgestellten Daten die regulatorische Bedeutung von PDL-Zellen und PTH im Rahmen des parodontalen Remodelings und rechtfertigen weitere Untersuchungen zur späteren Etablierung klinischer Anwendungsprotokolle.

Das TP 7 (Prof. Werner Götz und Dr. Birgit Rath-Deschner), Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn, der KFO 208 beschäftigt sich mit der Reaktion des Parodonts auf oxidativen Stress, induziert durch verschiedene Stressfaktoren. Hierzu wurden humane primäre PDL-Zellen, Osteoblasten aus dem Alveolar-knochen sowie Osteoklasten hypoxischen und/oder inflammatorischen Stimuli ausgesetzt und mithilfe von zell- und molekularbiologischen Methoden untersucht. Dr. Svenja Memmert und Dr. Lina Gözl (beide aus der Poliklinik für Kieferorthopädie, Universität Bonn), die in diesem Teilprojekt forschen, konnten zeigen, dass beide Arten von Stimuli einen signifikanten Einfluss auf die Homöostase dieser Zellen haben und insbesondere in Kombinati-

on Zytokine (zum Beispiel IL-1), Enzyme reaktiver oxidativer Spezies (zum Beispiel Nox4, MMP-1) oder Transkriptionsfaktoren (wie p53, NF B, HIF-1) regulieren. Immunhistochemische Studien zum Auftreten oxidativer und antioxidativer Faktoren an menschlichen Geweben aus gesunden und pathologisch veränderten Parodontien (zum Beispiel bei Parodontitis, Periimplantitis) ergänzten die In-



Prof. Sema Hakki, Abteilung für Parodontologie der Selçuk Universität in Konya

vitro-Untersuchungen. Im Rahmen einer noch laufenden klinischen Studie werden nicht-invasive intraorale Messungen der Sauerstoffspannung bei Patienten mit lokalentzündlichen parodontalen und systemischen Erkrankungen mit immunhistochemischen Untersuchungen dieser Faktoren an Gewebebiopsien korreliert.

Dr. Moritz Keschull aus der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn, stellte die Ergebnisse seiner Arbeiten in Kooperation mit Prof. Nikos Werner, Medizinische Klinik II und Poliklinik Kardiologie und Pneumologie, Universität Bonn, vor (beide TP 6). Ihre Arbeiten beschäftigen sich mit den Mechanismen, die parodontale Infektionen mit Atherosklerose verbinden. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass parodontale Infektionen zu einer Verschlechterung der endothelialen Funktion der großen Arterien und zur Ausbildung einer Atherosklerose führen. Gleichzeitig werden die Mechanismen der endothelialen Regeneration, die über sogenannte endotheliale Progenitorzellen (EPCs) vermittelt werden, durch die Infektion direkt beeinflusst. Die

EPCs werden durch den Reiz des wiederkehrenden Eintritts von Bakterien und Entzündungsmediatoren aus dem Blut aus dem Knochenmark mobilisiert. Diese Ausschwemmung von regenerationsfähigen Zellen aus dem Knochenmark setzt nach den Ergebnissen von Keschull und Werner einen molekularen Signalweg in Gang, der die Vermehrung, aber auch die Knochenmarksretention der EPCs fördert. So werden vermehrt EPCs im Knochenmark produziert, die aber nicht in der erforderlichen Menge mobilisiert werden, um die erhöhte Endothelzellschädigung bei parodontalen Infektionen zu kompensieren.

Klinisch ist häufig zu beobachten, dass die Zahnbeweglichkeit direkt nach Bracket-Debonding deutlich erhöht ist und erst nach einiger Zeit wieder ein normales physiologisches Niveau erreicht. Ein Ziel des Teilprojekts 5 (Prof. Christoph Bourauel, Oralmedizinische Technologie, Universität Bonn, und Prof. Rolf Krause, Institute of Computational Science, Universität von Lugano, Schweiz) war es daher, auf Basis von klinischen Messungen das biomechanische Verhalten des PDL in numerischen Simulationen in Abhängigkeit von der Zeit nach Debonding zu bestimmen. Bei 20 Patienten wurden zu mehreren Zeitpunkten am Zahn 11 Kräfte auf die Zahnkronen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit aufgebracht und die resultierenden Rückstellkräfte bei Auslenkung um 0,2 mm aufgezeichnet. Aus den Röntgenbildern der Patienten wurden patientenindividualisierte 3-D-Modelle entwickelt, und durch Variation von Elastizitätsparametern wurde ein zeitabhängiges Verhalten simuliert. Unmittelbar nach Debonding zeigte das PDL der kieferorthopädischen Patienten gegenüber dem unbehandelten Probanden eine deutlich reduzierte Steifigkeit, die sehr schnell, meist innerhalb von ein bis zwei Wochen, eine nahezu vollständige Regeneration zeigte. Die auch klinisch feststellbare starke Erhöhung der Zahnbeweglichkeit nach kieferorthopädischer Behandlung scheint somit auf die Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften des PDL zurückzuführen zu sein. Neben diesen kombinierten klinisch-biomechanischen Studien berichteten Dipl.-Math. Cornelius Dirk und Dipl.-Ing. Marco Favino, beide Doktoranden im TP 5, über experimentell-numerische und mathematische Untersuchungen zur Beschreibung der Zeitabhängigkeit und Entwicklung eines Materialgesetzes des PDL.

Prof. Efthimia Basdra aus der Abteilung für Biologische Chemie der Universität Athen, Griechenland, stellte in ihrem Vortrag die bisherige Zug- und Drucktheorie bei der orthodontischen Zahnbewegung in Frage. Sie wies darauf hin, dass für die Zahnbewegung



Gruppenfoto der Mitarbeiter der Klinischen Forschungsgruppe 208 und der internationalen Gäste auf dem Symposium im Bonner Universitätsclub



Aufmerksame Zuhörer: Prof. Andreas Jäger, Prof. Søren Jepsen und Prof. James Deschner (von links)

▶ das PDL von größter Bedeutung ist. Das PDL enthält pluripotente Stammzellen, die sich in PDL-, zement- und knochenbildende Zellen differenzieren können. Durch biomechanische Belastung werden intrazellulär zahlreiche Signalkaskaden ausgelöst, die zu einer osteogenen Differenzierung führen. Als Mechanosensoren in den PDL-Zellen spielen unter anderem Integrine, Kalziumkanäle und Polycystine eine Rolle. Laut Basdra agiert und reagiert das PDL als ein biphasisches Material. Auf der Kompressionsseite werden die Kräfte durch die Grundsubstanz

und Zellen absorbiert, wohingegen die Fasern unbelastet bleiben. Auf der Zugseite werden die Kräfte von den Fasern absorbiert, wobei die Grundsubstanz nicht belastet wird. Es wird ein zusätzlicher Raum zur Verfügung gestellt, was die PDL-Zellproliferation und Knochenbildung fördert. Auf der Druckseite geht dagegen Raum verloren, Osteoklasten werden aktiviert und führen zur Knochenresorption.

**Prof. James Deschner,
Bonn**

(wird fortgesetzt)