



Vzájemné interakce mezi endogenními a exogenními faktory při rozvoji zánětu parodontálních tkání, jejich molekulární podklad.

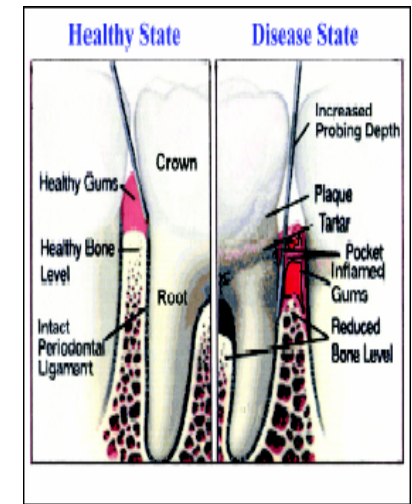


Přednáška z patologické fyziologie

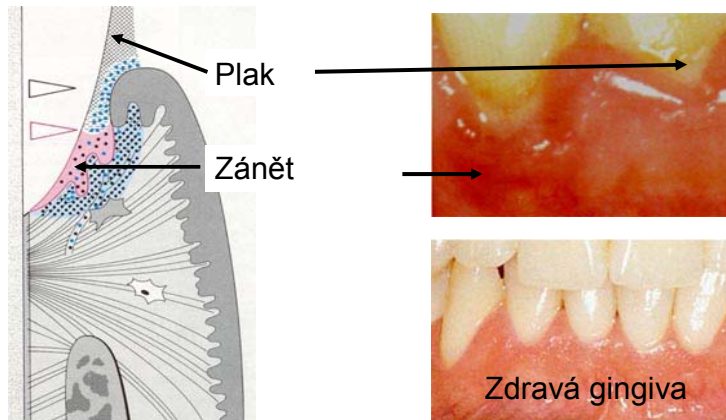
26. 10. 2007

Klasifikace onemocnění parodontu (1999 International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions)

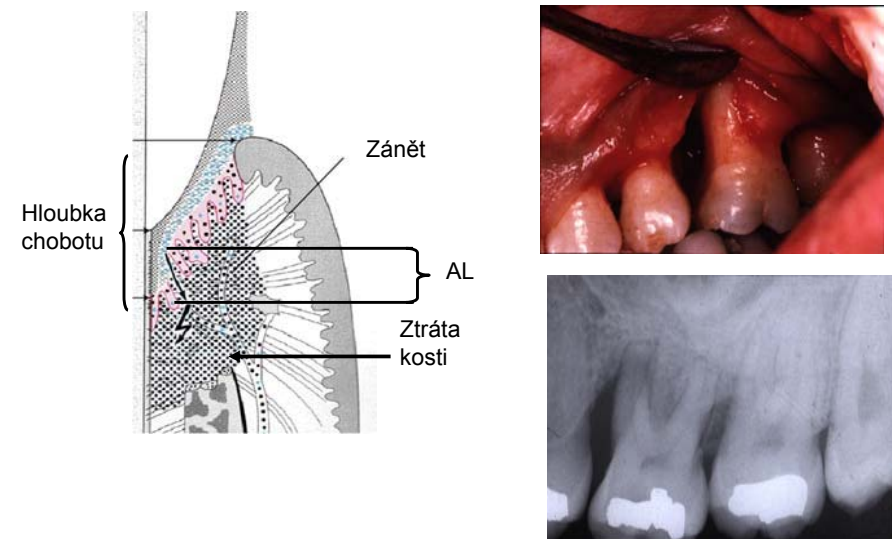
- 1) **onemocnění gingivy**
- 2) **chronická parodontitida**
- 3) **agresivní parodontitida**
- 4) **parodontitis jako manifestace systémového onemocnění**
- 5) **nekrotizující onemocnění parodontu**
- 6) **parodontální absces**
- 7) **parodontitida spojená s endodontickými lézemi**
- 8) **vývojové nebo získané deformity**



Gingivitis



Parodontitis



Chronická parodontitida

- Dříve označována jako **adultní parodontitida**
- Častější u dospělých, ale může se vyskytnout i u dětí a adolescentů (nejčastější forma vůbec)
 - * Stupeň destrukce koresponduje s výskytem lokálních faktorů
 - * Mikrobiální složení plaku bývá velmi různorodé
 - * Obvykle progreduje pomalu (vs. období rychlé ztráty)
- Prevalence vzrůstá s věkem:
 - **30-39 let: 35.7%**
 - **80-90 let: 89.2%.**
- Akumulace supra- i subgingiválního plaku s tvorbou ZK
- Zánět gingivy
- Tvorba „pravých chobotů“
- Pohyblivost zubů

Klasifikace:

- **Rozsah:**
 - Lokalizovaná: <30% interproximálních míst postiženo
 - Generalizovaná >30% interproximálních míst postiženo
- **Závažnost:**
 - mírná (časná): 1-2 mm CAL
 - střední: 3-4 mm CAL
 - závažná (pokročilá): >5 mm CAL



Agresivní parodontitida

- různé typy onemocnění dle dřívější klasifikace
- často postihuje osoby jinak zdravé
- typická je rychlá progresie

LAP

- Dříve označovaná jako **LJP**
 - * nízká prevalence (0.1-0.5%)
 - * začíná ve věku kolem puberty
 - * postihuje stále řezáky a/nebo první moláry
 - * lokální faktory často minimální
 - * progreduje rychle (3-4 x rychleji než CP)
 - * častá přítomnost *A. actinomycetemcomitans*
 - * výrazná protilátková odpověď v séru

GAP

- Dříve označovaná jako **GJP**
 - * obvykle postihuje osoby pod 30 let
 - * generalizovaná interproximální ztráta kosti (minimálně 3 stálé zuby jiné než moláry a řezáky)
 - * lokální faktory bývají výrazné, ale nemusí korelovat s tíží destrukce
 - * častá přítomnost *P. gingivalis*



Etiopatogenetické faktory

Vnější

- Zubní kámen (**mechanicky – dekubity, nosič plaku**)
- Převíslé výplně a korunky
- Ortodontické anomálie
- Vysoký úpon frenula (**poškození tahem, hromadění plaku**)
- Mělké vestibulum
 - ⇒ Traumatická artikulace

Vnitřní

- Věk (**časový faktor přispívající k rozvoji onemocnění**)
- Pohlaví (**muži-horší hygiena, ženy-při vyšším počtu těhotenství**)
- Rasa
- Geografická distribuce
- Celkové onemocnění
- Heredodegenerativní onemocnění
- Kouření

Dentální plak



Parodontitida je onemocněním spouštěným mikrobiálními patogeny, ale...

Co to znamená?

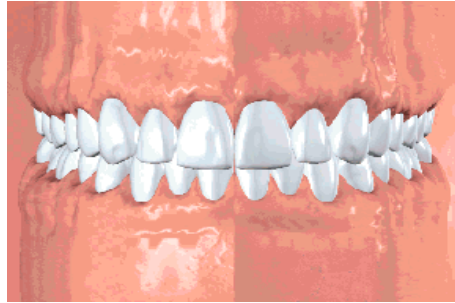
- Musí být **patogenní agens** – v našem případě plak
 - * liší se v množství, složení, virulenci
 - ⇒ **specifická x nespecifická teorie plaku**
- Infekční agens je modifikováno **imunitní (obranou) reakcí** = odolností parodontu



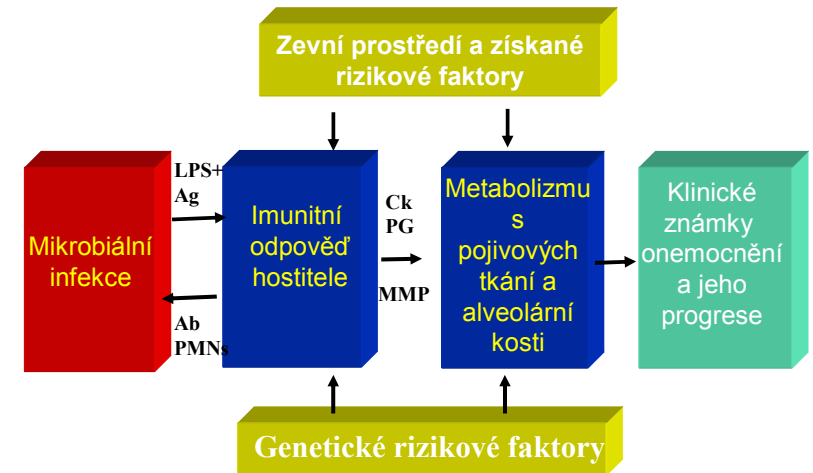


Původní model o působení bakteriální infekce a odpovědi hostitele na tuto infekci

Bakteriální plak → Zánětlivá odpověď hostitele → Klinické onemocnění

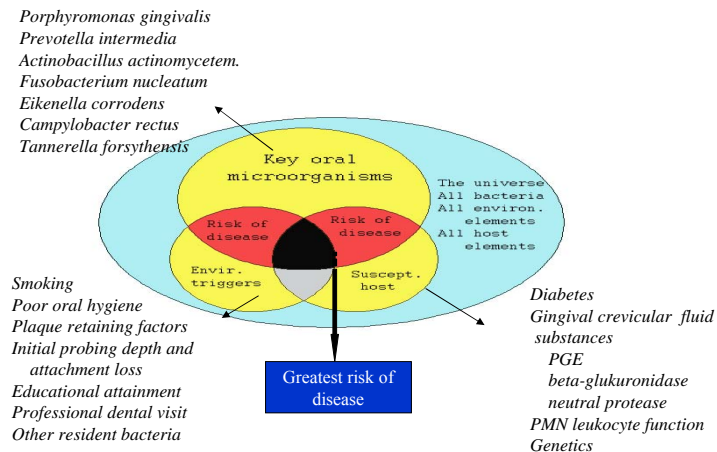


Současná koncepce patogeneze parodontitidy



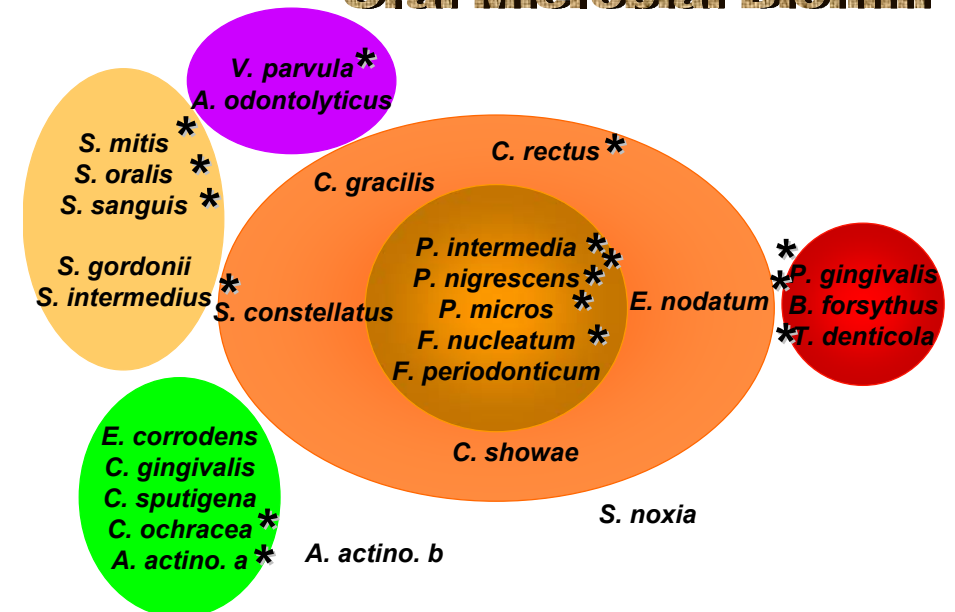
Page & Kornman

Interakce faktorů při rozvoji onemocnění



Modified from Axelsson et al, 2002

Oral Microbial Biofilm



Socransky et al. 1998



Bakterie

Vztah bakterií a makroorganismu:

- **Fyziologické osídlení kůže a sliznic**
 - za normálních okolností nepatogenní
 - mohou způsobit i závažné onemocnění za určitých situací (např. bakteriémie po extrakci zubu jako příčina endokarditidy u oslabeného organismu)
- **Náhodná krátkodobá kolonizace**
- **Nosičství**
 - epidemiologicky závažné (S. aureus, S. typhi...)
- **Onemocnění**
 - konflikt mezi mikrobem a hostitelem



Únik bakterií před obrannými mechanizmy hostitele

- Mohou tvořit **imunorepelenční látky** odpuzující fagocytózu
- **Přítomnost bakteriální stěny**
 - ztěžuje fagocytózu
 - (S. aureus tvoří plazmakoagulázu – umožní obalení fibrinem, což působí antifagocytárně)
 - chrání před účinky komplementu
- **Přežívání v makrofázích**
 - (odolná stěna, zábrana splynutí fagolysosomu, zábrana respiračního vzplanutí, přechod z fagosomu do cytoplazmy)
- **Antigenní variabilita** → snižuje účinnost specifické imunity
- **Poškození imunitního systému hostitele**
 - (např. leukocidin S. aureus)



Mikrobiální faktory u onemocnění parodontu

Kochovy postuláty k nalezení parodontálních patogenů:

- **Asociace**, tj. zvýšené OR u nemoci
- **Eliminace**, tj. po potlačení bakterií návrat ke zdraví
- **Odpověď hostitele**
- **Přítomnost virulentních faktorů**
- **Důkazy ze zvířecích studií** podporující pozorování u lidí
- **Důkazy ze studií rizikových faktorů**

⇒ **Consensus Report z r. 1996 – několik druhů příčinných parodontálních patogenů**



Mikrobiální faktory

- *Porphyromonas gingivalis*
 - *Bacteroides forsythus*, nově přejmenován jako *Tanarella forsythensis*
 - *Actinobacillus Actinomycescomitans*
 -
- ALE**
- Baktérie samotné nejsou schopné vyvolat onemocnění:
 - Široké spektrum náchylnosti hostitele
 - Rozdíly v prevalenci a rozsahu mezi jednotlivými zuby



Parodontitida

- Iničiální krok – kolonizace tkání

1) Adherence:

- zub (kořen)
- parodont. tkáně
- preexistující plak

x omývání tekutinou (sulku, slina...)

⇒ různé interakce (viz. následující tab.)

Select Bacterial Adhesins and Target Substrates

Probable Attachment Surface	Substrate	Bacterial Species	Bacterial Adhesion	Substrate Receptor	
Tooth	Saliva-coated mineralized surfaces	<i>A. viscosus</i>	Fimbriae	Saliva-treated hydroxyapatite	
	Saliva-coated surfaces	<i>A. viscosus</i>	Fimbriae	Proline-rich proteins	
		<i>S. mitis</i> <i>F. nucleatum</i>	70- to 90-kD protein 300- to 330-kD outer membrane protein	Sialic acid residues Galactosyl residues	
Tissue	Epithelial cells	<i>P. gingivalis</i> <i>A. viscosus</i> <i>A. naeslundii</i>	Fimbriae Fimbriae	Galactosyl residues Galactosyl residues	
	Fibroblasts	<i>T. denticola</i>	Surface protein	Galactosyl or mannose residues	
	Polymorphonuclear leukocytes	<i>A. viscosus</i> <i>A. naeslundii</i> <i>F. nucleatum</i>	Fimbriae	Galactosyl residues	
		Connective tissue components	<i>P. gingivalis</i> <i>P. intermedia</i> <i>A. viscosus</i>	Protein Membrane protein Membrane protein	Galactosyl residues Fibrinogen, fibronectin Fibrinogen
	Preexisting plaque mass	<i>S. sanguis</i>	<i>C. ochraceus</i>	Fimbriae	Repeating heptasaccharide on polysaccharide
		<i>A. naeslundii</i> <i>A. israelii</i> <i>S. sanguis</i> <i>A. israelii</i> <i>P. gingivalis</i>	<i>P. loescheii</i>	Heat-sensitive protein	Rhamnose, fucose, N-acetylneuraminic acid residue
<i>T. denticola</i> <i>P. micros</i>		<i>F. nucleatum</i>	75- to 45-kD fimbrial proteins Heat- and protease-sensitive protein	Galactosyl residues Galactosyl residues	

Data from Socransky SS, Haffajee AD: *J Periodontol Res* 26:195, 1991; Lantz MS, Allen RD, Bounelis P, et al: *J Bacteriol* 172:716, 1990; Lantz MS, Allen RD, Duck LW, et al: *J Bacteriol* 173:4263, 1991; Bas HA, van Steenberg M: *FEMS Microbiol Lett* 182:57, 2000; and Kolenbrander PE, Parrish KD, Andersen RN, et al: *Infect Immun* 63:4584, 1995.



2) Invaze do tkání:

- díky ulceracím epitelu (např. NUG)
- přímá penetrace

⇒ Ideální situace - pro uvolňování enzymů a toxinů
- rezervoár pro rekolonizaci



pouhé mechanické odstranění není vždy dostatečné
(ATB při nálezu A.a. u juvenilní parodontitis)

3) Únik bakterií před obranou hostitele

Host Defense Mechanism	Bacterial Species	Bacterial Property	Biologic Effect
Specific antibody	<i>P. gingivalis</i> <i>P. intermedia</i> <i>P. melaninogenica</i> <i>Capnocytophaga</i> spp.	IgA- and IgG-degrading proteases	Degradation of specific antibody
Polymorphonuclear leukocytes (PMNs)	<i>A. actinomycetem-comitans</i> <i>F. nucleatum</i>	Leukotoxin Heat-sensitive surface protein	Inhibition of PMN function Apoptosis (programmed cell death) of PMN
	<i>P. gingivalis</i> <i>T. denticola</i>	Capsule Inhibition of superoxide production	Inhibition of phagocytosis
Lymphocytes	<i>A. actinomycetem-comitans</i>	Leukotoxin	Decreased bacterial killing Killing of mature B and T cells; nonlethal suppression of activity
		Cytolethal distending toxin	Impairment of function by arresting of lymphocyte cell cycle
	<i>F. nucleatum</i> <i>T. forsythia</i> <i>P. intermedia</i>	Heat-sensitive surface protein Cytotoxin Suppression	Apoptosis of mononuclear cells Apoptosis of lymphocytes Decreased response to antigens and mitogens
Release of interleukin-8 (IL-8)	<i>T. denticola</i> <i>A. actinomycetem-comitans</i> <i>P. gingivalis</i>	Inhibition of IL-8 production by epithelial cells	Impairment of PMN response to bacteria





Mechanismy poškození tkání bakteriemi

Přímé:

Bacterial Enzymes Capable of Degrading Host Tissues	
Bacterial Enzyme	Species
Collagenase	<i>P. gingivalis</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i>
Trypsinlike enzyme	<i>P. gingivalis</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>T. denticola</i>
Arylsulfatase	<i>C. rectus</i>
Neuraminidase	<i>P. gingivalis</i> <i>T. forsythia</i> <i>P. melaninogenica</i>
Fibronectin-degrading enzyme	<i>P. gingivalis</i> <i>P. intermedia</i>
Phospholipase A	<i>P. intermedia</i> <i>P. melaninogenica</i>



Mechanismy poškození tkání bakteriemi

Nepřímé:

Examples of Effects of Bacteria and Their Products on Production of Biologically Active Molecules by Host Tissues			
Effect on Cytokine Levels	Bacterial Species	Bacterial Component	Target Host Tissue
Increased release of interleukin-1	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>F. nucleatum</i>	LPS	PMNs
	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>P. gingivalis</i>	37-kD protein LPS	Macrophages Monocytes
Increased release of interleukin-6	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>C. rectus</i>	37-kD protein Whole cells	Macrophages Gingival fibroblasts
	<i>E. corrodens</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>E. corrodens</i> <i>F. nucleatum</i>	Whole cells Whole cells	Epithelial cells Epithelial cells
Increased release of interleukin-8	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>C. rectus</i>	Whole cells	Gingival fibroblasts
	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>F. nucleatum</i>	LPS	PMNs
Increased release of tumor necrosis factor	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>F. nucleatum</i>	LPS	PMNs
	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>C. rectus</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>P. intermedia</i> <i>P. gingivalis</i>	37-kD protein LPS	Macrophages Monocytes

Modified from Socransky SS, Hallfajee AD: *Periodontal Res* 26:195, 1991; data from references 28, 33, 50, 62, 69, 70, 146, 171, 192, and 193. LPS, Lipopolysaccharide; PMNs, polymorphonuclear leukocytes; kD, kilodalton.



Reakce organismu na bakteriální infekci

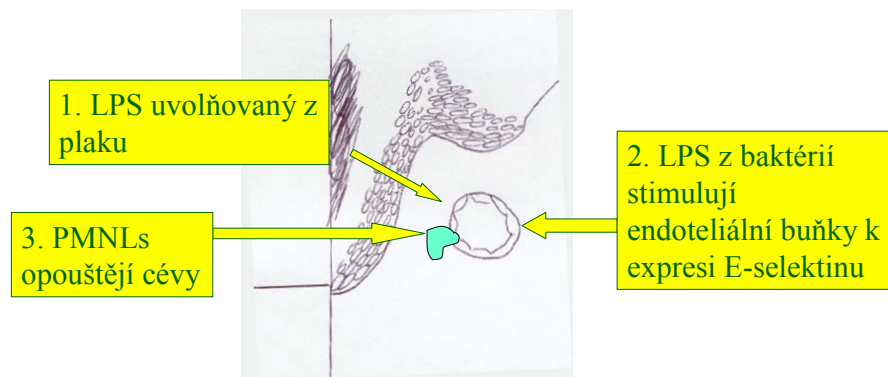
- Branou vstupu → obvykle slizniční povrchy (porušení integrity)
- Osud hostitele závisí na:
 - **obranyschopnosti** (z velké části determinována geneticky)
 - **patogenitě bakterie** (invazivní schopnost, tvorba toxinů, schopnost odolávat obranným mechanismům hostitele)
- **neinvazivní** – množí se v místě vstupu do organismu
 → ohrožují v případě produkce toxinů
 (obranou jsou pouze neutralizační Pt)
- **invazivní** – pronikají do organismu (extracelulární x intracelulární)
 (obranou jsou Pt, komplement, fagocytóza vs. makrofágy)
- **velikosti infekční dávky**

Systemic Neutrophil Abnormalities Associated with Aggressive Periodontitis

Condition	Neutrophil Abnormality	Periodontal Manifestations
Neutropenia, agranulocytosis	Decreased number of neutrophils.	Severe aggressive periodontitis.
Chédiak-Higashi syndrome	Decreased neutrophil chemotaxis and secretion. Neutrophil granules fuse to form characteristic giant granules called <i>megabodies</i> .	Aggressive periodontitis and oral ulceration. Syndrome caused by mutation in the vesicle trafficking regulator gene, <i>LYST</i> .
Papillon-Lefèvre syndrome	Multiple functional neutrophil defects, including myeloperoxidase deficiency, defective chemotaxis, and phagocytosis.	Severe aggressive periodontal destruction at an early age, which may involve primary and permanent dentition. Recently associated with mutation in cathepsin C gene (see Chapter 11).
Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1)	Defects in leukocyte function caused by lack of integrin β -2 subunit (CD18). Neutrophil defects include impaired migration and phagocytosis. Histologically, almost no extravascular neutrophils are evident in periodontal lesions.	Aggressive periodontitis at an early age and affecting primary and permanent dentition in individuals who are homozygous for the defective gene.
Leukocyte adhesion deficiency type 2 (LAD-2)	Neutrophils fail to express the ligand (CD15) for P- and E-selectins, resulting in impaired transendothelial migration in response to inflammation.	Aggressive periodontitis at a young age.

U zdravých jsou exprimovány nízké hladiny E-selektinu

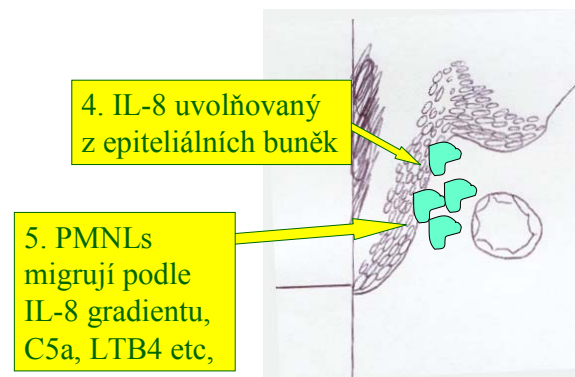
Bakteriální změny – odpověď hostitele u parodontitidy



Junkční epiteliální buňky také exprimují adhezivní molekuly selektivní pro PMNLs

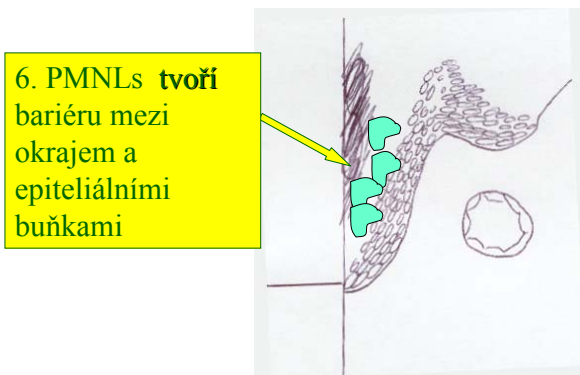
• Parodontitida

– Odpověď hostitele vyvolá destruktivní zánětlivou odpověď



Nějaký deficit v PMNL funkci má za důsledek rychlou destrukci parodontu

• Parodontitida

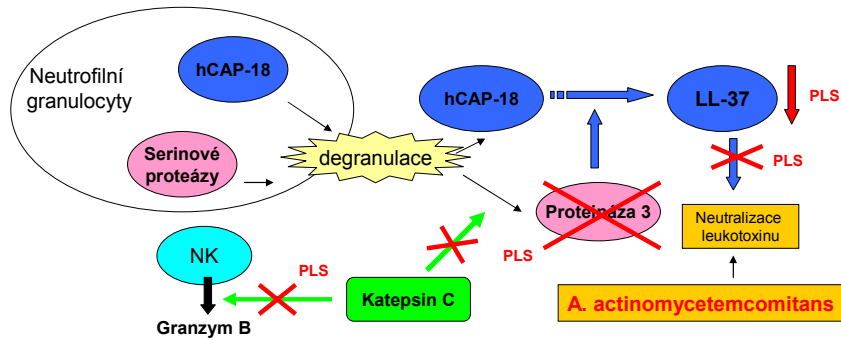


Parodontitidy jako „monogenní nemoci“

Onemocnění	Biochemický defekt	Dědičnost	OMIM
Papillon-Lefèvre syndrom	Cathepsin C	AR	245000
Haim-Munk syndrom	Cathepsin C	AR	245100
Ehlers-Danlos syndrom typ 4	Kolagen	AD	130050
Ehlers-Danlos syndrom typ 8	Kolagen	AD	130080
Cyklická neutropenie	Elastáza neutrofilů	AD	162800
Chediak-Higashi syndrom	Regulátor transp. lysosomů	AR	214500
Defekt glykosylace typu IIc	Transportér GDP-fukózy typu I	AR	266265
Defekt adheze leukocytů	Adhezní molekula CD18 leukocytů	AR	116920

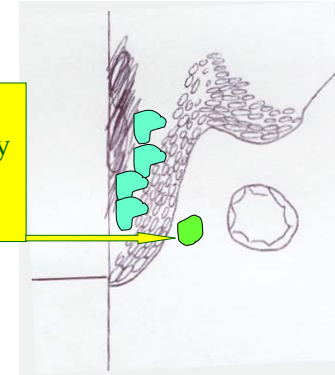
Katepsin C

- **Katepsin C** (Dipeptidyl peptidase I (DPPI); EC 3.4.14.1) je 200 kDa proteáza patřící do rodiny papainových endopeptidáz podrodiny C1A
- Lysozomální cysteinová proteináza **hraje roli v aktivaci serinových proteáz** – např. elastázy neutrofilů, katepsinu G, proteinázy 3 (klíčová role při migraci neutrofilů do místa zánětu)
- **Možná role u parodontitidy:**

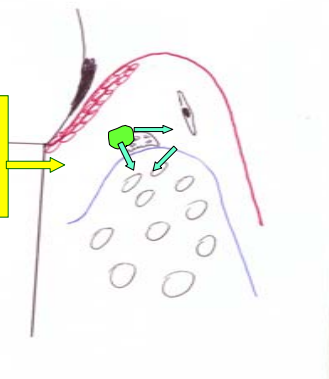


LPS je silným stimulatorem tvorby IL-1 β , který je schopen účinně zesilovat zánětlivou odpověď

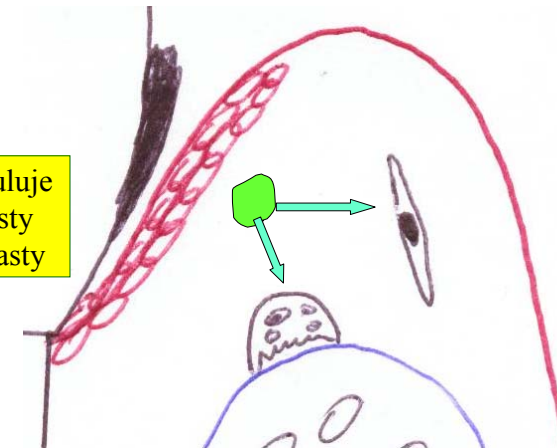
7. Interleukin 1 β uvolňovaný z řady buněk zejm. makrofágů



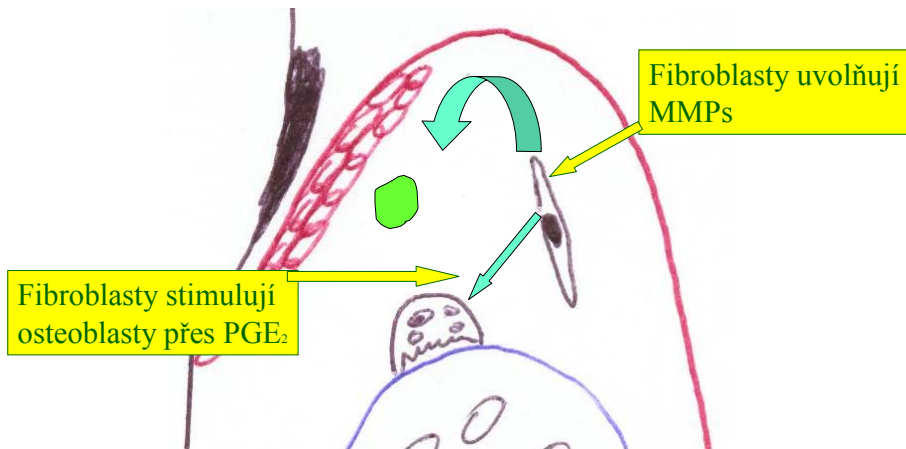
Makrofágy interagují s jinými buňkami



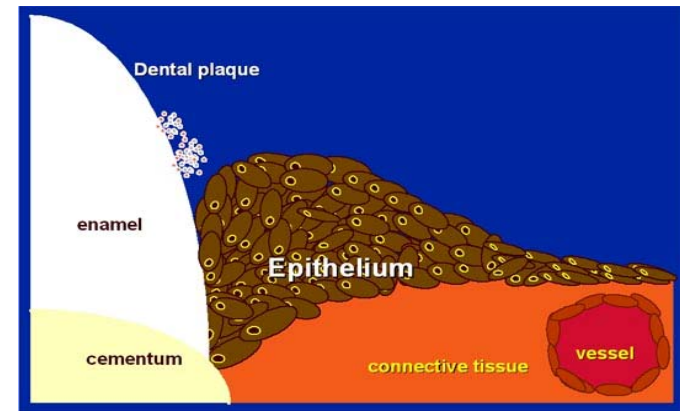
IL-1 stimuluje osteoblasty a fibroblasty



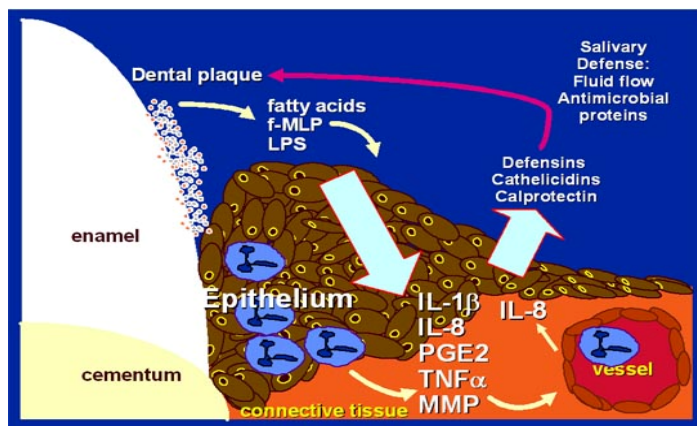
Matrix metaloproteinázy jsou skupinou Zn dependentních proteináz, které degradují kolagen



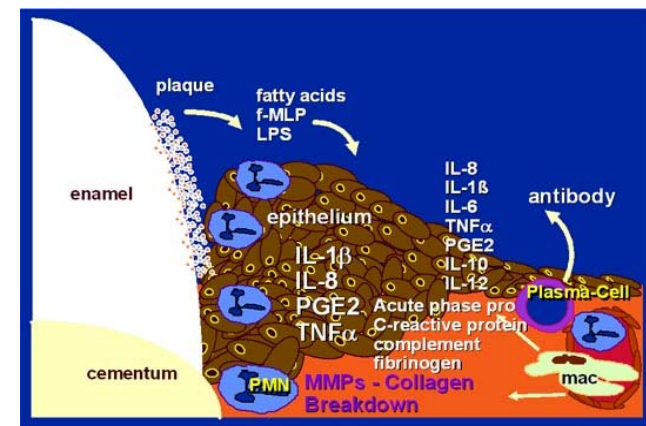
Zdravá gingiva



Počínající gingivitis

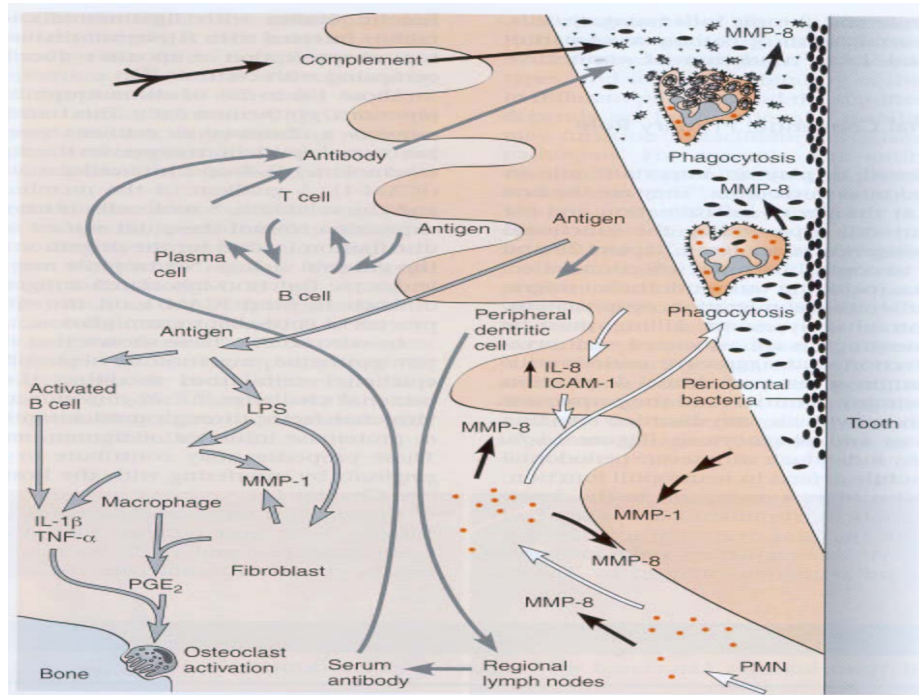
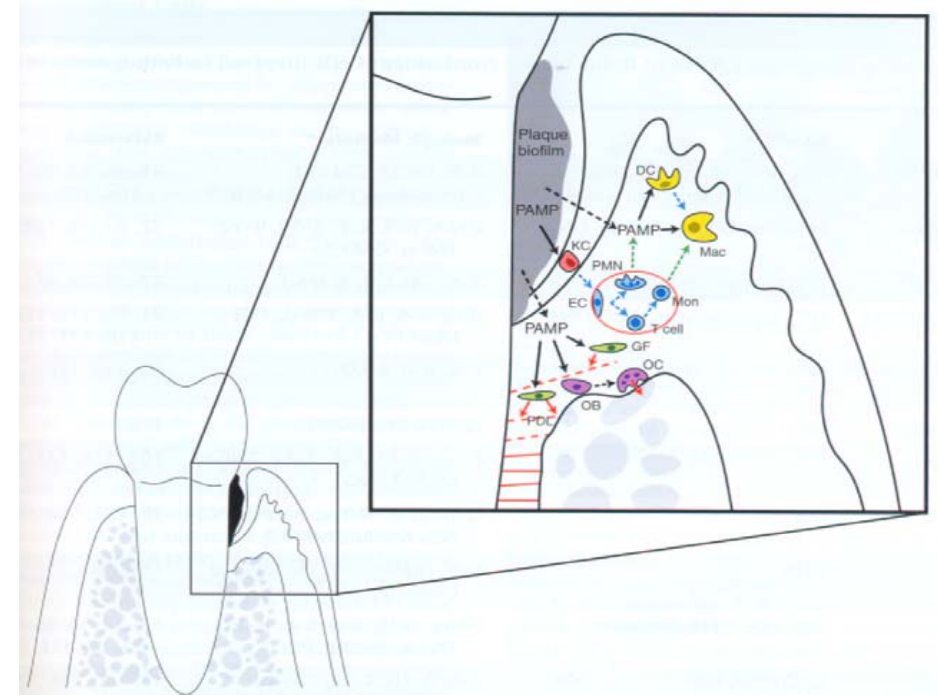
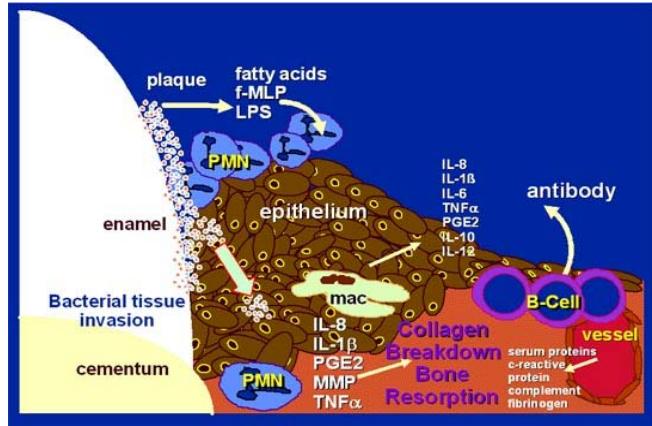


Pokročilá gingivitis

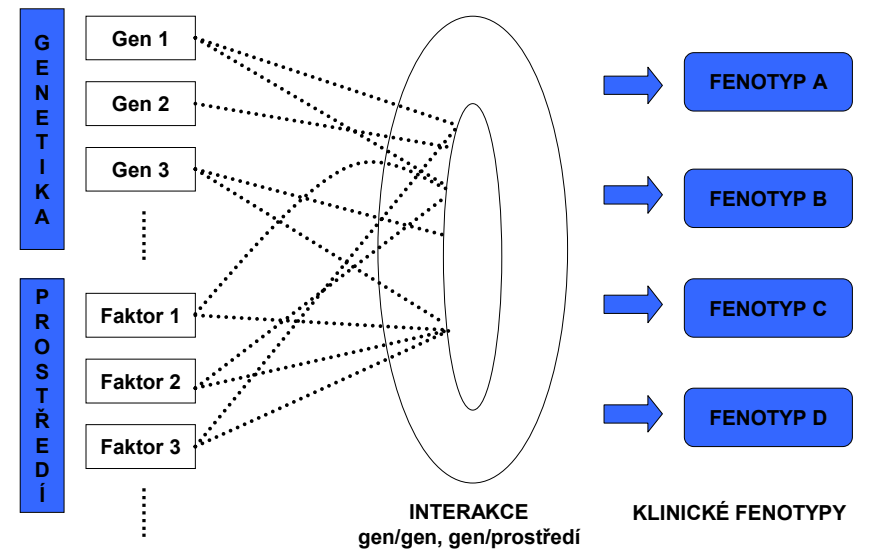




Parodontitis



Parodontitida jako komplexní nemoc





Molekulární biologie interakcí mikrobů a hostitele u onemocnění parodontu

- Vrozená x získaná imunita
- Velký počet parodontálních patogenů x limitovaný počet buněčných receptorů

⇒ rozpoznávání molekulárních motivů nepřítomných u vyšších organismů:

pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)

pomocí **pattern recognition receptors (PRRS)**

→ mezi nimi **toll-like receptors (TLRs)**



TLRs

- Poprvé popsány jako gen pro typ I transmembránového receptoru

→ důležitá úloha při dorzoventrálním vývoji embrya *Drosophily*

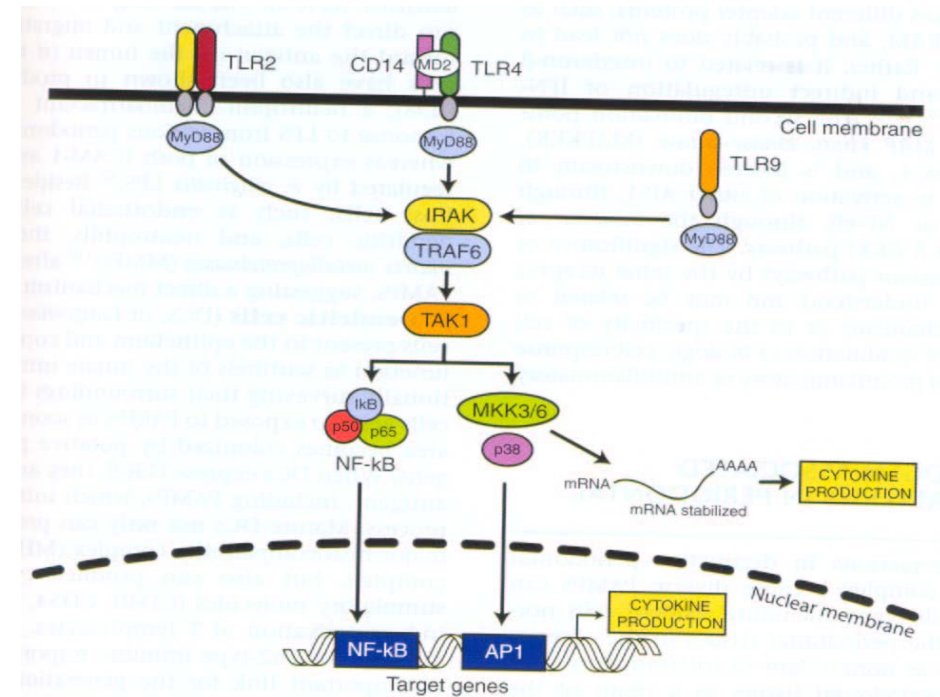
→ absence tolls vedla i k vážnému **postižení obranyschopnosti** proti plísním a G+ bakteriím

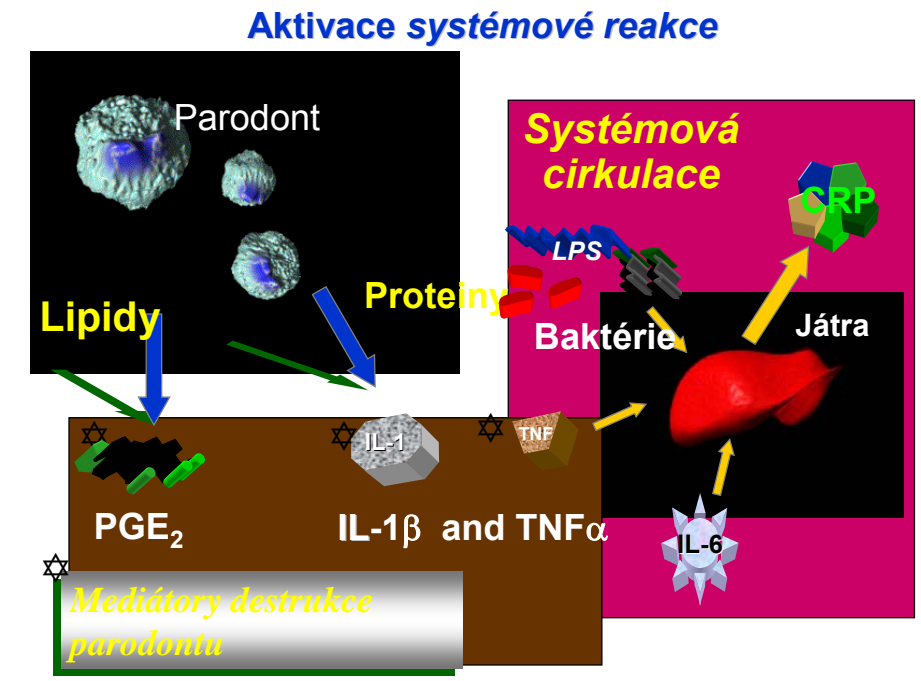
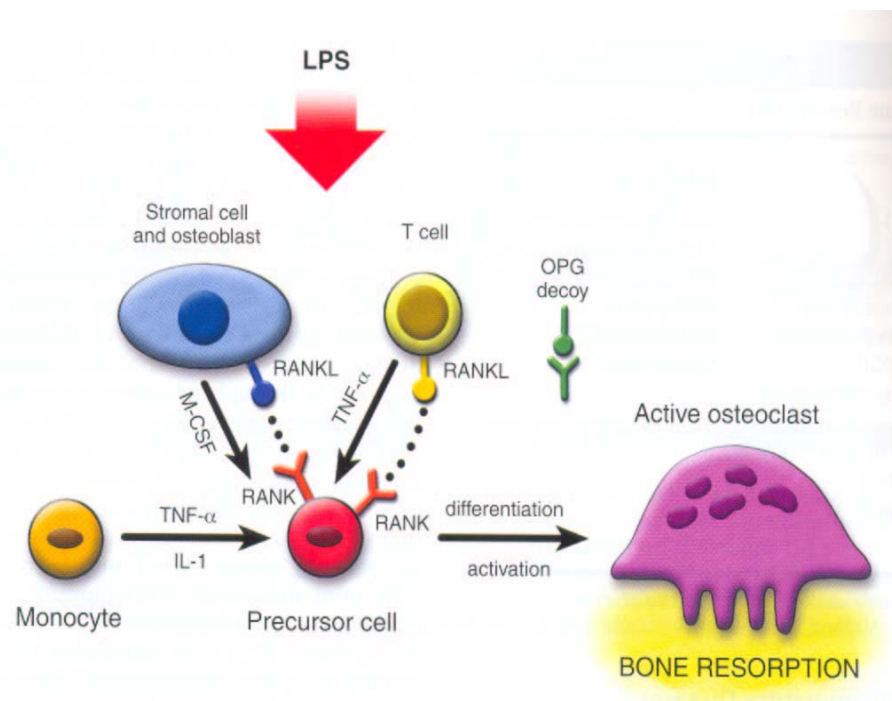
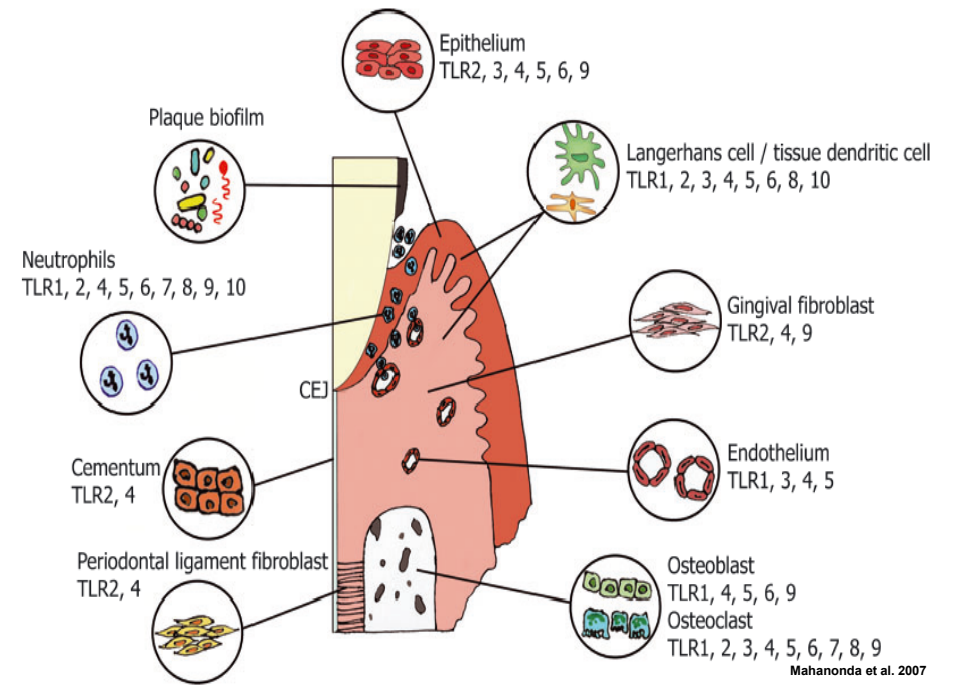
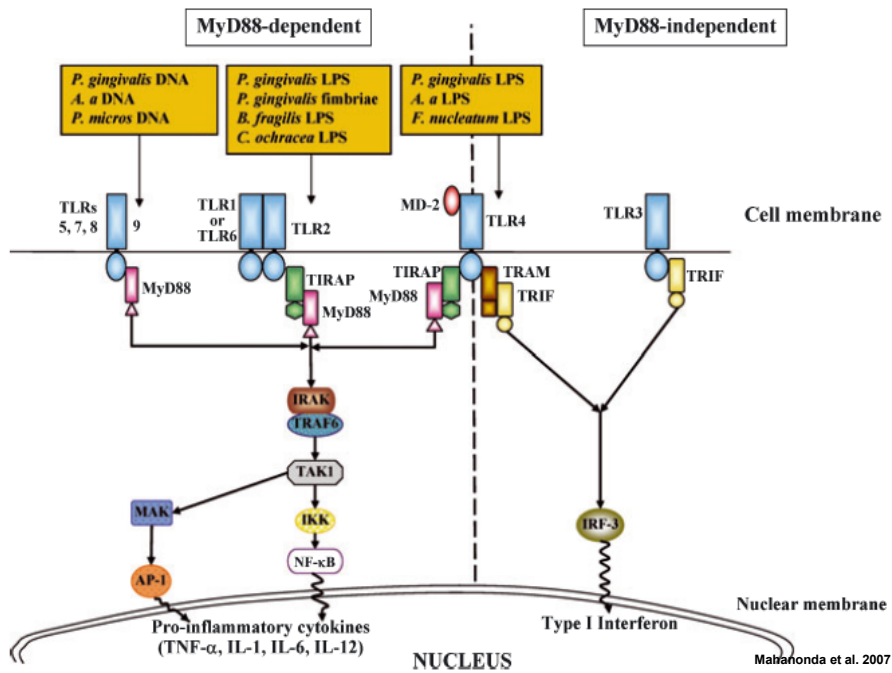
⇒ Nalezeny savčí homologa – podobná úloha ???



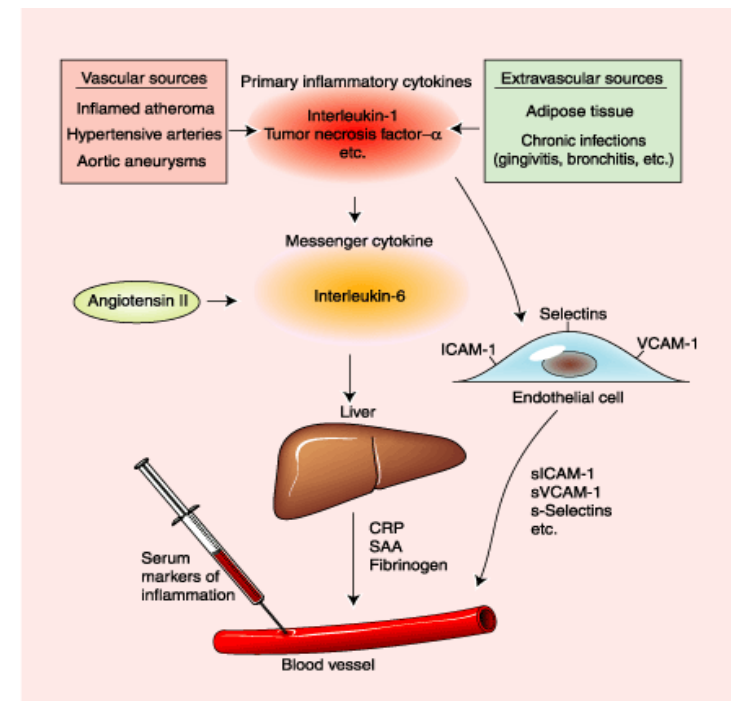
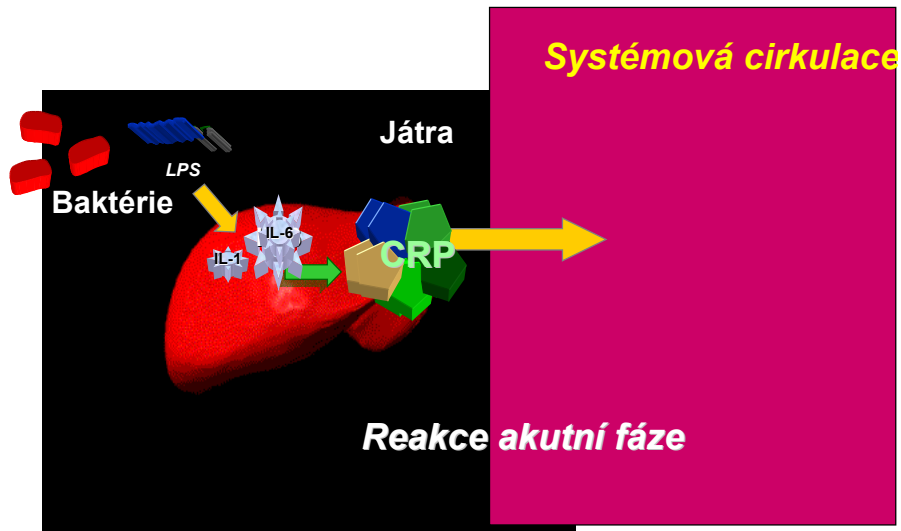
TLRs receptory a jejich ligandy u onemocnění parodontu

PRR	PAMP	Periodontal Pathogen
TLR-2	Lipoproteins Atypical LPS Outer membrane proteins Fimbriae	<i>Bacteroides forsythus</i> * <i>P. gingivalis</i> , <i>C. ochracea</i> Oral treponemes <i>P. gingivalis</i>
TLR-4	Nonendotoxic glycoprotein HSP-60 (GroEL) LPS	<i>P. intermedia</i> <i>P. gingivalis</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>F. nucleatum</i>
TLR-9	CpG-containing DNA	<i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. micros</i>





Aktivace systémové odpovědi parodontálním zánětem



Onemocnění parodontu – lokální problém?

