

Dental Insights – Hvorfor udvikles parodontitis? Og hænger det sammen med neurodegenerative sygdomme?

1. De vigtigste drivkræfter ved parodontal patogenese

Drivkræfter bag parodontal dysbiose: primært inflammationsdrevne ændringer i det orale miljø.

Vævsnedbrydningsprodukter bruges som næringsstoffer af patogene bakterier, f.eks. nedbrudte proteiner, aminosyrer og hæmholdige forbindelser (jernkilde). Dette favoriserer selektivt parodontitis-associerede bakterier på bekostning af de kommensale sundhedsassocierede bakterier. Værtsresponsen er en vigtig faktor i patogenesen.

P. gingivalis er et inflammofilt nøglepatogen.

P. gingivalis har meget sofistikerede strategier for at undgå at blive dræbt af værten på to måder:

- 1) Hæmning af bakteriedræbende mekanismer, f.eks. ved at blokere et antimikrobielt peptid (Myd88), der bruges af immuncellerne til at fjerne bakterier og blokere fagocytter.
- 2) Fremme af inflammation for at opnå næringsstoffer.

Dysbiose forårsager inflammation, OG inflammation forårsager dysbiose (en gensidig forstærkning, der driver parodontitis). Det er en ond cyklisk proces med både dysbiose og inflammation. Inflammation i sig selv er ikke stærk nok uden dysbiose, og dysbiose kan ikke blive fuldbyrdet uden inflammation.

Komplements involvering i parodontitis

Komplement er involveret i begge dele:

- 1) Den dysbiotiske transformation af den parodontale mikrobiota og
- 2) Den inflammatoriske reaktion, der fører til ødelæggelse af alveolær knogle.

Det er muligt at bryde den onde cirkel ved at angribe C3-komplement, den centrale komponent i komplementkaskaden. John D. Lambris opfandt en C3 komplement inhibitor Cp40 (AMY-101), der kan blokere C3 komplement.

2. Parodontitis medfører epigenetiske ændringer

Der er et stærkt rationale for værtsmodulerende behandling af parodontitis:

- 1) Signifikant folkesundhedsmæssig og økonomisk byrde,
- 2) Nuværende standardbehandling er ikke altid effektiv, især ikke hos meget modtagelige patienter,
- 3) Øget risiko for systemisk inflammatorisk komorbiditet (f.eks. hjerte-karsygdomme, gigt, Alzheimers sygdom).

Parodontal inflammation er ikke kun lokal!

Parodontal betændelse i munden —>
Bakteriel translokation til vaskulaturen i tandkødet —>
Induktion af inflammatoriske cytokiner i tandkødet —>
Bakteriæmi og systemisk inflammation.

Parodontitis —>
Epigenetisk inflammatorisk hukommelse —>
Komorbiditet.

Epigenetiske ændringer

Epigenetiske ændringer af knoglemarvsprogenitorer som følge af en inflammatorisk sygdom (parodontitis) kan øge modtageligheden for en anden specifik sygdom (arthritis). Dette skaber hyperresponsive myeloide celler med inflammatorisk hukommelse (reagerer hurtigere og stærkere ved fremtidige inflammatoriske udfordringer) genereret i knoglemarven, og de befolker både det orale væv, men også ekstraoralt væv såsom led, hvilket forværrer den inflammatoriske reaktion ved arthritis.

C3-komplementinhibitoren Cp40 (AMY-101) kan kun blokere C3 hos mennesker og ikke-menneskelige primater (ikke hos mus).

Det tog 7 år at gå fra mus til ikke-menneskelige primater for at teste den C3-komplementmålrettede intervention med AMY-101 i parodontitis. I 2021 startede de et forsøg på mennesker.

Primært resultat: AMY-101 reducerer signifikant tandkødsbetændelse hos mennesker.

Beskyttelsen af AMY-101 forblev indtil 90 dage efter behandlingen.

Næste skridt: Fase 3-forsøg på mennesker med C3-målrettet behandling af parodontitis.

Opsummering:

- 1) Dysbiose og inflammation forstærker gensidigt hinanden i et feed-forward loop, der udgør den egentlige drivkraft bag parodontitis,
- 2) En effektiv måde at bryde denne onde cirkel på er ved at målrette komplementaktivering, som det er vist i prækliniske modeller og for nylig i et klinisk fase 2a forsøg på Forsyth Institute.

3. Parodontitis udvikles kun, hvis begge risikofaktorer er til stede: dental biofilm og et inflammatorisk værtsrespons

Mangelfuld mundhygiejne OG en modtagelig inflammatorisk værtsrespons vil starte den onde cirkel, der driver parodontitis.

Der findes mennesker, som er resistente over for parodontitis og aldrig vil udvikle det, selv om de ikke børster tænder.

Et syndrom kaldet Job-syndromet HIS-syndromet har en genetisk mangel i den transkriptionsfaktor, der skaber TH-17-celler. Disse mennesker har sundt tandkød og alveolær knogle, endda bedre end raske mennesker. TH-17 kan ikke blive aktiveret og skabe inflammation og tab af alveolær knogle hos disse mennesker. TH-17 er også vigtig mod svampeinfektioner, og derfor kan de få svampeinfektioner i munden og stadig have sundt tandkød og alveolær knogle.

Parodontitis er en kompliceret sygdom med 3 niveauer:

- 1) Mikrobielt niveau,
- 2) Værtsniveau,
- 3) Miljømæssigt niveau.

Man kan ikke have inflammation uden dysbiose, og man kan ikke have dysbiose uden inflammation. Dysbiose og inflammation arbejder sammen. Værtsresponsen kan enten beskytte dig eller bidrage til at drive den inflammatoriske proces.

Dysbiose forekommer også ved tandkødsbetændelse, oftest ved ophobning af biofilm (dental plak). Ikke alle ændrer deres mikrobiom, hvis de ikke børster tænder. Der skal stadig ske en forstyrrelse i værtsresponsen til for at udvikle parodontitis.

Diskussion

Vi ved ikke, om amøber også bevæger sig fra tandkødsrommerne til blodbanen. Vi underviser ikke tandlægestuderende nok i mikrobiologi. Vi hører ikke meget om andre mikroorganismer, som f.eks. virus, i forbindelse med parodontitis.

C3-komplementinhibitoren ANY-101 er et lille molekyle (14 aminosyrer), og det er muligt, at det kan trænge igennem tandkødets epitelbarriere og blive tilsat fx tandpasta eller lokal gel, der anvendes professionelt af tandlægen/tandplejeren i fremtiden, men vi ved det ikke endnu.

Kost er også en vigtig faktor. Hvis du reducerer kulhydraterne i din kost, reducerer du den systemiske inflammation i din krop. Det er der kun forsket meget lidt i indtil videre. Vi bør fokusere på, hvad vi spiser.

Gode ressourcer

Maladaptive innate immune training of myelopoiesis links inflammatory comorbidities, Cell 2022. Phase 2a clinical trial (Forsyth Institute, by Hatice Hasturk et al, Clinicaltrials.gov: NCT03944444, "Phase 2a clinical trial of complement C3 inhibitor AMY-101 in adults with periodontal inflammation", Journal of Clinical Investigation.

4. Neurodegeneration og parodontitis

Neurodegenerative sygdomme: motorneuronsygdom, multipel sklerose, Parkinsons, Alzheimers, Huntingtons, prionsygdomme.

Parkinsons sygdom

Parkinsons sygdom er den 2. mest almindelige neurodegenerative sygdom. Lewy body-patologi.

En højere IL-6 er forbundet med højere risiko for Parkinsons sygdom.

Taiwan National Health Insurance Research Database = en fantastisk database!

Patienter med parodontitis har en højere risiko for at udvikle Parkinsons sygdom. Patienter med parodontitis og stofskiftesygdomme har en højere risiko for at udvikle Parkinsons sygdom.

Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom er den mest almindelige årsag til demens. Den næsthøypigste årsag er vaskulær demens på grund af diabetes.

Der er større risiko for tandtab, når den kognitive funktion reduceres. Hjernens cytokinrespons på en perifer infektion.

Kamer et al 2015, Neurobiology of the brain: Amyloid-akkumulering er forbundet med tandkødssygdomme.

Alvorlig parodontitis giver en højere risiko for Alzheimers sygdom.

Kognitiv reduktion er forbundet med diabetes, psykiske lidelser og slagtilfælde.

P. gingivalis migrerer til hjernen og udvikler gingipain.
Der findes ny medicin, som hæmmer/forsinker dette (lysin-gingipain-inhibitor).

P. gingivalis kan internaliseres af neuroner.
Der sker ændringer i hjernen meget tidligere end de kliniske tegn på kognitiv tilbagegang.

Orale interventioner - hvad er den optimale timing og indikationer?

Gode ressourcer

"Ermini et al 2020"

"Dominy et al 2019, *P. gingivalis* in Alzheimers disease brains"

"Kang et al 2020, ... relationship between cognitive function and oral health in ageing persons"

"Iwasaki et al 2016"

"Orlandi et al 2022, Impact of the treatment of periodontitis on systemic health and quality of life – a systematic review"

"Holmes et al 2009, Systemic TNF α and rate of cognitive decline in 300 AD cases"

"Johansson et al 2015, Alzheimers microglia function"

"Ma et al 2022, Dementia and the risk of periodontitis – a population-based cohort study"

Treatment of Stage I-III Periodontitis EFP S3 Clinical Practice Guidelines

"Olsen et al 2020, Parkinsons and periodontal health"

"Parkinsons and periodontal disease, Chen et al, 2017"

"Parkinsons and periodontal disease, Jeong et al 2021"

"Kang et al 2019, Cognitive function and oral health among ageing adults"

"Lee et al 2020, Risk of dementia in patients with periodontitis and related protective factors"

"Epidemiology of Parkinsons disease, Tysnes and Storstein, 2017"

"Periodontitis and cognitive decline in Alzheimers disease"

Kamer et al 2015, Neurobiology of the brain

Top 4 Dental Insights – Key Take Aways

1. De vigtigste drivkræfter ved parodontal patogenese

Værtsresponset er en vigtig faktor i patogenesen.

P. gingivalis er et inflammofilt nøglepatogen.

Dysbiose forårsager inflammation, OG inflammation forårsager dysbiose (en gensidig forstærkning, der driver parodontitis).

Komplement er involveret i begge dele:

- 1) Den dysbiotiske transformation af den parodontale mikrobiota og
- 2) Den inflammatoriske reaktion, der fører til ødelæggelse af alveolær knogle.

Det er muligt at bryde den onde cirkel ved at angribe C3-komplement, den centrale komponent i komplementkaskaden.

2. Parodontitis medfører epigenetiske ændringer

Parodontal inflammation er ikke kun lokalt!

Parodontal inflammation i munden →

Bakteriel translokation til vaskulaturen i tandkødet →

Induktion af inflammatoriske cytokiner i tandkødet →

Bakteriæmi og systemisk inflammation.

Epigenetisk ændring af knoglemarvsprogenitorer som følge af en inflammatorisk sygdom (parodontitis) kan øge modtageligheden for en anden specifik sygdom (arthritis). Dette skaber hyperresponsive myeloide celler med inflammatorisk hukommelse (reagerer hurtigere og stærkere ved fremtidige inflammatoriske udfordringer) genereret i knoglemarven, og de befolker både det orale væv, men også ekstraoralt væv såsom led, hvilket forværrer den inflammatoriske reaktion ved gigt.

3. Parodontitis udvikles kun, hvis begge risikofaktorer er til stede: dental biofilm og et inflammatorisk værtsrespons.

Mangelfuld mundhygiejne OG et modtageligt inflammatorisk værtsrespons vil starte den onde cirkel, der driver parodontitis.

Der er mennesker, som er resistente over for parodontitis og aldrig vil udvikle det, selv om de ikke børster tænder.

Man kan ikke have inflammation uden dysbiose, og man kan ikke have dysbiose uden inflammation. Dysbiose og inflammation arbejder sammen. Værtsresponsen kan enten beskytte dig eller bidrage til at drive den inflammatoriske proces.

Dysbiose forekommer også ved gingivitis, oftest ved ophobning af biofilm (dental plak). Ikke alle ændrer deres mikrobiom, hvis de ikke børster tænder. Der skal stadig ske en forstyrrelse i værtsresponsen til for at udvikle parodontitis.

4. Neurodegeneration og parodontitis

P. gingivalis migrerer til hjernen og udvikler gingipain.

P. gingivalis kan internaliseres af neuroner.

Der sker ændringer i hjernen meget tidligere end de kliniske tegn på kognitiv reduktion.

Der er større risiko for tandtab, når den kognitive funktion reduceres.

Højere IL-6 er forbundet med højere risiko for Parkinsons sygdom.

Patienter med parodontitis har større risiko for at udvikle Parkinsons sygdom.

Patienter med parodontitis og stofskiftesygdom har større risiko for at udvikle Parkinsons sygdom.

Alvorlig parodontitis giver en højere risiko for Alzheimers sygdom.

Kilder

EuroPerio10 15-18.06.2022

Alle forbehold for noternes korrekte gengivelse af kursusmaterialet tages af forfatteren.

Dét var Dental Insights. Tak fordi du er her. ♥

Kærlig tandhilsen Anne Mette