

# Die Rolle von Bakterien, genetischer Disposition und systemischen Erkrankungen bei Parodontitis

## 5. Workshop der Klinischen Forschergruppe 208 „Ursachen und Folgen von Parodontopathien“ (2)

An den biomechanischen Vortragsblock am Vormittag des 5. Workshops der klinischen Forschergruppe 208 (siehe DZW 39/13, Seite 8) am 12. Juli im Gustav-Stresemann-Institut in Bonn schlossen sich vier Referate an, die sich mit der Assoziation zwischen Parodontitis und Adipositas beziehungsweise Übergewichtigkeit befassten. Einzelstudien, aber auch Meta-Analysen, die solche Einzelstudien zusammenfassen und damit den höchsten Evidenzgrad besitzen, haben gezeigt, dass Parodontitis signifikant mit Adipositas und Übergewicht, Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom assoziiert ist.

Obwohl die zugrundeliegenden Pathomechanismen für diese Assoziationen noch weitgehend unklar sind, wird angenommen, dass hierbei Adipokine eine Rolle spielen könnten. Adipokine sind Moleküle, die im Fettgewebe synthetisiert und ins Blut abgegeben werden. Die Serumspiegel zahlreicher Adipokine, wie zum Beispiel Visfatin, sind bei den oben genannten Erkrankungen erhöht. Diese Adipokine sind außerdem entzündungsfördernd und auch in der Sulkusflüssigkeit bezie-

hungsweise in der Gingiva nachweisbar. Dr. Andressa Nogueira (Teilprojekt 4), Gastzahnärztin von der Universität Estadual Paulista (UNESP), Brasilien, zeigte, dass PDL-Zellen ebenfalls Visfatin synthetisieren können und dass dessen Produktion durch oralpathogene Bakterien, zum Beispiel *Fusobacterium nucleatum* und *Porphyromonas gingivalis*, sowie durch Entzündungsmoleküle, wie Interleukin-1, gesteigert wird. Diese Ergebnisse legen nahe, dass parodontale Zellen zu den erhöhten Visfatinspiegeln in der Sulkusflüssigkeit und im Serum bei einer parodontalen Entzündung beitragen könnten. Weiterhin beschreiben diese Resultate einen möglichen Mechanismus über den Parodontitis mit den oben genannten systemischen Erkrankungen kausal assoziiert ist. Weitere Ergebnisse, die von der Referentin präsentiert wurden, zeigten zudem, dass die bakteriell stimulierte Produktion von Visfatin durch gleichzeitige biomechanische Belastung der Zellen reduziert werden konnte, das heißt, dass mechanische Kräfte eine anti-inflammatorische Wirkung ausüben können.

Danach präsentierte Zahnärztin Anna Damanaki (Teilprojekte 4/9), Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Bonn, Studien, die belegen, dass nicht nur PDL-Zellen, sondern auch gingivale Zellen Visfatin produzieren. Weiterhin wiesen Biopsien von parodontalerkrankten Pati-

Prof. Dr. James Deschner (Teilprojekt 4), Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universität Bonn, widmete sich der Frage, welche Effekte Visfatin auf das Parodont ausüben kann. Dafür wurden Mikroarray-Analysen durchgeführt, die darauf hindeuteten, dass Visfatin die Synthese



Sprecher, Referenten und Leiter der KFO 208 (von links): Prof. Soren Jepsen, PD Dr. Matthias Wenghoefer, Prof. Andreas Jäger und Prof. James Deschner

Foto: Damanaki

enten im Vergleich mit parodontalgesunden Individuen eine signifikant höhere Visfatinexpression auf. Diese Resultate unterstützen die Annahme, dass dieses Adipokin eine pathophysiologische Rolle bei der Entstehung und Progression von parodontalen Erkrankungen spielen könnte.

von proinflammatorischen (CCL2) und matrixdegradierenden Molekülen (MMP1) in PDL-Zellen induziert. Diese Resultate konnten in Zellen von zahlreichen PDL-Zell-Spendern bestätigt werden. Insgesamt zeigen diese Daten einen möglichen Mechanismus auf, wie Adipositas und Übergewichtigkeit die parodontale Entzündung und Destruktion fördern beziehungsweise verstärken könnten.

Abschließend widmete sich Dr. Marjan Nokhbehsaim (Teilprojekt 4), Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universität Bonn, dem Einfluss von Visfatin auf die regenerative Heilung. Da regenerative Therapieverfahren, zum Beispiel die Applikation von Schmelzmatrixproteinen, auch bei adipösen und übergewichtigen Patienten durchgeführt werden, wurde in Zellversuchen untersucht, wie Visfatin auf die regenerationsfördernden Effekte von Schmelzmatrixproteinen in PDL-Zellen wirkt. Dabei zeigte sich, dass Visfatin zahlreiche positive Effekte von Schmelzmatrixproteinen, wie zum Beispiel die Stimulation der Zellproliferation und -migration, der Synthese von Wachstumsfaktoren und Matrixmolekülen sowie der osteogenen Differenzierung, hemmte. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die regenerative parodontale Heilung bei adipösen und übergewichtigen Patienten eingeschränkt sein könnte und dass dabei Adipokine, wie zum Beispiel Visfatin, eine Rolle spielen.

Nach der Mittagspause fand der 5. Workshop der KFO 208 seine Fortsetzung in dem Vortrag von Dipl.-Biol. Gregor Bochenek (Teilprojekt 3) aus dem Institut für Klinische Molekularbiologie, Universität zu Kiel. Ziel dieses Teilprojekts war es, die Funktionen des Gens ANRIL, des wichtigsten Risikogens des Herzinfarkts und der Parodontitis, zu entschlüsseln, dessen Wirkmechanismus bei der

Ätiologie beider Krankheiten bislang völlig unbekannt war. Die Forscher konnten auf RNA- und Proteinebene nachweisen, dass Transkripte von ANRIL spezifische Gene regulieren, die weit von ihrem Ursprungsort im Erbgut des Menschen liegen. Diese Gene, ADIPOR1, VAMP3 und C11ORF10 genannt, sind wesentlich an der Steuerung des Fett- und Zuckerstoffwechsels beteiligt.

Durch anschließende Untersuchung der DNA von 870 Patienten der aggressiven Parodontitis und 2.700 gesunden Patienten im weltweit größten Patientenkollektiv der Parodontitis konnte die Existenz einer weiteren genetischen Risikovariante in einem der von ANRIL regulierten Gene (VAMP3/CAMTA1), die ebenfalls mit einer deutlich erhöhten Prävalenz pathogener Parodontalkeime assoziiert ist, nachgewiesen werden. Dieser Befund konnte in mehr als 21.000 Herzinfarktpatienten und 44.000 Kontrollen des größten europäischen Patientenkollektivs des Herzinfarkts (CARDIOGRAM) bestätigt werden.

Zusätzlich konnten weitere neue Risikovarianten der Parodontitis identifiziert werden, die innerhalb eines sich über C11ORF10 und den FADS-(Fettsäuren-Desaturase)-Gencluster erstreckenden Abschnitts im Genom liegen. Diese Varianten waren bereits zuvor als wichtige Risikofaktoren des metabolischen Syndroms und der chronisch entzündlichen Darm-erkrankung beschrieben worden. Die Ergebnisse bestätigen laut Bochenek bisherige Befunde, dass Parodontitis und Atherosklerose einen gemeinsamen kausalen Zusammenhang zu haben scheinen, der möglicherweise in Prozessen des Fettstoffwechsels zu finden ist. Sie weisen darauf hin, dass ein gestörter Fett- und Zuckerstoffwechsel, vermutlich durch seine Effekte auf die Bildung von Entzündungsmediatoren, auch eine große Rolle bei der Entstehung der Parodontitis spielt. Die Ergebnisse wurden vor kurzem in der Fachzeitschrift *Human Molecular Genetics* veröffentlicht (*Hum Mol Genet* 2013; doi: 10.1093/hmg/ddt299).

Die nächsten beiden Vorträge dieses spannenden Workshops waren den antimikrobiellen Peptiden gewidmet. Antimikrobielle Peptide wirken einerseits direkt gegenüber Mikroorganismen, andererseits zeigen diese auch mediatorähnliche Eigenschaften im Rahmen der Vermittlung angeborener Immunreaktionen. Ziel der von PD Dr. Henrik Dommisch (Teilprojekt 2) aus der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn, präsentierten Studie war es, zu untersuchen, inwieweit die Expression der AMPs durch die Stimulation einer Kom-

ination unterschiedlicher Oberflächenrezeptoren auf gingivalen Epithelzellen reguliert wird. Es zeigte sich, dass die simultane Stimulation von Toll-like Rezeptor 2 und 4 sowie dem Proteinase-aktivierten Rezeptor 2 die Expression der AMPs deutlich im Vergleich zur singulären Stimulation der genannten Rezeptoren hochregulierte. Der interne Mediator Histamin konnte den Effekt der kombinierten Rezeptorstimulation weiter verstärken.

Im Rahmen des Vortrags von Zahnarzt Philipp Skora (Teilprojekt 2) aus der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn, wurde eine klinische Studie vorgestellt, die aktuell dort durchgeführt wird. Ziel der Studie ist es, zu ermitteln, ob die Expression von AMPs durch therapeutische Interventionen bei Parodontitispatienten beeinflusst werden kann. Hierfür werden Patienten mit generalisierter chronischer Parodontitis im Rahmen der antiinfektiösen Therapiephase vor und nach dem subgingivalen Debridement bezüglich klinischer Parameter sowie mithilfe molekularbiologischer Labormethoden untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie könnten darüber Aufschluss geben, inwieweit die Veränderungen der klinischen Parameter mit der Expression spezifischer AMPs während der parodontalen Heilung korrelieren.

Den Abschluss des Workshops bildete der Vortrag von Zahnarzt Tobias Waller (Teilprojekte 2/9) aus der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde, Universität Bonn, über die immunmodulatorischen Effekte von *P. gingivalis* outer membrane vesicles (OMV). *P. gingivalis*, eines der mit chronischen Parodontitis am stärksten assoziierten Bakterien, sezerniert konstant sogenannte OMV, die weit in das entzündliche Gewebe hinein penetrieren können und Effekte auf Epithelzellen sowie Lymphozyten ausüben. Sie sind offenbar in der Lage, TLR2, einen wichtigen „Pattern Recognition Rezeptor“ des in-naten Immunsystems, stark zu aktivieren. Diese Immunantwort lässt sich durch kombinierte Stimulation mit Nukleinsäuren noch verstärken (Amplifikation). Ferner legen vorläufige Ergebnisse nahe, dass eine Vorstimulation mit OMV immunsuppressiv wirken könnte (Toleranz), was möglicherweise die Erkennung des Bakteriums erschwert und somit das Überleben von *P. gingivalis* in der entzündeten Tasche ermöglicht beziehungsweise erleichtert.

Wie in den Jahren zuvor gab auch dieser gelungene Workshop wieder zahlreiche Anregungen für neue spannende Forschungsprojekte. Der Workshop belegte zudem den unschätzbaren Nutzen einer interdisziplinären Zusammenarbeit, der für die Entschlüsselung der komplexen Vorgänge bei der Entstehung, Progression und Therapie von parodontalen Erkrankungen unabdingbar ist.

**Klinische Forschergruppe 208, Bonn**