

Dental Insights – Fremtidens grundlag for værtsbaseret diagnose og behandling af parodontitis?

1. Genetiske mutationer hjælper os med at forstå parodontitis

NIH Clinical Center (det største forskningshospital i verden): Mange af deres patienter har sjældne enkelt-genmutationer, som kan bruges til at udnytte genetiske syndromer til at forstå almindelige sygdomme.

Plasminogenmangel (PD) er et sjældent syndrom med mucosal immunopatologi. PD giver lav enzymatisk aktivitet i plasminogen, hvilket forårsager udbredt slimhindeimmunopatologi (fx øjensygdom, tarmkanal, lunger og vagina) og alvorlig parodontitis. PD-patienter mister deres tænder allerede i teenageårene eller endnu tidligere.

Normal sårheling

Blødning + Vævsskade + Bakteriel infektion ->

Røde blodlegemer og neutrofiler går fra blodbanen og ind i vævet ->

Fibrinnetværk (netværksmasken i blodpropper) skabes + Blodplader skaber en hæmostatisk prop/blodprop ->

Hæmostase ->

Fjernelse af fibrinblodproppen for at starte sårheling ->

Plasminogen skaber plasmin, som nedbryder fibrin, og en ordentlig sårheling med vævsreparation kan starte.

Neutrofiler er den mest udbredte immuncelle og den første acuta immuncelle på skadestedet, og dens antimikrobielle forsvar sker ved fagocytose af mikrober, degranulering og udspying af enzymer og udslip af DNA, der kan fange mikrober som et net (NETose). For meget af disse processer vil blive giftigt.

Neutrofiler omgiver fibrinlæsionen i en fibrin-neutrofil interaktion.

Ophobning af fibrin vil føre til neutrofil aktivering og dermed immunopatologi.

Normal sårheling har brug for fibrin til at skabe hæmostase, og neutrofiler til at fange og bekæmpe eventuelle mikrober, der vil invadere vævet. Når hæmostasen er opnået, skal fibrin fjernes, for at sårheling og vævsregenerering kan finde sted.

Interaktionen mellem fibrin og neutrofile medierer immunopatologi.

Neutrofile alene vil ikke i sig selv drive inflammation, men de har brug for en sekundær aktiveringsfaktor. Fibrin giver mulighed for neutrofil adhæsion og aktivering.

Defekt sårheling hos patienter med plasminogenmangel (PD)

PD-patienter har defekt sårheling med kronisk inflammation og kroniske sår, fordi fibrin ikke opløses og nedbrydes, efter at det har skabt hæmostase.

Fibrin kommer også ud af et utæt blodkar, ikke kun når der er et sår, men også når der er en skade, inflammation og infektion.

Mus med plasminogenmangel (knock-out PD-mus) fænkopierer menneskelig sygdom med: træagtig conjunctivitis i øjnene, colitis i tarmene, forstørret milt, forstørrede submandibulære lymfeknuder og træagtig periodontitis.

PD-mus mister deres tænder inden for 24 uger, og de har en enorm ophobning af fibrin. En undersøgelse med mus med plasminogenmangel og fibrinmangel viste en 100 % redning af alveolært knogletab. Dette fortæller os, at fibrin driver immunopatologi.

En undersøgelse viste, at mus med plasminogenmangel med hæmning af fibrin-neutrofil interaktion fuldstændig reddede alveolært knogletab.

Hos PD-patienter bliver fibrin ved med at ophobes, og neutrofiler bliver ved med at blive aktiveret, og såret bliver kronisk.

Genetiske sygdomme kan hjælpe os med at forstå almindelige sygdomme og potentielt udvikle effektive behandlinger.

2. Diagnostik ved hjælp af -omics tilgange i parodontal forskning

Hvorfor bruge omics i parodontalforskning?

Omits er målinger af alle molekyler i en bestemt klasse i et bestemt habitat, fx alle udtrykte gener eller alle methylerede gener i DNA'et eller alle bakterier i et økosystem.

For at kunne håndtere så mange datapunkter har man brug for enorme mængder statistisk styrke. Patienter med parodontitis kan både være patienter med biofilm-associeret parodontitis (langsommere, ofte hos ældre patienter) og ikke-biofilm-associeret parodontitis (aggressiv, ofte hos yngre patienter).

Hvorfor får nogle mennesker alvorlig parodontitis, selv om de har en god mundhygiejne? Hvad er årsagen til parodontitis? Mikrober + værtsrespons.

Artikel: "Molecular differences between chronic and aggressive periodontitis", Kebschull et al, 2013. Konklusion = Bevis for diagnostisk upræcision af klassifikationen.

Omits-undersøgelse af 120 raske ikke-rygere med ubehandlet kronisk parodontitis eller ubehandlet aggressiv parodontitis: indsamling af 240 syge tandkødsvævsbiopsier og udførelse af en genomisk mRNA-analyse.

Maskinlæring fandt nye undergrupper af parodontitispatienter (nye molekylære klasser). Parodontale pocher havde forskellige genekspressioner (= sygdommens sværhedsgrad).

I 2017 blev der vedtaget et nyt klassifikationssystem for parodontitis på "2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions".

De nye klassifikationsklynger overlappede ikke med den gamle klassifikation for parodontitis. Kliniske fænotyper viste forskellige klynger i henhold til køn og parodontale parametre.

Vores livsstil ændrer vores DNA

Normal transkriptom-proces: Genekspression med DNA (modificeret af små miRNA og DNA-methylering = epigenetik) → mRNA → proteinproduktion.

DNA-methylering kan ændres af livsstil, fx rygning, visse bakterier og junkfood. Generelt fører både miRNA og DNA-methylering til nedsat genekspression.

miRNA = mikro-RNA.

Der er kun 200-2000 miRNA'er, men der er mere end 500.000 DNA-metylerings-CPG-øer, som kræver en masse statistisk styrke og computerkraft for at undersøge sammenhænge.

Jo mere methyleret DNA'et er, jo mindre genekspression er der.

Omics-forskning til undersøgelse af det orale mikrobiom

Forskellige rumlige tilgange til at analysere et stykke væv med forskellige vævs- og celletyper:

- 1) Matematisk dekonvolution,
- 2) Molekylær kartografi (geografiske pejlemærker på tandkødsvævet),
- 3) Sekventering af enkeltceller.

Matematik kan håndtere store datasæt med fx transkriptomer og destillere resultater, der er forskellige for en bestemt population.

Molekylær kartografi (geografiske pejlemærker) kan skabe forskellige farvninger af vævet. Jo dybere den parodontale poche er, jo flere inflammatoriske markører dukker op i farvningen.

Sekventering af mikrobiomet kan bruge metatranskriptomer til at identificere, hvilken slags orale bakterier der er, og hvad de tænker og gør.

Undersøgelse af mikrobiomet = Quantifying Dysbiosis (patenteret). Kan skabe et Microbiome Dysbiosis Index, hvilket betyder, at du får et enkelt tal inden for din regression til kvantificering af dysbiosen, der stiger med sonderingsdybden. At få et enkelt tal i Microbiome Dysbiosis Index for, hvad der foregår i det parodontale væv, kan dramatisk ændre den kliniske diagnose i stratificeringen af patienter.

Sammenfatning:

- 1) Betydelig mængde arbejde med multi-omer i menneskeligt væv,
- 2) Udfordring med at forstå interaktionerne mellem -omer (fx ved at se på methalomet hos visse bakterier, der methylerer DNA og nedsætter genekspressionen),
- 3) Udfordring med at adskille den »blandede pose« af væv (f.eks. ved at se på, hvilken cellepopulation der er ansvarlig for hvad).

3. Anti-inflammatoriske og værtsmodulerende strategier i fremtidens behandling?

Et nyt klassifikationssystem for parodontale sygdomme (2017)

I 2017 blev der vedtaget et nyt klassifikationssystem for parodontitis på "2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions".

I den nye parodontitis-klassifikation er der en definition af sundhed. Parodontal sundhed er defineret i 4 niveauer:

- 1) Ueberørt parodontal sundhed (i et strukturelt sundt og uinflammert parodontium),
- 2) Velholdt klinisk parodontal sundhed (på et strukturelt og klinisk sundt (intakt) parodontium),
- 3) Stabilitet i parodontal sygdom (på et reduceret parodontium),
- 4) Remission/kontrol af parodontal sygdom (på et reduceret parodontium).

En patient kan ikke gå tilbage til niveau 1, men skal forsøge at blive konverteret tilbage til et passende sundt niveau.

Klinisk sundhed: sundhedsfremmende biofilm (symbiose), proportional værtsrespons, lav biomasse, akut opløsning af inflammation. Biomasse = tandplak.

Gingivitis: begyndende dysbiose (quorum sensing-bakterier), proportional værtsrespons, høj biomasse, kronisk opløsning af inflammation.

Parodontitis: åbenlys dysbiose (patogen biofilm), uforholdsmæssigt stort værtsrespons (hyperinflammatorisk), høj biomasse, manglende opløsning af inflammation, bindevævs- og knogleskader, kronisk ikke-opløsende inflammation.

Parodontal terapi i en nøddeskal: Parodontitis er en dynamisk overgang fra sundhed (symbiose) til sygdom (dysbiose): fra klinisk sundhed → gingivitis → parodontitis. Målet med parodontalbehandling er at genoprette vævshomøostase.

Værtsmodulationsterapi af parodontal sygdom

Værtsmodulationsterapi: Inflammation er den centrale rolle i parodontitis-patogenesen, og hovedmålet med værtsmodulationsterapi er at kontrollere inflammationen for at kontrollere infektionen, snarere end det tidligere koncept (de sidste 40-50 år), der udelukkende fokuserede på at eliminere infektionen for at kontrollere inflammationen.

Værtsmodulationsterapiens værktøjskasse med antiinflammatoriske og pro-resolverende midler: anti-cytokin og biologisk terapi (anti-IL1, anti-IL6, anti-TNFalfa, anti-CD20 (suppressor af T-celleaktivering for at nedbryde B-celler)), kortikosteroider, NSAID'er, bisfosfonater, RANKL-hæmmere, små molekyleforbindelser (fx histondeacetylasehæmmere), lavdosis doxycyclin, emaljematrixderivater, lipoxiner, resolviner, protectiner, maresiner (SPM'er).

Parodontal heling:

Parodontal inflammation →

Granulationsvæv →

Opløsning af granulationsvæv og gendannelse af parodontalt væv →

Sårheling.

God betændelsesgrafik: fra en af Serhans' reviews i 2019.

Muligt fremtidigt supplement til behandling af parodontal sygdom:

Resolvin E1 (RvE1) kan forebygge parodontitis, fordi det regulerer inflammation, øger sårheling og genopretter vævshomøostase. Parodontal regeneration er mulig uden vævstransplantater, blot ved at kontrollere inflammationen.

En undersøgelse med Resolvin E1 (Hasturk et al 2007) viste, at ved at fremkalde parodontitis hos forsøgsdyret, skabte det også problemer med portvenen i leveren. Ved at behandle parodontitis med Resolvin E1 behandlede man også problemerne med portvenerne i leveren. Ved at behandle sygdommen skaber man også et miljø, hvor de patogene bakterier ikke længere kan overleve, og mikrobiomet vender faktisk tilbage til sundhedsfremmende bakterier efter behandling med Resolvin E1.

En undersøgelse viste, at man kan forebygge IL-17-induceret parodontitis ved at inducere Resolvin E1.

Lipoxiner kan regenereres fra aspiriner og omega-3-fedtsyrer.

Sikkerhedsundersøgelse med en oral mundskyllemiddel med lipoxiner.

En undersøgelse viste, at depuration + tandrodsrens + 900 mg EPA + DHA + aspirin løste næsten alle >7 mm parodontale pocher.

Hvad er det næste?

- 1) Optimer den bedste dosis og leveringsmetode,
- 2) Omsæt viden fra grundforskning og dyreforsøg til klinik,
- 3) Udvikle nye lægemidler for at evaluere effekten og risici og fordele i store patientpopulationer i randomiserede, kontrollerede forsøg,
- 4) Udvikle og inkorporere nye antiinflammatoriske og pro-resolving værtsmodulerende terapier for at give klinikere nye værktøjer,
- 5) Målrette parodontal sygdom og andre systemiske inflammatoriske sygdomme som supplerende midler.

Andre orale sygdomme deler fælles veje som parodontitis.

Diskussion: Inuitter og japanere har en bedre epigenetisk funktion for metabolisme af omega-3-fedtsyrer fra fødevarer end europæere, som ikke kan få nok omega-3 ved kun at spise fedtholdige fødevarer (fx laks).

Gode ressourcer

"Molecular differences between chronic and aggressive periodontitis", Kebschull et al, 2013.

"2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions". Article: "Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions", Chapple et al 2018.

"Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis", Meyle and Chapple 2015.

A study with Resolvin E1 (Hasturk et al 2007).

"Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis", Lee et al 2016.

"Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin" El-Sharkawy et al 2010.

"Resolvin E1 regulates Th17 function and T-cell activation", Oner et al 2021.

"RvE1 impacts gingival inflammatory infiltrate by inhibiting the T cell response in experimental periodontitis", Alvarez et al 2021.

"Host modulation and treatment of periodontal disease", Balta et al 2021.

"Osteoimmunology of oral and maxillofacial diseases: translational applications based on biological mechanisms" Alvarez et al 2019.

Top 3 Dental Insights – Key Take Aways

1. Genetiske mutationer hjælper os med at forstå parodontitis

Plasminogenmangel (PD) er et sjældent syndrom med lav enzymatisk aktivitet i plasminogen, som forårsager udbredt immunopatologi i slimhinderne, fx alvorlig parodontitis. PD-patienter mister deres tænder allerede i teenageårene eller endnu tidligere.

PD-mus mister deres tænder inden for 24 uger, og de har en enorm ophobning af fibrin.

En undersøgelse med mus med plasminogenmangel og fibrinmangel viste en 100% redning af tabet af alveolær knogle. Dette fortæller os, at fibrin driver immunopatologi.

PD-patienter har defekt sårheling med kronisk inflammation og kroniske sår, fordi fibrin ikke opløses og nedbrydes, efter at det har skabt hæmostase. Hos PD-patienter bliver fibrin ved med at ophobes, og neutrofiler bliver ved med at blive aktiveret, og såret bliver kronisk.

Genetiske sygdomme kan hjælpe os med at forstå almindelige sygdomme og potentielt udvikle effektive behandlinger.

2. Diagnostik ved hjælp af -omics tilgange i parodontal forskning

Omics er målinger af mange datapunkter med behov for enorme mængder statistisk styrke.

Maskinlæring fandt nye undergrupper af parodontitispatienter (nye molekulære klasser). Parodontale pocher havde forskellige genudtryk (= sygdommens sværhedsgrad).

Normal transkriptom-proces: Genudtryk med DNA (modificeret af små miRNA og DNA-methylering = epigenetik) → mRNA → proteinproduktion.

Vores livsstil ændrer vores DNA. DNA-methylering kan ændres af livsstil, f.eks. rygning, visse bakterier og junkfood. Jo mere methyleret DNA'et er, jo mindre genudtryk er der. Der er mere end 500.000 DNA-methylerings-CPG-øer, som kræver en masse statistisk styrke og computerkraft for at undersøge sammenhænge.

QuantifyingDysbiosis (patenteret) kan skabe et Microbiome Dysbiosis Index.

3. Anti-inflammatoriske og værtsmodulerende strategier i fremtidens behandling?

I 2017 blev der vedtaget et nyt klassifikationssystem for parodontitis på "2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions".

Parodontalbehandling i en nøddeskal: Parodontitis er en dynamisk overgang fra sundhed (symbiose) til sygdom (dysbiose): fra klinisk sundhed → tandkødsbetændelse → parodontitis. Målet med parodontalbehandling er at genoprette vævshomeostase.

Værtsmodulationsterapi: Inflammation er den centrale rolle i parodontitis-patogenesen, og hovedmålet med værtsmodulationsterapi er at kontrollere inflammationen for at kontrollere infektionen, snarere end det tidligere koncept (de sidste 40-50 år), der udelukkende fokuserede på at eliminere infektionen for at kontrollere inflammationen.

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