

Alveoláris csontszövet anyagcseréjének biokémiai és sejtes szabályozása

Markovics Emese Rita¹, Markovics Péter², Nagy Előd³

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Fogorvosi Kar, Fogpótlástani Klinika, ²Fogorvosi Kar, Szájsebészeti klinika, ³Gyógyszerészeti Kar, Gyógyszerészeti Biokémia Tanszék,

Reglementarea biochimică și celulară a metabolismului osului alveolar

Biofilmul depus pe suprafața dinților și lucrările protetice pot iniția și promova dezvoltarea bolii parodontale. Acest proces poate duce chiar la distrugerea de țesut osos la nivelul proceselor alveolare. Într-un studiu efectuat recent s-a raportat, că principala cauză a complicațiilor sau a pierderii unui dinte stâlp sau a lucrării protetice conjuncte este parodontopatia. Mai multe studii epidemiologice și clinice au dovedit că există o asocierie între parodontita netratată și anumite boli sistemice ca: bolile cardiovasculare, diabetul, artrita reumatoidă, bolile pulmonare. Biomarkerii implicați în remodelarea osoasă pot fi folosiți în scop diagnostic și prognostic. Pot contribui astfel la diagnosticarea și tratarea din timp a bolilor sistemice. Cele mai multe investigații făcute în această privință relevă folosirea fluidului șanțului gingival, ca mediu de examinare. Utilizarea salivei însă oferă multe avantaje, prin ușurința, rapiditatea sa precum și prin caracterul său non-invaziv. De asemenea oferă o privire în ansamblu în ceea ce privește activitatea și severitatea bolii

Cuvinte cheie: metabolism osos, boală parodontală, biomarkeri.

Biochemical and cellular regulation of alveolar bone metabolism

The bacterial biofilms established on teeth and dental prostheses initiate and promote the development of periodontal disease. This process can lead to alveolar bone destruction. It has been reported, that the most common reason for the complications and failure in both abutment teeth and fixed dental prostheses is periodontal disease. Several epidemiological and clinical studies have demonstrated the associations between untreated periodontitis and various systemic diseases, such as cardiovascular disease, diabetes, rheumatoid arthritis, pulmonary disease. Bone remodeling biomarkers can be useful diagnostic or prognostic markers of periodontal tissue destruction and may contribute to the early diagnosis and treatment of these systemic diseases. Most research reports of biomarkers in periodontitis used gingival crevicular fluid as a sample fluid. The use of whole saliva to measure biomarkers offers several advantages over gingival crevicular fluid. It is easier, faster, noninvasive and it may provide an overall assessment of disease activity and severity.

Keywords: bone metabolism, periodontal disease, biomarkers

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (4): 252-255

www.orvtudert.ro

A fogakon és fogpótlásokon megtelepedett bakteriális biofilm kiváltja és elősegíti a foggybetegségek kialakulását. A krónikussá vált gyulladásoz folyamatok eredménye lehet az alveoláris csont pusztulása, ami a pillérfogak lazulását, súlyosabb esetben akár a fog vagy a fogpótlás elvesztését is maga után vonhatja. Egy több mint 16 évre kiterjedő követéses vizsgálat kimutatta, hogy a foggyulladásos megbetegedéseinek száma messze meghaladja az összes többi szövődmény miatt bekövetkező fogpótlásvesztést (retenció hiány, endodontális, vagy karieszes komplikáció) [7].

A fogászati vonatkozásoktól eltekintve pedig egy figyelemre méltó tényező az, hogy az idült parodontális megbetegedésben megnövekedő, a csontmetabolizmust befolyásoló mediátor anyagok számos más, általános szervi elváltozást okozhatnak, ezek között szoros összefüggéseket találtak a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel, a diabéteszsel, a különböző légzőszervi megbetegedésekkel, a reumatoid arthritisszel stb. [1, 13, 14].

Az alveoláris csont metabolizmusára utaló markerek vizsgálata ilyen értelemben tehát túlmutat a fogászat szakterületén.

Az eddigi vizsgálatok nagy többsége a gingivális árok szekrécióját vizsgálta [15]. Néhány szerző viszont rámutatott már a biomarkerek nyálból való kimutatásának lehetőségére is, ami nagymértékben megkönnyíti az eljárások kivitelezését és a betegségek egy általánosabb képét nyújtja, mint a helyspecifikusabb crevicularis folyadék vizsgálat [10,18].

Az alveoláris csont átépülése: sejtszintű és szövettani jelenségek

Az alveoláris csontban ugyanúgy, mint a szervezet más csontszöveiben is állandó átépülés zajlik. Ez a folyamatos megújulás teszi lehetővé, hogy megfeleljen az őt ért terhelésnek, átvegye és továbbítsa a rágónyomást, kiküszöbölve ennek káros hatásait, vagy éppen átrendeződjön az ortodonciai elmozdító erők hatására.

I. A csontremodellációt irányító sejtípusok

A csontlebonthatás – építés, az ún. „coupled-bone remodelling” érzékeny egyensúlyát számos szisztémás tényező, főleg a Ca anyagcserét befolyásoló hormonok és az ezzel kölcsönhatásban levő lokális tényezők: mechanikai nyomás, növekedési faktorok, citokinek stb. befolyásolják. Fiziológias körülmények közt a csontszövet két alapvető sejtípusa koordinálja a folyamatokat: az

Dr. Markovics Emese Rita
Marosvásárhely - Târgu Mureș
Al. Carpati 25A/ A/ 2

osteoblastok (Ob) és osteoclastok (Oc). A parodontális gyulladásos reakció ezen sejtek összehangolt működését zavarja meg olyan módon, hogy a csontépítés-lebontás egyensúlya a csontreszorpció felé billen, ami csontpusztulást von maga után [3].

Az osteoblastok (Ob) mesenchymalis őssejtekből származnak. Differenciálódásuk legfontosabb aktiválói a parathormon (PTH) és a 1,25 dihidroxi-D3 vitamin. Ezek receptorai az Ob érett formáiban is megtalálhatóak az Oc-al szemben, ahol az érés során mindkét típusú receptor eltűnik. Az őssejt elköteleződésében, a preosteoblast majd pedig az érett Ob protein-termelésében szerepet játszik egy transzkripció faktor (Core Binding Factor-1, cbfa-1). A preosteoblastok érésének és a csontképzéshez szükséges fehérjék termelésének legfontosabb serkentői: az inzulinszerű növekedési faktor (insuline-like growth factor, IGF), fibroblaszt eredetű növekedési faktor (FGF), transforming growth factor β (TGF β), tumor nekrosis faktor (TNF), az interleukin1 (IL-1). A legutóbbi a preosteoblastok érését elősegíti, de az érett Ob mátrixfehérje termelődését gátolja. A fent említett anyagok aktiválják az Ob saját citokin termelődését is (IL-1, IL-6, TGF β). Az Ob felszínén egyre nagyobb számban megjelennek az IGF, IL-1, IL-6, TGF β receptorai, így elmondható, hogy ezen anyagok révén az osteoblastoknak autokrin szerepük is van a parakrin szabályzás mellett.

Az osteoblastok legfontosabb biológiai funkciói a következők:

- A csont mineralizációját több szinten is irányítják.
 - A csontosodáskezdeti szakaszában mátrix vezikulákat képeznek, melyek a primer kalcifikációban játszanak szerepet.
 - Szintetizálják a csontmátrix legfontosabb elemét, az I.típusú kollagént.
 - Előállítanak más, nem kollagén típusú fehérjéket.
 - Az érett Ob-ok beágyazódnak az általuk termelt csontmátrixba és citoplazmianyúlványaik révén kapcsolatban maradnak egymással és a felszínen levő Ob sejtréteggel. Ez a fajta sejt hálózat válaszol a csontot ért mechanikai és kémiai behatásokra. IGF-I-et és nitrogén-monoxidot (NO) termelnek, ezáltal meghatározva a csontremodelláció pontos helyét és idejét.
- A csontlebontás folyamatát is direkt módon befolyásolják, ugyanis nagyon sok katabolikus hatású citokin receptorral rendelkeznek. Az Oc-hoz kapcsolódva a csontreszorpció is az Ob által felszabadított szabályzó anyagokon keresztül jön létre.

Az osteoclastok haemopoeticus őssejtekből származnak, az IL-3 és IL-6 hatására válnak le erről a sejtvonalról. Az érési folyamatukhoz feltétlenül szükségesek az Ob által termelt citokinek (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, TNF α), illetve különböző

kolónia stimuláló faktorok (colony stimulating factors, CSF). Az Ob-ok közvetlen sejt-sejt kontaktussal tudják leginkább előidézni az Oc-ok érését. A közvetlen kapcsolat az Ob felszínén lévő membránfehérje (osteoclast differenciáló faktor – újabb nevén RANKL) és az Oc felszínén levő receptor (receptor activator of nuclear factor, RANK) között megy végbe. Az Ob ugyanakkor egy, az Oc differenciálódását gátló anyagot is termel, osteoprotegerint (OPG). Ez képes a RANKL-hoz kötődni, így meggátolva a RANKL-RANK kapcsolódást. Emellett az OPG direkt módon is gátolja az Oc citoplazmájában található aktin filamentumok kialakulását, mely lehetővé teszi a többmagvú sejtek elmozdulását, hogy a csontmátrixra rátapadva kifejthessék az enzimatikus csontlebontást [2, 3, 8].

II. A csontremodelláció folyamata

1. A csontremodelláció első lépése a csontreszorpció. Ezt a folyamatot az osteoclastok és az osteoblastok együttesen végzik. Az osteocyták és Ob-ok érzékelik a csontot ért ingereket, ennek hatására prostaglandinokat (PG), NO-ot, ill. IGF-et termelnek, melyek a lokális citokinekkel együtt aktiválják az Ob-t. A legtöbb calcitrop hormon ugyancsak az Ob-ra tud direkt módon hatni, ugyanis az Oc-ok nem rendelkeznek számukra megfelelő membránreceptorokkal.

2. Az Ob citokintermelődése fokozódik. Ezzel egyidejűleg a RANKL előállítása nő, az OPG értéke csökken, így aktiválódik az Oc.

3. Az aktivált Oc-ok hozzátapadnak a csontmátrix felszíni specifikus fehérjekomponenseihez. Az adhézió után az Oc-ok csontfelszínnel érintkező része hullámossá válik („ruffled border”), így nagyobb felületen képes kifejteni proteolitikus hatását. Az Oc-ok sejtmembránjaiban működő protonpumpák savas közeget hoznak létre, amely kedvez a bontó enzimeknek. A felszabaduló kollagenázok bontják a kollagént, feldarabolva a kollagénláncokat, de ezek a keresztkötések területein sértetlenek maradnak. Ezek a keresztkötések, valamint az őket tartalmazó oligopeptid szakaszok később metabolizáció nélkül ürülnek a vizelettel. A keresztkötéseknek két fő típusát különböztetjük meg: pyridinolin (PYD) és deoxypyridinolin (DPYD), amely dentin- és csont- specifikus. Ez utóbbinak kétféle keresztkötés tartalmú telopeptidjét vizsgálják: az N-terminális (NTX) és a C-terminális (CTX) keresztkötés tartalmú telopeptideket. A csontszövet lebomlása során ezek a véráramba jutnak, mennyiségük a csontlebomlás egyik legpontosabb mutatója. (Pl. a Cross-Laps, amely monoklonális antitesteket használ a CTX egy specifikus oktapeptid szakasza kimutatása érdekében.) G.Pellegrini kimutatta, hogy a nyálból és szérumból mért CTX mennyisége összefügg egymással [12].

A folyamatot ugyanakkor megnövekedett savas foszfát szint és aktivitás jellemzi.

4. Tevékenysége befejeztével az Oc elhagyja az általa kialakított üreget. A jeleket valószínűleg szintén az Ob-tól kapják, amelyek a reszorpció során felszabaduló citokinek és bomlástermékek által érzékelik a folyamatot. A csontállomány lebomlásakor felszabaduló TGF β hatására az Oc termelés csökken és aktiválódik az Ob termelés.

5. Az Oc-ok távozása után az Ob-ok benépesítik a kialakított üregeket (Howship-lagúnák) és elkezdődik az új csontszövet kialakítása a csont szerves állományának lerakásával, ami a későbbiek során mineralizálódik.

Elkezdődik a prokollagén termelődés. A prokollagén láncokról leváló C terminális, illetve N terminális propeptid (PICP, PINP) szérumszintje egy fokozott Ob tevékenységre, az új kollagénláncok kialakulására utal. Szintén ennek a fokozott sejtaktivitásnak a jele a megnövekedett csontspecifikus alkalikus foszfatáz szint is [2].

A kollagénrostok érésük során keresztkötésekkel kötődnek egymáshoz, melyek pyridinium gyűrűket képeznek, így a kollagén rugalmas hálózata megfelelő alapot képez a szerves állományban.

Az Ob-ok előállítanak a csontállomány létrehozásához szükséges nem kollagén típusú proteineket is pl. osteonectint, ami a Ca ionokat köti meg, osteopontint, csontszialoproteineket, amelyek segítik az Oc-hoz való kapcsolódást, különböző proteoglikánokat, melyeknek az Ob szabályzásban van szerepük, és gamma karboxilát fehérjéket (Gla-proteinek). Az utóbbi csoport fontos képviselője az osteocalcin, amely elősegíti a fehérjék hozzátapadását a hidroxilapatit kristályokhoz. Mért értéke arányos az Ob aktivitásával, szintézise pedig megnő a csontmineralizáció folyamán, ezért érzékeny paramétere az alveoláris csontmetabolikus folyamatoknak [2, 6, 9, 18]

A kialakuló csontszövetben megtalálhatóak a demineralizált csontmátrix fehérje frakciói is, melyek a csontreszorpció alkalmával szabadulnak fel és stimulálják a csont újraképzését. (Pl. a csont morfogenetikus proteinek, Bone Matrix Protein- BMP) [2, 3, 8].

A csontképzést szabályozó citokinek és más lokális faktorok

Csontépítés

TGF β (*Transforming growth factor β*)

Nagyon fontos szerepet játszik az új csont kialakításában, mind a sejtek differenciálódásában, mind a kötőszövet és csont regenerálódásában. Az egyik legfontosabb faktor mely a csont lebontás – képzés egyensúlyát befolyásolja. Az Ob-ok latens formában szintetizálják, az aktiválódásukat az Oc-ok által termelt proteínázok segítik elő. Ennek

hatására a TGF β segíti az Ob prekurzorok differenciálódását és az érett Ob aktivitását, a kollagénszintézist, gátolva az Oc reszorpciós munkáját.

BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*)

Ez a fehérje-család indukálja az új csont képzését. A csont morfogenetikus fehérjék a TGF β családdal tartoznak, kivételt csak a BMP-1 képez, amely tulajdonképpen egy proteínáz: a C-terminális propeptid és az 1-es típusú kollagén közti kötést hasítja.

IGF (*Insulin-like Growth Factor*)

Főleg a májban termelődik, de több kötőszöveti sejt, így az Ob-ok is termelik növekedési hormon hatására (SH). Az ösztrogén és a PG-E fokozza, míg a kortizol gátolja a termelődését. Stimulálja az Ob prekurzorokat, az Ob-ok kollagénszintézisét és a csontmátrix képzést.

FGF (*Fibroblast Growth Factor*):

A bázikus fibroblaszt növekedési faktor szintén több szövettípusban jelen van. Az Ob replikációban és a kollagénszintézisben játszik fő szerepet.

PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*):

Pleiotrop növekedési faktor, amely felszabadulhat széteső trombocitákból, de az Ob is szintetizálja. Mivel az Ob felszínén megtalálható a PDGF receptor, akár az előbb említett IGF receptor is, ezeknek az anyagoknak fontos önszabályozó funkciójuk is van [2, 3, 17].

Csontlebontás

Gyulladásos folyamatok során az állandósult patológiás hatás rövid időn belül megzavarja a csontmetabolizmus kialakított összhangját. A fogágyban a plakk felhalmozódása során felszaporodó bakteriális toxinok stimulálják a limfocitákat, makrofágokat és neutrofileket különböző gyulladásos mediátorok termelésére (IL-1, TNF α , PGE2 stb.) A gyulladásos sejtekből felszabaduló citokinekhez társulnak a csontsejtek által termelt osteolitikus hatású citokinek is.

IL-1 (*Interleukin-1*) család

A monocyta-makrofág rendszer által termelt mediátor anyag, fontos szerepet játszik a gyulladás válaszreakciójában, más citokinek kiváltásában (pl. IL-6), ill. a prosztaglandinok termelődésében (PGE2). Hatása kiterjed mind az Ob, mind az Oc sejtekre [5]. Intermittens hatás esetén szerepelhet csontképző faktorként is, de hosszantartó behatása a csontlebontást segíti elő. Egyrészt inhibálja a mátrix komponenseit, gátolva a kollagén, osteocalcin, proteoglikán szintézist, másrészt pedig felszabadítja a sejtekből a kollagénáz (MMP1), metalloproteináz (MMP), stromelysin (MMP3) enzimeket. Az IL-1 géncsaládon belül két génvariáció fokozottabb rizikófaktort jelent a parodontitis kialakulásában, ám ezek önmagukban nem okoznak súlyos elváltozásokat, amennyiben nem társul-

nak más súlyosbító tényezőkkel, mint a dohányzás, diabétesz, rossz szájhigiénia [17].

IL-6 (Interleukin-6)

T és B limfociták, monociták, fibroblasztok, a csontvelő stróma sejtjei termelik. Alapvető szerepet játszik a vérképzésben, gyulladási reakciókban, sejtek differenciálódásában, pl. az Oc prekursor sejtékében is. Az IL-1, TNF és más lipopoliszacharidok szerepet játszanak az IL-6 kiváltásában. Ezért a fenn említett citokinek számos biológiai következményeit az IL-6 közvetíti, moderálja. Az IL-6 szint emelkedése megelőzi a gyulladásban az akut fázis fehérjék megjelenését, lévén az akut fázis válasz egyik fontos mediátoranyaga. Emiatt az IL-6 a gyulladási reakciók érzékeny, korai paramétere. Számos parodontális vizsgálatban kimutatták, hogy az IL-6 differenciáldiagnosztikai szempontból képes rámutatni a parodontális folyamat aktivitására ill. súlyossági fokára [13]. A vizsgált interleukinek koncentráció-értéke változik a fogágybetegségek különböző klinikai megnyilvánulási formáiban is. Mc Gee és mtsai az IL-1, IL-6 és IL-8 szintjét vizsgálták a gingivális árok mélységének függvényében. [11]

TNF α és β (Tumor necrosis factor α és β)

Ezek a gyulladási citokinek az IL-1-hez hasonló hatásspektrummal rendelkeznek. Mindkét forma, a TNF α és a TNF β is fokozza az Oc aktivitását, indukálja a prosztaglandinokat, a kollagenáz szintézist és gátolhatja az Ob-ra. Az IL-1 családdal szinergikusan hatnak, ezen kívül serkentik egymás termelődését. Történtek kísérletes farmakológiai próbálkozások ezen citokinek receptorszinten történő kapcsolódásának a megakadályozására. A pozitív eredmények elősegíthetik nem csak a krónikus parodontopátiák kezelését, hanem az olyan körképeket is, amelyekben ugyanezek a citokinek okoznak egyensúlybomlást pl. rheumatoid arthritis [10, 16].

IFN γ (gamma interferon): gátolja az IL-1 és TNF által okozott csontfelszívódást. A csontszövetben úgy tekinthető, mint az IL-1 és TNF antagonistája.

CSF (Colony-stimulating factor): termelődésüket az IL-1 és TNF váltja ki, az osteoclastok differenciálódásában játszanak kulcsszerepet [2, 3].

Az alveoláris csontanyagcsere egy összetett, többtényezős, általános és helyi behatásokra érzékeny folyamat. A benne résztvevő szolubilis citokinek pleiotróp hatásuknál fogva számos szisztémás hatást is elindítanak, illetve fenntartanak. Egyre világosabbá válik e faktorok jelentősége a szájtüregi kóros elváltozások korai felismerésében, ami az említett kapcsolódási rendszerek értelmében egyéb általános megbetegedés korai diagnózisához és kezeléséhez segíthet hozzá.

Irodalom

1. Anil S., Al-Ghamdi H.S. - *The impact of periodontal infections on systemic diseases. An update for medical practitioners*, Saudi Med J, 2006,27(6),767-776.
2. Eastell R., Baumann M., Hoyle N.R. et al. - *Bone markers: Biochemical and Clinical Perspectives*, ed. Martin Dunitz, 2001
3. Gera I. - *Parodontologia*, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005,16-19; 67-111.
4. Giannobile W.V. - *C-telopeptide pyridinoline cross-links. Sensitive indicators of periodontal tissue destruction*, Ann NY Acad Sci, 1999/ 878, 404-412.
5. Goutoudi P, Diza E., Arvanitidou M. - *Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin 1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis*, Journal of Dentistry, 2004, 32, 511-520.
6. Gürlek Ö, Lappin D. F., Buduneli N. - *Effects of smoking on salivary C-telopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen and osteocalcin levels*, Archives of Oral Biology, 2009,54: 1099-1104.
7. Ikay H., Kanno T., Kimura K. - *A retrospective study of fixed dental prostheses without regular maintenance*, Journal of Prosthodontic Research, 2010, 54: 173-178.
8. Kadlecsek Sz., Lakatos P. - *A csontanyagcsere sejt szintű szabályozása*, Ca és Csont, 2001,4(2): 54-60.
9. Mazur I.P. - *Relationships between periodontal status, periodontitis and structural and functional condition of bone system*, Gerontologija 2007, 8(2): 85-91.
10. Mirrieles J., Crofford L.J., Lin Y. et al. - *Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease*, J Clinical Periodontology, 2010, 37(12): 1068-1074.
11. Mc Gee J.M., Tucci M.A., Edmundson T.P. et al. - *The relationship between concentration of proinflammatory cytokines within gingival and adjacent sulcular depth*, J Periodontol, 1998, 69: 865-871.
12. Pellegrini G., Chaves M. G., Ponce G. - *Can determination of carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in saliva replace determination in serum and urine?*, J Bone 2006/02 abstract
13. Shih-Jung L., Yung-Li C., Yen-Bin M. et al. - *Measurement of gp130 cytokines- Oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis*, Cytokine, 2005, 30, 160-167.
14. Sorsa T., Tervahartiala T., Leppilähti J. et al. - *Collagenase-2(MMP-8) as a point of care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines*, Pharmacol Res, 2010, 63: 108-113.
15. Taba M., Kinney J., Kim A.S. et al. - *Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases*, Dent Clin North Am, 2005, 49: 551-557.
16. Tervahartiala T., Koski H., Xu J.W. - *Tumor necrosis factor- α and its receptors p55 and p75, in gingival of adult periodontitis*, J Dent Res, 2001, 80(6): 1535-1539.
17. Wolf H.F., Rateitschak K.H., Hasell T.M. - *Periodontology*, ed Thieme, 2005, 189-190.
18. Yen Bee P., Donley M., Hausmann E. et al. - *Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross sectional and in vitro studies*, FEMS Immunol Med Microbiol., 2007, 49(2), 252-260.