

# A fogágybetegség patomechanizmusa

*A gingivitis és parodontitis a dentális plakk elleni védekezés következtében kialakuló gyulladáisos betegségek.*



**NUMBER (%) OF SUBJECTS POSITIVE FOR 7 PUTATIVE PERIODONTOPTATHOGENIC BACTERIA OF AP PATIENTS AND PERIODONTALLY HEALTHY SUBJECTS**

**NUMBER OF SUBJECTS (%)**

BACTERIA	AP PATIENTS (n=26)	HEALTHY SUBJECTS (n=20)
Treponema sp.	29 (100)	8 (40)
A.A.	26 (89.7)	1 (5)
P. gingivalis	29 (100)	6 (30)
Fusobacterium sp.	29 (100)	17 (85)
B. forsythus	28 (96.9)	11 (55)
P. intermedia	26 (89.7)	1 (5)
P. micros	28 (96.6)	6 (30)

# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladáisos fogágy pusztulásban**

**A bakteriális plakk szükséges, de nem elégséges oki tényezője a parodontális szövetpusztulásnak.**

**Súlyos parodontitis csupán a felnőtt populáció viszonylag kisebb hányadában fordul elő még gazdaságilag súlyosan elmaradott területeken is.**

**Gyenge korrelációt tártak fel a dentális plakk mennyisége és a parodontális szövetpusztulás mértéke között.**

**Ikervizsgálatok kimutatták, hogy fogágybetegség klinikai manifesztációjában legalább fele mértékben genetikai tényezők játszanak szerepet**

**NUMBER (%) OF SITES POSITIVE FOR 7 PUTATIVE PERIODONTOPTATHOGENIC BACTERIA OF AP PATIENTS AND PERIODONTALLY HEALTHY SUBJECTS**

**NUMBER OF POSITIVE SITES (%)**

<b>BACTERIA</b>	<b>AP PATIENTS diseased sites (n=116)</b>	<b>AP PATIENTS healthy sites (n=28)</b>	<b>HEALTHY SUBJECTS (n=100)</b>
Treponema sp.	114 (98.3)	13 (46.4)	22 (22)
A.A.	86 ( 74.1)	8 (28.6)	1 (1)
P. gingivalis	113 (97.4)	14 (50)	18 (18)
Fusobacterium sp.	116 (100)	20 (71.4)	58 (58)
B. forsythus	112 (96.6)	9 (32.1)	18 (18)
P. intermedia	82 (70.7)	5 (17.9)	2 (2)
P. micros	95 (81.9)	10 (35.7)	8 (8)

## Az ép íny

*Elméletileg a teljesen ép íny hisztológiai képe nem jellemző semminemű gyulladásos reakció.*

*Ez csak experimentális körülmények között fenntartott abszolút plakk-mentes állapotban érhető el.*

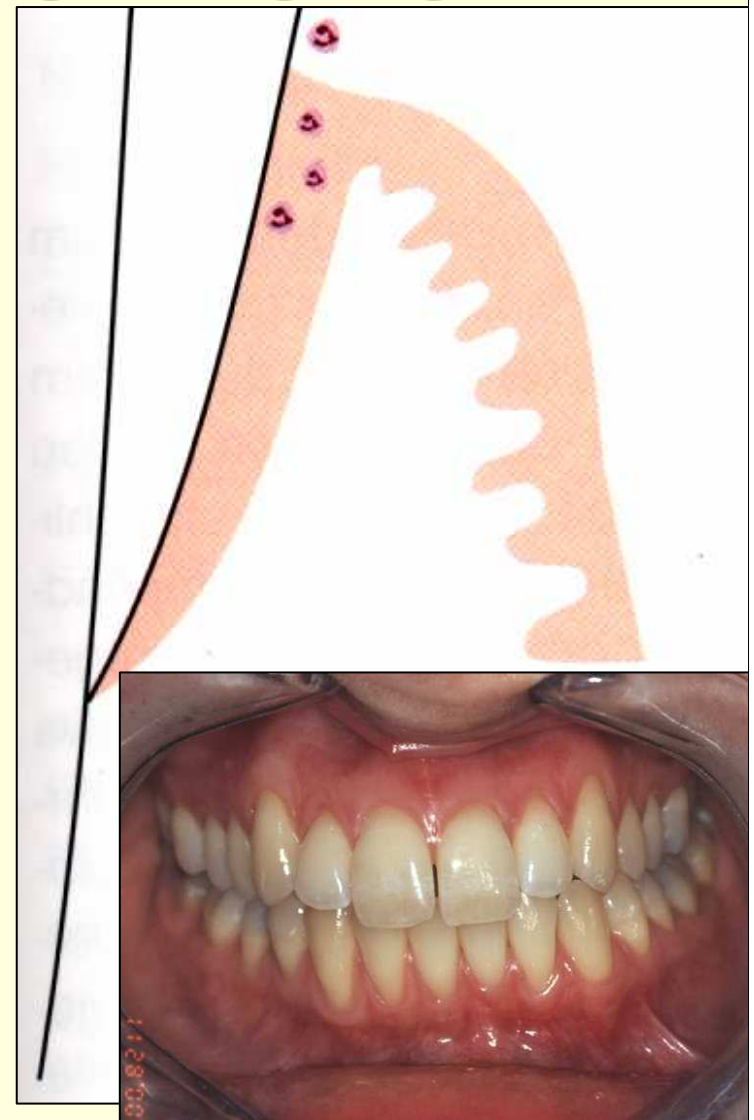
*Az ilyen "szuper egészséges" ínyből nyert biopsziás anyagon elvégzett hisztomorfometriás vizsgálatok szerint az íny 40%-át epitel sejtek és 60%-át kötőszövet alkotja.*



# Super-normalis egészséges gingiva

Nincs cellularis infiltratum

egyenes gingivális capillarissok  
néhány emigráló PMN sejt  
Nincs gingivális sulcus



## Az ép íny

Normán klinikai körülmények között a klinikailag ép íny hisztológiailag mindig több-kevesebb gyulladáshoz vezető reakciót mutat.

Ilyenkor a gingivális sulcust PMN leukocyták töltik ki. A gyulladáshoz vezető infiltrátum a gingivális kötőszövet összes tömegének kb. 5%.-át foglalja el.

A sejtes infiltrátum főleg PMN leukocytákból, macrophagokból és lymphocytákból áll.





# Az ép íny

Ebben a védelemben a következő mechanizmusok vesznek részt:

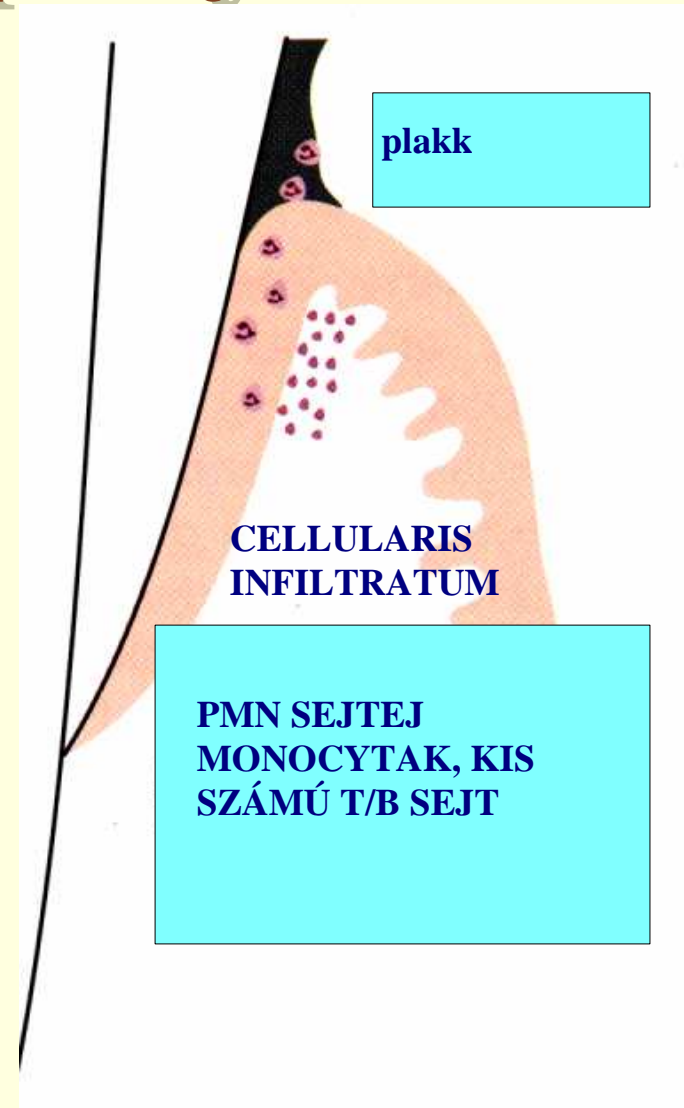
- a. lokális ellenanyag termelés*
- b. a PMN leukocyták és monocyták phagocytózisa a sulcusban*
- c. a sulcus complement rendszere*
- d. a sulcus hámbélésének folyamatos leválása*
- e. intakt hám barrier*
- f. a sulcus folyadék mosó, hígító hatása*



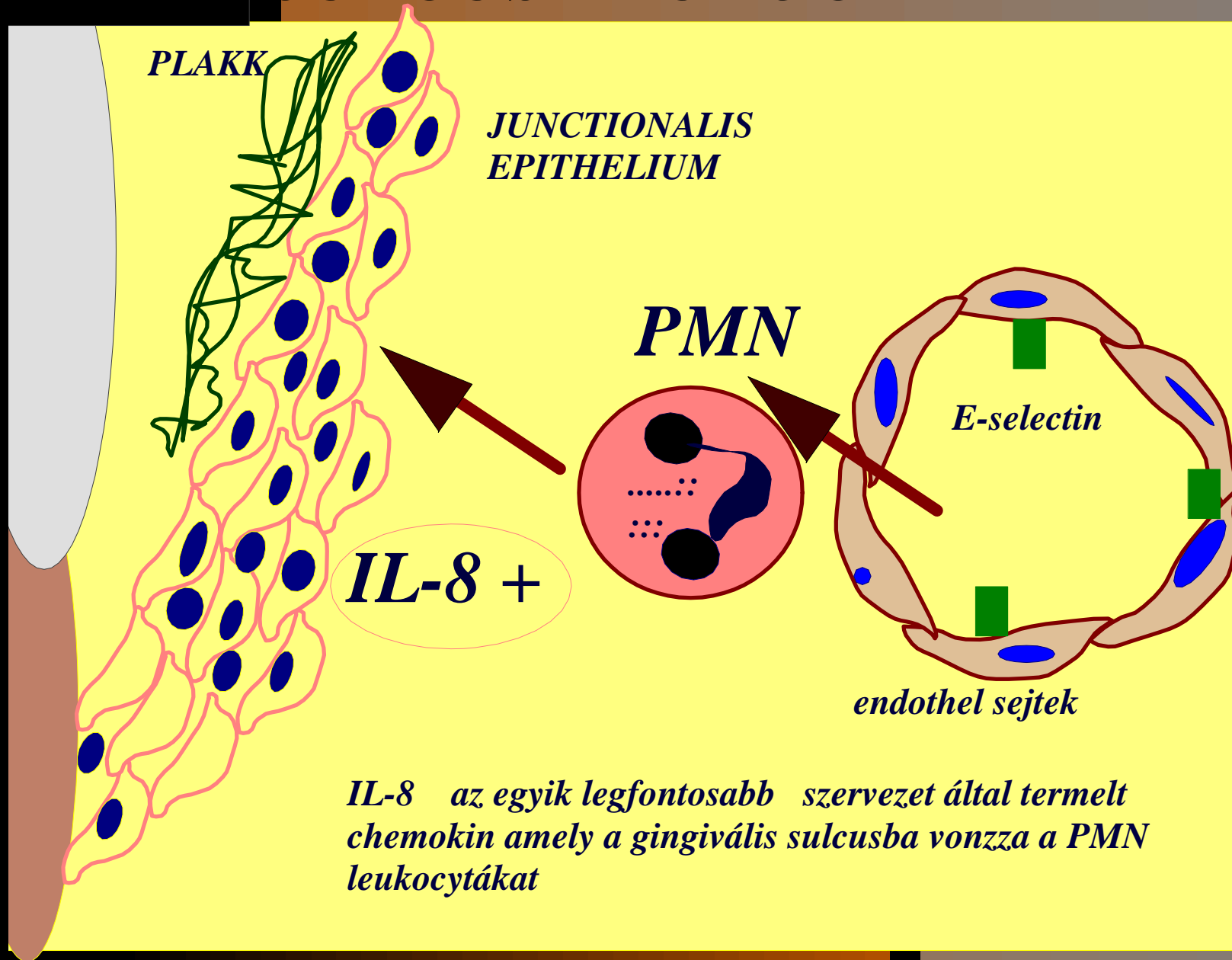
# Klinikailag ép íny

cellularis infiltratum max 5%  
főleg PMN sejtek  
kevés T-B lymphocyák  
monocyta/ macrophag

enyhe vascularis proliferatio  
kanyargós capillárisok  
enyhe junctional epithelium  
proliferatio  
gingivális sulcus



# SULCUS LEUKOCYTÁK



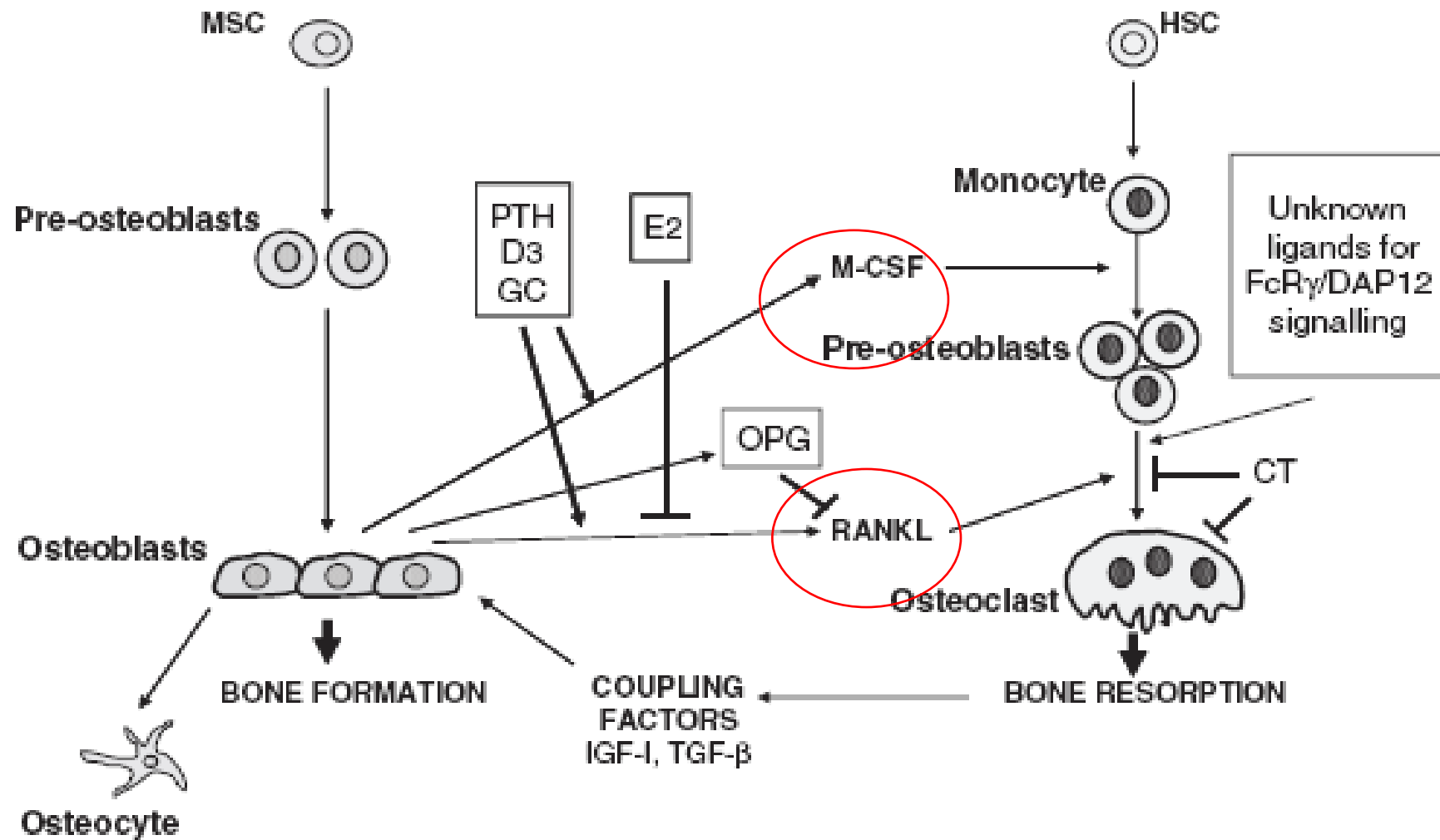
# AZ EXTRACELLULARIS MATIRX EGYENSÚLA

- MMP antagonizája több un. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs),
- ezzel a mátrix remodeling kontrollált
- (Hannas *et al.*, 2007).
- MMPs és TIMPs normál egészséges parodontiumban szinkron expresszálódnak és homeosztázist tart fenn
- (Gonçalves *et al.*, 2008).

# Alveolaris csont anyagcsere egyensúlyának szabályozása

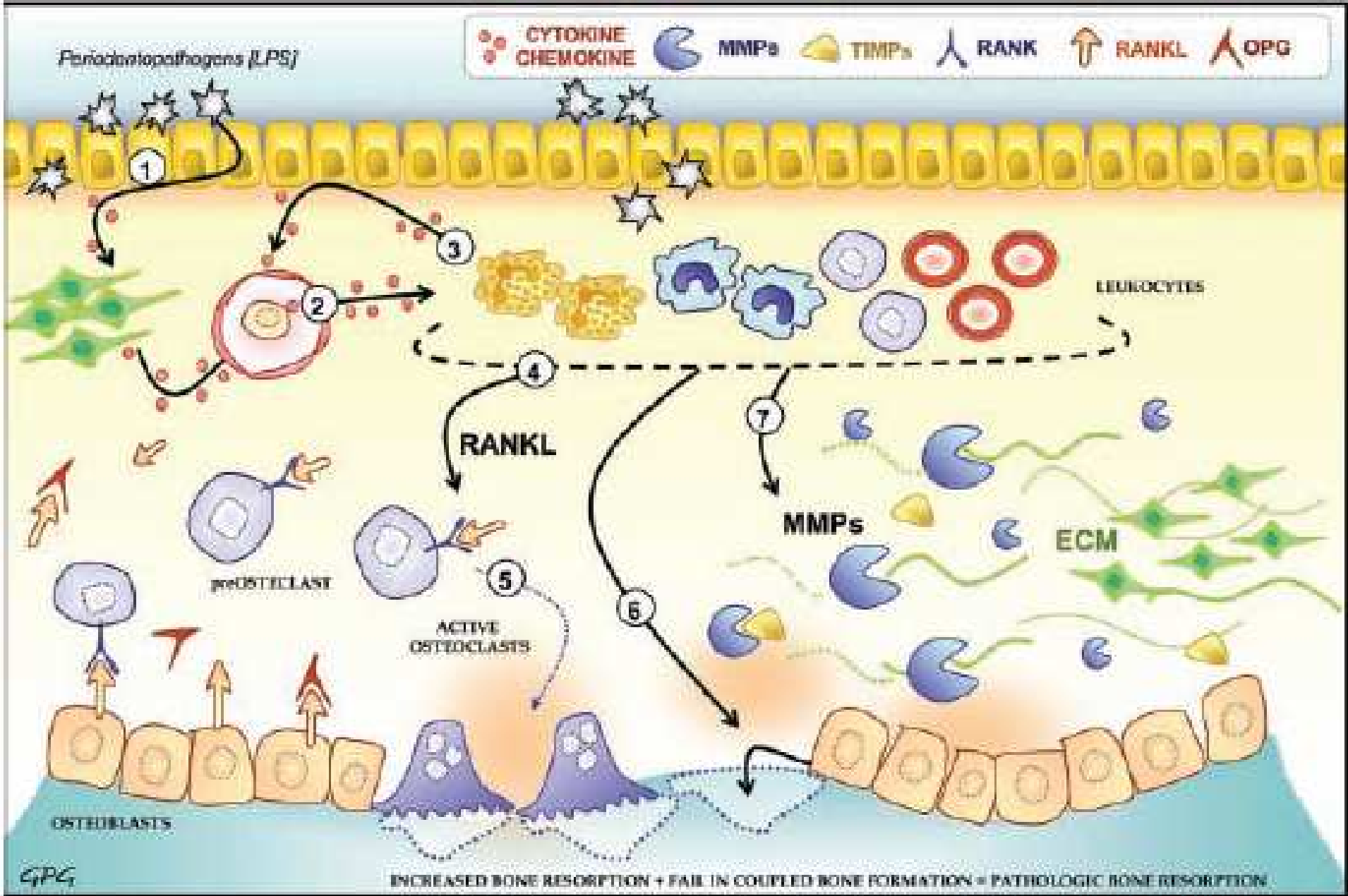
- A fő szabályozó az osteoclast tevékenység
  - **receptor RANK** (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B), és **ligandja RANKL**,
- A szolubilis antagonistája **OPG** (osteoprotegerin)
- A csontszövet integritása a két molekula ill. a csontresorpcio és csontképződés egyensúlya az un. „Coupled bone remodeling” függvénye
- A fogágybetegség vezető tünete a
- csontresorbico .





# Generation of inflammatory stimuli: How bacteria set up inflammatory responses in the gingiva?

- The primary aetiologic factor of periodontal disease is the bacterial biofilm.
- Gram-positive and Gram-negative bacteria possess virulence factors
  - That may cause direct destruction to periodontal tissues
  - Or rather stimulates host cells to activate a wide range of inflammatory responses
- **These responses are intended to eliminate the microbial challenge but may often cause further tissue damage.**



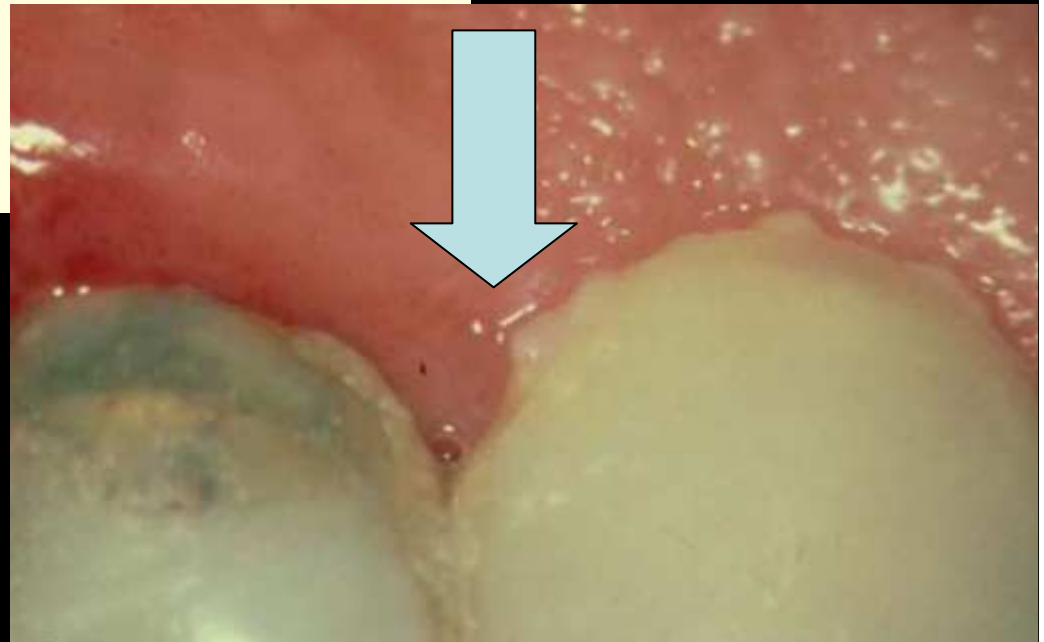


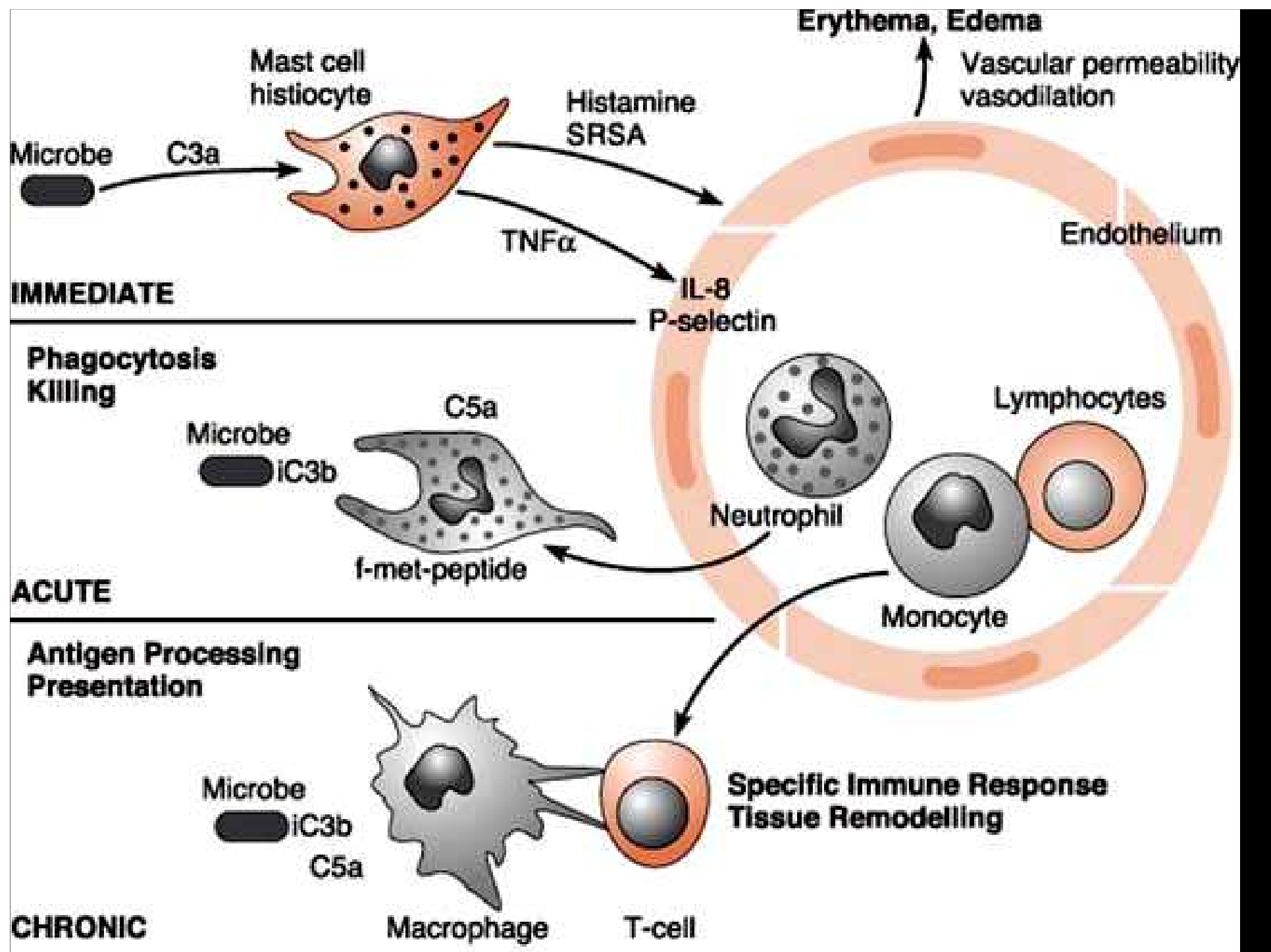
# Gingivitis

A bakteriális termékek irritációja következtében a gingivális hízósejtek degranulálódnak, belőlük vasoactív anyagok szabadulnak fel és akut gyulladás klinikai és hisztológiai jelei manifesztálódnak.

A legkorábbi változást a gingivális capillaris hálózatban fedezhetjük fel. Az egységnyi felszínre eső capillárisok száma jelentősen megnő.

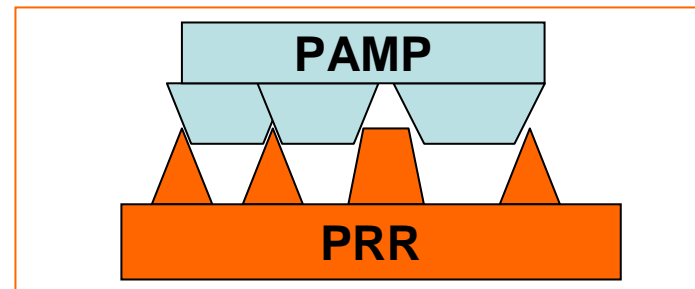
Nagy tömegben jelennek meg PMN leukocyták, lymphocyták és monocyták.






# Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs),

- Viszonylag kevés gazdaszervezetbeli sejt receptor ismeri fel
- ezek a formafelismerő receptorok
- ***Pattern Recognition Receptors (PRRs).***
- Ugyanaz a PRR receptor különböző baktériumok hasonló felszíni komponenseit képes felismerni és különbséget tenni parazita és szaprofita között




# The Toll-like receptorok

- A természetes immunválasz receptorai
- A veszélyes baktériumok felismerése
- 
- Következményes gyulladásoz cytokinek sorozatának expresszáódása

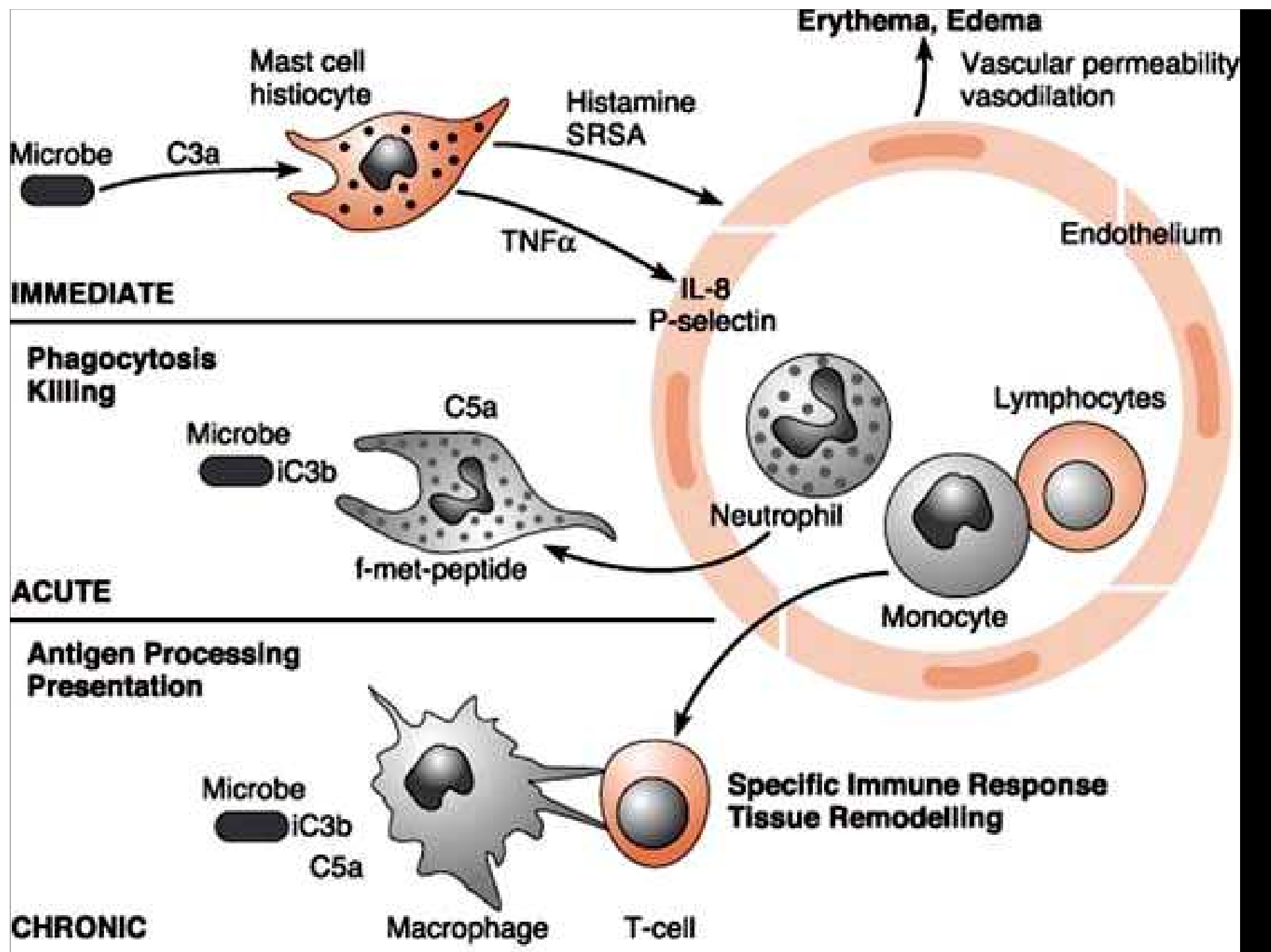
# The Toll-like receptorok (TLRs) expresszálódnak

- epithelialis sejteken ,
- szöveti nyugvó sejteken
- leukocytakon
- 
- A természetes immunválsz aktivizálódik ha különböző veszélyes bakteriális komponensek kötődnek meg
- bacterialis DNS,
- LPS
- diacyl lipopeptides,
- peptidoglycan,
- (Mahanonda and Pichyangkul, 2007).

# TLR activatio után egy intracellularis signaling cascade indul el

- következmények 
- transcriptio factorok aktivációja
- Következményes gyulladásoo cytokine expressio ,
- leukocyta migration,
- osteoclastogenesis

• (Nakamura *et al.*, 2008; Ukai *et al.*, 2008; Gelani *et al.*, 2009; Lima *et al.*, 2010).





# Gingivitis

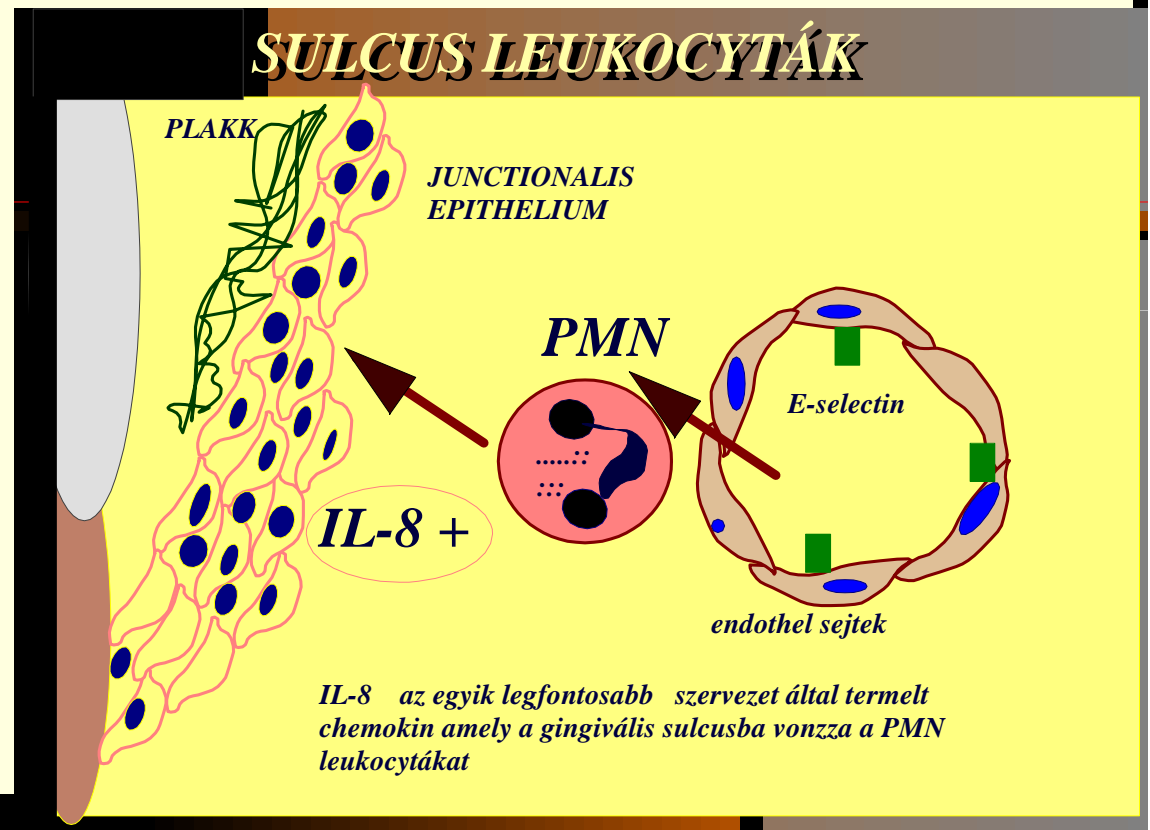
**kezdeti (inicialis),  
korai (early),  
kifejlett (established)  
előrehaladott (advanced) stádiumok**

**hisztopatológiai vizsgálatok alapján**

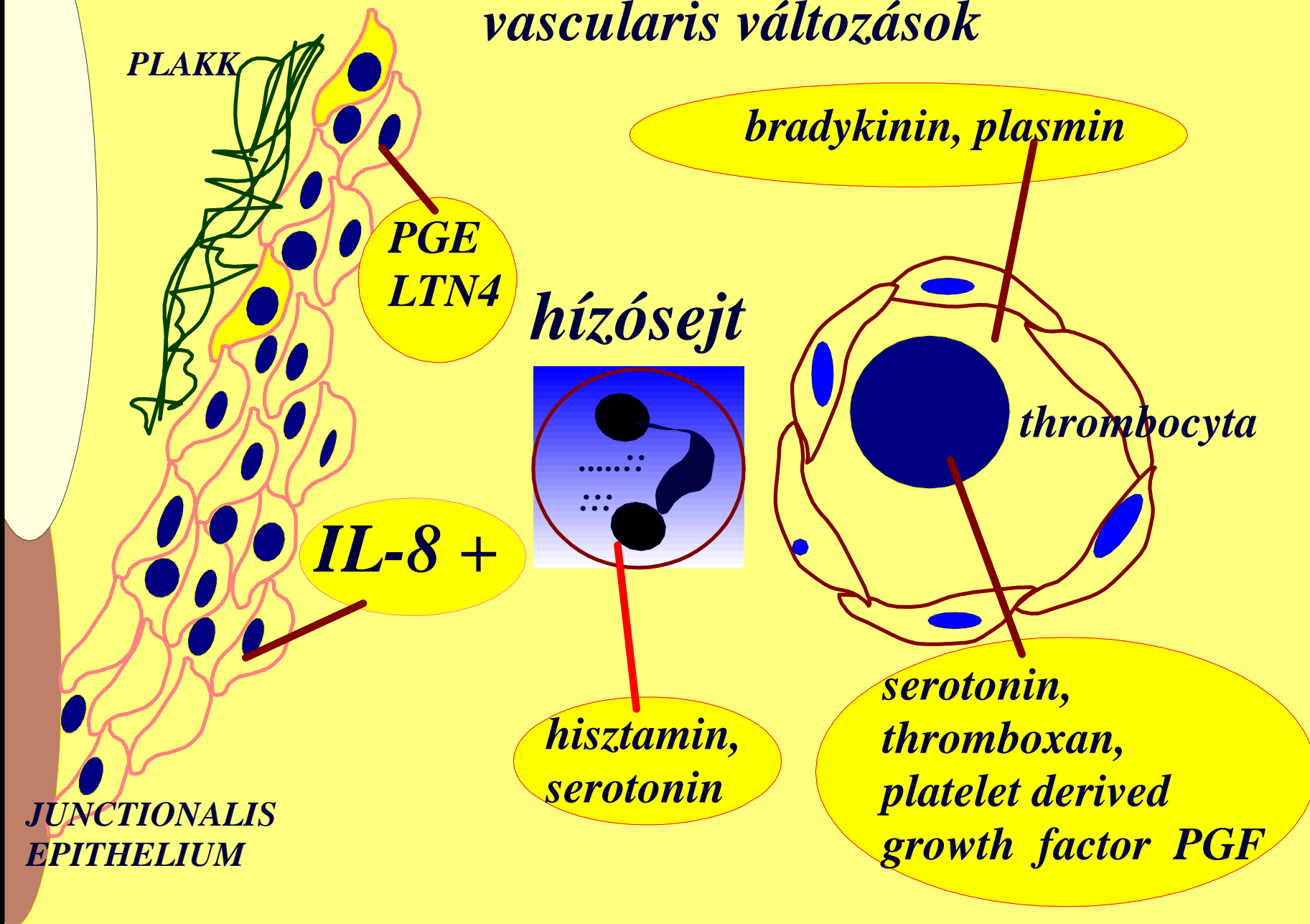
Schroeder and Page

# Kezdeti (initialis) laesio

A sulcusban felhalmozódó aerob és anaerob baktériumok nagy mennyiségben termelnek olyan anyagokat, amelyek direkt módon jellegzetes ér elváltozásokat provokálnak.



# Kezdeti (initialis) laesio vascularis változások



*Kezdeti (initialis) laesio első reakciók*

*IgG, IgM, IgA*

*complement*

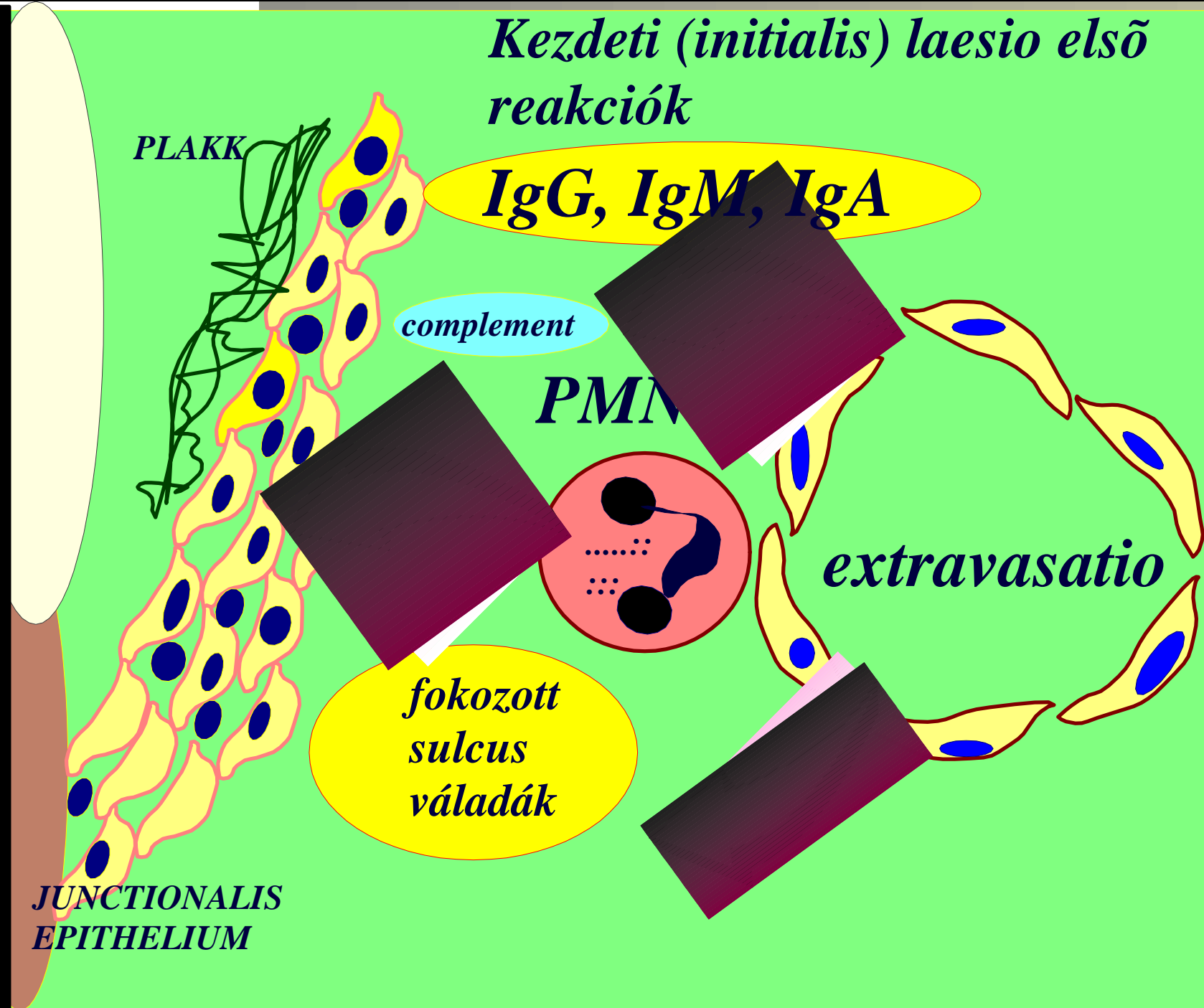
*PMN*

*extravasatio*

*fokozott  
sulcus  
váladák*

*PLAKK*

*JUNCTIONALIS  
EPITHELIUM*



# *Initialis laesio - celluláris reakciók*

*PLAKK*

*LYMPHOCYTA*

*ADHÉZIÓ*

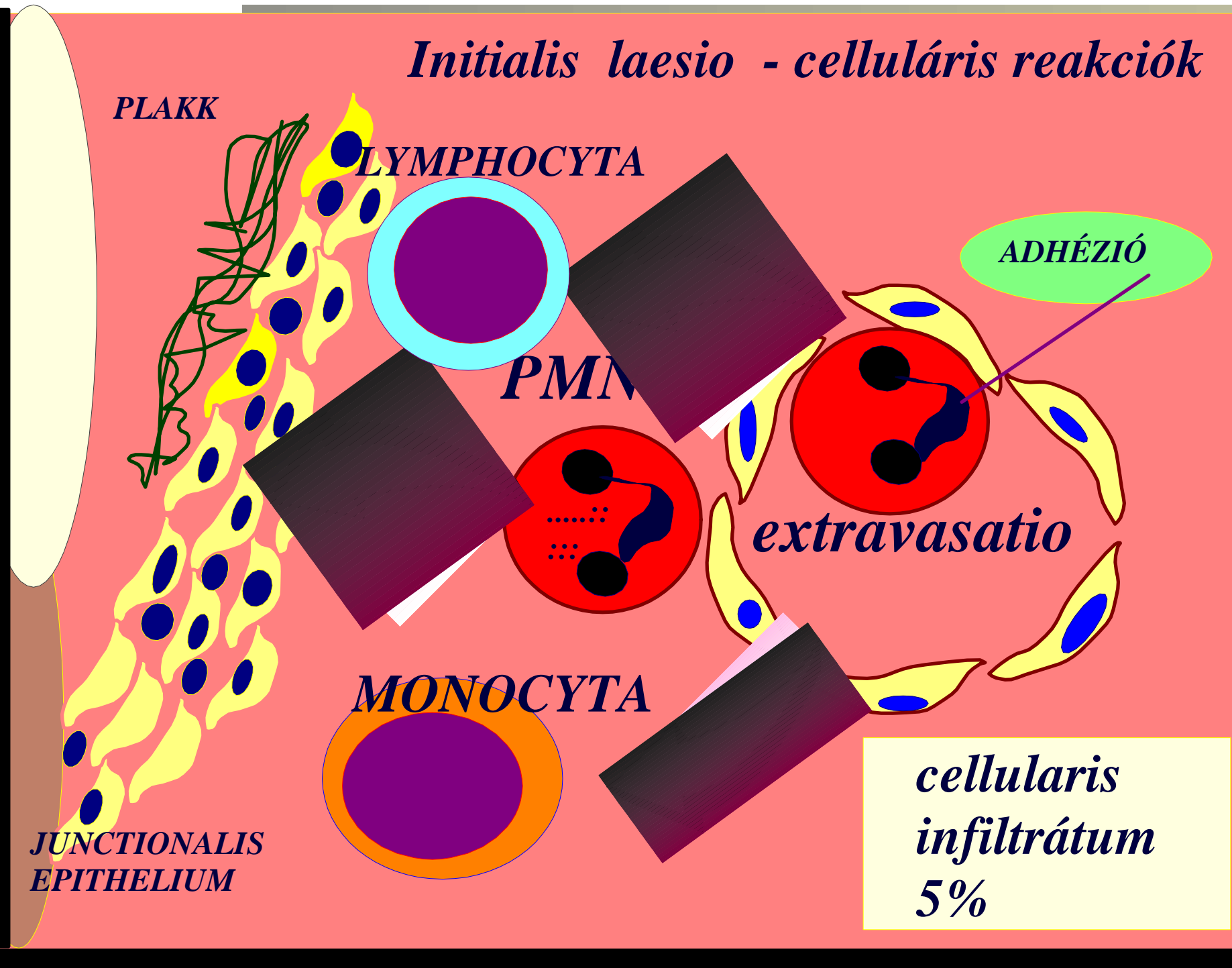
*PMN*

*extravasatio*

*MONOCYTA*

*JUNCTIONALIS  
EPITHELIUM*

*cellularis  
infiltrátum  
5%*



# korai gingivális laesio

cellularis infiltrátum 15%

főleg PMN sejtek

T lymphocyták

macrophagok

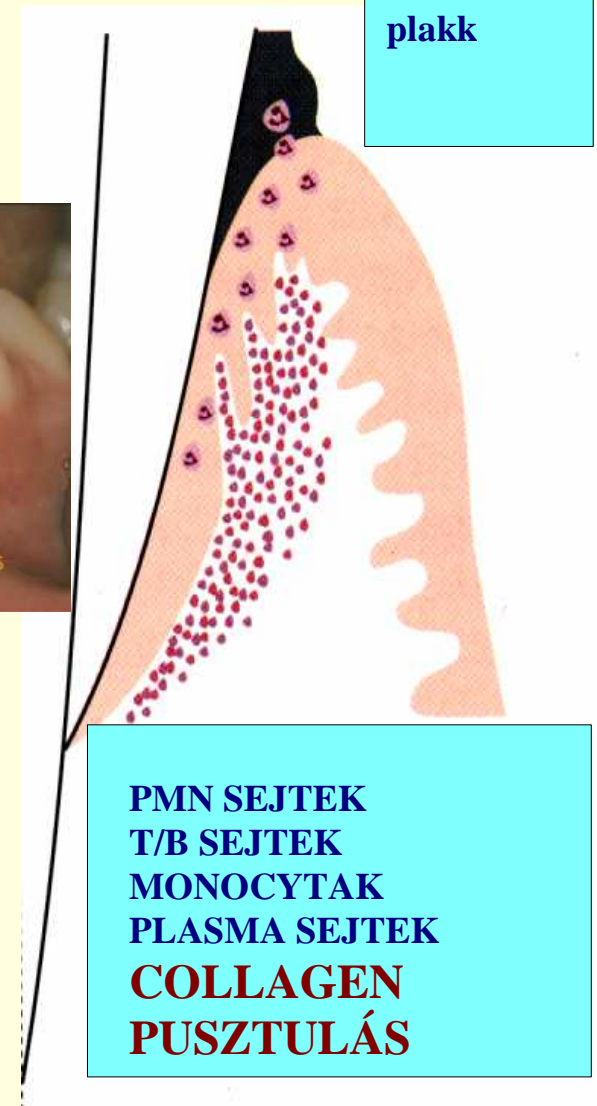
kevés plasmasejt

capilláris proliferáció

collagen puszulás

gingivális sulcus

accantotikus sulcus hám



*korai laesio - celluláris reakciók*

*5-7 nap*

*PLAKK*

*Th 1 - Th2 - Th0  
LYMPHOCYTA*

*ADHÉZIÓ*

*PMN*

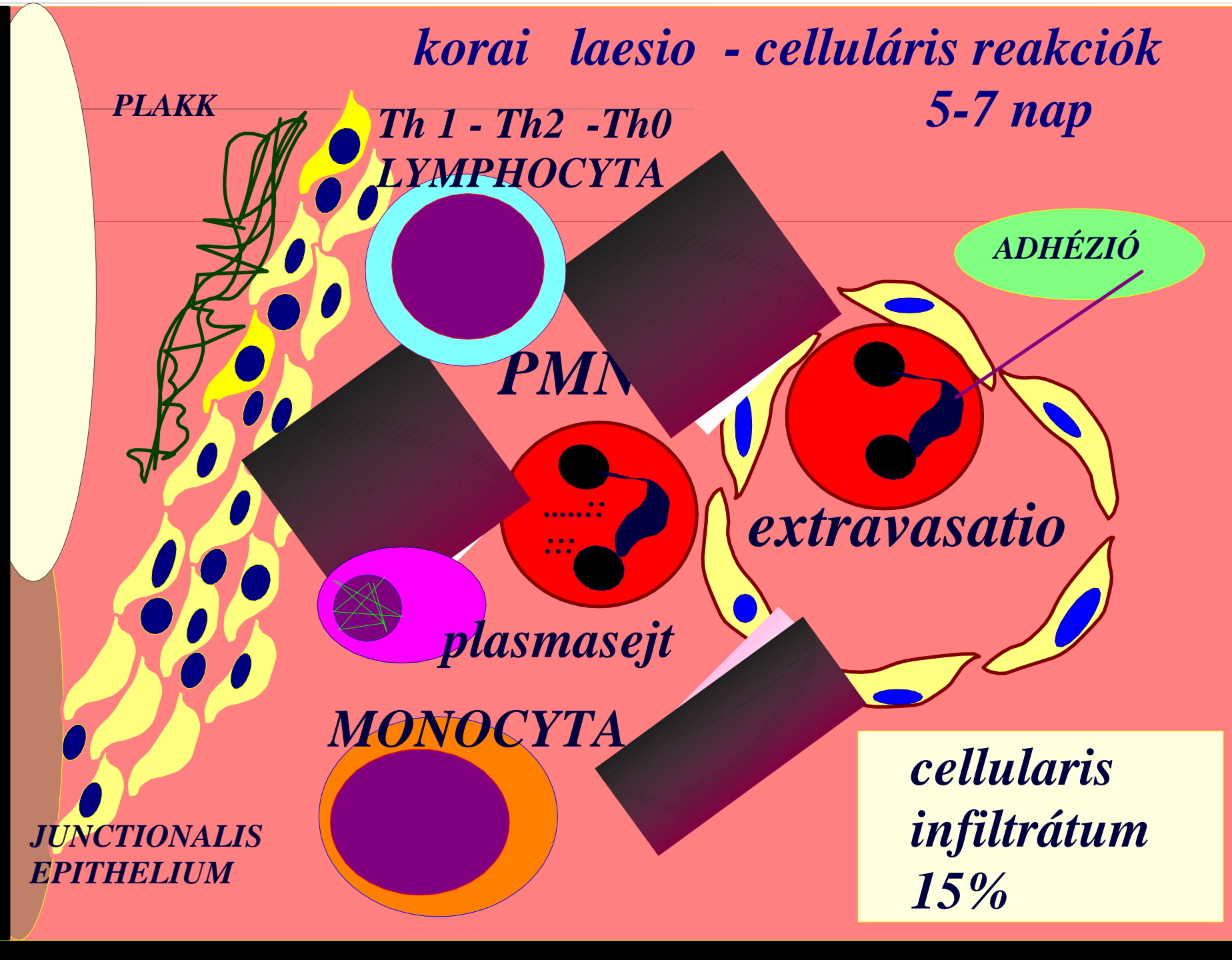
*extravasatio*

*plasmasejt*

*MONOCYTA*

*JUNCTIONALIS  
EPITHELIUM*

*cellularis  
infiltrátum  
15%*





# kifejlett gingivális laesio

cellularis infiltrátum 30-60 %

PMN sejtek

főleg T - B lymphocyták

macrophagok

egyre domináló plasmasejt 10-40%

nagyon erős PMN emigratio

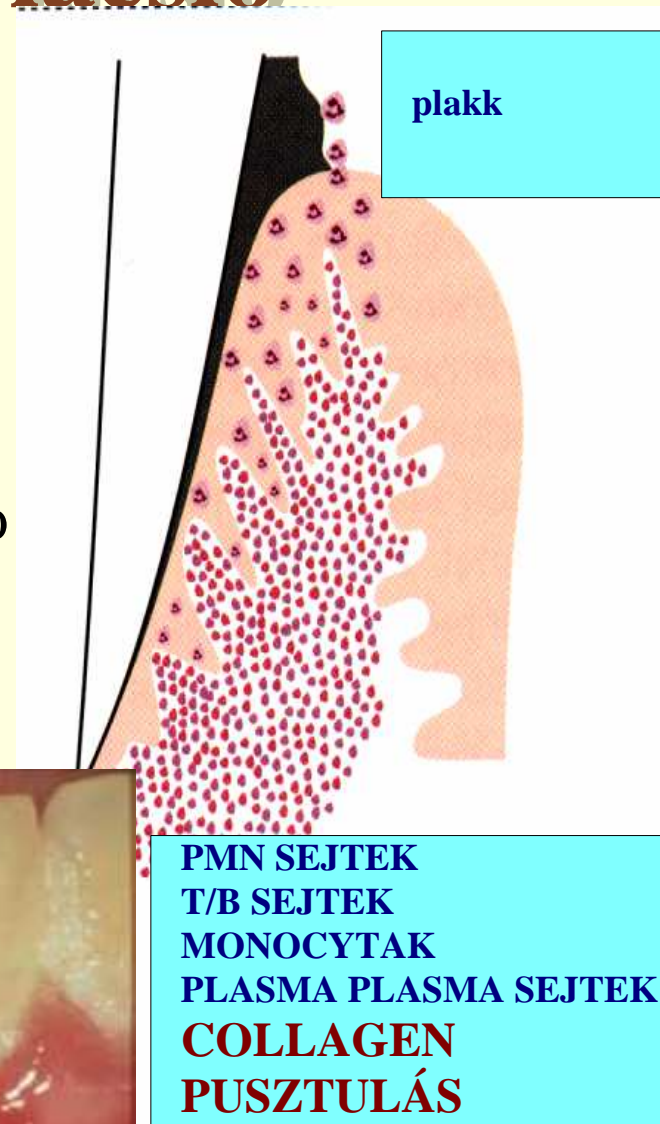
capilláris proliferáció

fokozott collagen puszulás

fibroblast degeneráció

mélyülő gingivális sulcus

accantotikus sulcus hám



PMN SEJTEK  
T/B SEJTEK  
MONOCYTAK  
PLASMA PLASMA SEJTEK  
**COLLAGEN**  
**PUSZTULÁS**

*kifejlett laesio - cellularis reakciók*

*7-21 nap*

*PLAKK*

*Th 1 - Th2 - Th0*

*LYMPHOCYTA*

*ADHEZIO*

*PMN*

*extravasatio*

*plasma sejt*

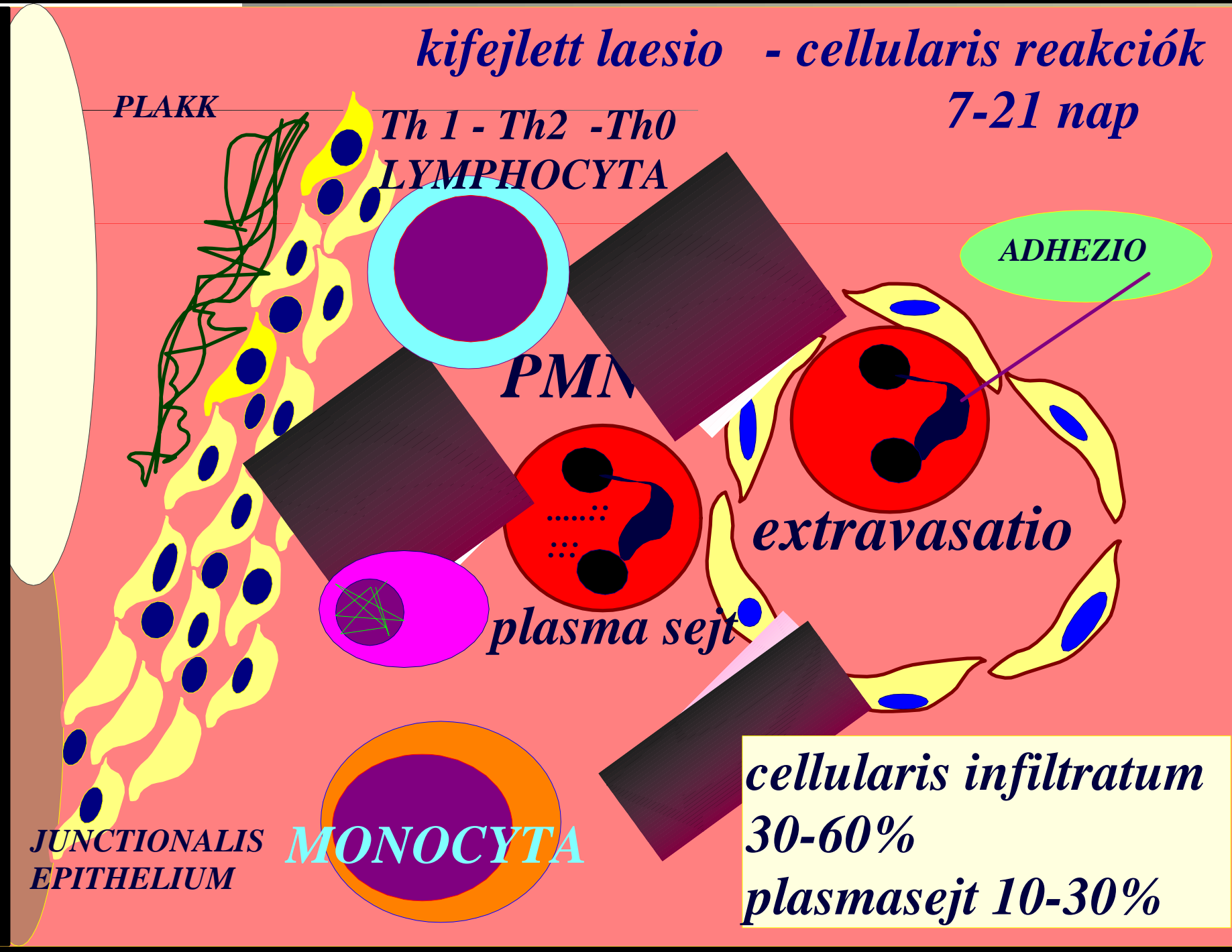
*JUNCTIONALIS  
EPITHELIUM*

*MONOCYTA*

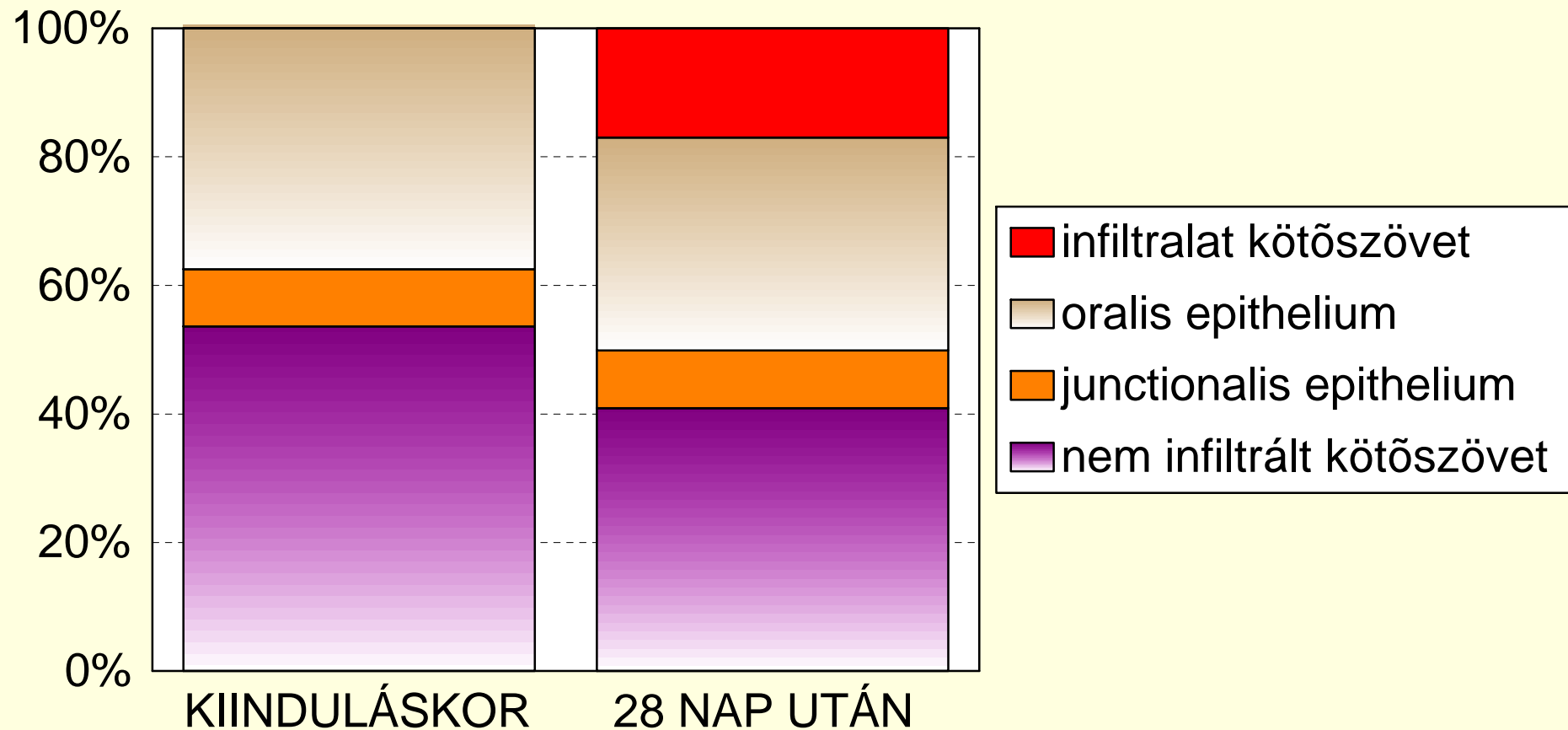
*cellularis infiltratum*

*30-60%*

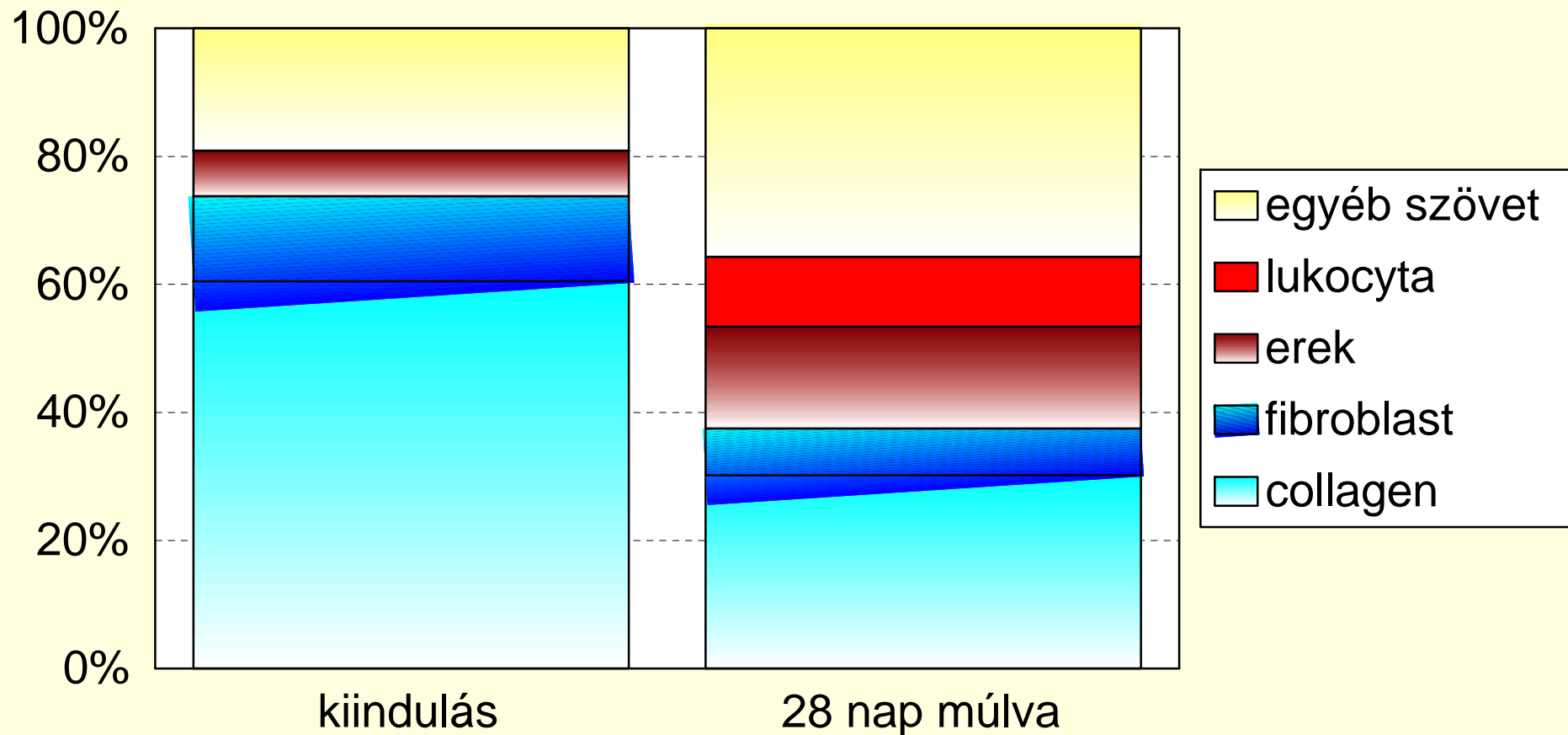
*plasmasejt 10-30%*



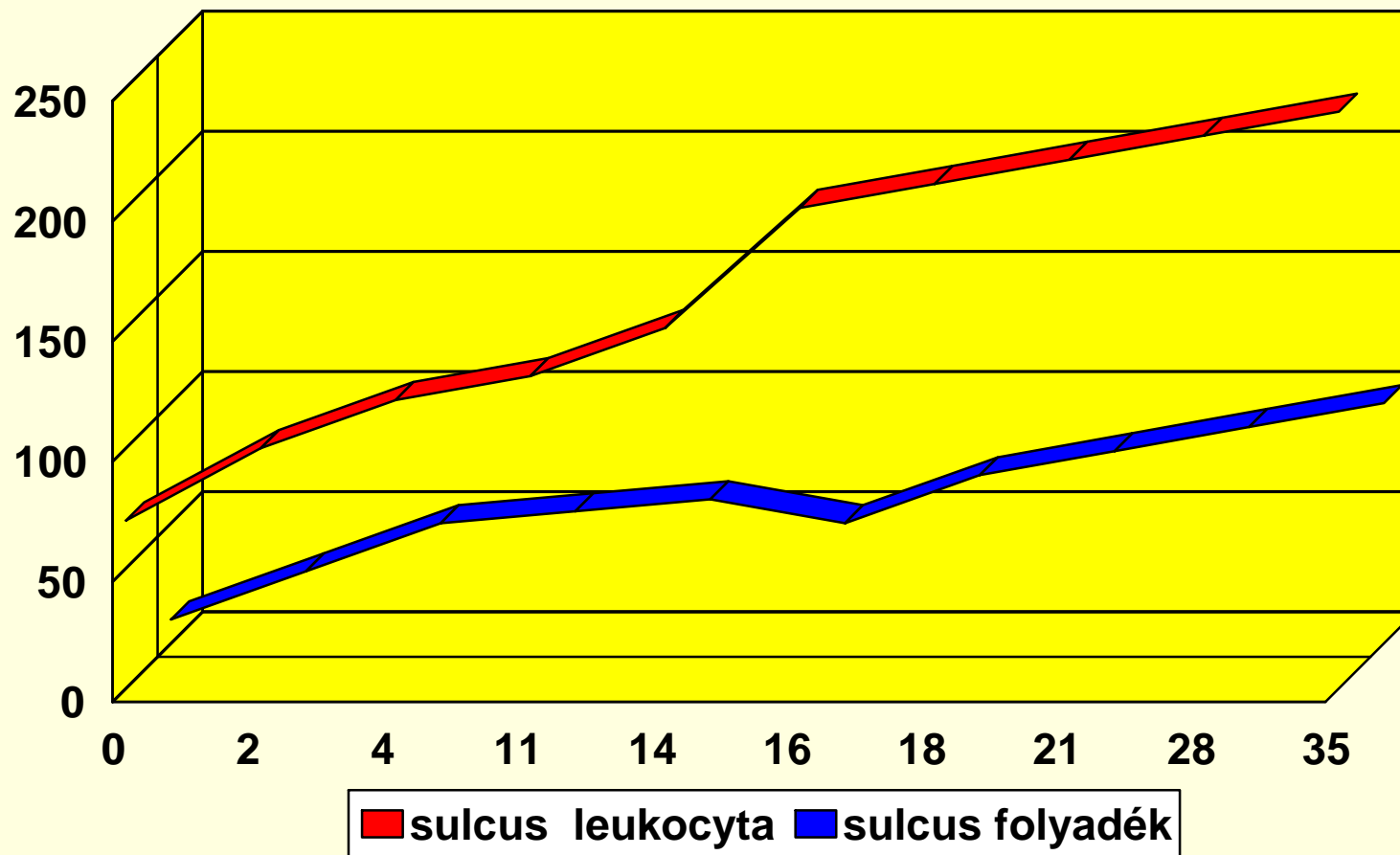
# AZ ÍNY SZÖVETI ÖSSZETÉTELE ALAPHELYZETBEN ÉS A 28 NAPOS KÍSÉRLETES GINGIVITIS VÉGÉN



# AZ ÍNY KÖTŐSZÖVETI ÖSSZETÉTELE ALAPHELYZETBEN ÉS A 28 NAPOS KÍSÉRLETES GINGIVITIS VÉGÉN



# A SULCUS LEUKOCYTA SZÁM ÉS SULCUS FOLYADÉK MENNYISÉGÉNEK VÁLTOZÁSA EXPERIMENTALIS GINGIVITISBEN



# PARODONTITIS

cellularis infiltrátum >60 %

PMN sejtek

főleg T - B lymphocyták

macrophagok

dominálo plasmasejt > 50%

nagyon erős PMN emigratio

capillaris proliferáció

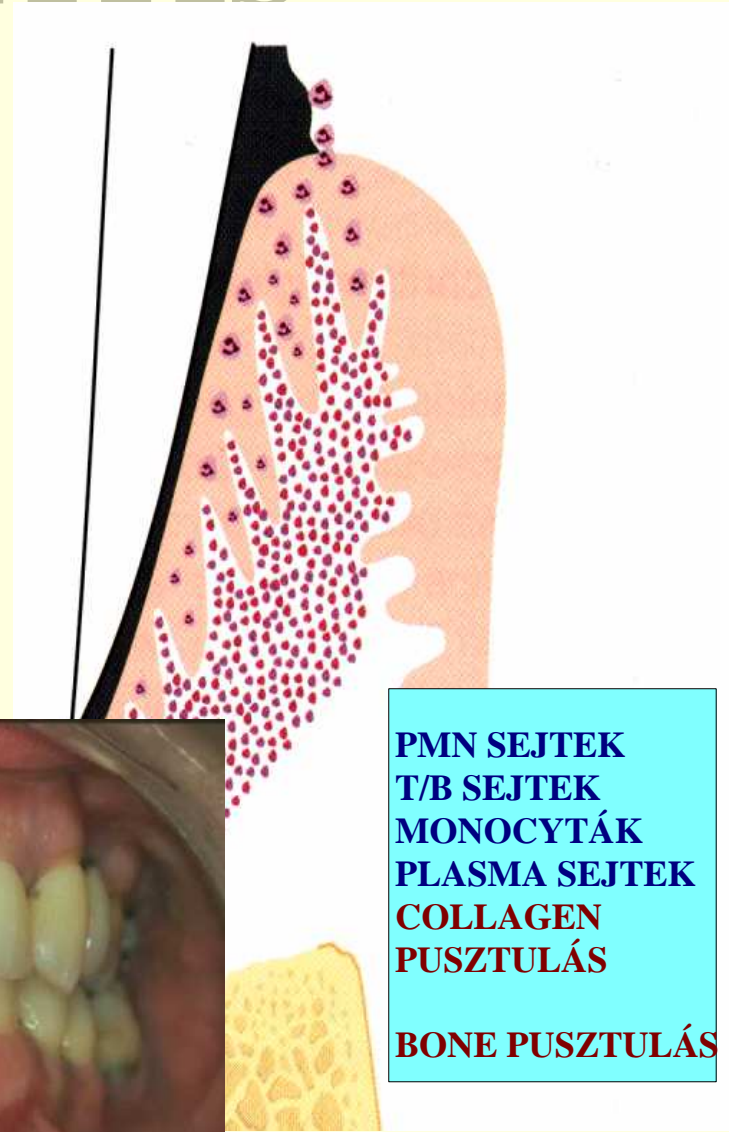
fokozott collagen pusztulás

fibroblast degeneráció

**TASAKKÉPZŐDÉS**

accantotikus sulcus hám

**CSONTPUSZTULÁS**





# PARODONTITIS

cellularis infiltrátum >60 %

PMN sejtek

főleg T - B lymphocyták

macrophagok

dominálo plasmasejt > 50%

nagyon erős PMN emigratio

capillaris proliferáció

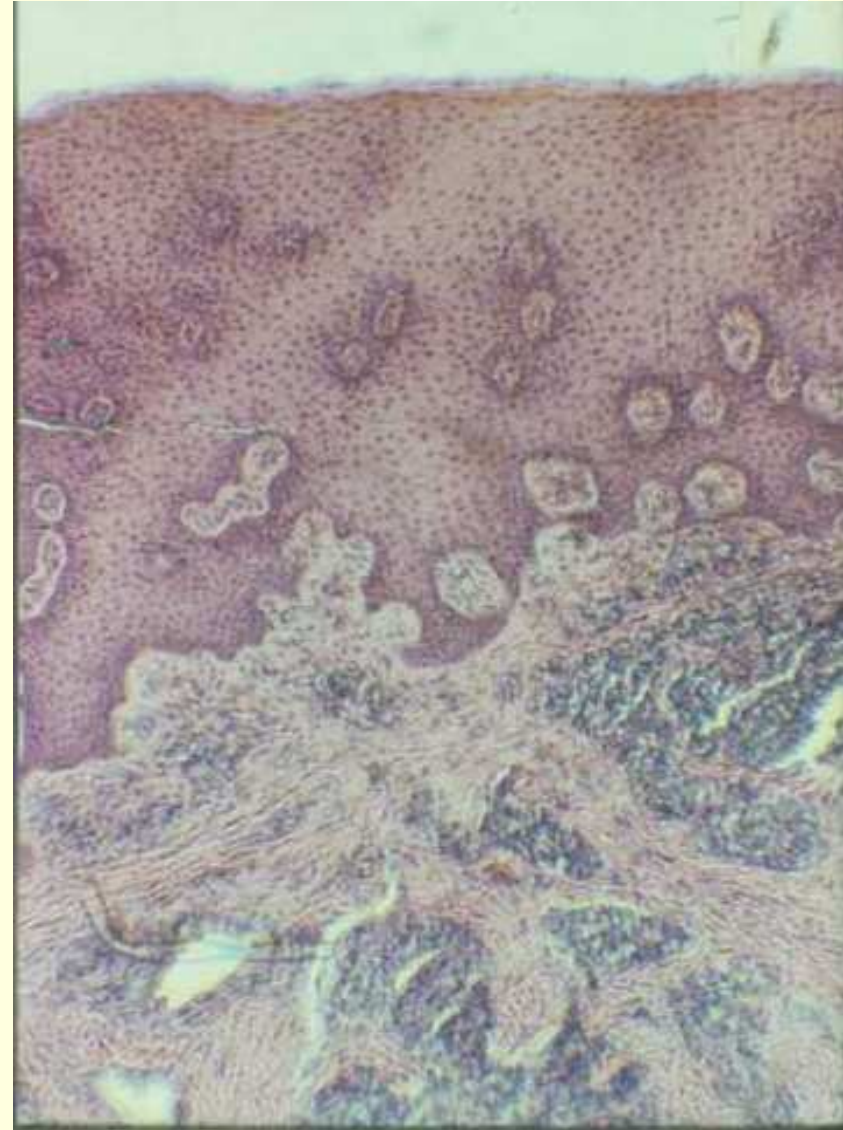
fokozott collagen puszulás

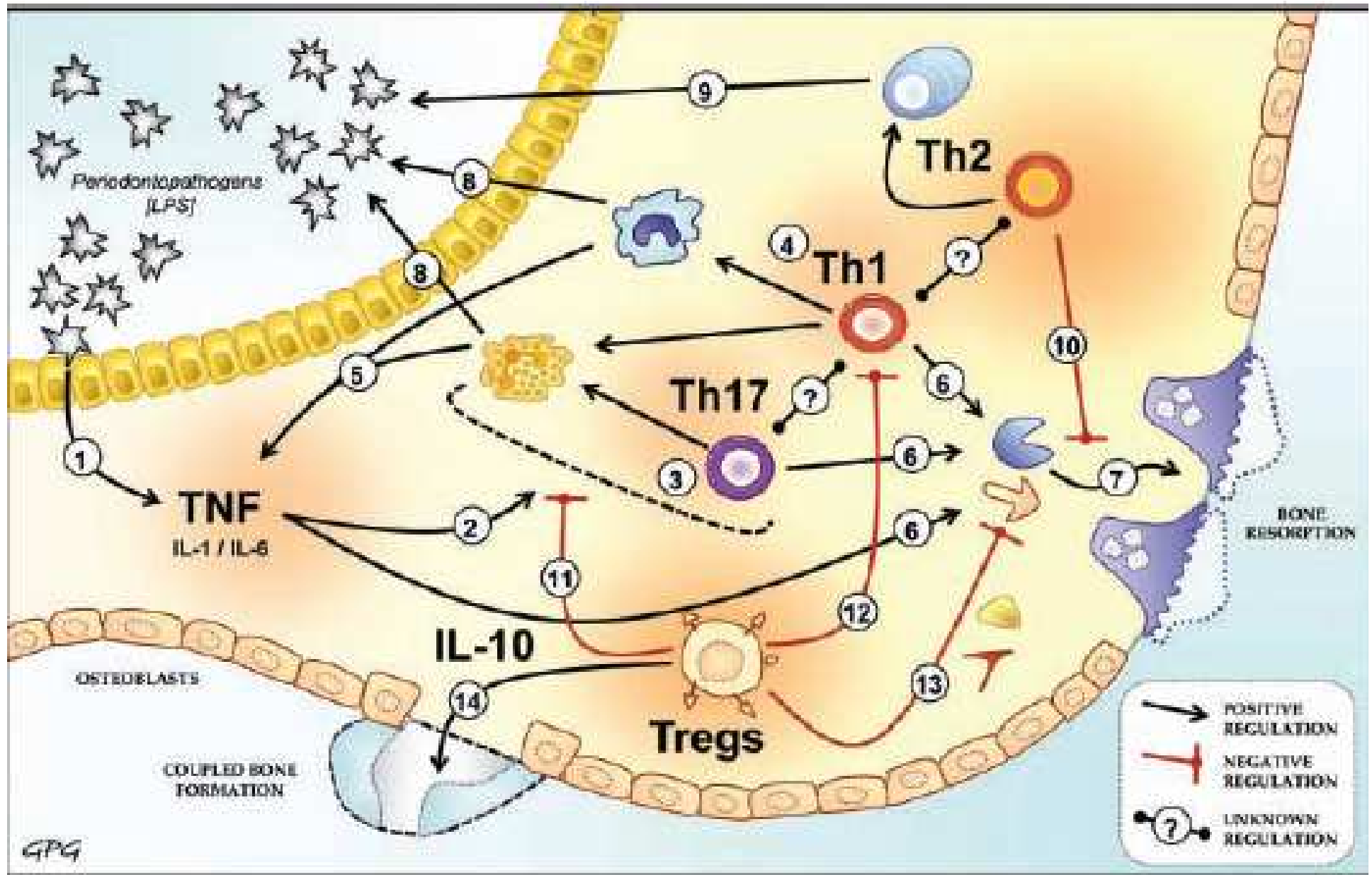
fibroblast degeneráció

**TASAKKÉPZŐDÉS**

accantotikus sulcus hám

**CSONTPUSZTULÁS**





GPG



# *parodontitis - cellularis reakciók*

*PLAKK*

*Th 1 - Th2*

*LYMPHOCYTA*

*ADHEZIO*

*PMN*

*extravasatio*

*plasma sejt*

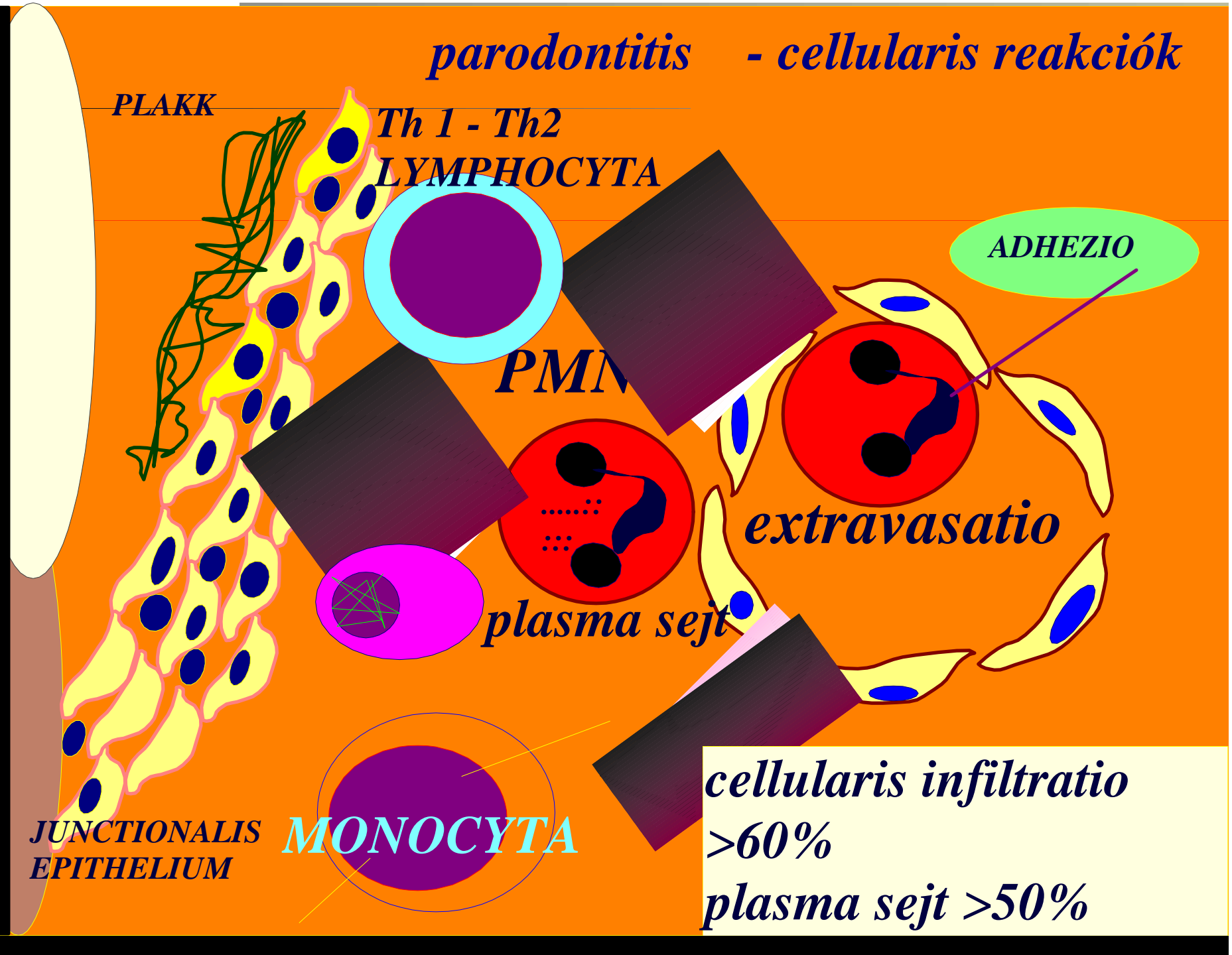
*JUNCTIONALIS  
EPITHELIUM*

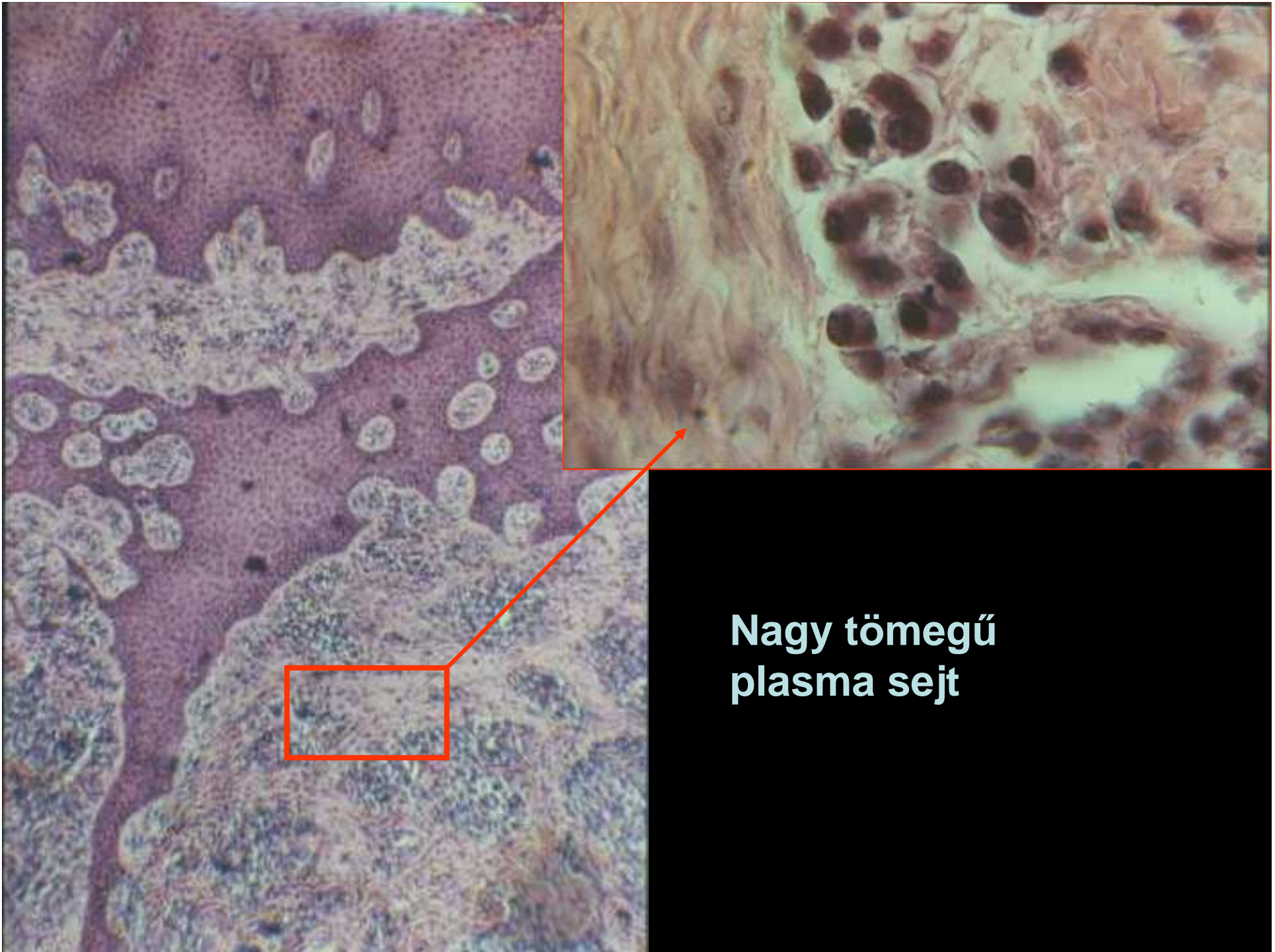
*MONOCYTA*

*cellularis infiltratio*

*>60%*

*plasma sejt >50%*





**Nagy tömegű  
plasma sejt**

# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladásoz fogágy pusztulásban**

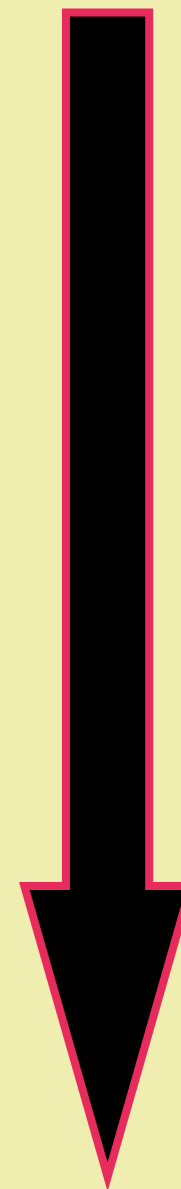
**A patogén baktériumokkal szemben négy jól elkülönülő védelmi vonal védi a szervezetet.**

**a nyál**

**a gingivális sulcus**

**a gingivális szövetek mint lokális tényezők**

**a szisztémás immun rendszer**



# A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladással fogó puszta pusztulásban

## A 0-ik védelmi vonal a nyál

A nyál számos antibakteriális faktort hordoz, amely részben megakadályozza a baktériumok kolonizálódását másrészt pusztítja a baktériumok

**mucin**

**nyál lactoferinje**

**lysozym**

**secretoros IgA**

**A teljes nyál tartalmaz IgG és IgM molekulákat**

# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladásoos fogágy pusztulásban**

## **Az első védelmi vonal - a gingivális sulcus**

**a gingivális sulcusban nagyon kifinomult, több lépcsős védelmi mechanizmusok működnek, hogy távol tartsák a patogén baktériumokat a parodontális szövetektől.**

# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladós fogágy pusztulásban**

**Az első védelmi vonal - a gingivális sulcus**

## **nem alakos elemek**

**A gingivális sulcusban a komplement rendszer aktiválódása jelenti az egyik legkorábbi védekezési reakciót.**

**A sulcusban élő baktériumok a komplement rendszert a klasszikus és alternatív úton is aktivizálhatják.**

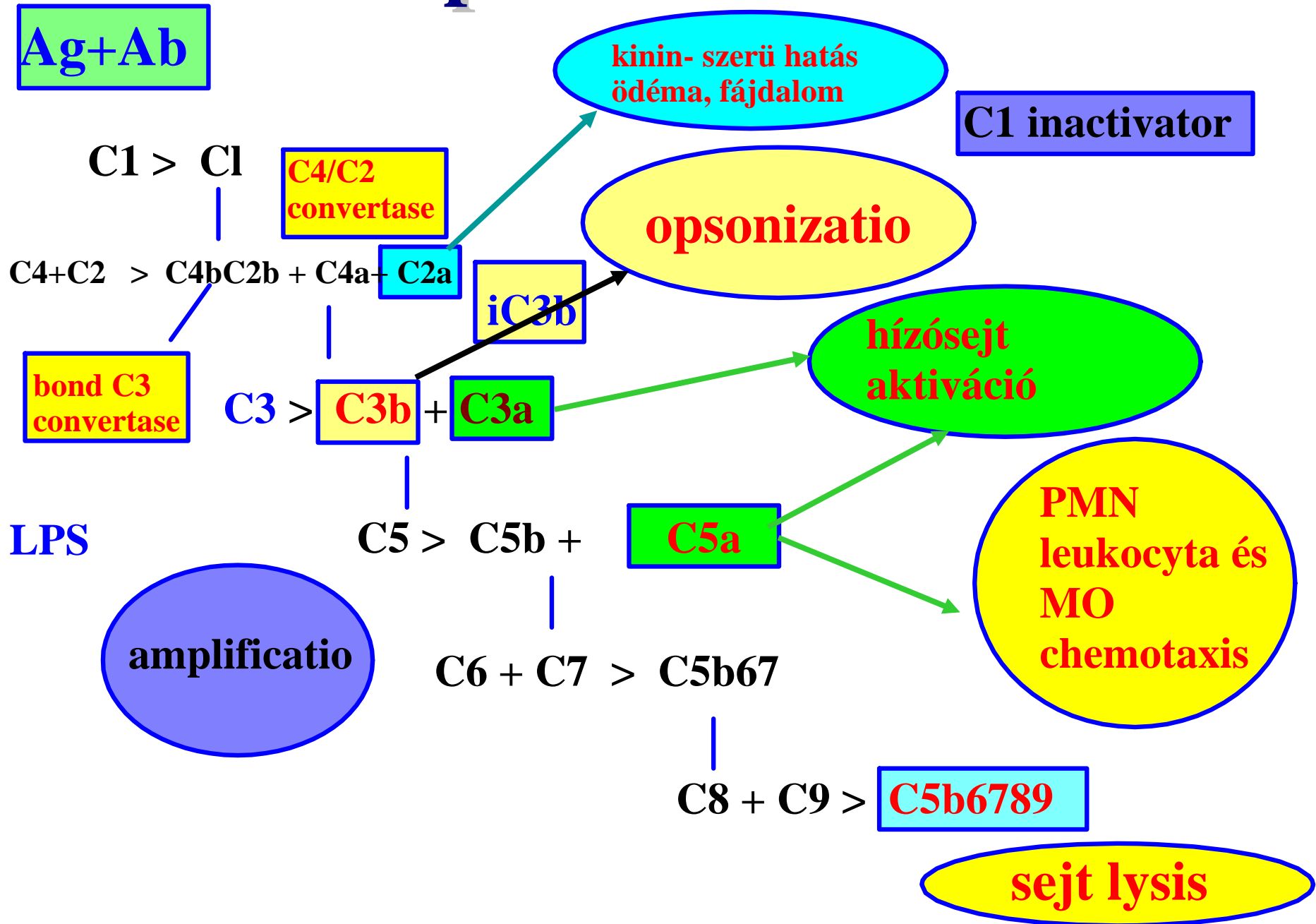
**A C3 komplement opsonizáló hatású**

**A gingivális sulcus jelentős mennyiségben tartalmaz ellenanyagokat is. Elsősorban IgG és IgA molekulákat.**

**A sulcuban élő baktériumok jelentős hányada azonban képes nem specifikus úton is stimulálni a gingiva B lymphocytáit.**



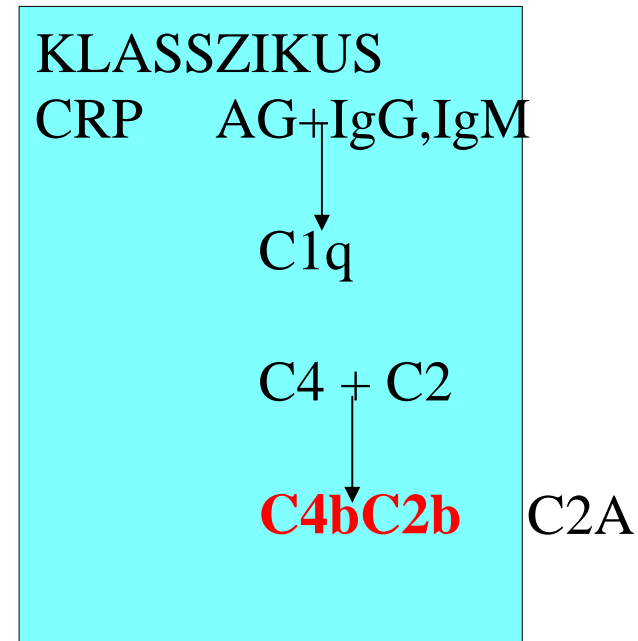
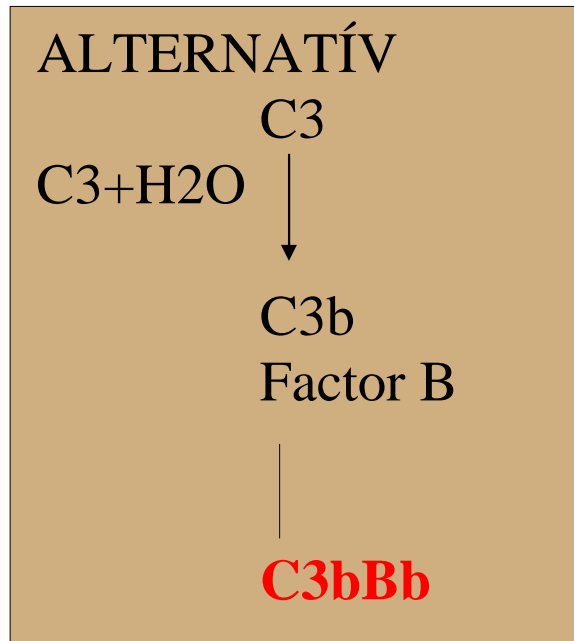
# complement cascade





# Klasszikus és alternatív complement cascade

## C3 convertase képzés



amplificatio

**C3b**

- C3a

anaphylatoxin

reguláció -

reguláció +

C5a

C5b

CR1-3 + C3bi

chemotaxis lysis C6-C9

opsonizáció

# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladással fogó puszta**

**Az első védelmi vonal - a gingivális sulcus**

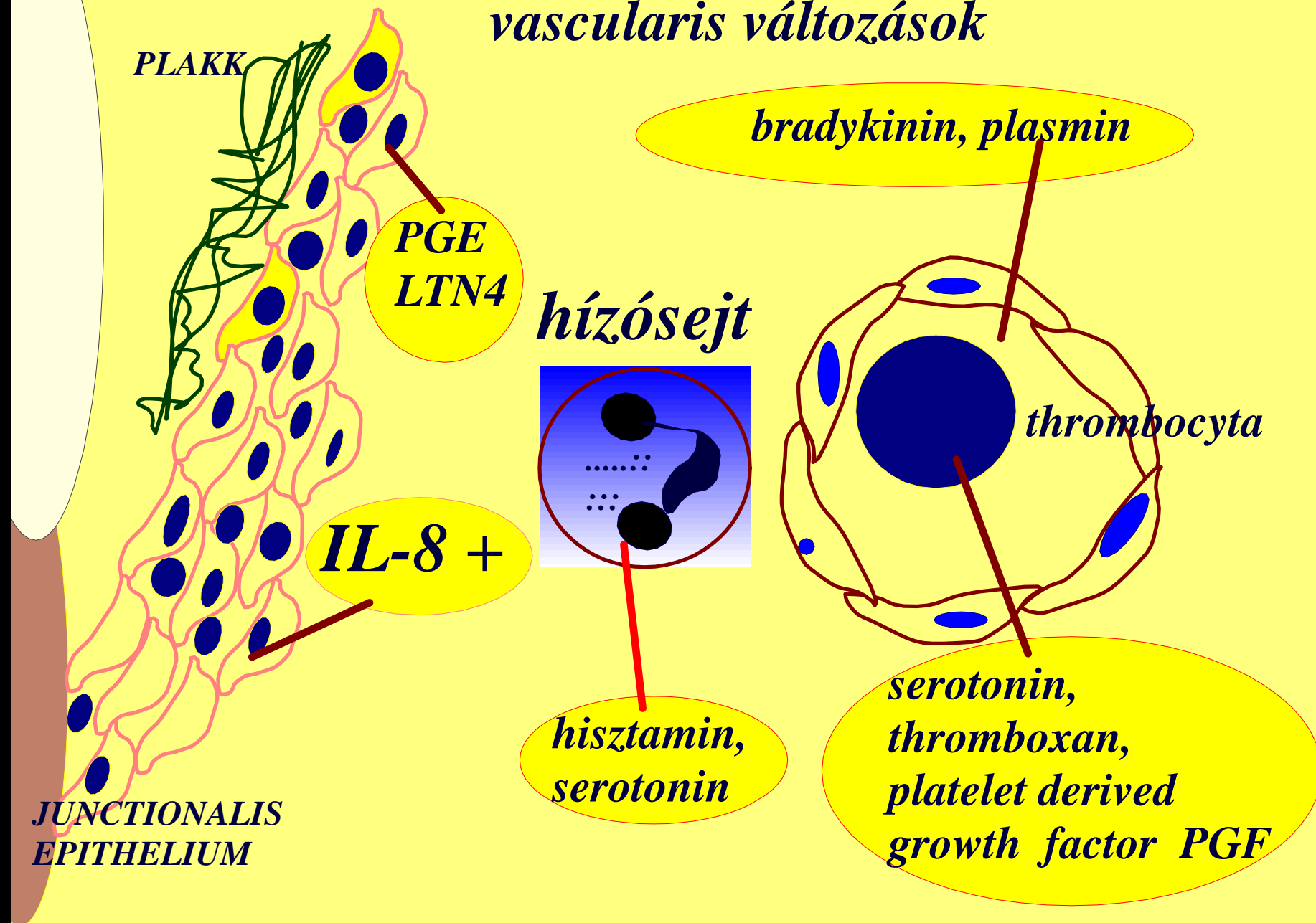
**A sulcus hám szerepe az egészséges parodontium védelmében és a gyulladásban**

**A hámsejtek aktív módon cytokineket és kemokineket (IL-8) választanak ki**

**antibakteriális hatású peptidek (*a*-defensin, *b*-defensin)**

**A Langerhans sejtek membrán receptorai kulcsfontosságú szerepet játszanak a hám természetes védelmében**

# Kezdeti (initialis) laesio vascularis változások





# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladásoos fogágy pusztulásban**

**Az első védelmi vonal - a gingivális sulcus**

**PMN leukocyták sorfala választja el a plakkot a sulcus hámbélésétől**

**A sulcus leukocyták aktívan fagocitálnak és a baktériumok jelentős hányadát elpusztítják**

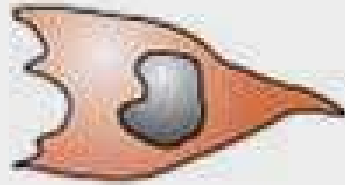
**A PMN leukocytákból származó különböző katabolikus enzimek és cytokinek jelentős része kiürül a sulcus váladékkal és nem okoz szöveti károsodást**

**A sulcusba kilépő monocyták képesek a széteső PMN sejteket is fagocitálni, ezzel eltávolítva a veszélyes melléktermékeket is.**

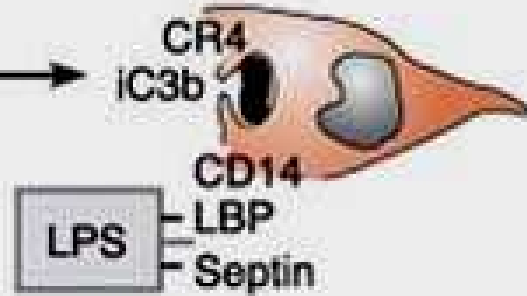
**A sulcus leukocyták funkciózavara súlyos parodontitishoz vezethet**

### A. Chemotaxis

Bacterial pathogen  
C5a



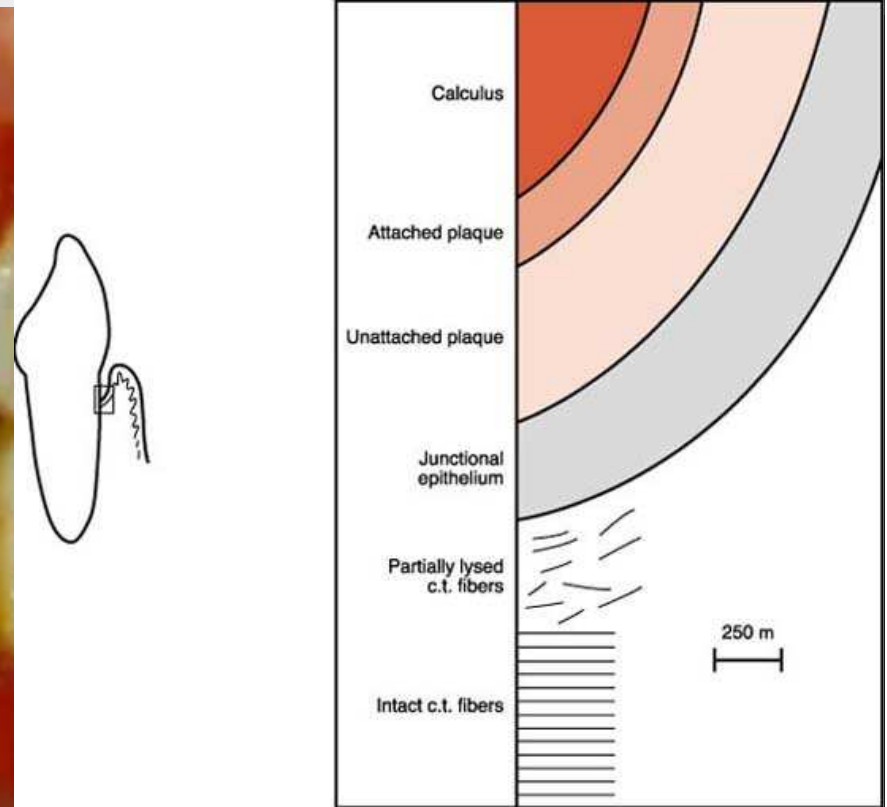
### B. Phagocytosis



### C. Killing

Defensins,  
lysozyme, some  
neutral serine  
proteases

NADPH oxidase,  
myeloperoxidase,  
nitric oxide synthase



# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladással fogó puszta**

## **A 2-ik védelmi vonal a gingivális kötőszövet**

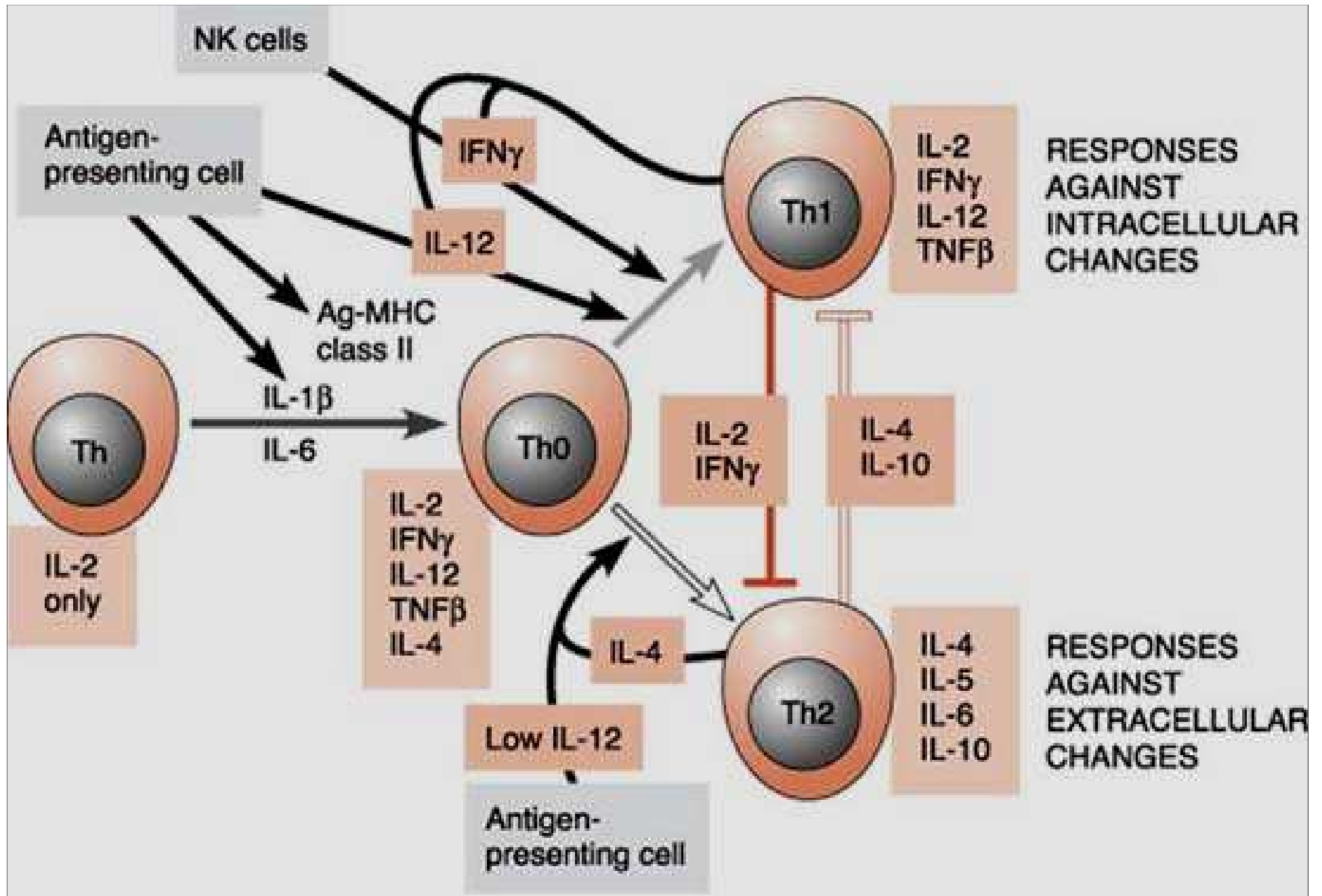
**Amennyiben a subgingivális baktériumtömeg meghaladja azt a küszöb értéket, amelyet a sulcus folyadékban a különböző fentebb vázolt védelmi mechanizmusok közömbösíteni képesek, manifestált ínygyulladás fejlődik ki**

**Az ínyben egyre több lymphocita szaporodik fel**

**Amennyiben a gyulladás hosszabb ideig fennáll, a specifikus adaptív immun védekezés egyre nagyobb szerepet kap a folyamatban**

**Cellularis és humorális immun válasz T-sejt, B-sejt**

**Monocyták és macrophagok**





# **A szervezet szerepe a gyulladásban és a gyulladásoos fogágy pusztulásban**

## **A 3-ik védelmi vonal a szisztémás immun válasz**

**A legtöbb egészséges emberben az orális baktériumok ellen termelődő szérum ellenanyagok (IgM, IgG és IgA) kimutathatók.**

**Fiatal egészséges egyénekben a szisztémás ellenanyag titer lényegesen alacsonyabb, mint egészséges felnőttben**

# A parodontális szövetpusztulásért felelős mechanizmusok

## Direkt bakteriális faktorok

A fogágybetegség oka és a gyulladáshoz vezető folyamatok fenntartója a subgingivális baktérium tömeg. Ezek egy része direkt úton károsíthatja a szöveteket

szolubilis proteolitikus enzimek

kis molekulású anyagcsere termékek

endotoxin (lipopolysaccharida- LPS)

exotoxinok - pl- leukotoxin

# **A parodontális szövetpusztulásért felelős mechanizmusok**

**A szervezeti védekezés szerepe a parodontális szövetpusztulásban**

**A fogágybetegség patomechanizmusában számos egymással szorosan összefüggő gyulladásos és immun reakció vesz részt.**

**természetes immunitás**

**"adaptív reakció" szerzett immunitás**

# **természetes immunitás védekező mechanizmusai**

**A természetes immunitás rendszerének vannak humorális és celluláris elemei.**

**Proteolitikus enzimek**


**proteinazok**

**szöveti collagenaz - matrix metalloproteaz**

**MMP - PMN és monocyták termelik**

**Mind a PMN leukocitákból, mind pedig fibroblast sejtekből származó collagenáz képes az I, II és III-as típusú kollagen tripla-hélixét elroncsolni és ezzel extracelluláris mátrix pusztulást okozni.**

## **A periodontopathogen LPS felismerése a szöveti nyugvó sejtek által**

- **Gyulladásához vezet**
- **Klasszikus pro-inflammatorikus cytokinek elsők a TNF- $\alpha$  expressziója**
- **TNF- $\alpha$  a gyulladásos immunválasz ciklikus erősödését okozza** 
- **leukocyta chemotaxis és phagocytosis aktiváció**

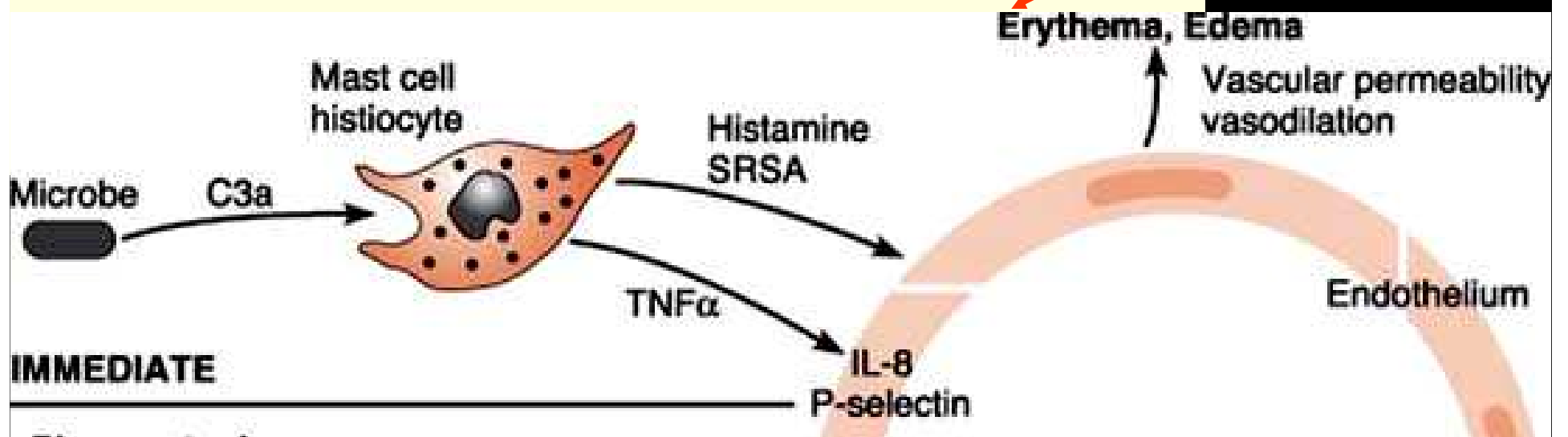
## **A periodontopathogen LPS felismerése a szöveti nyugvó sejtek által**

- **proinflammatorikus cytokinek és chemokinek**
- **A leukocyták szelektív odavándorlása**
- **A szövetekben az összegyűlt leukocyták további proinflammatorikus cytokin és chemokin produkciót eredményeznek**
- **Gyulladásos circulus viciosus indul el**
- **Leukocyta kivándorlás**

# Basophil leukocyták, hízósejtek

granulumai nagy mennyiségben tartalmazznak hisztamint, leukotriéneket, heparint serotint, és egyéb biológiailag aktív anyagot.

Az IgG és főleg IgE típusú ellenanyagok nagy affinitással kötődnek a felszíni Fc receptoraikhoz. Ez a kötődés a sejtek degranulálódását és a biológiailag aktív anyagok felszabadulását okozza.



# **A periodontopathogen LPS felismerése a szöveti nyugvó sejtek által**

- **A később megjelenő T-sejtek ( Th17 és Th1) a sejtes infiltrátumban**
- **Ezek cytokinjei tovább erősítik a természetes immun választ és tovább aktiválják a neutrophil és macrophag sejteket,**
- **A természetes immunitás cytokinjei és a Th17 - Th1 sejtek lymphokinjei fokozzák a szöveti**
- **RANKL**
- **MMPs termelést**
- **Ez fokozza a szövetpusztulást és csontpusztulást**



# **Nem specifikus védekező mechanizmusok**

## **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

**A gyulladás fokozódásával a sulcusba kilépő PMN leukocyták száma arányosan emelkedik.**

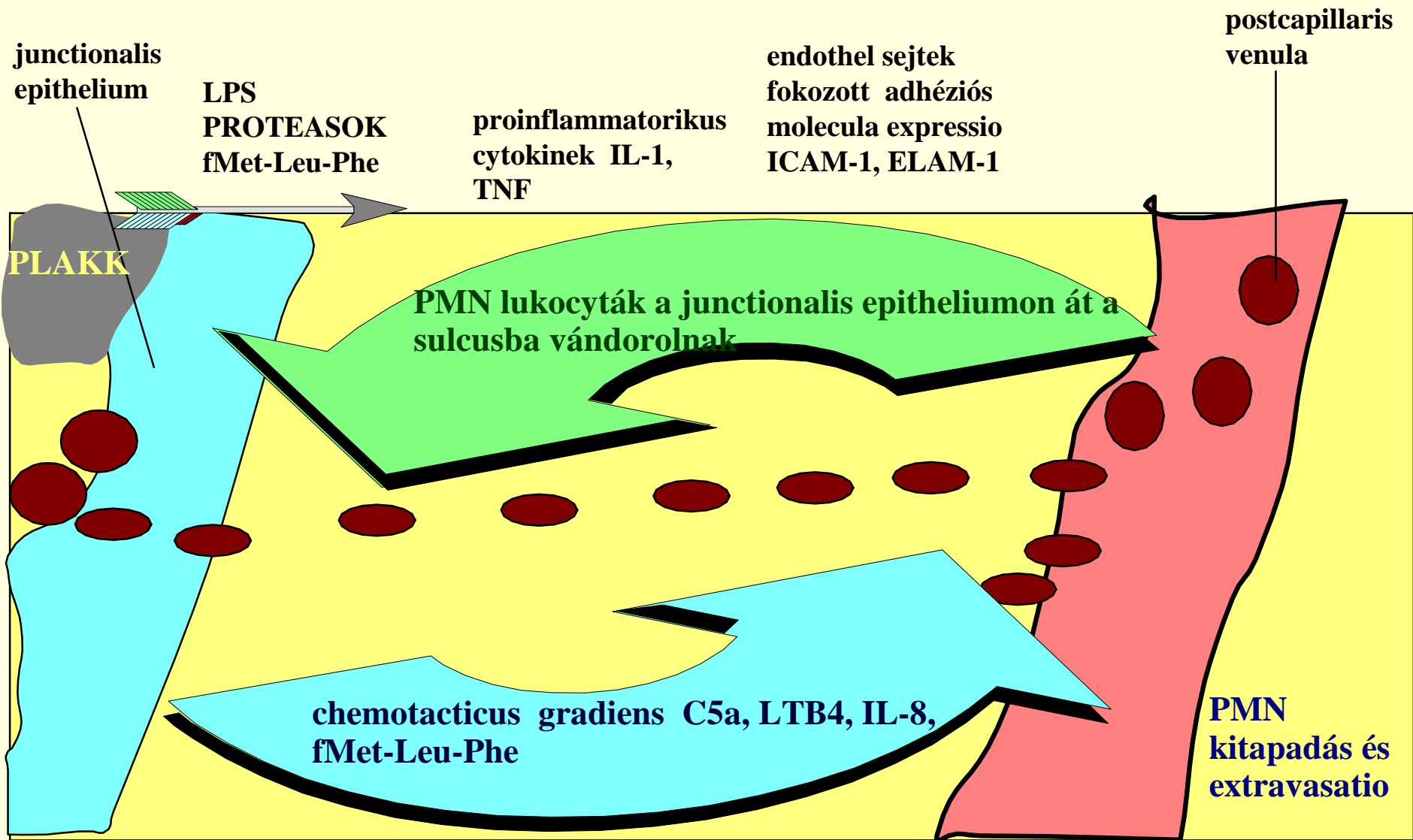
**A PMN leukocyták a capilláris rendszeren keresztül jutnak a gyulladás helyére. A sejtek migrációja három nagyon fontos faktortól függ:**

**A capillárisokat bélelő endothel sejtek**

**Az adhéziós molekulák ( a receptorok és ligandjai)**

**Az effektor sejt.**

# A PMN LEUKOCYTAK CHEMOTAXISANAK MECHANIZMUSA AMELY RÉVÉN A JUNCTIONALIS HÁMON KERESZTÜL A SULCUSBA KILÉPNEK



# **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

**A PMN leukocyták legfőbb funkciója a phagocytosis.  
A phagocytosis előfeltétele, hogy az effector sejt az  
inzultus helyére vándoroljon.**

**Kemtotaktikus ingerek:  
complement C5a,  
leukotrien B4,  
interleukin-8  
bakteriális anyagcseretermékek**

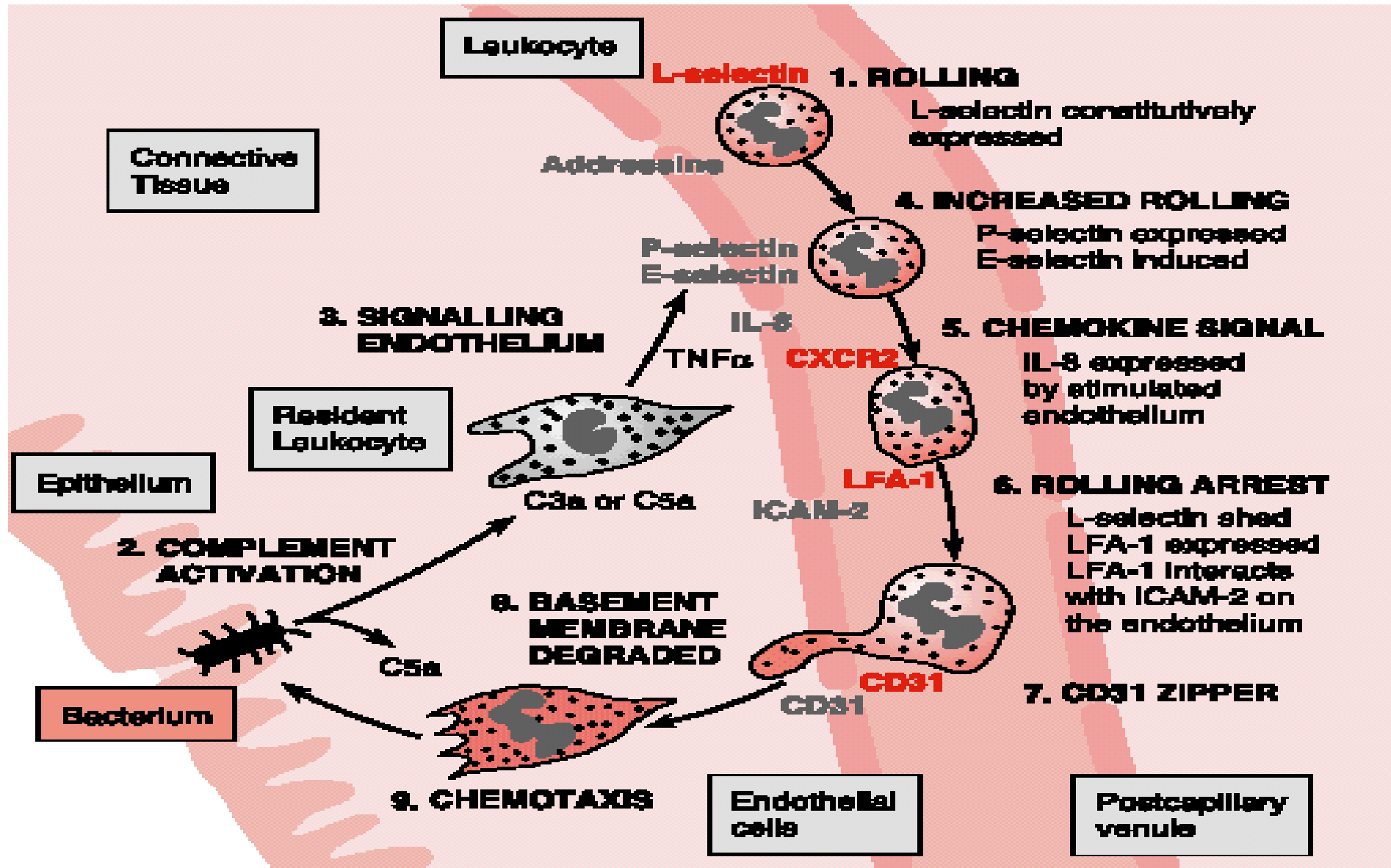
# **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

**Két különböző affinitású kemotaktikus membrán receptor rendszer létezik:**

**A nagy affinitású receptorok felelősek a kemotaktikus mozgásért**

**Az alacsony affinitású receptorok indítják be a phagocytosis előkészítését szolgáló degranulációt és oxidatív folyaamtokat a sejtben**

# A PMN leukocyták védelemben betöltött funkciója hat szakaszra bontható.



# **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

**A PMN leukocyták extravasációját, a gingivális kötőszöveten, valamint a sulcus epitheliumon keresztül történő vándorlást több adhéziós molekula segíti elő.**

**E-selectin**

**Adhesin**

**Endothelial Adhesion Molecules (ELAM)**

**Intercellularis adheziós melekulák (ICAM)**

*A leukocyta random érintkezik az érfallal, forog, majd letapad és végül kilép az érből mielőtt elkezi az útját a gyulladásos inger irányába*

*random  
contactus*

*forogás*

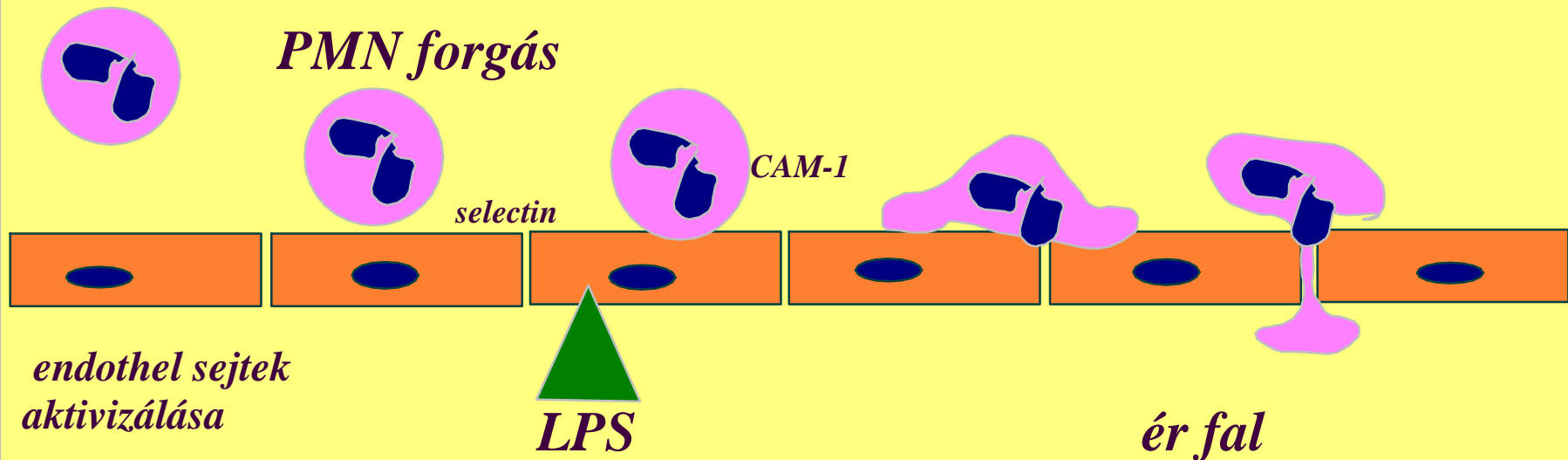
*letapadás*

*extravasation*

*P-selectin*

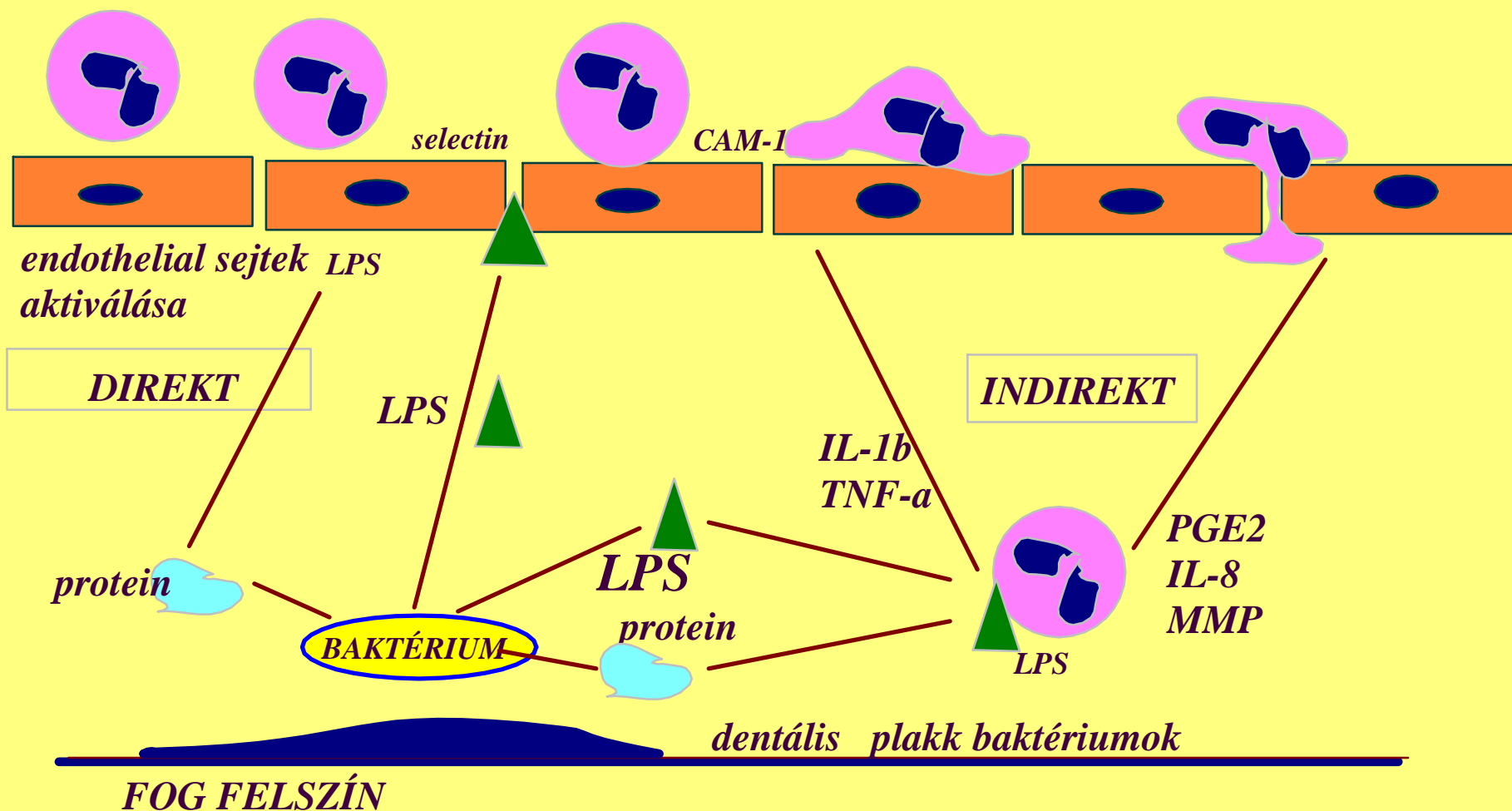
*E-selectin*

*integrin*



*A PMN leukocyták kitapadásáért felelős molekulák, sejtek és folyamatok amelyek megelőzik a PMN sejtek extravasatioját és a maktérium irányában való chemotaxisát*

### *PMN áramló*





# **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

**A phagocytosis aktív energiát igénylő funkció, amely három egymással összefüggő lépésre bontható:**

- 1. az idegen anyag felismerése és megkötése,**
- 2. az idegen anyag bekebelezése**
- 3. az idegen anyag elpusztítása és lebontása.**

# **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

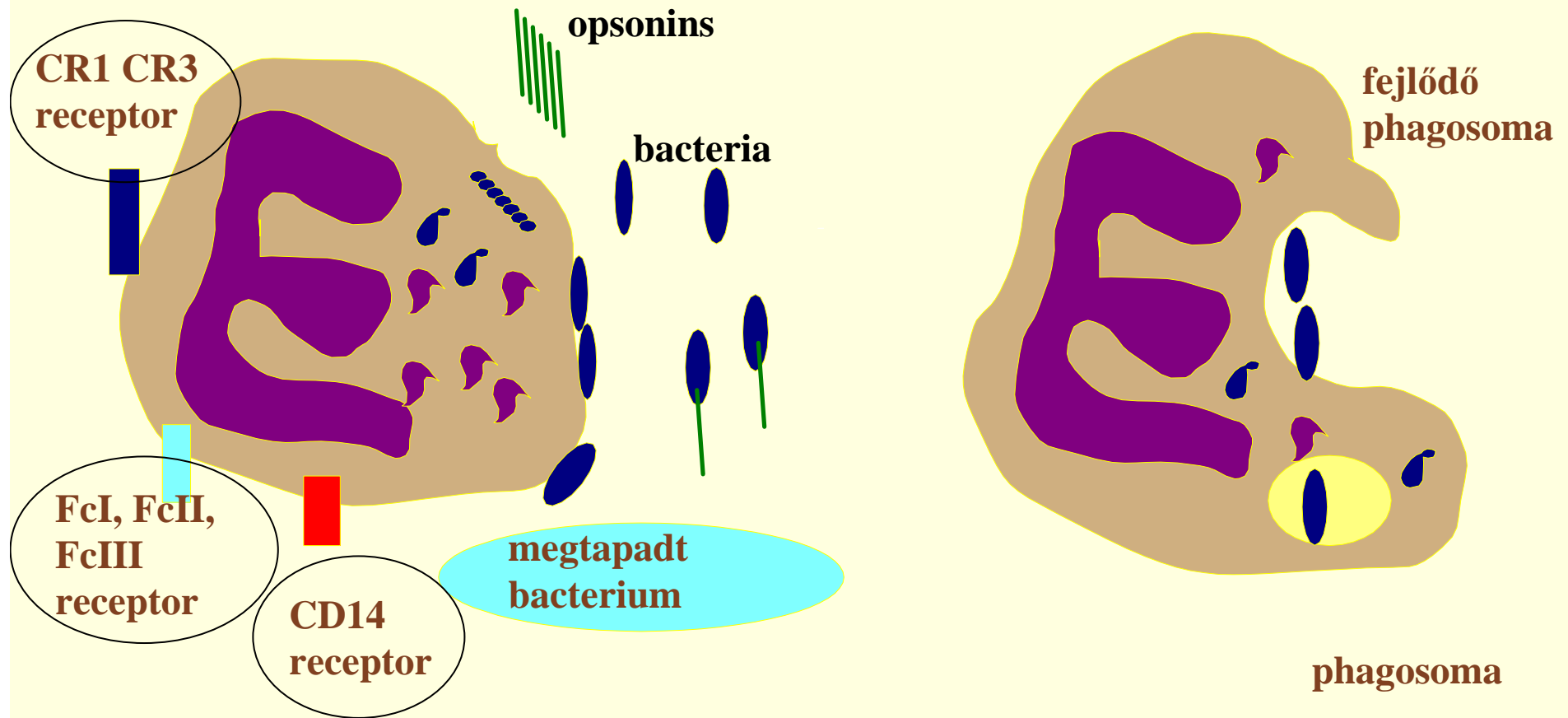
**A phagocytosis aktív energiát igénylő funkció, amely három egymással összefüggő lépésre bontható:**

## **1. az idegen anyag felismerése és megkötése,**

**Az idegen anyag felismerését és megtapadását különböző opsonizáló molekulák segítik elő. (complement, immunglobulin).**

**A PMN leukocyták specifikus felszíni receptorokkal bírnak :  
aktiválódott C3b complement ( CR1 és CR3)  
immun globulinok számára Fc g.**

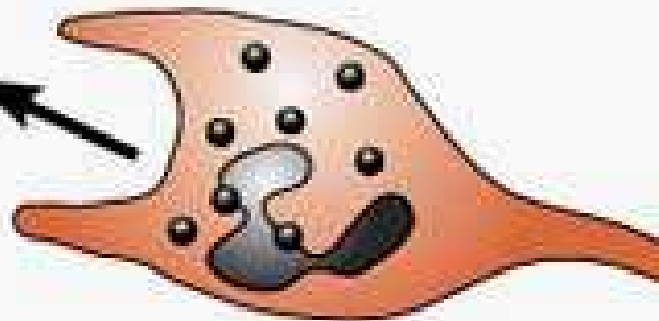
# Polymorphonuclearis leukocyta (PMN) phagocytosis



### A. Chemotaxis

Bacterial pathogen

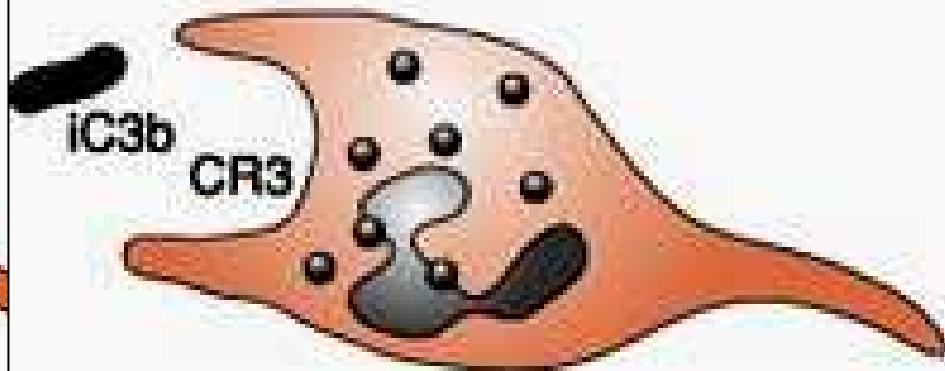
C5a



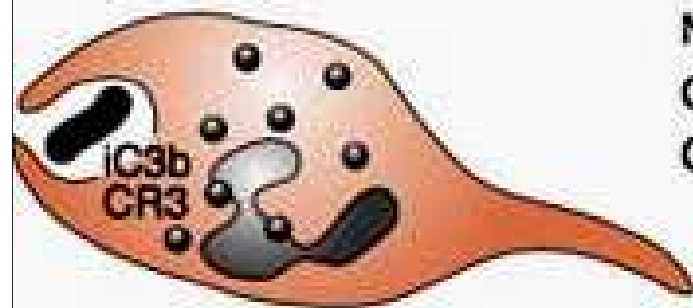
### B. Initiate Phagocytosis

iC3b

CR3



### C. Oxygen Reduction



NADPH oxidase



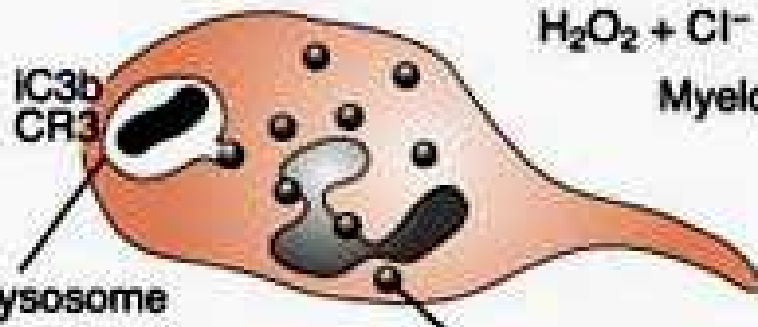
### D. Killing

iC3b  
CR3



Myeloperoxidase

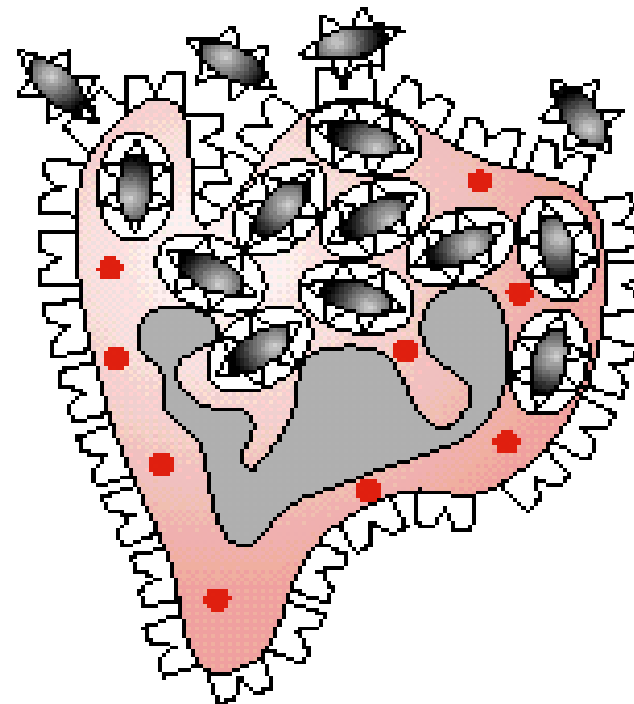
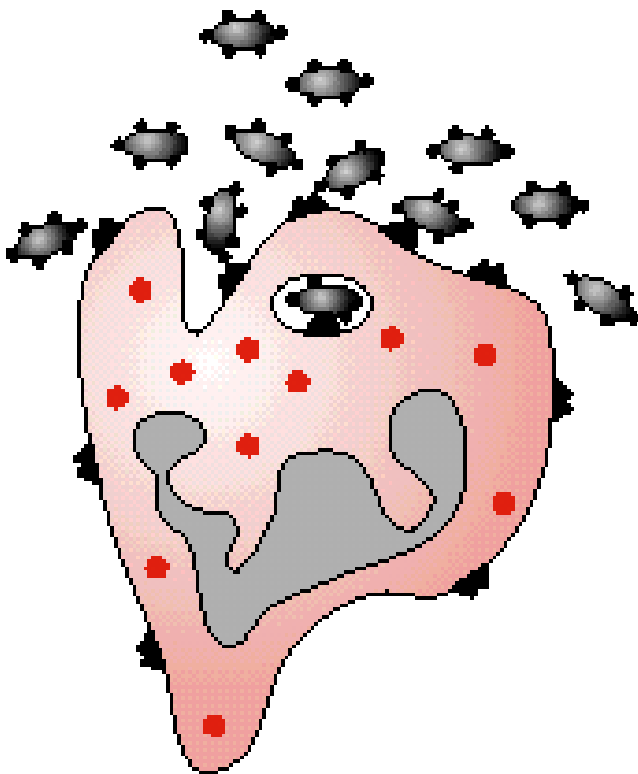
Phagolysosome



**Oponizáció ellenanyag  
és complement nélkül**

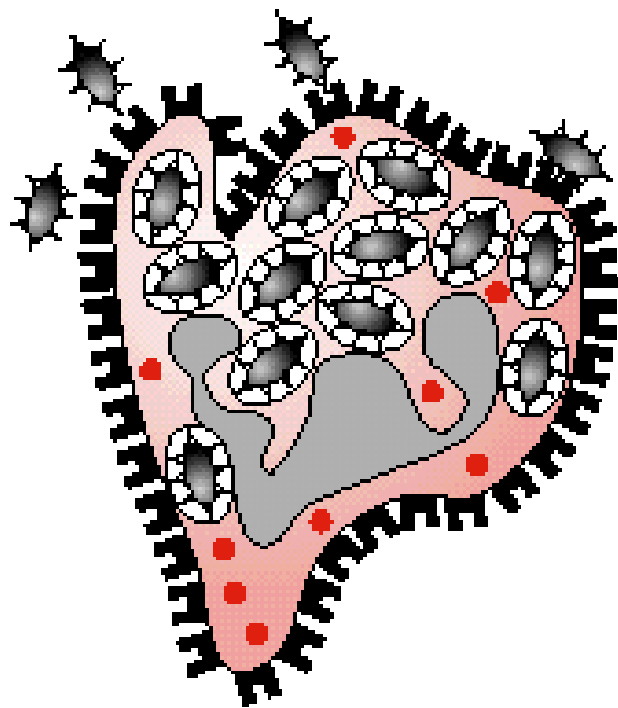
**Oponizáció alternatív  
complement aktiváció  
támogatásával**

Neutrophil iC3b receptor



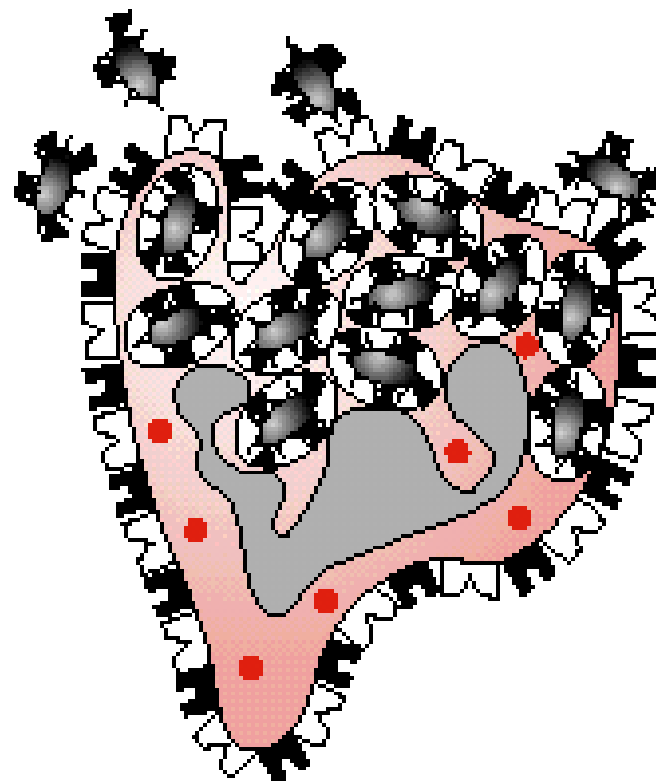
**Opsonizáló ellenanyag**

**Neutrophil Fcγ receptor**



**Complementet fixáló  
ellenanyag által  
támogatott opsonizáció**

**Neutrophil iC3b receptor**



# Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)

## 1. az idegen anyag felismerése és megkötése,

Az Fc receptor köti meg az immunglobulinokat és ezáltal az opsonizált idegen testet is.

Bármilyen Fc receptor zavar súlyos parodontitisre hajlamosít.

A bakteriális antigenek ellen termelődő immunglobulin alosztályok nagymértékben hatással vannak az opsonizáció minőségére.

**IgG1 és IgG3 alosztályok erős opsoninek**

**IgG2 és IgG4 alosztályok gyenge opsoninek**

# Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)

## Fc receptor

Az Fc receptor nagyon kritikus láncszem a humorális immunreakciók és a nem specifikus gyulladáshoz vezető reakciók között. *Neutrophilek felszínén különböző affinitású és funkciójú Fc receptort mutattak ki.*

### FcI magas affinitású receptor

FcII és FcIII alacsony affinitású receptorok eltérő tulajdonságúak

FcII receptor mindegyik Ig alosztályt képes megkötni

FcIII csupán az IgG1 és IgG3 alosztályt köti meg.

FcIII receptor nem képes beindítani az oxidatív aktivitást a sejtben

**FcII receptor képes teljesen hatásos phagocytosit aktivizálni.**



# Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)

## Fc receptor

**Localizált juvenilis parodontitisben a sulcus leukocyták FcII és FcIII receptorainak expressioja jelentősen csökkent annak ellenére, hogy a keringő PMN sejtek normál értékeket mutattak.**

# Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)

## CD14 receptor

**A PMN leukocyta azonban képes ellenanyag vagy complement hiányában is baktériumokat opsonizálni. A sejt CD14 receptora képes megkötni a bakteriális LPS -val egyesült lipopolisaccharida kötő proteint.**

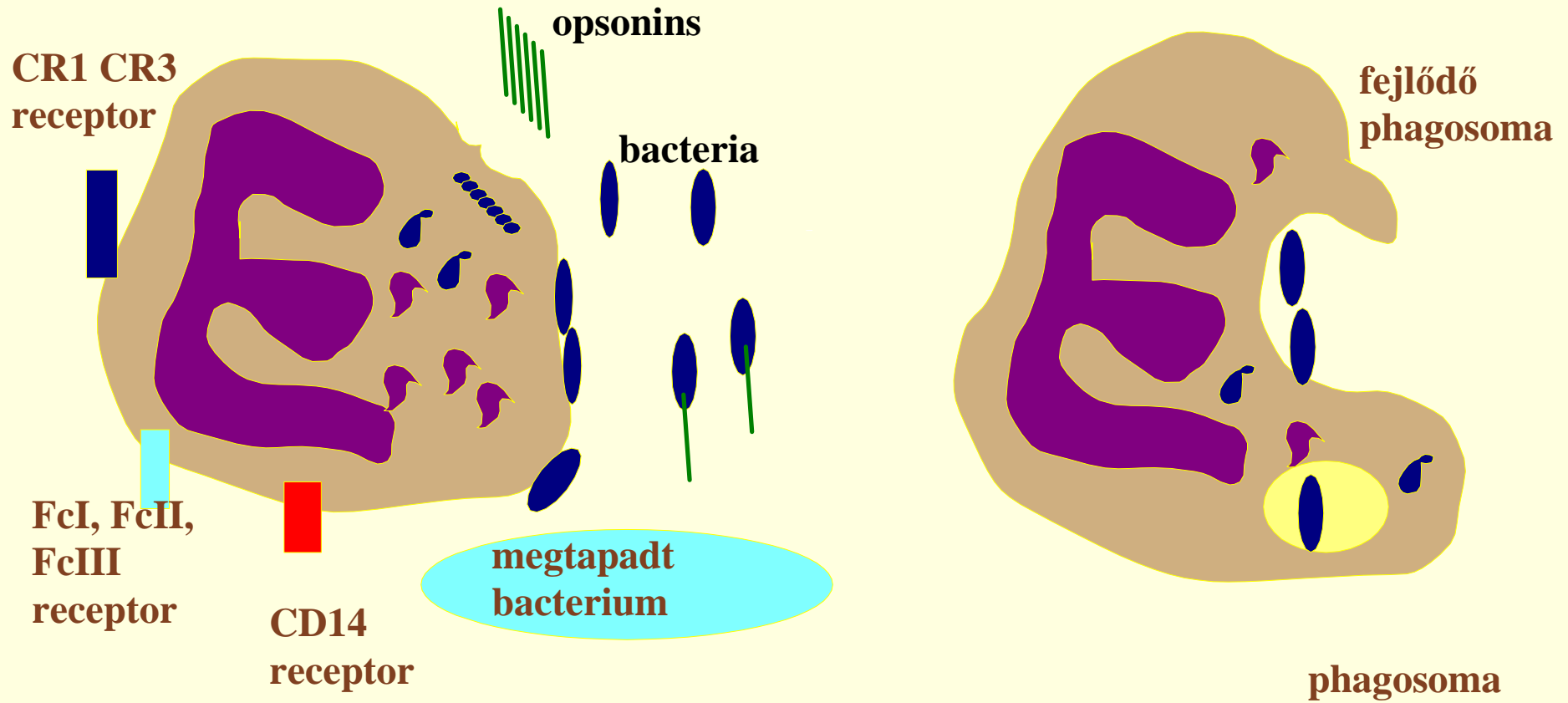
**Így a sulcusban a PMN leukocyták akkor is képesek phagocytózisra, ha a complement és ellenanyag a bakteriális virulencia faktorok révén elpusztul.**

# Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)

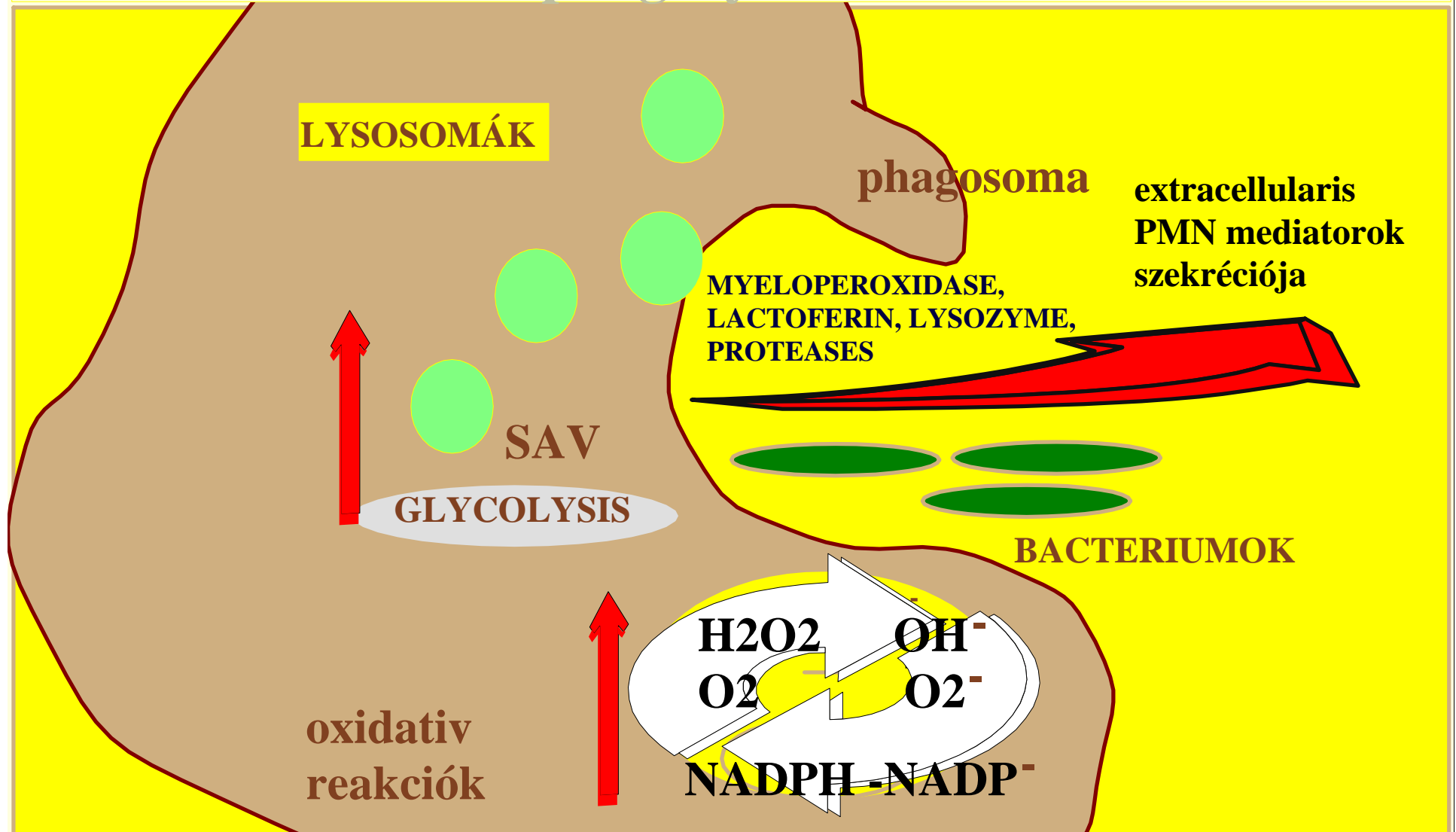
A phagocytosis aktív energiát igénylő funkció, amely három egymással összefüggő lépésre bontható:

1. az idegen anyag felismerése és megkötése,
2. az idegen anyag bekebelezése
3. az idegen anyag elpusztítása és lebontása.

# Polymorphonuclearis leukocyta (PMN) phagocytosis



# Polymorphonuclearis leukocyta (PMN) phagocytosis



# **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

**A phagocytosis aktív energiát igénylő funkció, amely három egymással összefüggő lépésre bontható:**

- 1. az idegen anyag felismerése és megkötése,**
- 2. az idegen anyag bekebelezése**
- 3. az idegen anyag elpusztítása és lebontása.**

# Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)

A PMN sejtek cytoplasmájában nagy számban különböző típusú, membránnal határolt granulumokat fedezhetünk fel.

Három típust különíthetünk el:

primer, vagy azurofil,  
secunder vagy specifikus  
tercier granulumok.

A **primer granulumok** Jelentős mennyiségben tartalmazznak myeloperoxidáz, lysozyme és proteináz enzimeket.

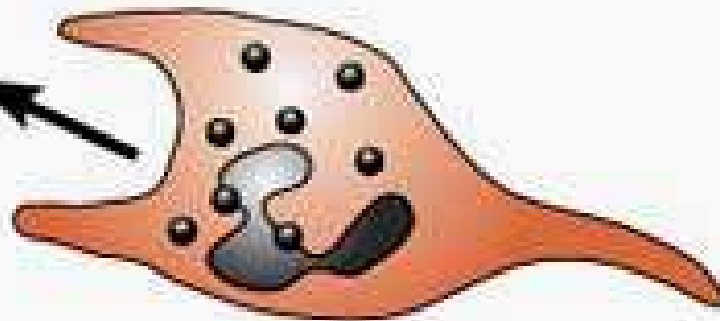
A **secunder granulumok** az előbbi molekulák mellett lactoferint, B12 kötő proteint, fibronectin receptort, laminin receptort stb. tartalmazznak.

A **secunder granulumok tartalma extracellularisan ürül, míg a primer granulumok elsősorban az intracellularis emésztést szolgálják.**

### A. Chemotaxis

Bacterial pathogen

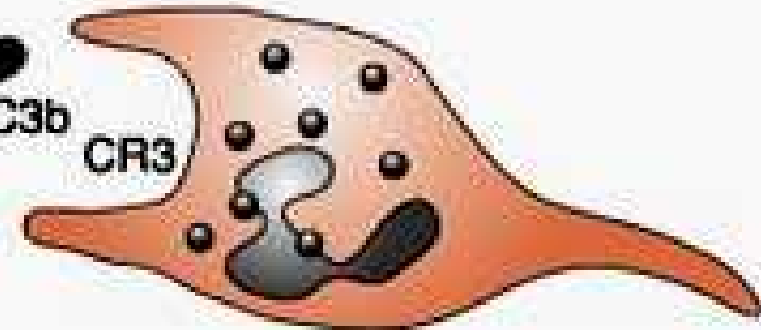
C5a



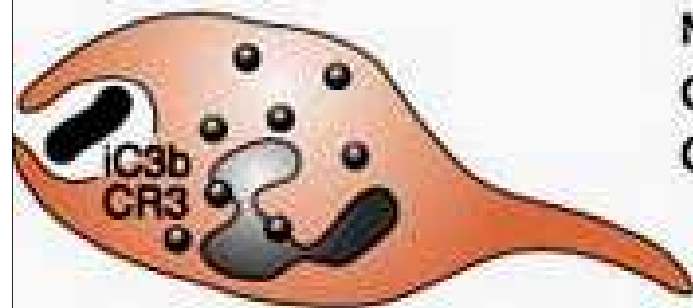
### B. Initiate Phagocytosis

iC3b

CR3



### C. Oxygen Reduction



NADPH oxidase



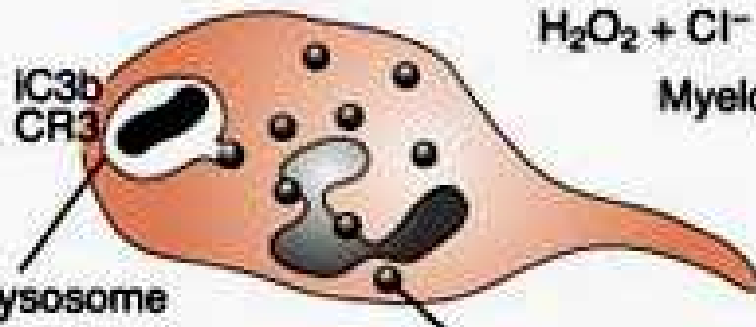
### D. Killing

iC3b  
CR3



Myeloperoxidase

Phagolysosome





# **Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)**

**A PMN leukocyta aktivitás azonban súlyos szöveti károsodással is járhat, Ilyen figyelhető meg abscessus képződés során.**

**Úgy tűnik, hogy a kiváltó kemotaktikus inger milyensége is hatással van a PMN válasz protektív vagy destruktív jellegére.**

**A PMN leukocyták legfontosabb kemotaktikus molekulái a C5a, LTB4 és az IL-8.**

**Az IL-8 azonban kisebb mértékben aktivizálja a phagocytosist, ezzel szemben jelentős mértékben fokozza a sejtek MMP termelését**

# Polymorphonuclearis leukocyták (PMN)

A sulcusban PMN leukocyták képezik az első védelmi vonalat a komplement és ellenanyag rendszerrel együtt.

Ezt nevezzük *neutrofil/komplement/ellenanyag tengelynek*.

Súlyos destruktív parodontitisre hajlamosít a PMN leukocyták adhéziós zavara.

*Leukocyta Adhéziós Deficiencia*

*Papillon-LeFevre szindróma,*

*Chediak-Higashi szindróma,*

*ciklikus neutropénia,*

*leukémia*

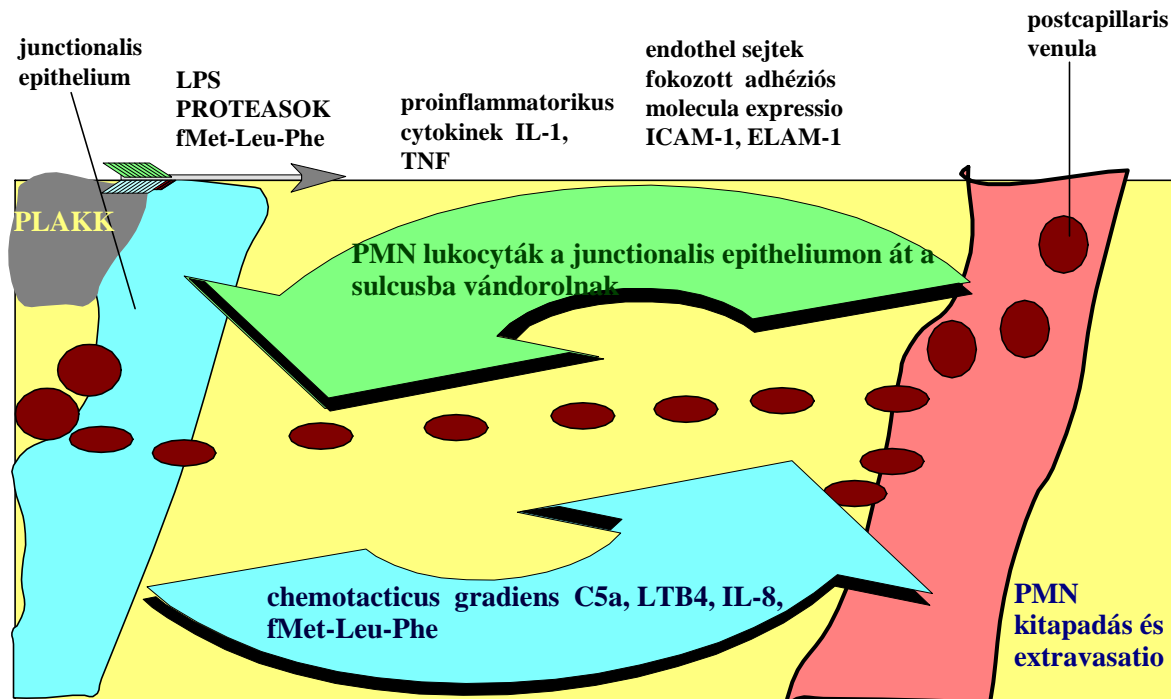
*lokalizált juvenilis parodontitis*





## *leukocyta adhéziós deficiencia, (LAD*

### A PMN LEUKOCYTAK CHEMOTAXISANAK MECHANIZMUSA AMELY RÉVÉN A JUNCTIONALIS HÁMON KERESZTÜL A SULCUSBA KILÉPNEK



Selectin

CD-15

Integrin

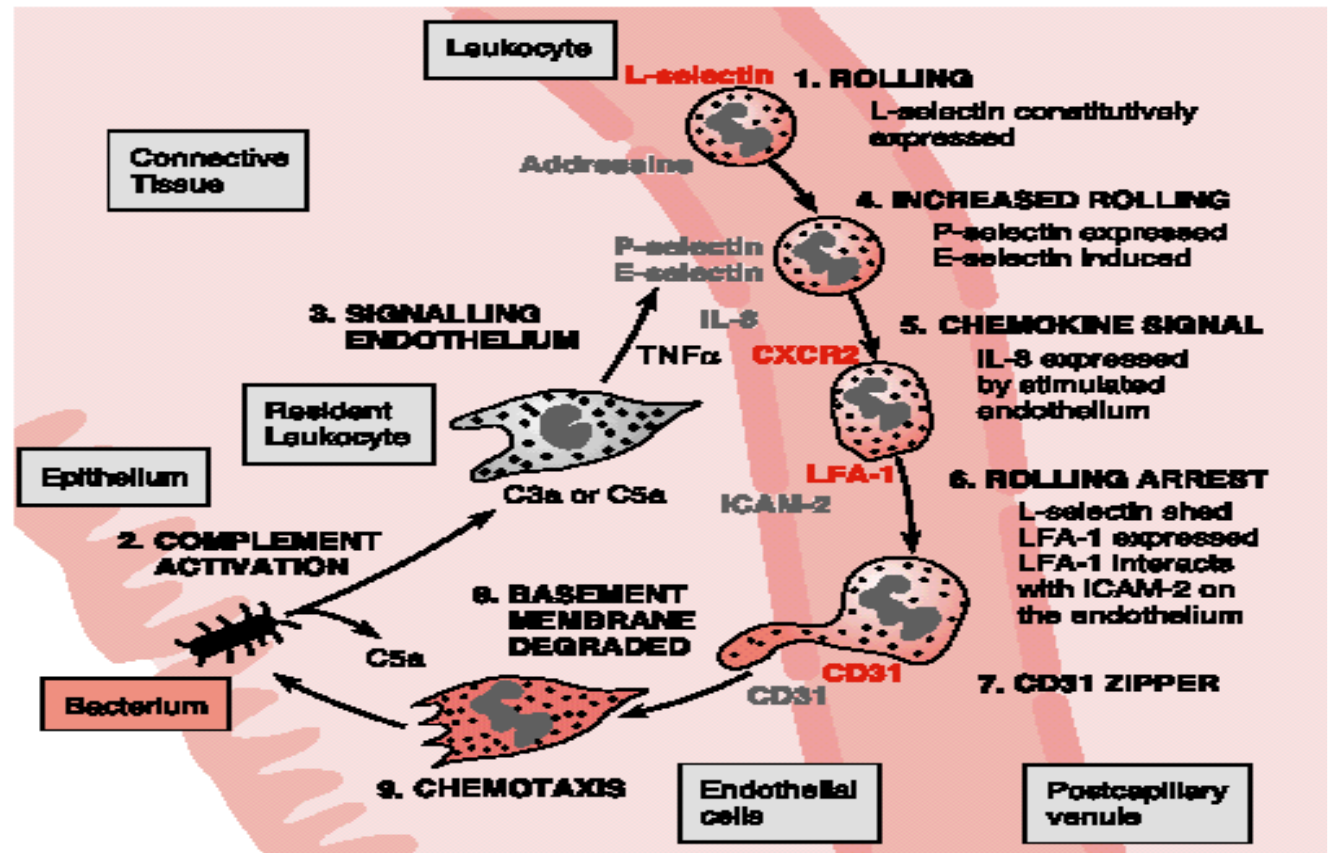
CD-11 a,b,c

CD-18



## *leukocya adhéziós deficiencia, (LAD*

Mivel a felszíni integrin molekulák felelősek az opsonizált antigen megkötéséért is, ezért ilyenkor nem csupán a diapedezis, de a neutrophil sejtek phagocytáló képessége is zavart szenved.



# PAPILLION-LEFEVRE SZINDROMA

A rendellenességért legalább részben a 11-es chromosoma  
(11q14-q21) cathepsin C gén mutációja felelős

.HART TC, HART PS, BOWDEN DW és mts. Mutation of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome *J Med Genet* 1999; 36:881-888

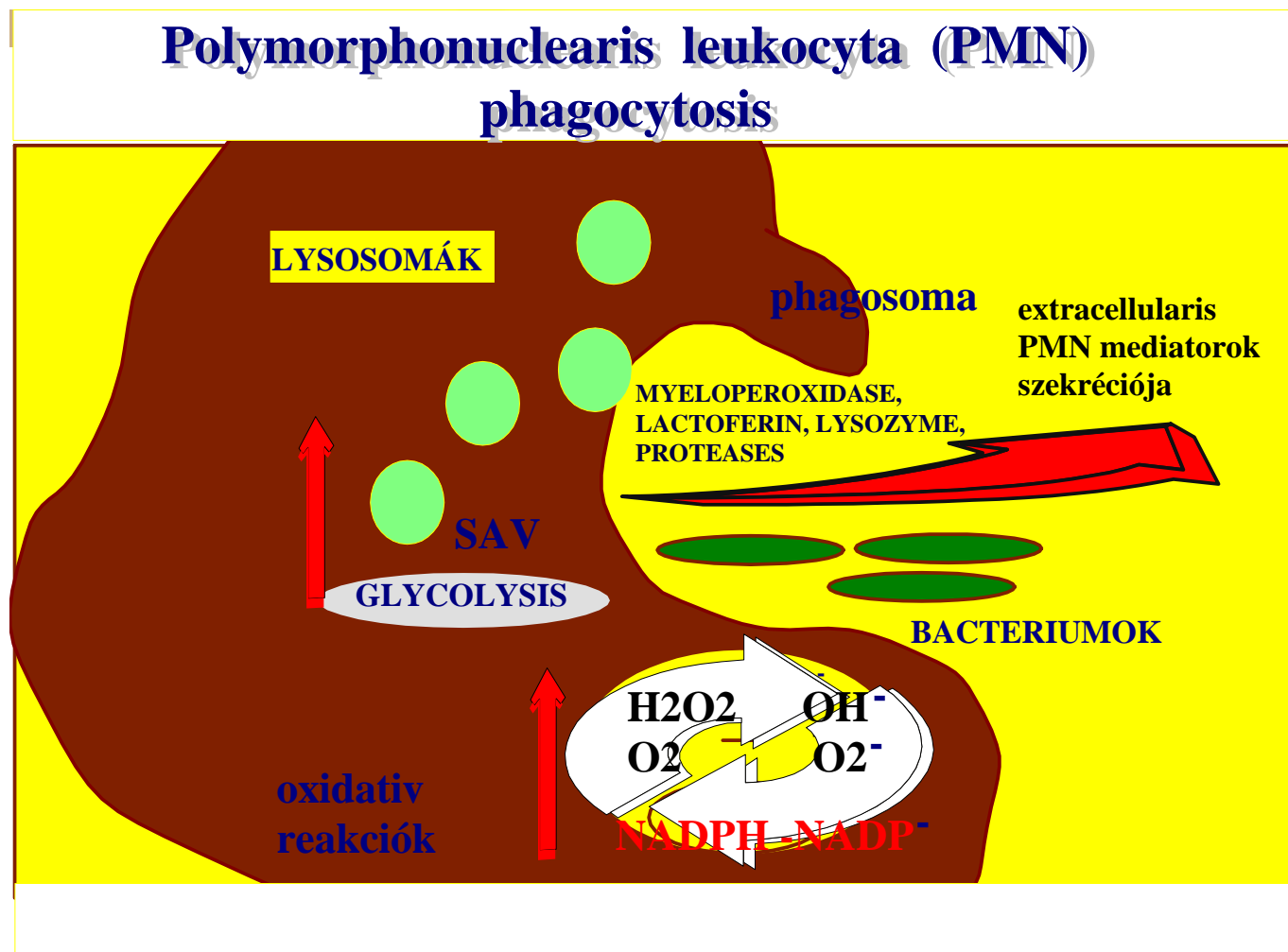
.HART TC, ZHANG Y, FIRATI E és mts. Identificaton of cathepsin C mutations in ethnically diverse Papillon-Lefevre syndrome patients *J Med Genet* 2000; 37: 927-931





A *krónikus granulomatozus betegség* oka a PMN leukocyták NADPH oxidaze enzimének hibás működése, A betegség egyik része X chromosomához kötött recesszív, míg másik része autosomalisan recesszív módon öröklődik.

A sejt nem képes reaktív szabad oxigen gyökök képzésére és nem képes a bekebelezett mikrobákat megölni. A betegekben nagyon korán alakul ki agresszív parodontitis, és szájnyálkahártya ulceratív folyamat



# Mononuclearis sejtek, monocyták és macrophagok

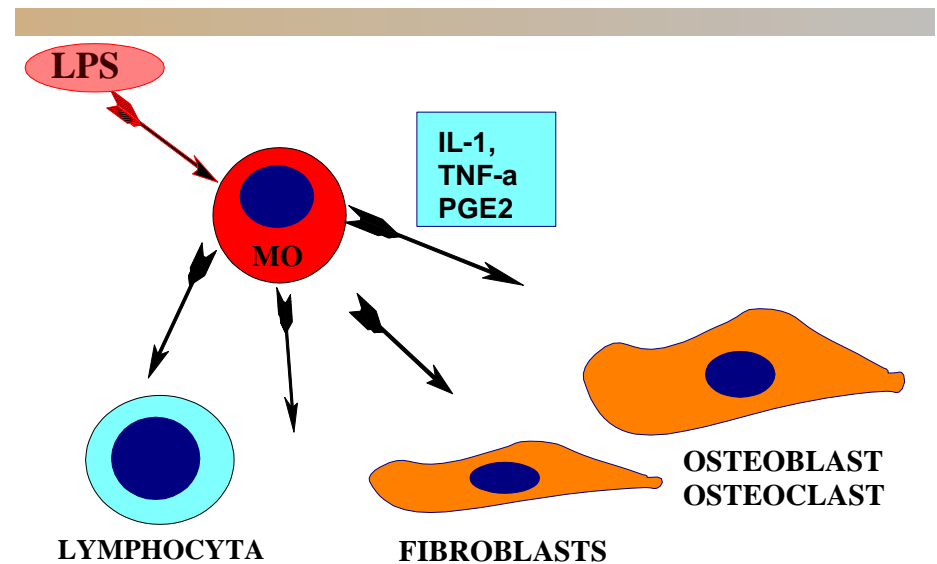
A monocyták reaktivitása és cytokin termelése, mai tudásunk szerint jelentős mértékben meghatározza a parodontális gyulladással járó folyamat lefolyását és a nettó tapadásveszteség mértékét.

**PMN leukocytáktól eltérően a phagocytosis után nem pusztulnak el, élettartamuk lényegesen hosszabb, több hónapig is élhetnek a gingivális szövetekben.**

Különböző egyénekből származó monocyták bakteriális endotoxinnal történő ingerlés hatására eltérő mértékben szekretálnak gyulladásos cytokineket (IL-1, TNF) és prosztaglandinokat.

Ezek az individualis különbségek bizonyos jól meghatározható gén polimorfizmusra vezethetők vissza

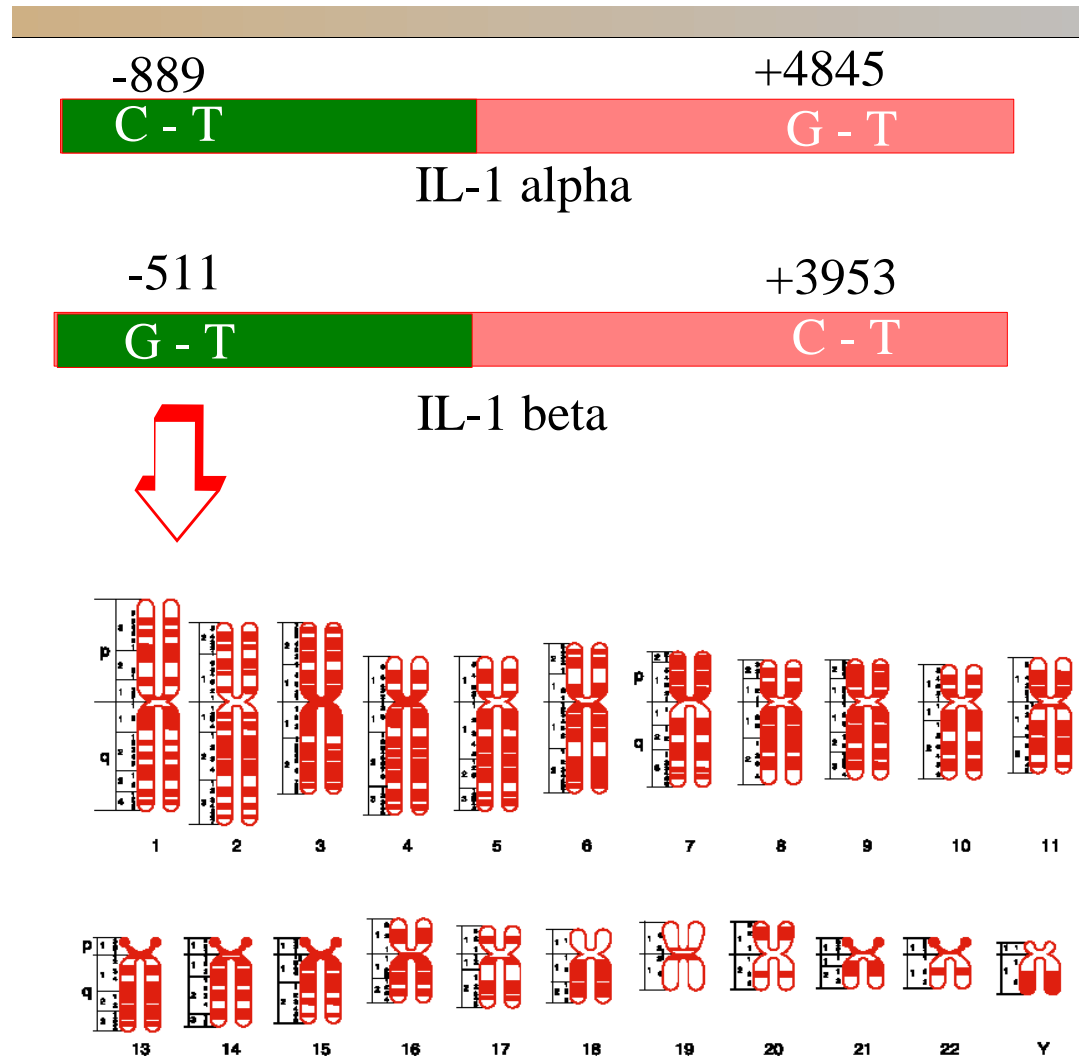
MOLVIG J, BAEK L, CHRISTEN P. et al.: Endotoxin stimulates human monocyte secretion of interleukin-1, tumor necrosis factor  $\alpha$  and prostaglandin  $E_2$  shows stable inter-individual differences. *Scand J Immunol* 1988; 27: 705-716





Egy a 90-es évek közepén végzett vizsgálata szerint az egyik homológ chromosoma IL-1B<sup>+3953</sup> nucleotid bázis-pár cseréje ugyanazon bakteriális endotoxin ingerre reagálva a genotípus negatív egyénekhez viszonyítva négyszeres IL-1 termelést eredményezett

KORNMAN KS,  
diGIOVINE FS.  
Genetic variations  
in cytokine  
expression: a risk  
factor for severity  
of adult  
periodontitis *Ann  
Periodontol* 1998;  
3:327-338



# A gyulladáshos szövetpusztulása és védelem

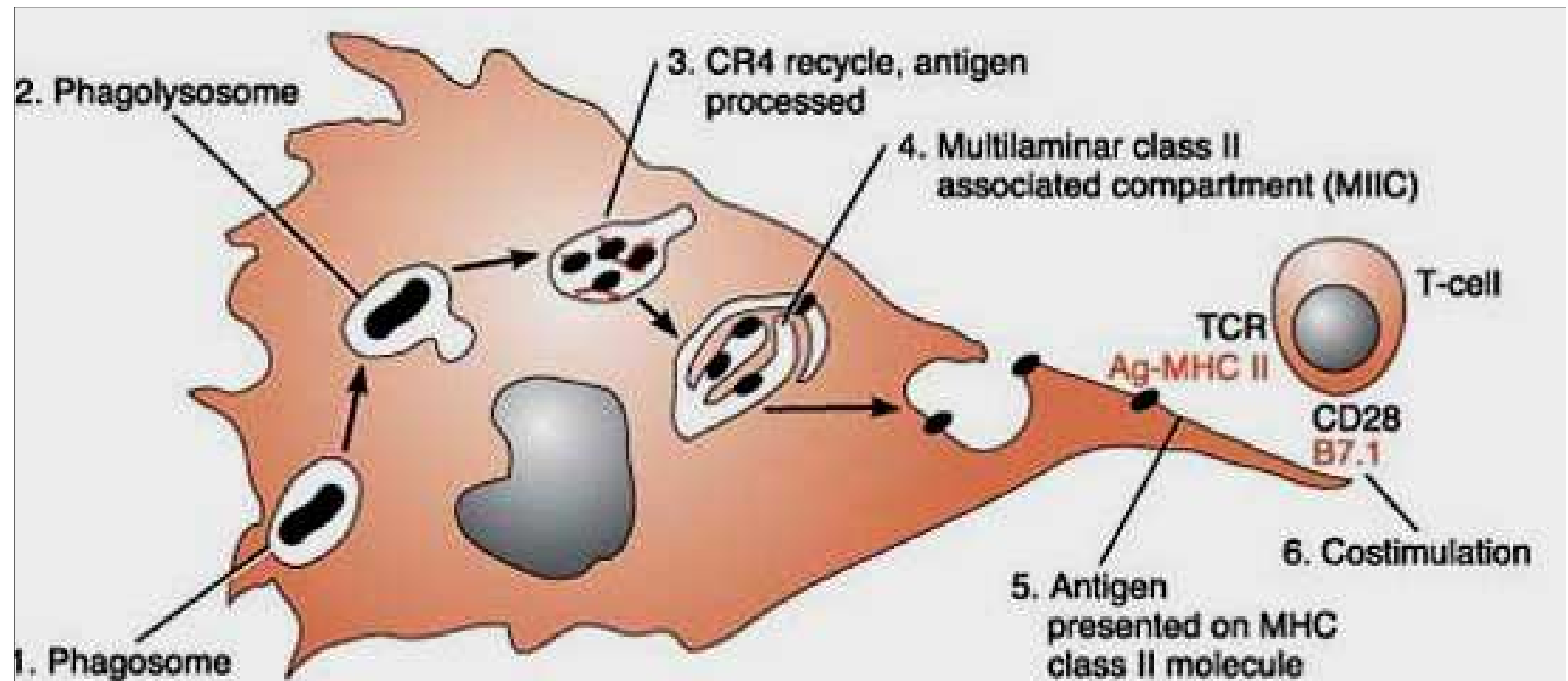
- A “maximum” intenzitású szöveti immun gyulladáshos reakció súlyos szövetpusztulást eredményez ugyanakkor a gyulladást kiváltó okok eliminálásában nem hatásosabb
- (Trombone *et al.*, 2009).
- A „hyper-inflammatory genetic” genotípusú egyénekben ugyanolyan gyakran és mértékben fordulnak elő a „red-complex” periodontopathogen törzsei és az *A. actinomycetemcomitans*
- mint a normál genotípusban
- 
- (Ferreira *et al.*, 2008);

# **Mononuclearis sejtek, monocyták és macrophagok**

**Langerhans sejtek és a gingivális macrophagok, amelyek a keringő monocyták leszármazottai**

**a macrophagok a gingivális sulcus váladékban a sejtes elemek 2%-át teszik ki**

**Fontos szerepet játszik különböző gyulladásos és regeneratív cytokinek termelésében (IL-1, IL-6, TNF, TGF, PGE2 LTB4, stb),**



**E. Cytokines**

IL-1 $\alpha$	IL-6	PDGF	MCP-1
IL-1 $\beta$	IL-8	TGF $\beta$	FGF
IL-1ra	IL-12	IFN $\alpha/\beta$	VEGF
	TNF $\alpha$	IFN $\gamma$	

# A gyulladássos szövetpusztulása és védelem

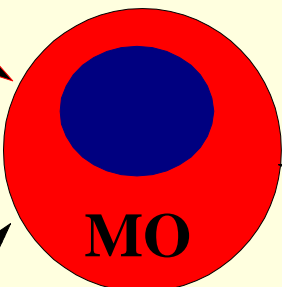
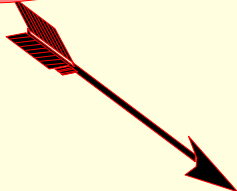
- Az éret dendriticus sejtek aktivációja után co-stimulatory molekulákat expresszálnak
- Meghatározott összetételű cytokineket termelve alapvetően eldöntik, hogy a T sejtek milyen irányba differenciálódnak
- IL-12
- (Cutler and Jotwani, 2004).

# **Természetes killer lymphocyták**

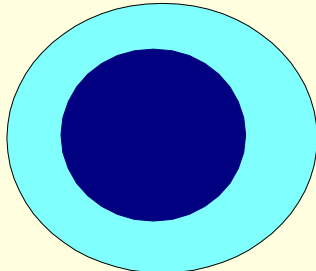
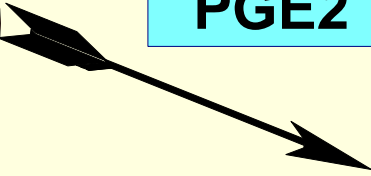
## **( NK sejtek )**

- El nem kötelezett lymphocyták,
- Specifikus módon képesek kötődni az idegen sejthez és elpusztítani azt, anélkül, hogy korábban találkoztak volna az idegen anyaggal.
- Védelmi akciójuk azonnal megindul, nincs szükség bizonyos szenzibilizációs periódusra.
- Felszínükön magas affinitású Fc receptor készletük révén megkötik a specifikus immunglobulinokat
- Aktívan is részt vesznek az ellenanyag deppendens sejtes cytolitikus folyamatban.

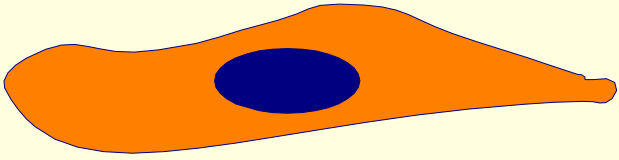
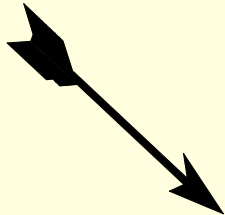
**LPS**



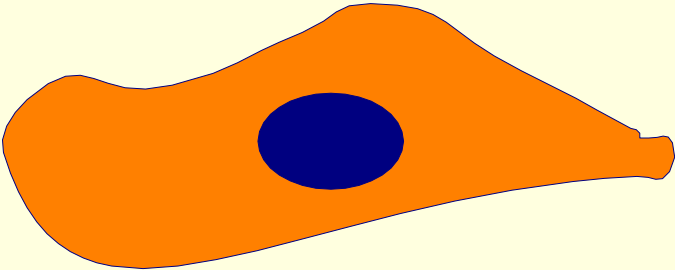
**IL-1,  
TNF-a  
PGE2**



**LYMPHOCYTA**



**FIBROBLASTS**



**OSTEOBLAST  
OSTEOCLAST**

# SPECIFIKUS (ADAPTÍV) IMMUN VÁLASZ

## PARODONTITIS

cellularis infiltrátum >60 %

PMN sejtek

főleg T - B lymphocyták

macrophagok

domináns plasmasejt > 50%

nagyon erős PMN emigratio

capillaris proliferáció

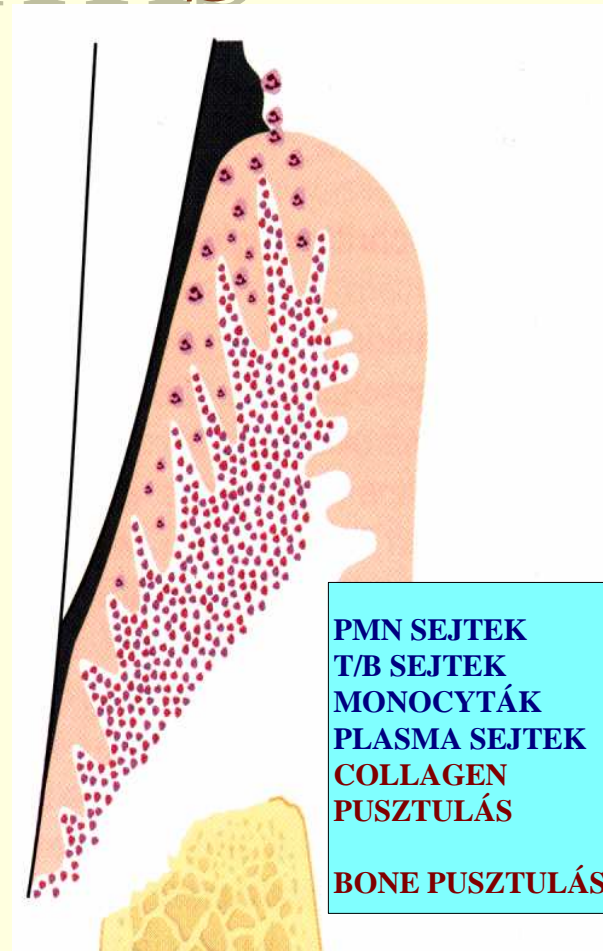
fokozott collagen pusztulás

fibroblast degeneráció

**TASAKKÉPZŐDÉS**

accantotikus sulcus hám

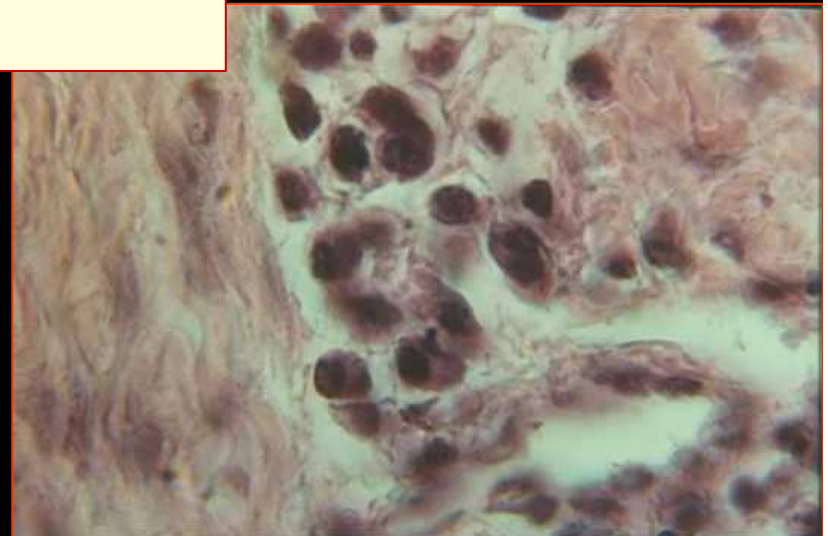
**CSONTPUSZTULÁS**





## **Specifikus immunválasz szerepe a fogágybetegség patomechanizmusában**

- **Már a gingivitis viszonylag korai szakaszában jelentős T lymphocyta jelenlét figyelhető meg a gyulladásos sejtes infiltrátumban, amely itt elsősorban védelmi funkciókat lát el.**
- **Három különböző típusú T sejtet különíthetünk el, amelyek különböző típusú antigenekre reagálnak,**



# **Specifikus immunválasz szerepe a fogágybetegség patomechanizmusában**

- 1- CD8+ cytotoxicus lymphocyták,**
- 2 - CD4+ lymphocyták,**
- 3 - természetes killer T lymphocyták**

**A CD4+ sejteket más névvel helper sejteknek nevezzük.**

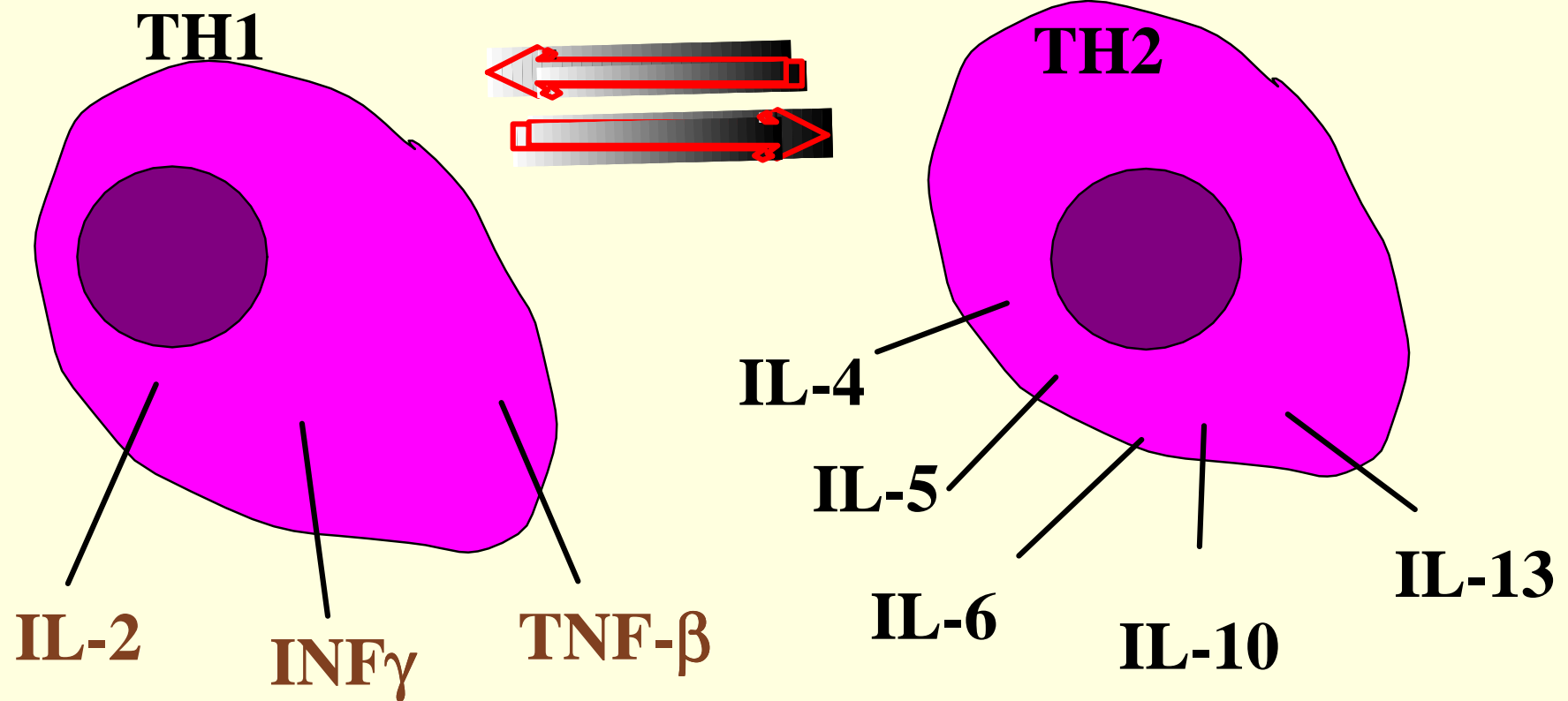
**Ezeknek további két csoportja különíthető el: Th1 és Th2 sejtek, újabban ---**

**Th17 sejtek és Treg sejtek (regulatory).**

# CD4 T- CELLS

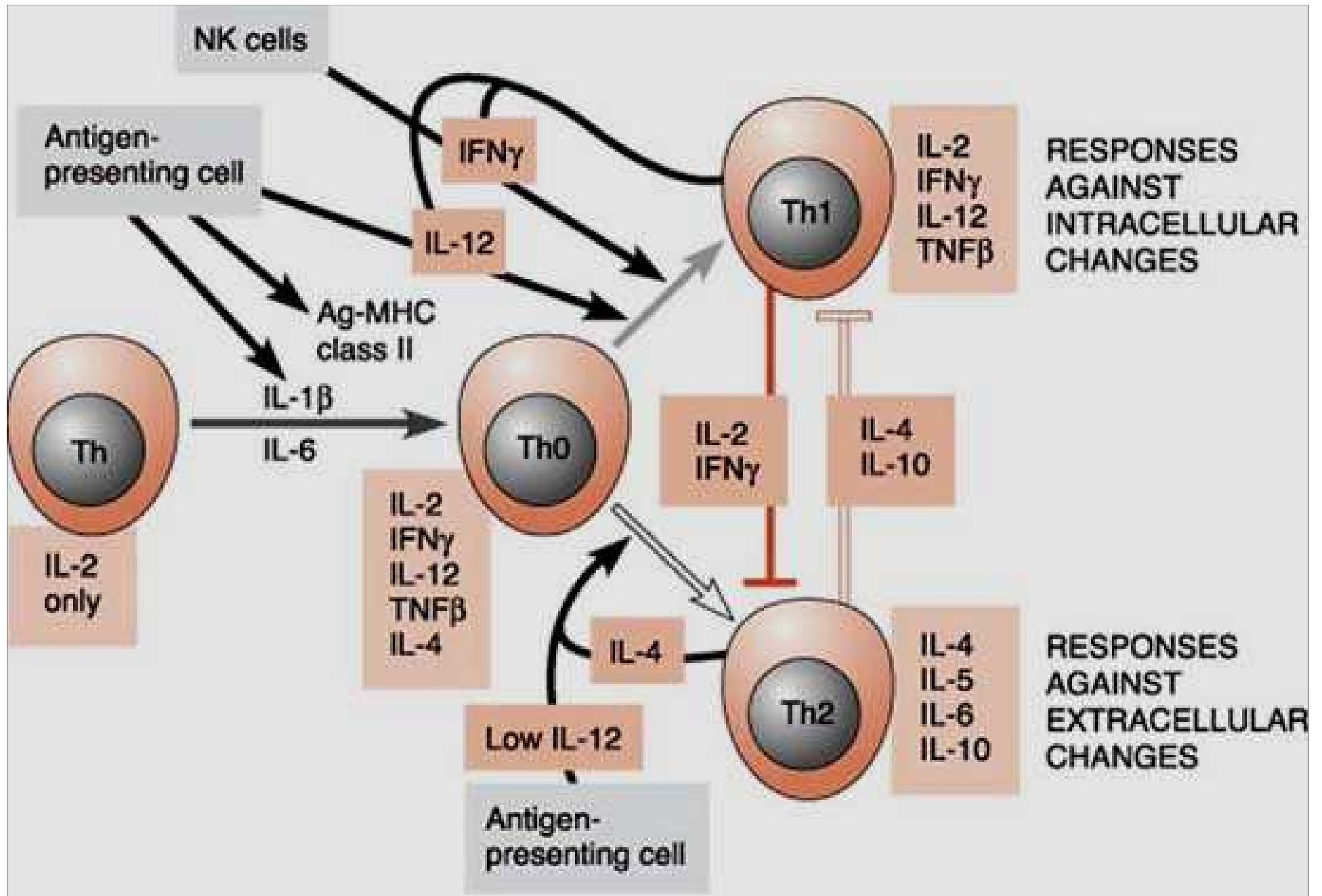
- **CD4 T-sejteket eredetileg két alcsoportba sorolták**
- **Th1 és Th2, cytokine productio alapján**
- **(Murphy and Reiner, 2002).**

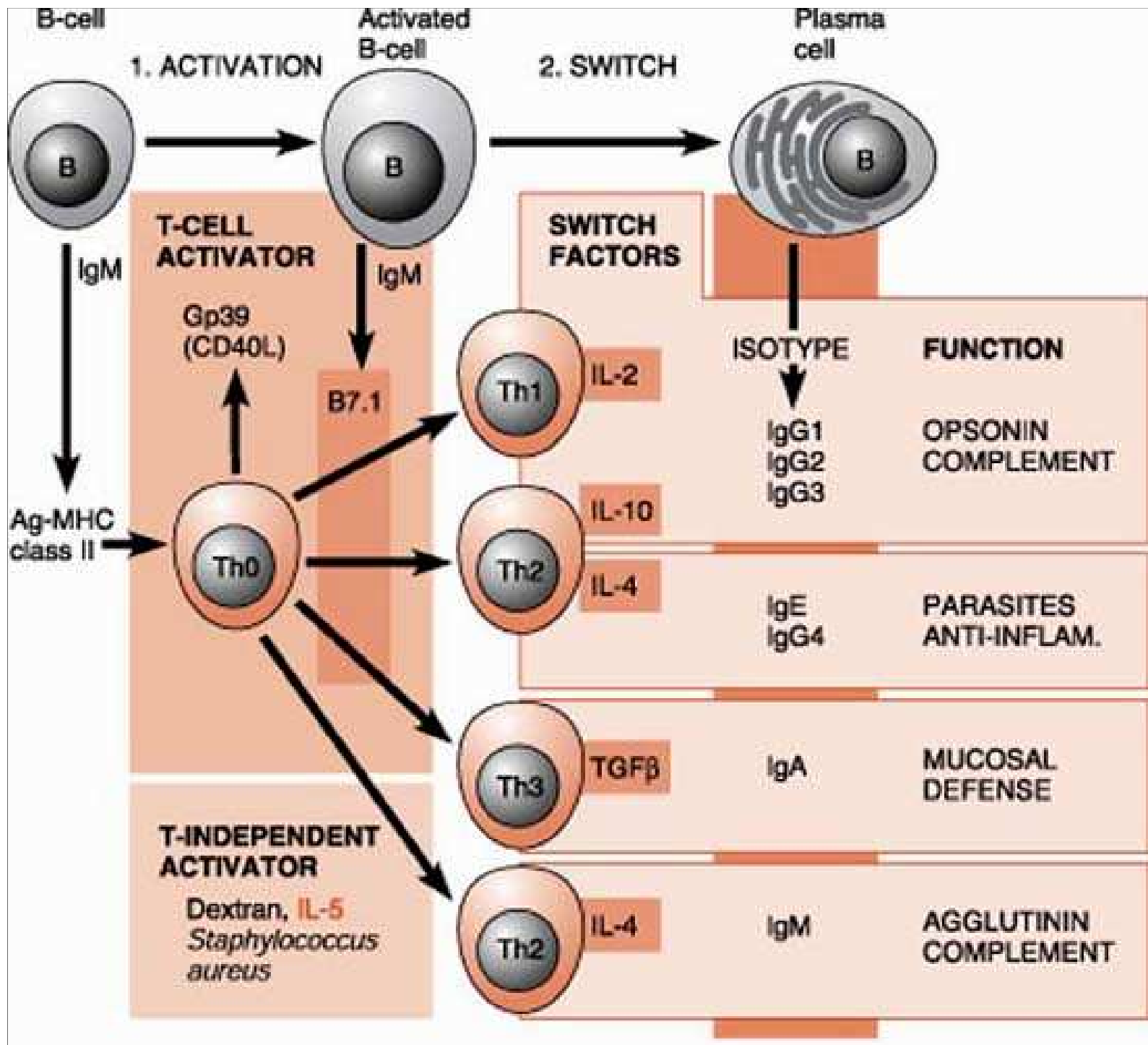
# CD4+ HELPER SEJTEK 1-ES (TH1) ÉS 2-ES (TH-2) TÍPUSAINAK CYTOKIN TERMELÉSE



SEJTES IMMUNVÁLASZT  
SERKENTI

HUMORALIS IMMUN  
VÁLASZT SERKENTI





# **Specifikus immunválasz szerepe a fogágybetegség patomechanizmusában**

- **Parodontitisben a Th1 és Th2 sejteknek eltérő szerepe van.**
- **A Th1 sejtek elsősorban az aktív gyulladásos periódusokkal asszociálódnak**
- **A Th2 sejtek lényegesen nagyobb területen terülnek el a parodontális szövetben és a nyugodtabb, krónikus fázisra jellemző sejtes infiltrációt alkotják.**

## **Specifikus immunválasz szerepe a fogágybetegség patomechanizmusában**

- **A Th1 sejtek IL-2 és gamma interferon termeléssel reagálnak és a celluláris immun folyamatokat segítik elő,**
- **A Th2 sejtek IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 termeléssel a humorális immun választ támogatják**



# Th sejtek

- Két újabb T-CD4 sejt,
  - **Th17**
  - **Tregs** (regulatory T-cells),
  - Ezek egymást antagonizálják,
  - Az egyik effektor sejt a másik supressor
- (Appay *et al.*, 2008; Sallusto and Lanzavecchia, 2009; Weaver and Hatton, 2009).

# Destructive szöveti válasz

- **IFN- $\gamma$  Th1-típusú immunválasz szignál cytokinje**
- **A fő phagocytá-aktiváló cytokin**
- **Másodlagosan a pro-inflammatorikus cytokinek és chemokinek stimulátora**
- (Murphy and Reiner, 2002; Schroder *et al.*, 2004; Appay *et al.*, 2008; Sallusto and Lanzavecchia, 2009). Concerning

# Destructive szöveti válasz

- **IFN- $\gamma$  parodontális lézióban magas koncentrációban van jelen**
- **A folyamat progrediálásával trásul**
- **A súlyos fogágybetegségben magasabb a koncentrációja**
- (Garlet *et al.*, 2003; Honda *et al.*, 2006; Dutzan *et al.*, 2009b).
-

# Destructive szöveti válasz

- **Az in vivo IFN- $\gamma$  pro-inflammatorikus hatású**
- **TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  (és következményesen RANKL), expresszió fokozása**
- **Ez elfedi az in vitro mért anti-osteoclastogenicus hatását**
  
- **(Gao *et al.*, 2007; Garlet *et al.*, 2008).**

# Lymphocyta reguláló cytokinek.

- Ma az interleukin rendszernek összesen 15 tagja ismert.
- Ezek legnagyobb hányada a különböző típusú lymphocyták közötti kommunikációt és a T és B lymphocyták valamint monocyták kölcsönhatásait szabályozzák a humorális és cellularis immun folyamatokban.
- Az egyes pro és anti-inflammatorikus reguláló cytokinek aránya jelentős mértékben megszabja, hogy az adott védekezési folyamat milyen szöveti károsodással jár majd együtt.

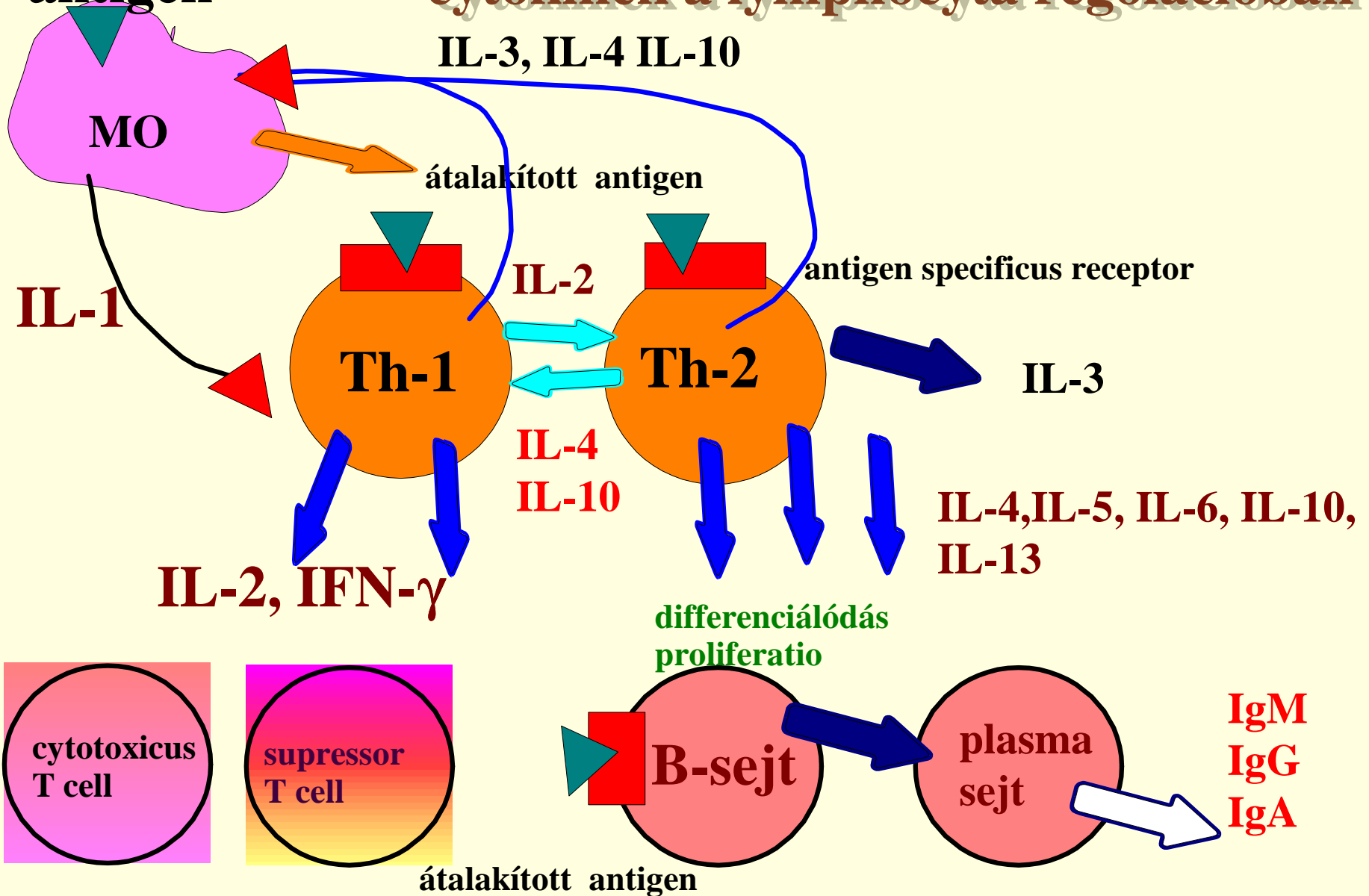
# cytokinek a lymphocyta regulációban



**antigen**

# cytokinek a lymphocyta regulációban

IL-3, IL-4 IL-10



# CSONTREZORBCIÓ

- **Th1 sejtek fontos forrásai a RANKL -nak**
- **Kísérletes parodontitis modellvizsgálatok szerint felelősek a csontrezorbcióért**
- **(Repeke *et al.*, 2010).**



# Destruktív szöveti válasz

- **Th17 sejt** IL-6 –ot termel és fokozza az IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  expressiot
- A következménye - fokozott MMP és RANKL expressio
- (Beklen *et al.*, 2007)

# Destruktív szöveti válasz

## Th2 sejtek

- **Th2 sejt** elkötelezettsége és működése alapvetően az **IL-4** termelésen múlik, amely a Th2 prototípus cytokine,
- Ez egyben a **B-cell Stimulatory Factor**
- (Murphy and Reiner,

# Destruktív szöveti válasz

## Th2 sejtek

- **IL-6** hozzájárul a **B-cell differentiation**hoz és az **ellenanyag termelés**hez
- **B-sejtek** **patogén stimulus hatására** **RANKL**-ot termelnek
- **A B-sejtek többsége RANKL+** a **parodontális lézióban**
- (*Kawai et al., Han et al., 2009*),

# Destruktív szöveti válasz

## Th2 sejtek

- **Későbbi stádiumban a B-sejtek dominálnak a parodontális lézióban**
- **Ez Th2-típusú válasz dominanciájára utal**
- **A RANKL-termelő sejtek felszaporodását és következményes kötőszövet –és csontpusztulást eredményeznek**
- (Gemmell *et al.*, 2002b)

# Cytokinek

**A cytokin olyan szolubilis proteinek, amelyeket egy bizonyos sejt termel annak érdekében, hogy biológiai jeleket vigyen át más sejtekre.**

**A cytokinek egy csoportja azonos típusu sejtek közötti kommunikációt szolgálja (autocrine)**

**másik csoport a különböző sejtípusok között teremt kapcsolatot (paracrine).**

# Cytokinek

## A cytokinek közös tulajdonságai

1. lokálisan képződnek, lokálisan fejtik ki hatásukat és többnyire lokálisan bomlanak el.
2. több cytokin azonos biológiai hatást fejthet ki
3. a legtöbb gyulladáscsökkentő cytokin a sejtben mRNS -ben előkódolt formában van jelen és az adott inger hatására indul meg azonnal a transzlációs és szekréciónak a folyamata
4. erős hormonok, hatásukat specifikus, nagy affinitású membrán receptorokon fejtik ki és már  $10^{-7}$  -  $10^{-12}$  Mol koncentrációban hatásosak
5. egyazon sejt több cytokin receptorral bír és ezek révén merőben ellentétes válaszokra képes.
6. a sejtek különböző affinitású cytokin membrán receptorokkal is rendelkeznek

# Interleukin 1 (IL-1)

Ez volt az egyik legkorábban felfedezett cytokin. Kezdetben ezt **osteoclast stimuló faktornak** nevezték, tekintettel arra, hogy már több évtizede megfigyelték, hogy csont szövetkultúrákon a LPS által stimulált lymphocyták olyan humorális faktort bocsátottak ki, amely csont resorptiot okozott.

Az IL-1 két formában van jelen. Az IL-1  $\alpha$  és  $\beta$ . Ezek aminosav szekvenciája kb. 50%-ban egyezik meg egymással

# Interleukin 1 (IL-1)

- **Lokálisan fokozza az adhéziós molekulák expresszáldódását fibroblast, endothel, lymphocyta, PMN leukocyta és monocyta sejtekben**

**A sulcus Langerhans sejtjei, bakteriális LPS stimulus hatására IL-1  $\alpha$  és  $\beta$ -t szekretálnak, amely fontos szerepet kap az ínygyulladás és a nem specifikus és specifikus immun válaszok elindításában.**

**Direkt módon stimulálja a csontresorptiot.**



# **Interleukin 1 (IL-1)**

**A fibroblast és monocyta sejteket fokozott PGE2 termelésre serkentik, amely értágulatot, ödémát és csontresorptiót okoz.**

**Serkenti a PMN leukocyták és monocyták MMP termelését is.**

**IL-1 más fehérvérsejteken és fibroblast sejteken hatva stimulálja az IL-1 képzést és ezzel az IL-1 hatás öngerjesztő módon erősödik fel.**

# **Interleukin 1 (IL-1)**

**Vannak IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) molekulák is, amelyek képesek IL-1 receptorokhoz kötődni és onnan az IL-t leszorítani.**

**IL-1ra szintézisét fokozzák a szteroid hormonok, és egyes anti-inflammatorikus cytokinek, mint pl. IL-4, IL-10.**

# **Interleukin 1 (IL-1)**

**A kutatás mai állása szerint az IL-1 rendszer kulcsfontosságú szerepet játszik a destruktív parodontitisben**

**Parodontitis tasakban a gyulladás aktivizálódása azonnal még további 3-4 szeres IL-1 $\beta$  koncentráció emelkedéssel jár.**

# Gyulladáscytokinek

## Interleukin 1 (IL-1)

- **Experimentális gingivitisben a sulcus folyadék IL-1  $\beta$  koncentrációja 10-12 szeresére fokozódik. Parodontitis tasakban a gyulladás aktivizálódása azonnal még további 3-4 szeres IL-1  $\beta$  koncentráció emelkedéssel jár.**
- **A hiperreaktív monocyta genotípus (angolul : hyper reactive monocytic triat - rövidítve MO+ ) genetikailag determinált és a parodontitis legagresszívabb klinikai formáiban mind felfedezhető.**
- **Extrém magas IL-1, PGE2 és TNF termeléssel válaszolnak.**

-889

C - T

+4845

G - T

IL-1 alpha

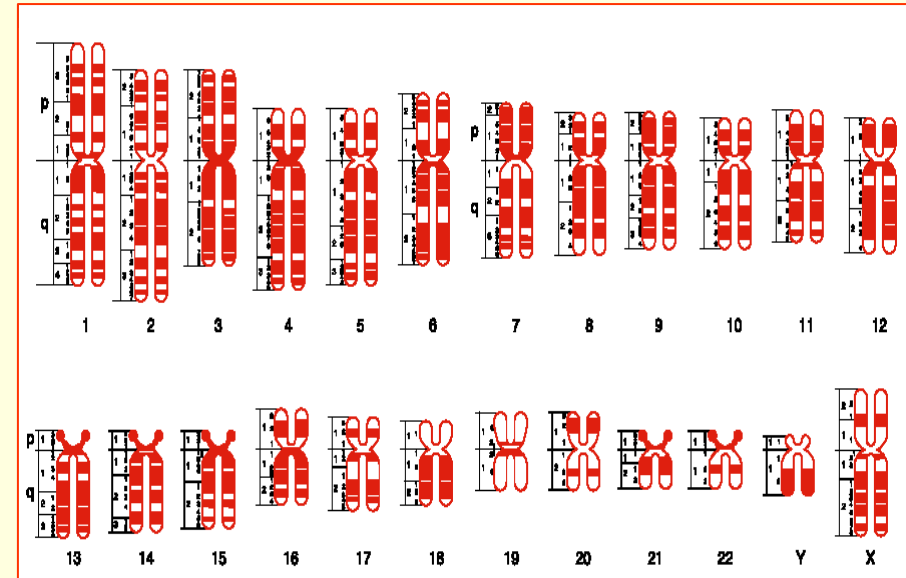
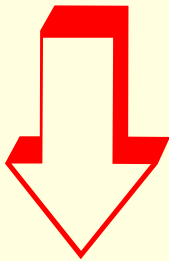
-511

G - T

+3953

C - T

IL-1 beta



# **Interleukin-6 (IL-6)**

**Lymphocyták, fibroblastok és monocíták termelik.**

**In vitro az IL-6 elősegíti a mononuclearis sejteknek többmagvú osteoclast sejtekké történő differenciálódását.**

**Ilyen módon a gyulladáshoz kapcsolódó parodontitisben felszabaduló IL-6 fontos szerepet játszik új osteoclast sejtek képződésében.**

# **Interleukin-6 (IL-6)**

**Az ösztrogén hormon gátolja az IL-6 képződését.**

**Feltehetően ennek is tulajdonítható, hogy postmenopauzas nőkben emelkedik a destruktív parodontitis iránti fogékonyság, és részben, talán magyarázata lehet az általános postmenopauzas osteoporózisnak is.**

# Gyulladásos cytokinek

## Tumor necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ )

- A TNF $\alpha$  szétválasztja az un. összehangolt csontátépülés folyamatát, gátolva a csontképződést.
- A TNF $\alpha$  erősen fokozza a szövetekben zajló apoptózis jelenségét
- Mind az IL-1 $\beta$ , mind pedig a TNF $\alpha$  folyamatosan, alacsony koncentrációban a keringésbe jutva érfalkárosodást, atherosclerosisist okozhat, és ilyen módon a következményes cardiovascularis és cerebrovasculáris betegségek komoly rizikó faktora lehet.



# **Tumor necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ )**

**Nuclear Factor -KB Ligand (RANKL) a TNF család tagja és az osteoclastogenezis fontos szabályozója**

**RANKL szerepet játszik orthodontiai fogmozgatásban és gyulladásos parodontális csontpusztulásban**

**Az osteoprotegerin antagonizálja hatását**

# Gyulladásos cytokinek

## Interferon $\alpha$ - $\beta$

- Az IFN- $\alpha$  és IFN- $\beta$  polipeptid, mely elsősorban a sejtek antivirális aktivitását serkenti.
- Azonban számos nem virus eredetű antigen interferon termelésre serkenti a TH-1 sejteket.
- Az IFN szabályozza a supressor T sejtek aktivitását, serkenti a macrophagok és a természetes killer sejtek aktivitását és az ellenanyagtermelést.

# Gyulladásos cytokinek

## Colony Stimulating Factors

- ***Granulocyte-macrophag colony stimulating factor (GM-CSF)*** A T sejtek által termelt polipeptid a macrophag functiok hatásos aktivátora, fokozza a superoxid produkciót, fokozza a keringő PMN leukocyták számát.
- ***Monocyta/macrophag colony stimulating factort (M-CSF)*** a monocyták, endothel sejtek és fibroblastok termelik és a csontvelő őssejtjeire hat.
- ***Granulocyta colony stimulating factor (G-CSF)*** az endothel sejtek terméke és szintén a granulocyta őssejtek replikációját serkenti a csontvelőben.  
A periférián zajló gyulladásos reakció mediátorai centrálisan a csontvelő őssejtjeinek stimulálása révén mozgósítják a keringésbe lépő fehérvérsejteket.

# **Kemotaktikus cytokinek**

## **Interleukin 8 (IL-8)**

- **Epitheliális sejtek, monocyták és endothel sejtek szekretálják. A kemokinek legalább olyan potens kemotaktikus faktorok a PMN leukocyták számára, mint a C5a complement és a leukotrien (LTB4 ).**
- **IL-8 egyben fokozza a PMN sejtek MMP aktivitását is.**
- **Gingivitisben a sulcus folyadék LTB4 koncentrációja magas, addig destruktív parodontitisben, kivált képen parodontális abscessusban az IL-8 koncentráció magas.**

# Gyulladássellenes cytokinek

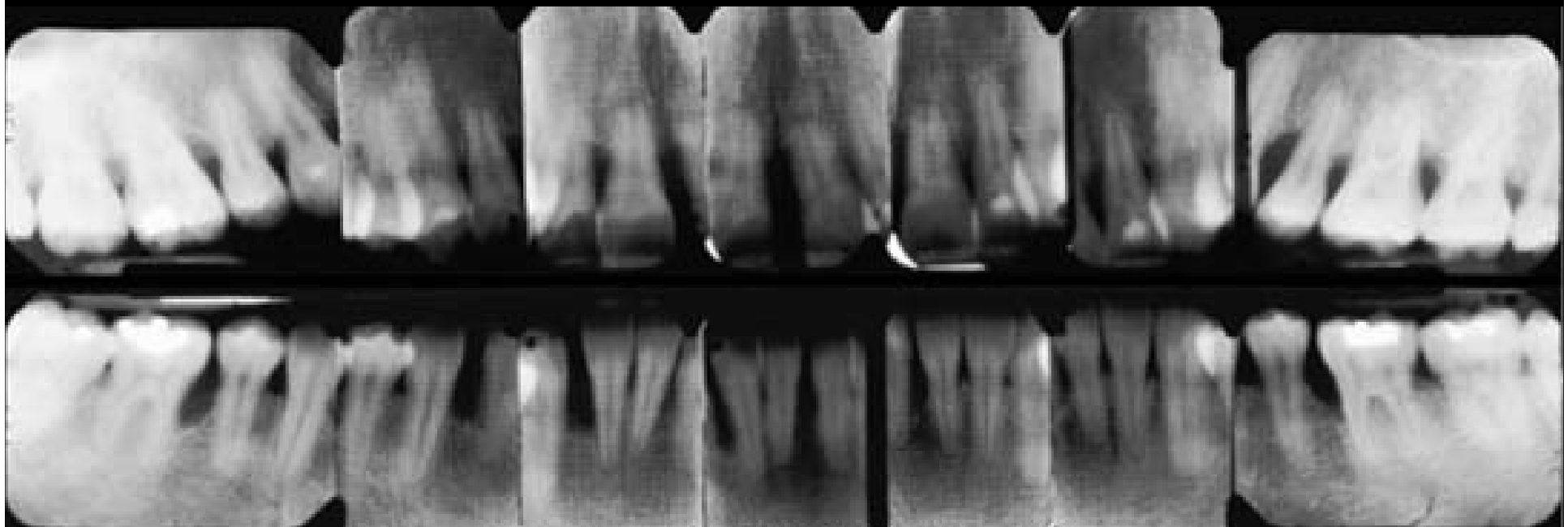
## Interleukin 4 (IL-4)

- Főleg a Th-2 sejtek termelik.
- A macrophagok cytokin termelését és aktivitását gátolja
- Elősegíti a humorális immunválaszt, amely mindenképpen protektív jellegű a gyulladásban.

# Interleukin 10 (IL-10)

- **Th1, Th2, B sejtek és monocyták termelik.**
- **Gátolja a monocyták és Langerhans sejtek antigén prezentációs képességét azáltal, hogy gátolja a histocompatibilis fehérje gén expressióját. leukocyták számára,**
- **Gátolja a Th1-Th2 sejtek IL-1, IL-6, IFN $\gamma$  termelését**
- **Serkenti az IL-1ra szintézist.**
- **Direkt chemotaktikus ingert jelent a CD8+ (supressor) sejtek számára és gátolja a CD4+ sejtek chemotaxisát.**
- **Mint az aktivált B sejtek növekedési és differenciálódást elősegítő faktora jelentős mértékben fokozza a humorális immunreakciót.**

# CSONTPUSZTULÁS



**A kulcs a T sejtek és osteoclast aktivitás és  
csontrezorpció között a  
RANKL**

**Egy új TNF családba tartozó proteint fedeztek fel  
amely az osteoclast precursor sejtek felszínén  
expresszálódik**

**Receptor Aktivátor of Nuclear Factor kB (RANK)  
Ennek ligandja RANKL található osteoblast, T  
lymphocyta és B sejt felszínén.**

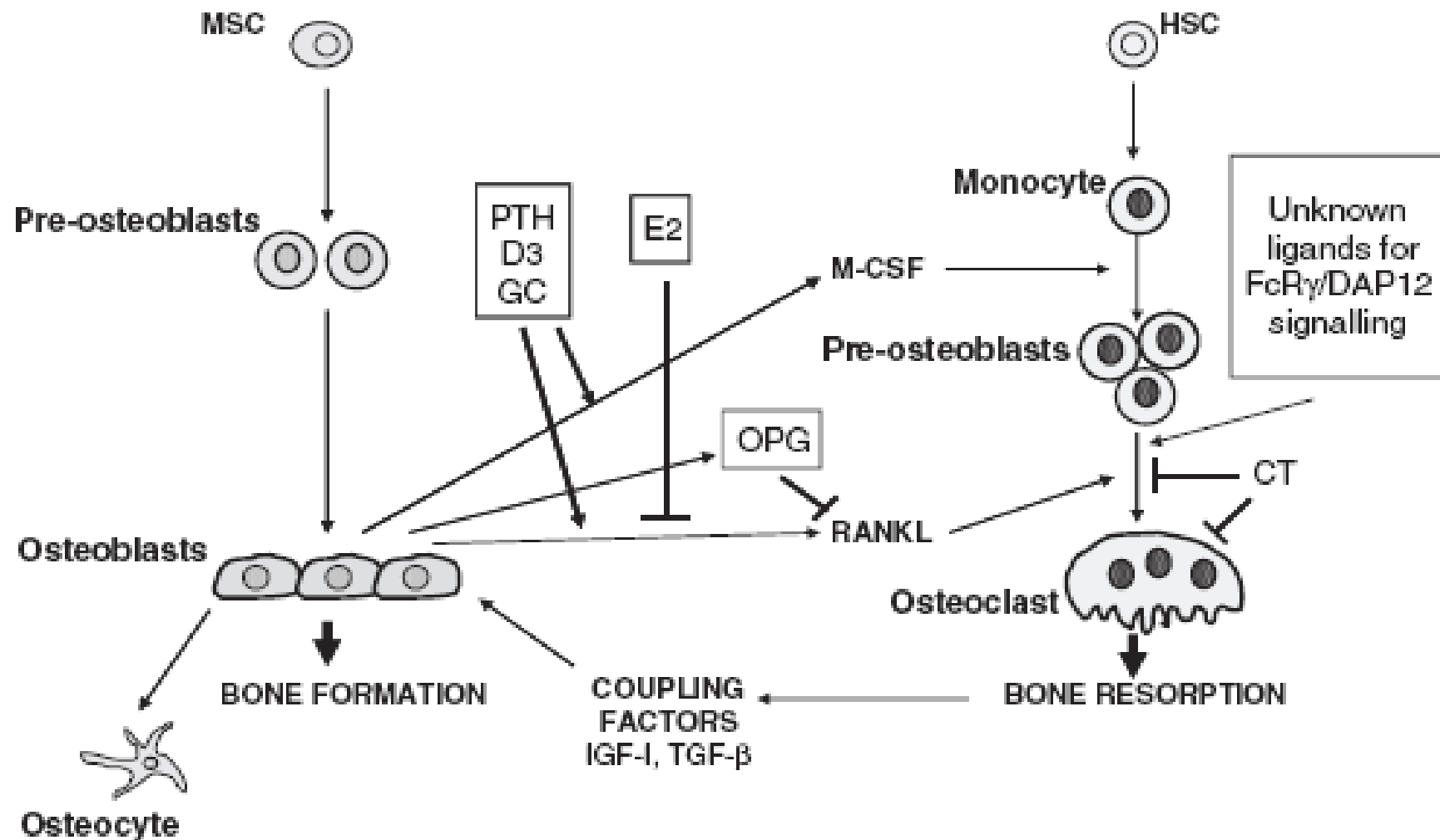
**A RANKL és a kompetatív áltreceptor -  
osteoprotegerin (OPG) az összehangolt  
csontátépülési folyamat két legfontosabb közvetlen  
regulátora**



# Az osteoblasts és osteoclasts sejtek közötti molekuláris kommunikáció

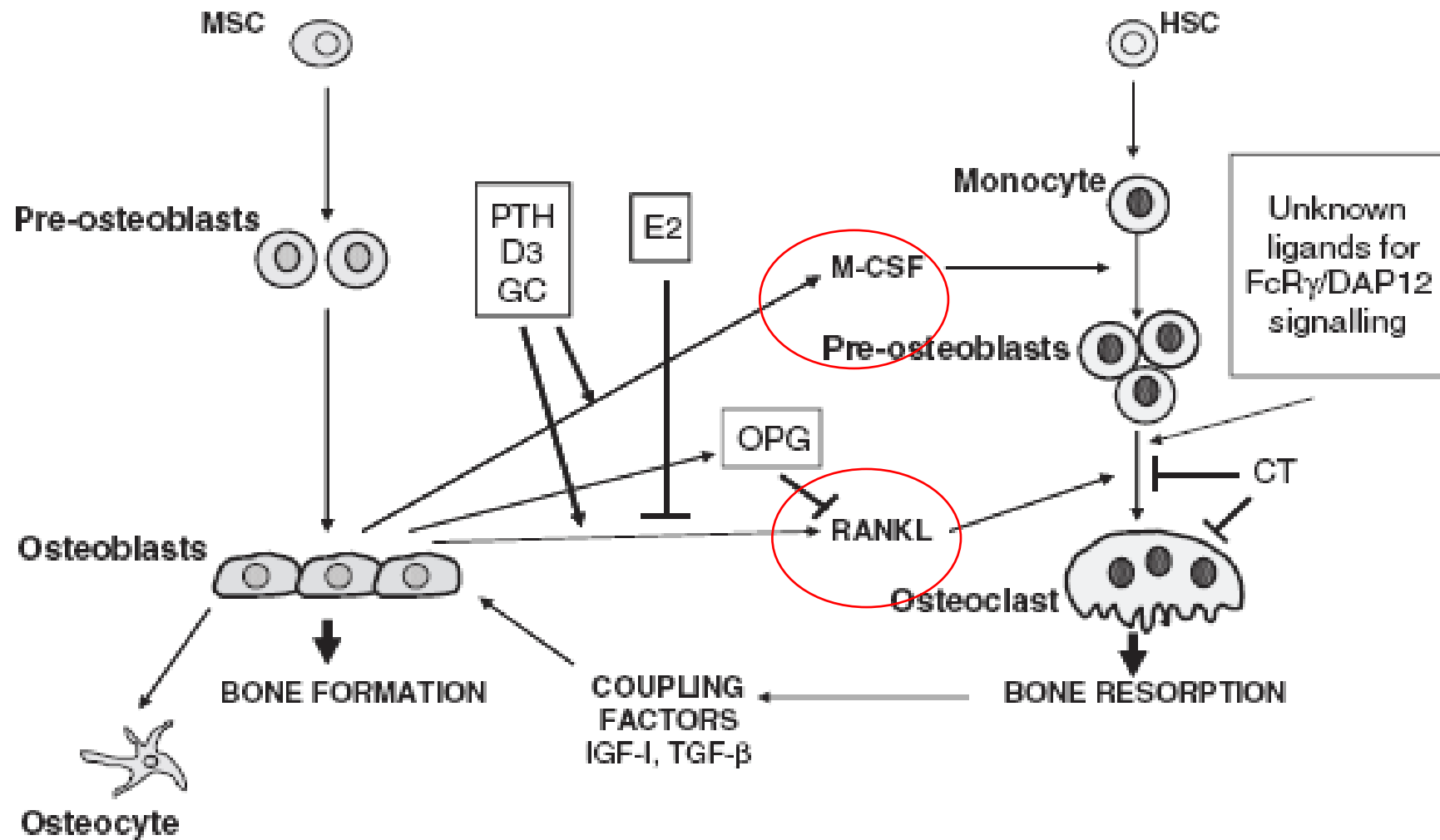
- *Macrophag Colony Stimulating Factor ( M-CSF )*
- *Receptor Aktivator of Nuclera Factor K Ligand (RANKL).*
- A M-CSF osteoclast precursorok membrán receptoraihoz kötődik és elindítja a sejt proliferációt garantálja túlélésüket
- RANKL egy trigger factor, amely serkenti az osteoclast precursor sejtek differentiatóit és serkenti az érett sejtek resorptió kapacitásukat
- (*Yasuda és mtsai., 1998, Kong és mtsai., 1999, Lacey és mtsai., 1998*).

# GYULLADÁSOS CSONTREZORBCIÓ -RANKL



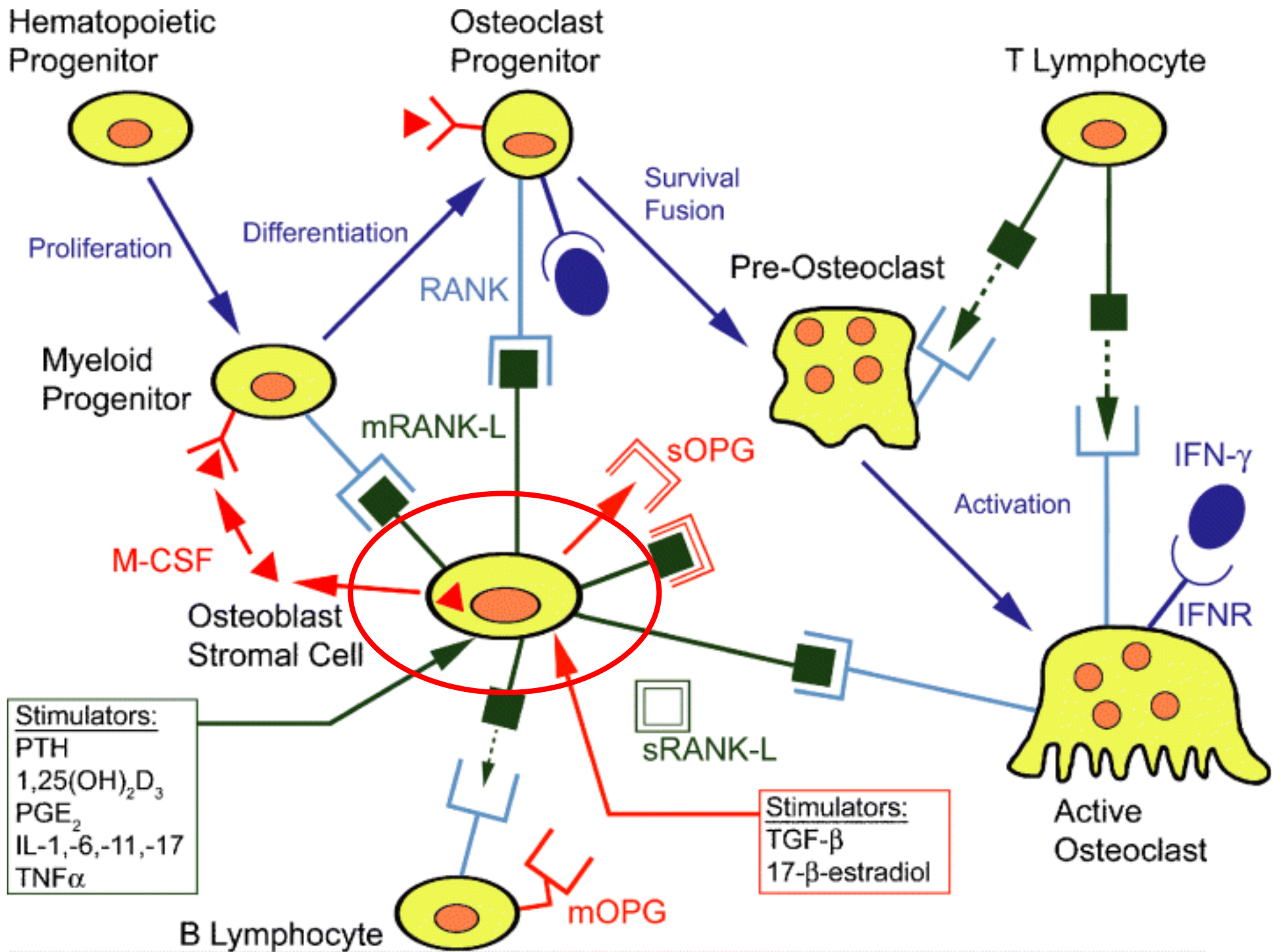
# GYULLADÁSOS CSONTREZORBCIÓ -RANKL

- Gyulladásos csontbetegségben fokozódik a lokális RANKL expressio és a RANKL/OPG arány eltolódik
- (*Liu és mtsai., 2003, Taubnam és mtsai., 2001, Teng és mtsai., 2000*) .
- Interleukin-1, IL-6 és TNF- $\alpha$  potens csont rezorberek és serkentik a RANKL/OPG expressiot az osteoblast és más stroma sejtekben Ezek a sejtek lokálisan szabályozzák a csont átépülést
- (*Lerner 2004, Liu 2003 Nafasawa és mtsai., 2007*).

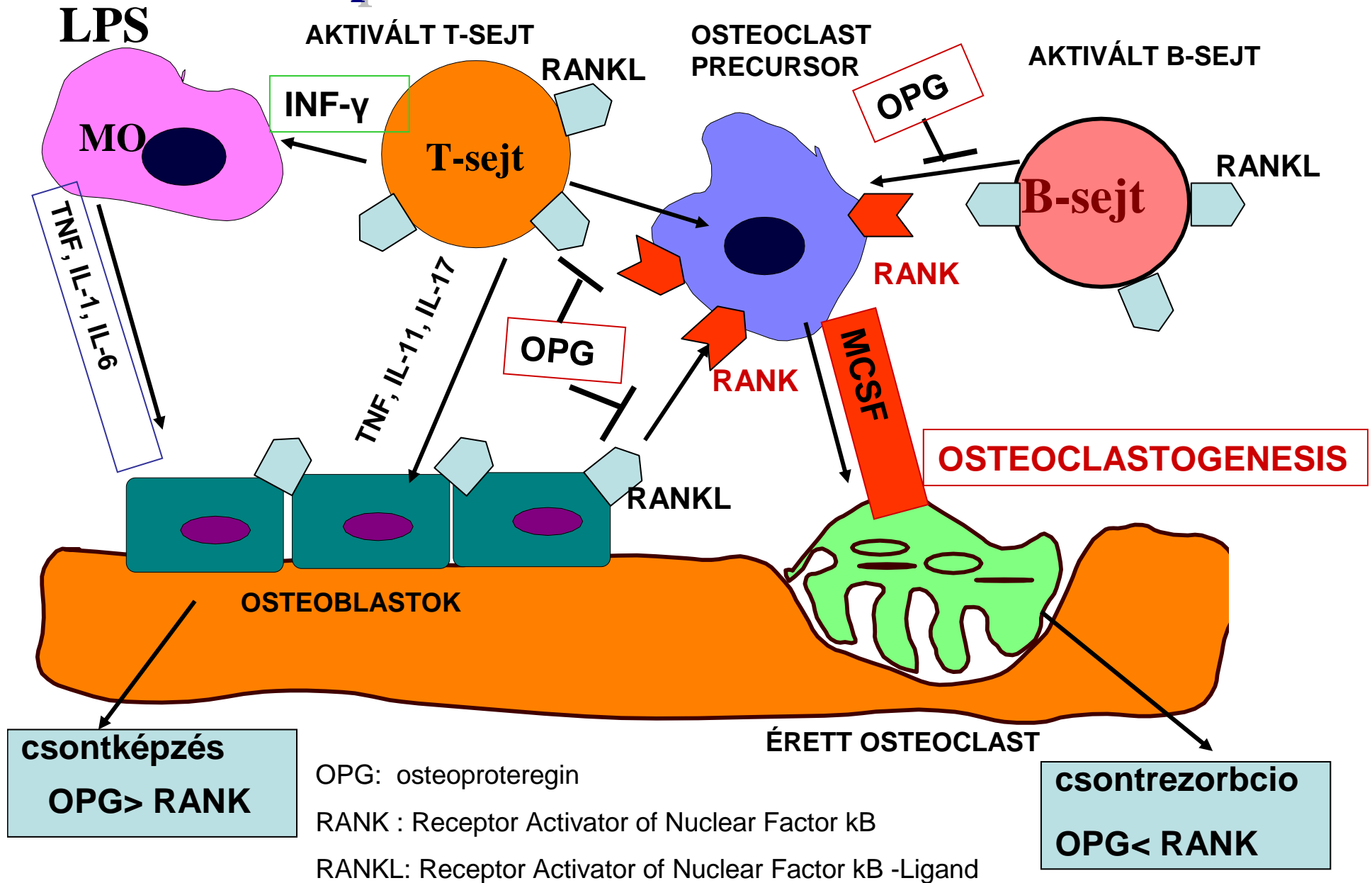


## *Az osteoblast szerepe az osteoclastogenesisben és a csont resorptio szabályozásában*

- **A RANKL hatását az osteoprotegerin blokkolja (OPG) (Simonet és mtsai., 1997).**
- **OPG-t az osteoblasts és más strom sejtek termelik.**
- **Az OPG RANKL- hoz kötődik és blokkolja a RANKL/RANK kapcsolatot, amely az osteoclastokat stimulálná**



# parodontális csontrezorpció

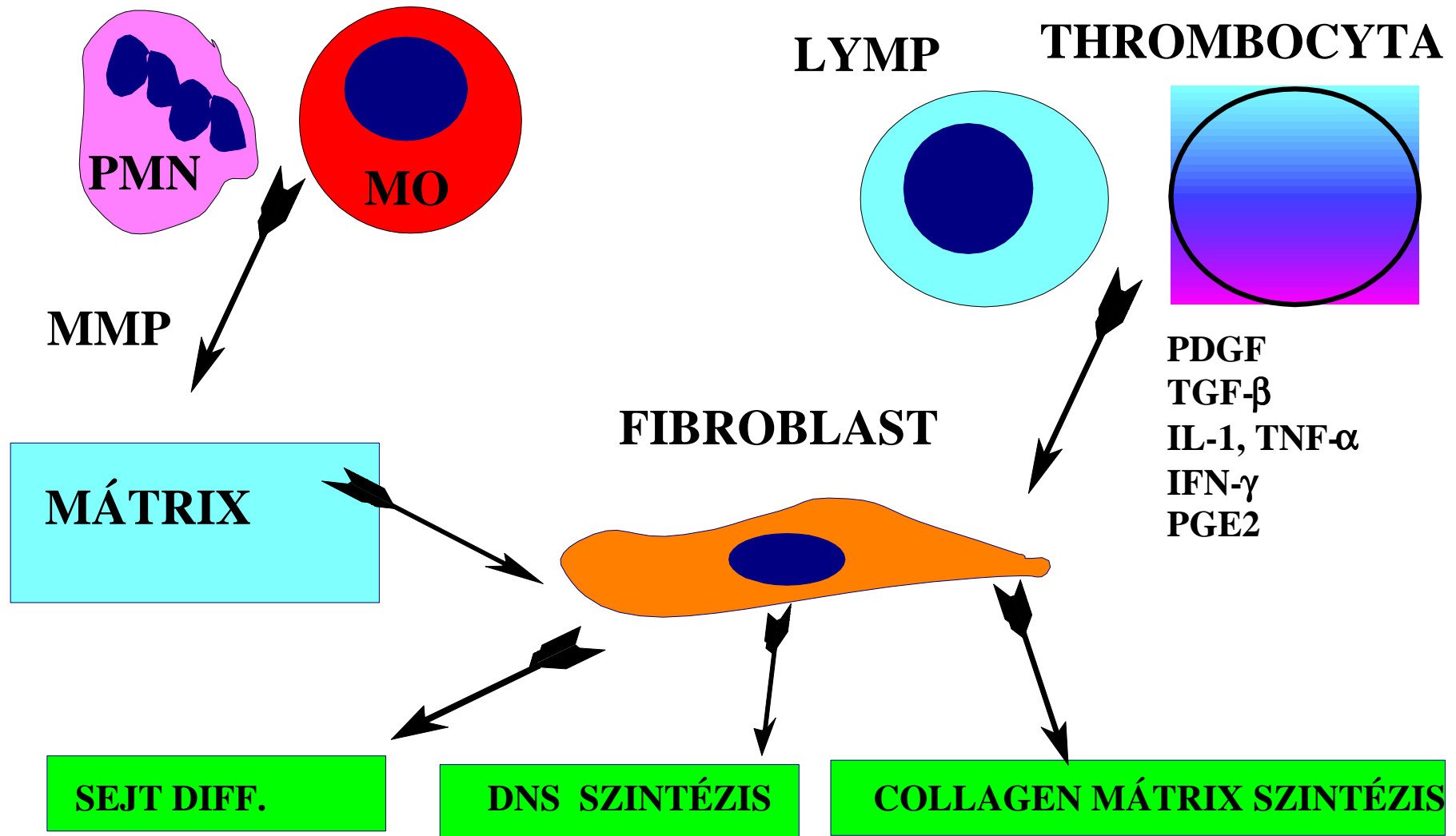


# CSONTREZORBCIÓ

- **Th- sejtek fokozzák a csontrezorbción az IL-17 termelésük révén, amely viszont serkenti a RANKL termelést**
- **(Kotake *et al.*, 1999; Sato *et al.*, 2006)**



# A KÖTŐSZÖVETI SEJTEK ÉS CYTOKINEK KÖLCSÖNHATÁSA GYULLADÁSBAN



## **Senzitizált T lymphocyták szükségesek a csontrezorpció elindulásához**

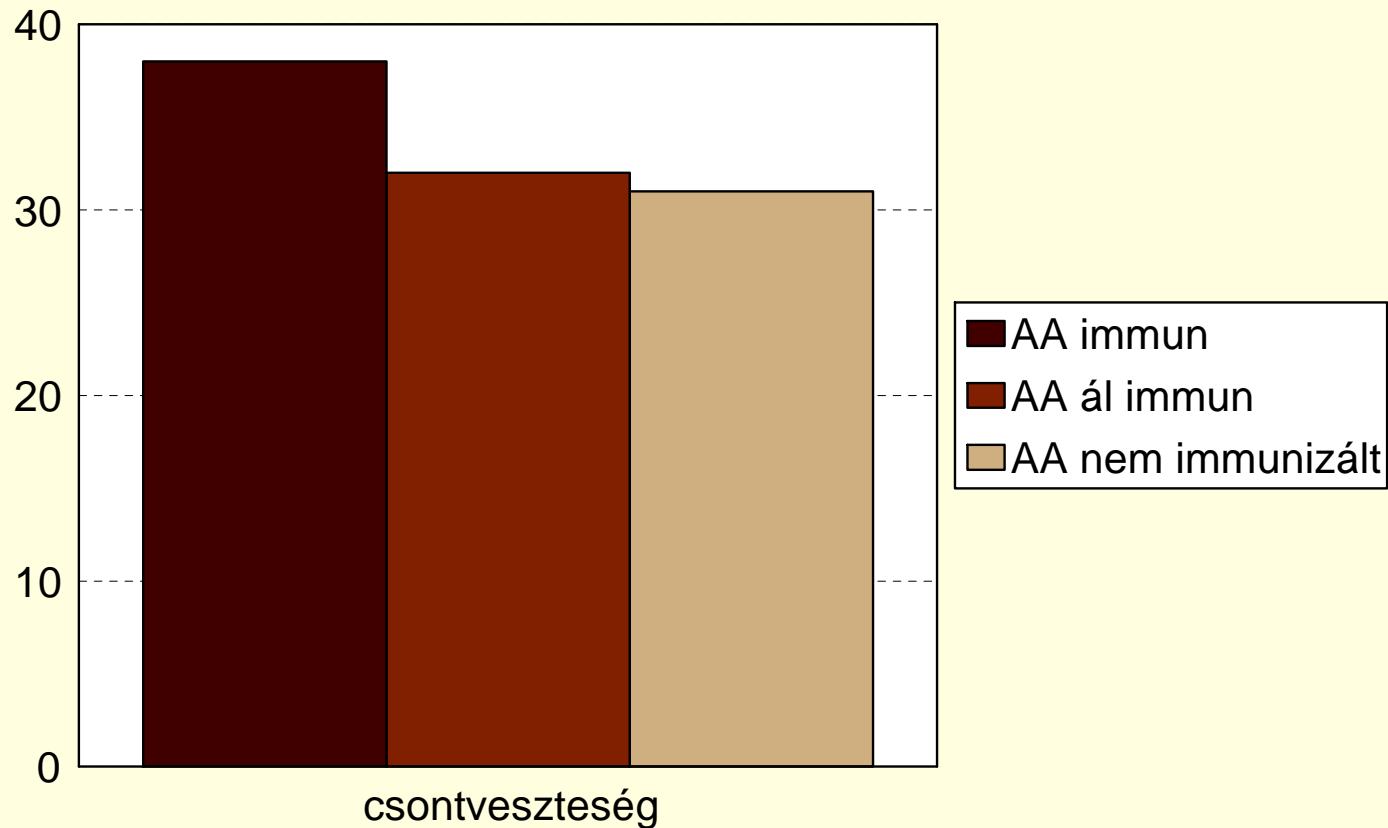
**AA val immunizált, ál-immunizált és nem immunizált állatban az AA inooculáció által kiváltott csontrezorpció mértéke szignifikánsan eltért**

**Immunizált állatban késői típusú immun reakció és jelentős csontrezobció lépett fel**

**Nem immunizált állatban sem késői típusú immun reakció, sem fokozott csontrezorpció nem fordult elő**

**Yoshie H et al. Periodontal bone loss and immune characteristics after adaptive transfer of Actinobacillus sensitized T cell to rats J Periodontol Res 1987;22:499-505**

## Az AA immunizált, ál immunizált és nem immunizált állatokban kifejlődő csontveszteség



Yoshie H et al. Periodontal bone loss and immune characteristics after adaptive transfer of Actinobacillus sensitized T cell to rats J Periodontol Res 1987;22:499-505

## **Szenzitizált T lymphocyták szükségesek a csontrezorpció elindulásához**

**Antigen specifikus Th2 transfer + AA infectio jelentősen emelkedett anti AA ellenanyag termelést és fokozott csontrezorpciót eredményezett**

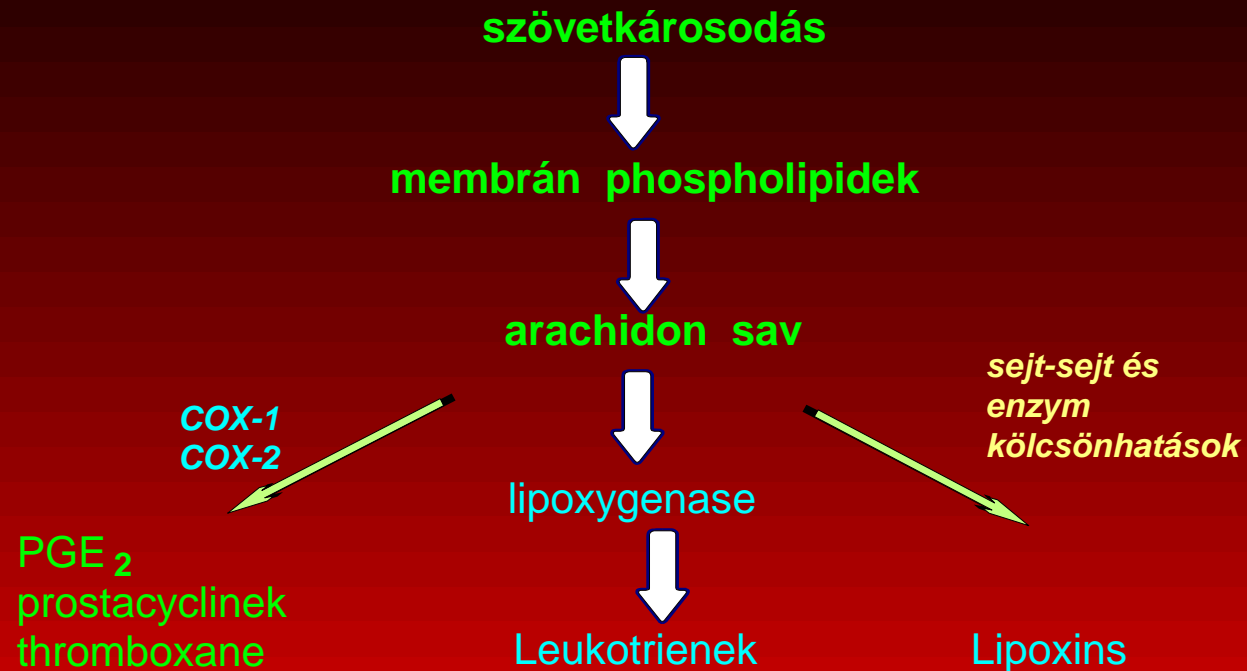
**Antigen specifikus Th1 sejtek jelenléte fontosak a parodontális csontrezorpcióban**

**Eastcott JW et al. Adoptive transfer of clonal T helper cells ameliorates periodontal disease in nude rats. Oral Microb Immunol 1994;9:284-289**

**Mosmann TR, Coffman RL. Th1-Th2 cells: Different pattern of lymphokine secretion lead to different functional properties Annu Rev Immunol 1989;7:145-173**

# Prostaglandin

## Az arachidon sav metabolizmus befolyásolása



# *helyi, gyulladássos PG termelés*

*monocyták  
macrophagok  
fibroblastok  
PMN leukocyták  
egyéb fehér vérsejtek  
endothel sejtek*

*PG igen erős*

*csontresorber*

*parodontitis*

*periapicalis periodontitis*

*cysta fal*

*orthodontiai fogelmozdulás*

*traumás occlusio*

*malignus daganatok*

# Prostaglandin

**PGE fokozza az ér permeabilitást, vasodilatációt és ödémát okoz.**

**Monocytákban és fibroblastokban serkenti a MMP termelést, amely a kötőszöveti mátrix leépülését fokozza.**

**Direkt és indirekt módon serkenti a csont resorptiot.**

**Potencírozza a TNF $\alpha$  és IL-1 biológiai hatásait.**



# ***NONSTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK***

***ASPIRIN***

***APRANAX***

***CATAFLAM***

***DICLOFENAC***

***DONALGIN***

***FLUGALIN***

***HOTEMIN***

***INDOMETACINUM***

***NAPROSYN***

***PROFÉNID***

***SURGAM***

***TILCOTIL***

***VOLTAREN***

# Prostaglandin

**Gyulladásban a gingivális sulcus folyadék PGE2 koncentrációja jelentős mértékben emelkedik.**

**Gingivitisben az emelkedés háromszoros, parodontitisben a gingivitishez képest még ötszörös.**

# Prostaglandin

**Monocytaikat érő IL-1 $\beta$  vagy TNF $\alpha$  stimulus a COX-2 azonnali gén transkripcióját és de novo termelődését eredményezi, de nem lesz hatása a COX-1 enzim szintre.**

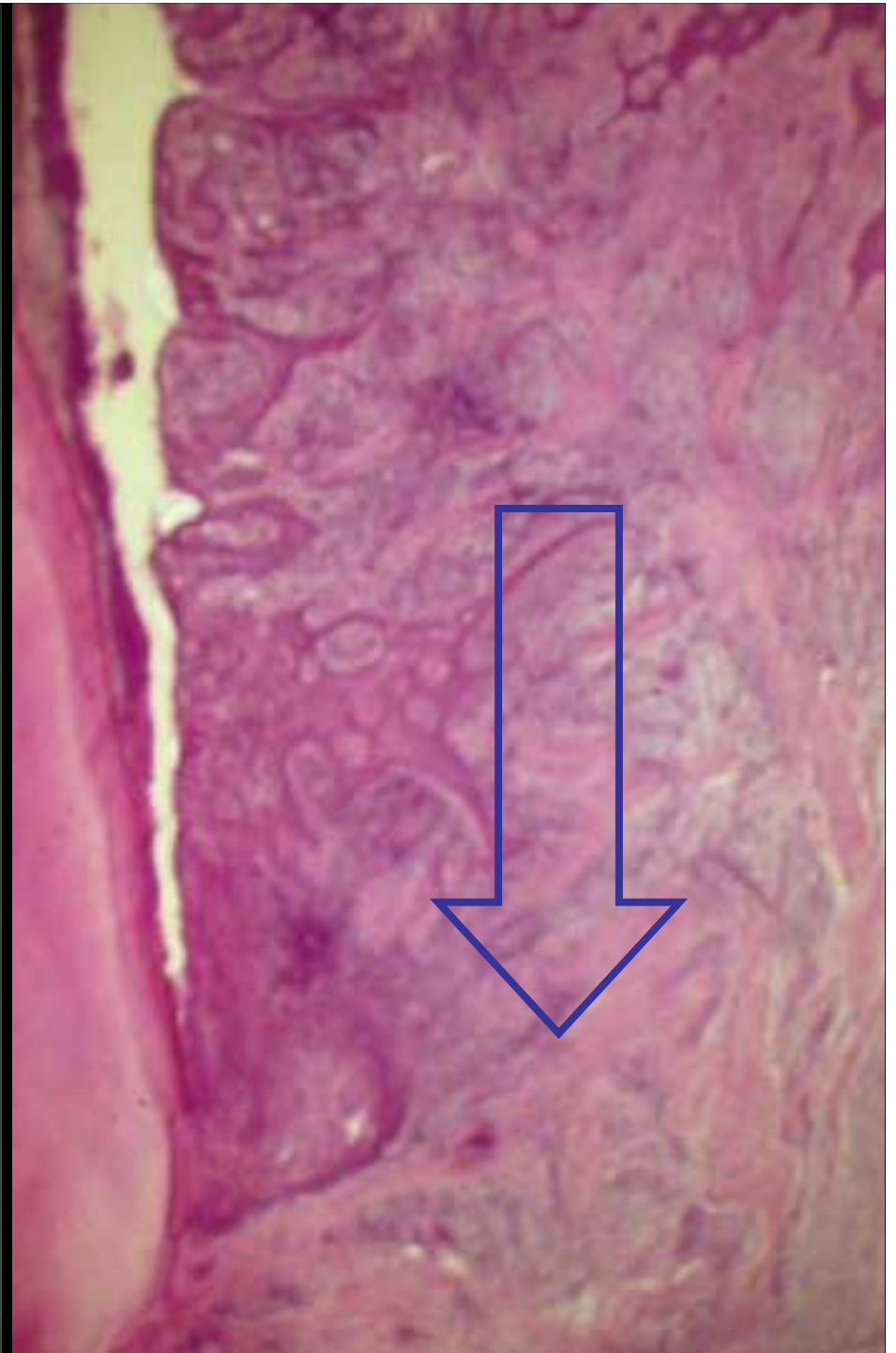
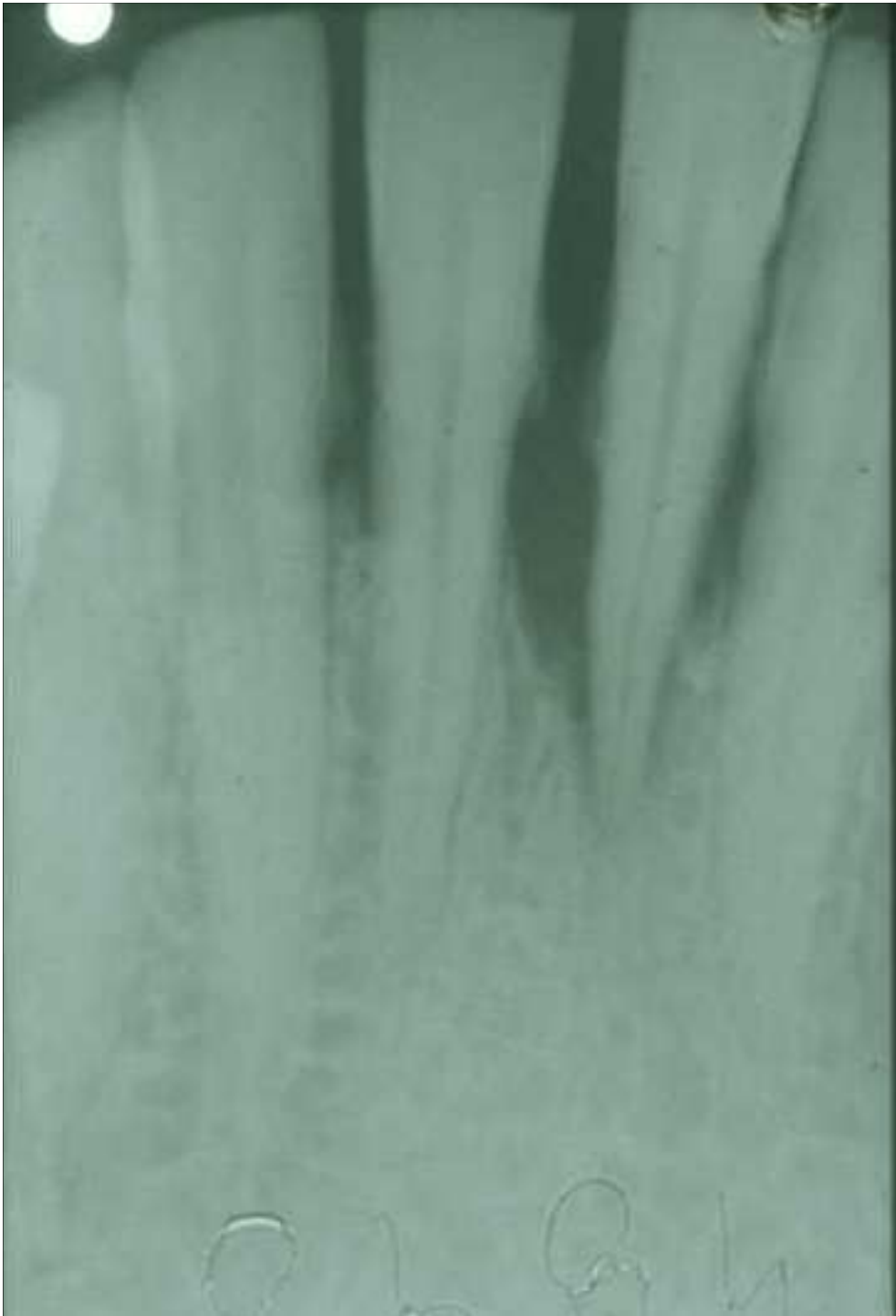
**A parodontális szövetekben a PGE2 elsősorban a stimulált monocytákból és fibroblastokból származik.**

# Reparatív és anabolikus cytokinek

- ◆ **A gyógyulási fázisban a monocyták, vérlemezkék, fibroblastok és egyéb sejtek anabolikus hatású faktorokat termelnek.**
  - **Platelet Derived Growth Factor (PDGF)**
  - **Fibroblastic Growth Factor (FGF)**
  - **Insuline-like Growth Factor (IGF)**
  - **Transforming Growth Factor (TGF)**
  - **Bone Morphogenic Proteins (BMPs).**

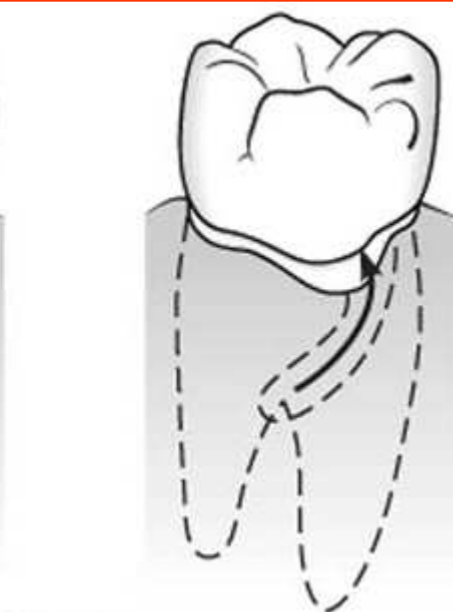
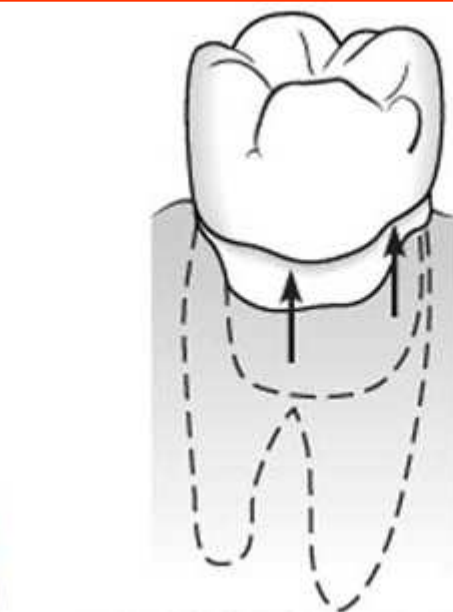
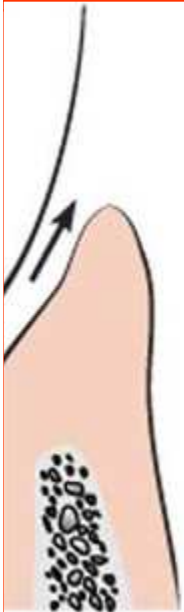
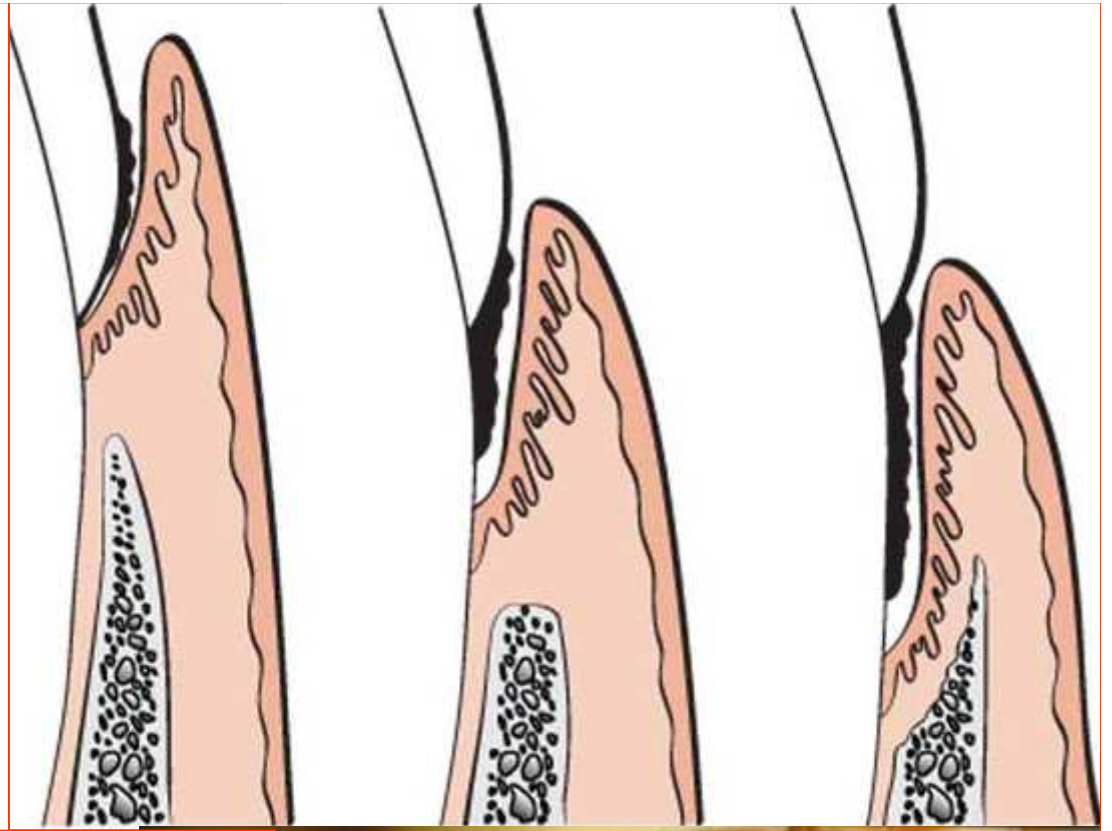
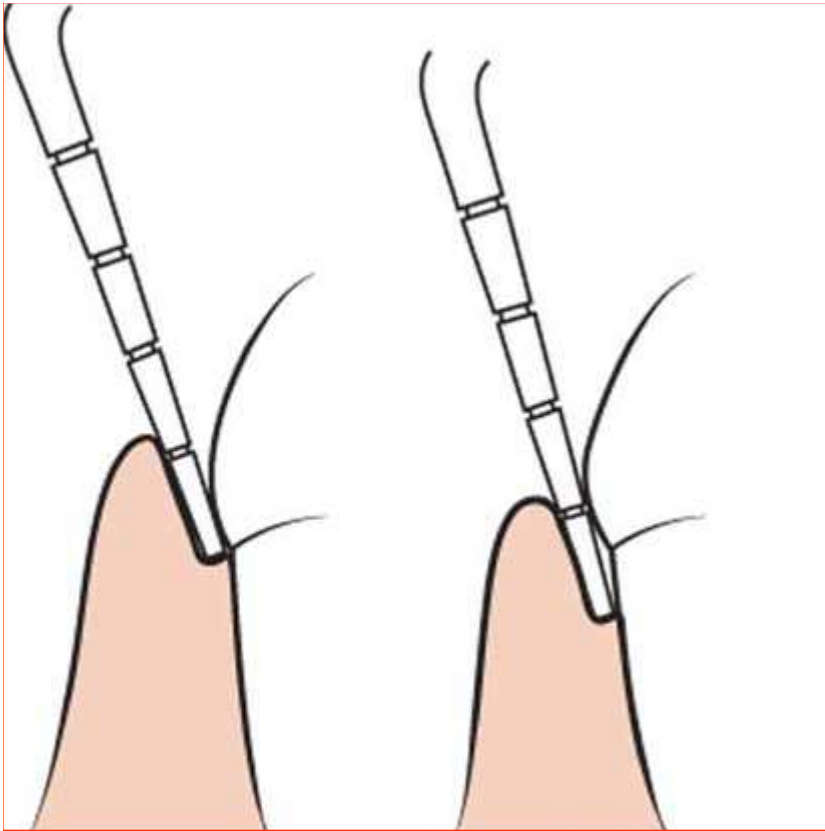
# Reparatív és anabolikus cytokinek

- **A gyulladásban a monocyták által termelt pro - inflammatorikus cytokinek döntő szerepet játszanak a gyulladás súlyosságának és a gyulladásos szövetpusztulás mértékének meghatározásában.**
- **A gyógyulásban is a monocyták növekedési faktorai játszanak fontos szerepet.**











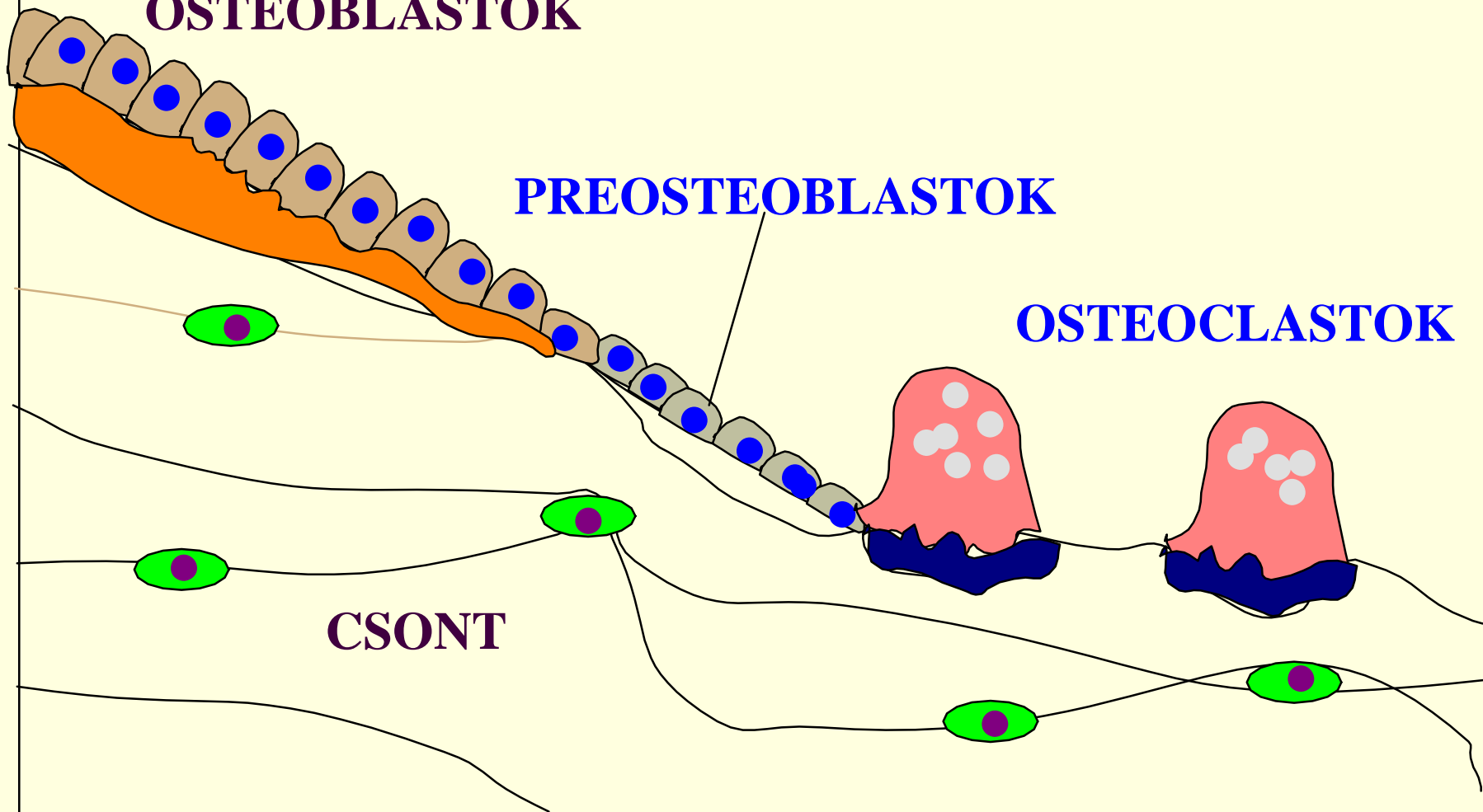
# CSONTÁTÉPÜLÉS

OSTEOBLASTOK

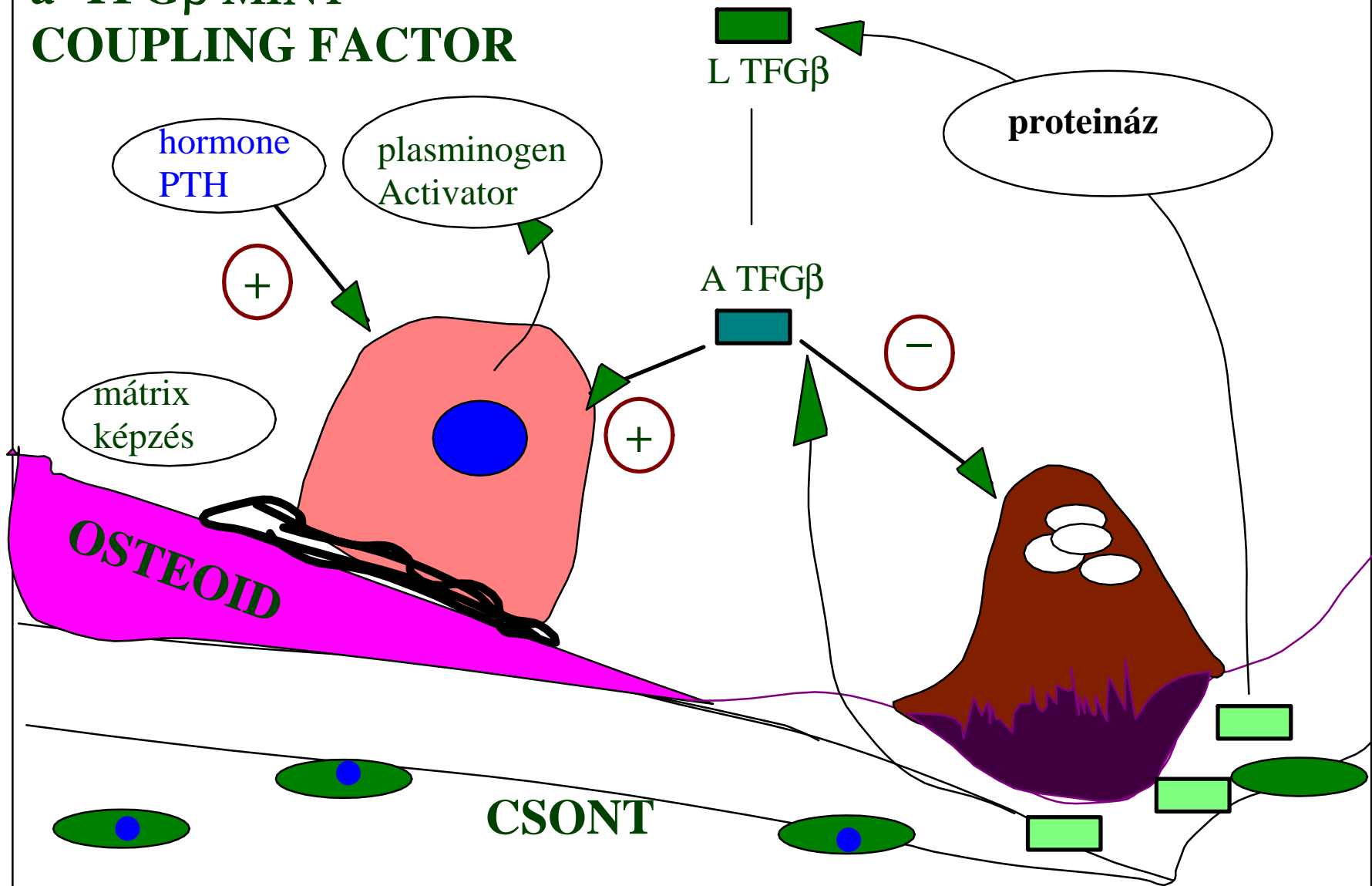
PREOSTEOBLASTOK

OSTEOCLASTOK

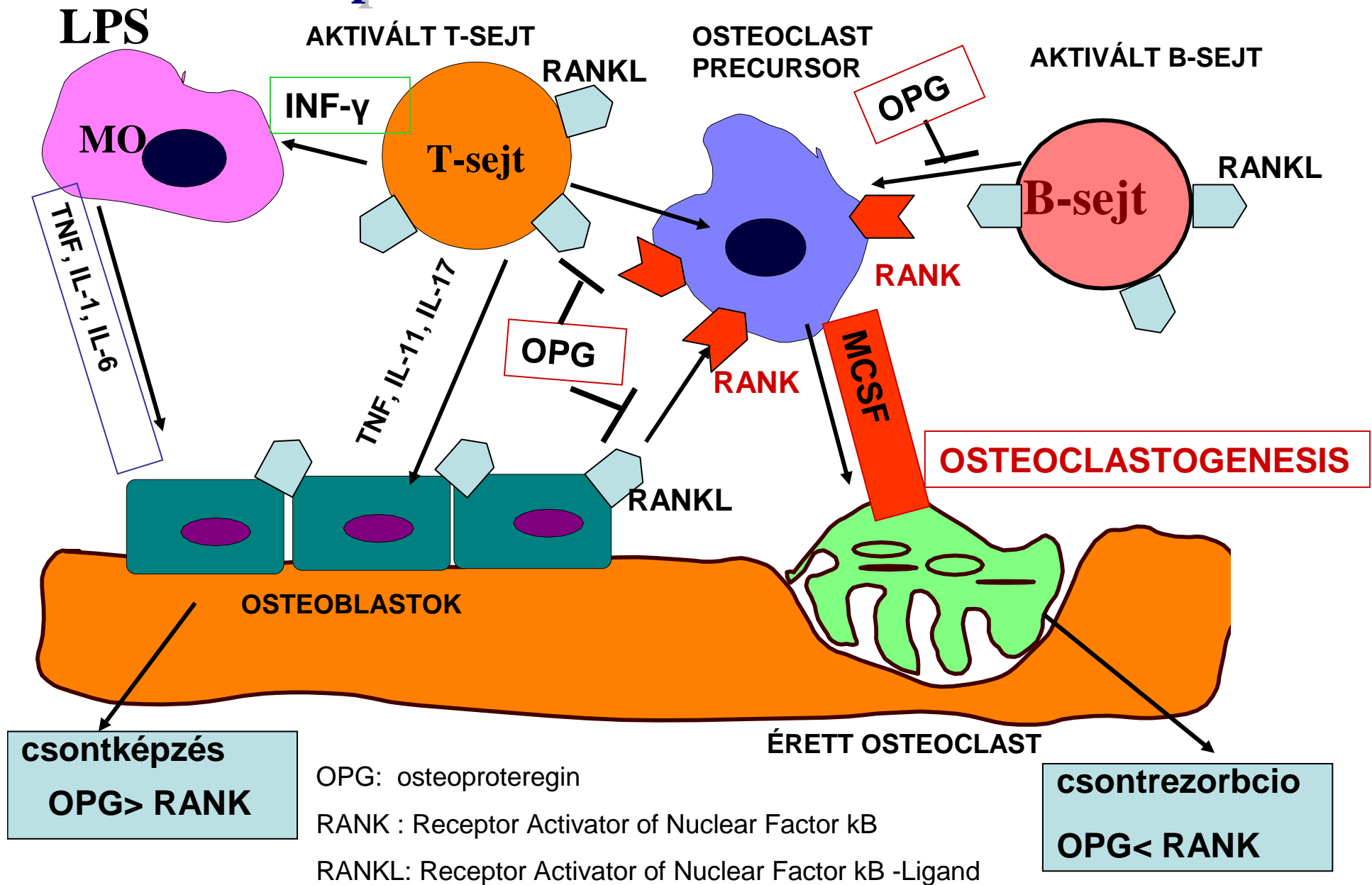
CSONT



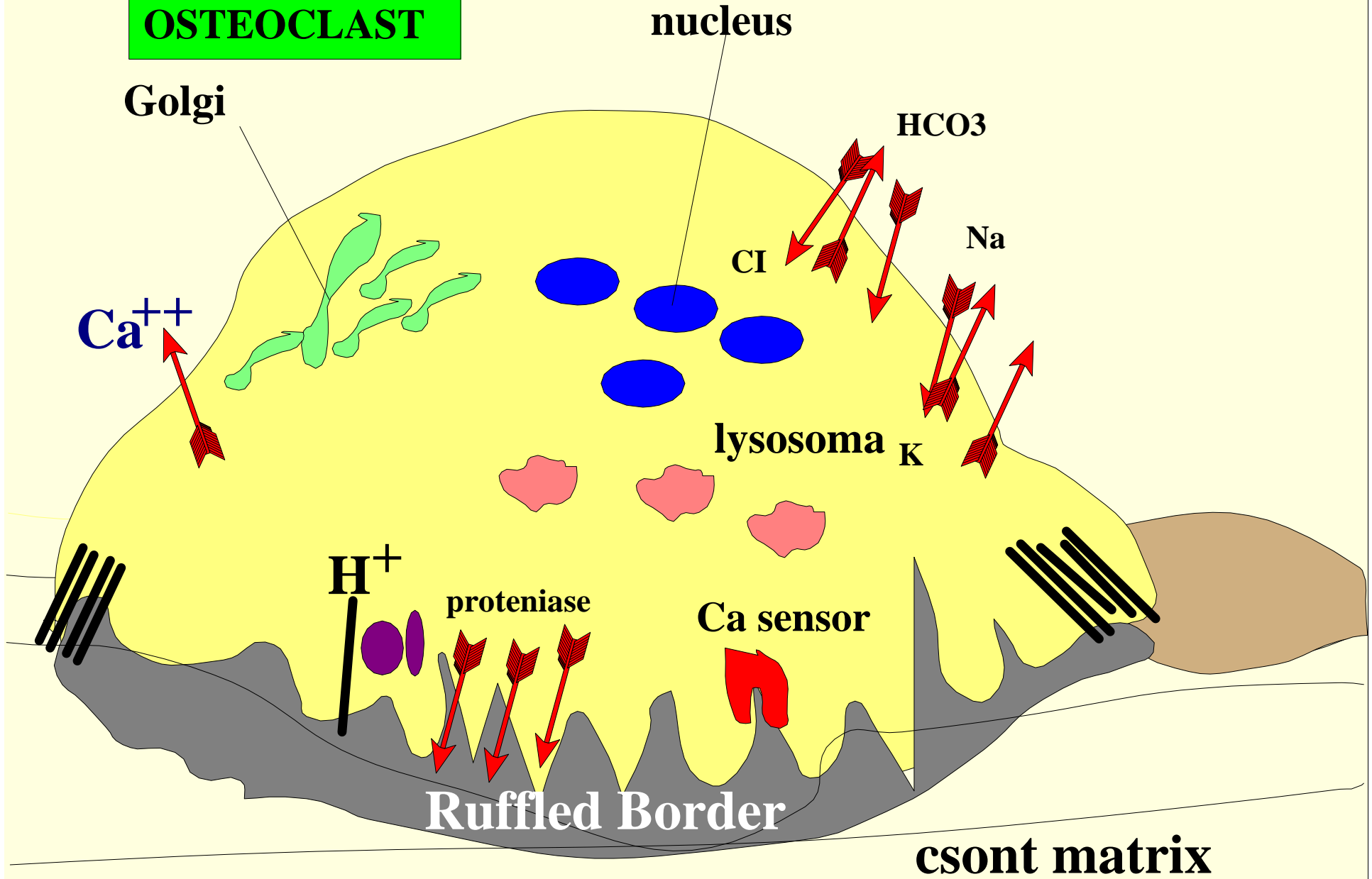
# a TFGβ MINT COUPLING FACTOR



# parodontális csontrezorpció

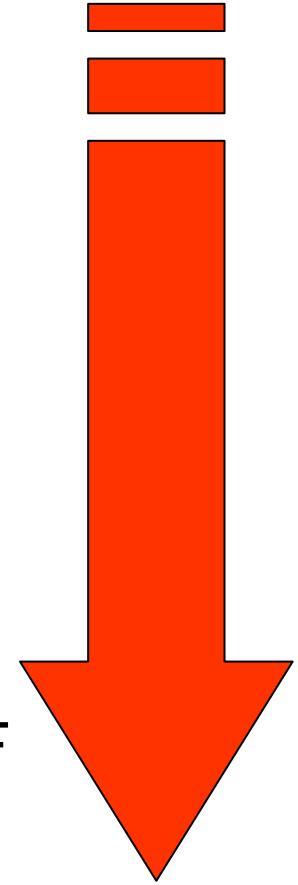


**AKTÍV  
OSTEOCLAST**



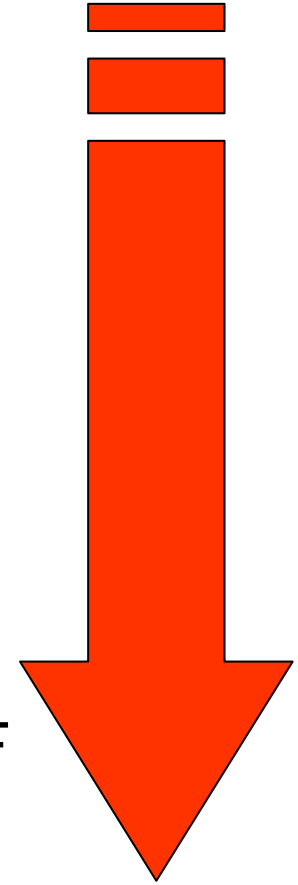
## RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa$ B – Ligand aktiváció a stimulált macrophagok által

- LPS stimulált macrophag
- IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, PGE stb szekréció
- RANKL expressio az osteblast sejtekben
- RANKL kötődik az osteoclast precursor sejteken expresszáldó RANK –hoz
- Ez olyan kaszkád folyamatot indít el, amely az MCSF jelenlétében érett osteoclastok kifejlődését indítja el
- Az osteoblast termel egy ellenreguláló molekulát, osteoprotegerint (OPG) amely ál-RANK receptor, és leköti a RANKL molekulákat



RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B –Ligand  
aktiváció az antigén prezentáló sejtek által stimulált T sejtek  
által

- LPS stimulált macrophag + T sejt
- IL-11, TNF $\alpha$ , IL-17, szekréció
- RANKL expressio az osteblast sejtekben
- RANKL kötődik az osteoclast precursor sejteken expresszálódó RANK –hoz
- Ez olyan kaszkád folyamatot indít el, amely az MCSF jelenlétében érett osteoclastok kifejlődését indítja el
- Az osteoblast termel egy ellenreguláló molekulát, osteoprotegerint (OPG) amely ál-RANK receptor, és leköti a RANKL molekulákat Az OPG mind a két típusú csontrezorpciót bénítja



OSTEOPROTEGERIN (OPG)  
SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENTI A  
GYULLADÁSOS CSONTREZORBCIÓ  
MÉRTÉKÉT KÍSÉRLETES  
PARODONTITIS ÁLLATMODELL  
KÍSÉRLETEKBEN

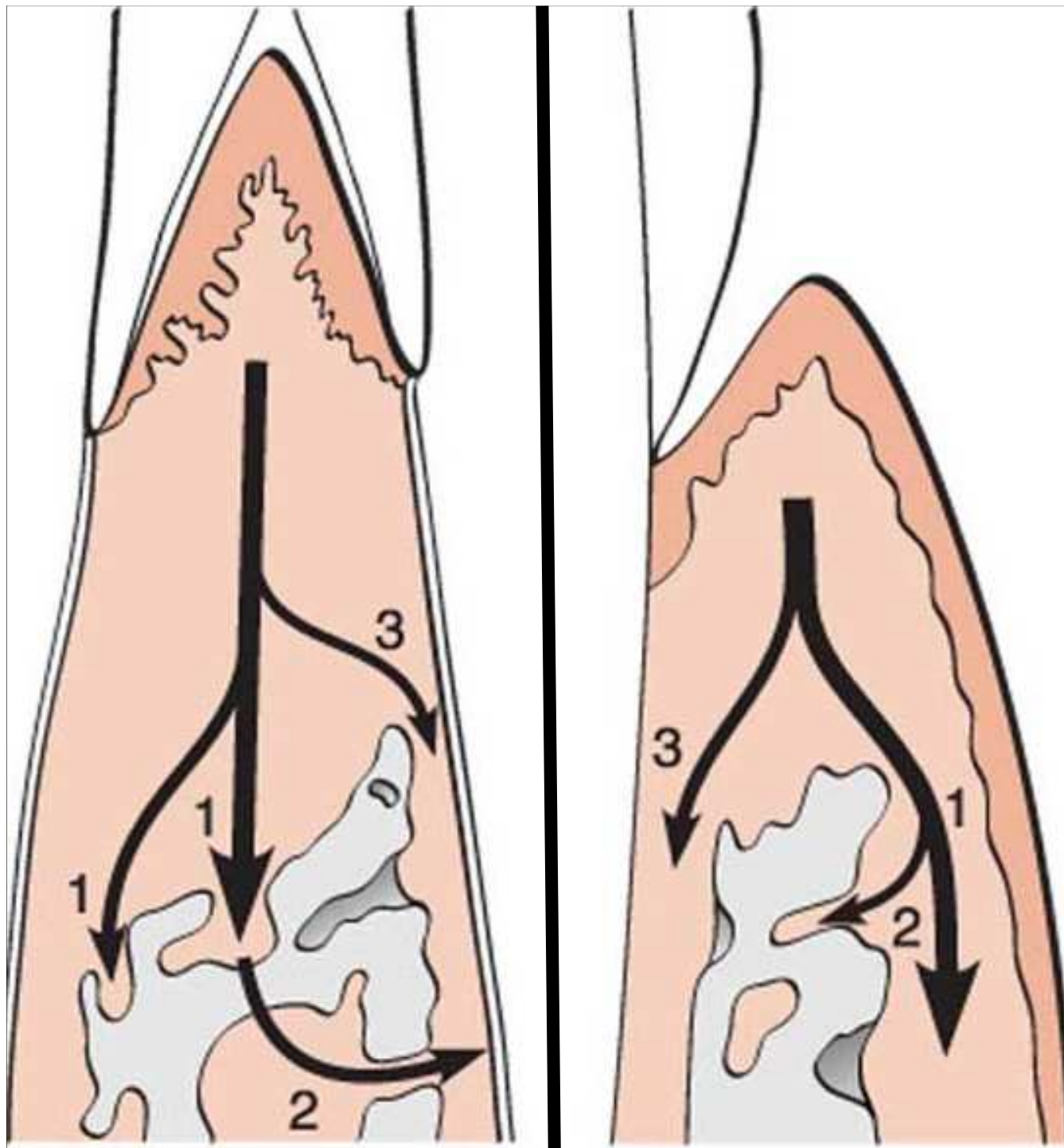
- Teng YT et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection J Clin Invest 2000;106:R59-R67

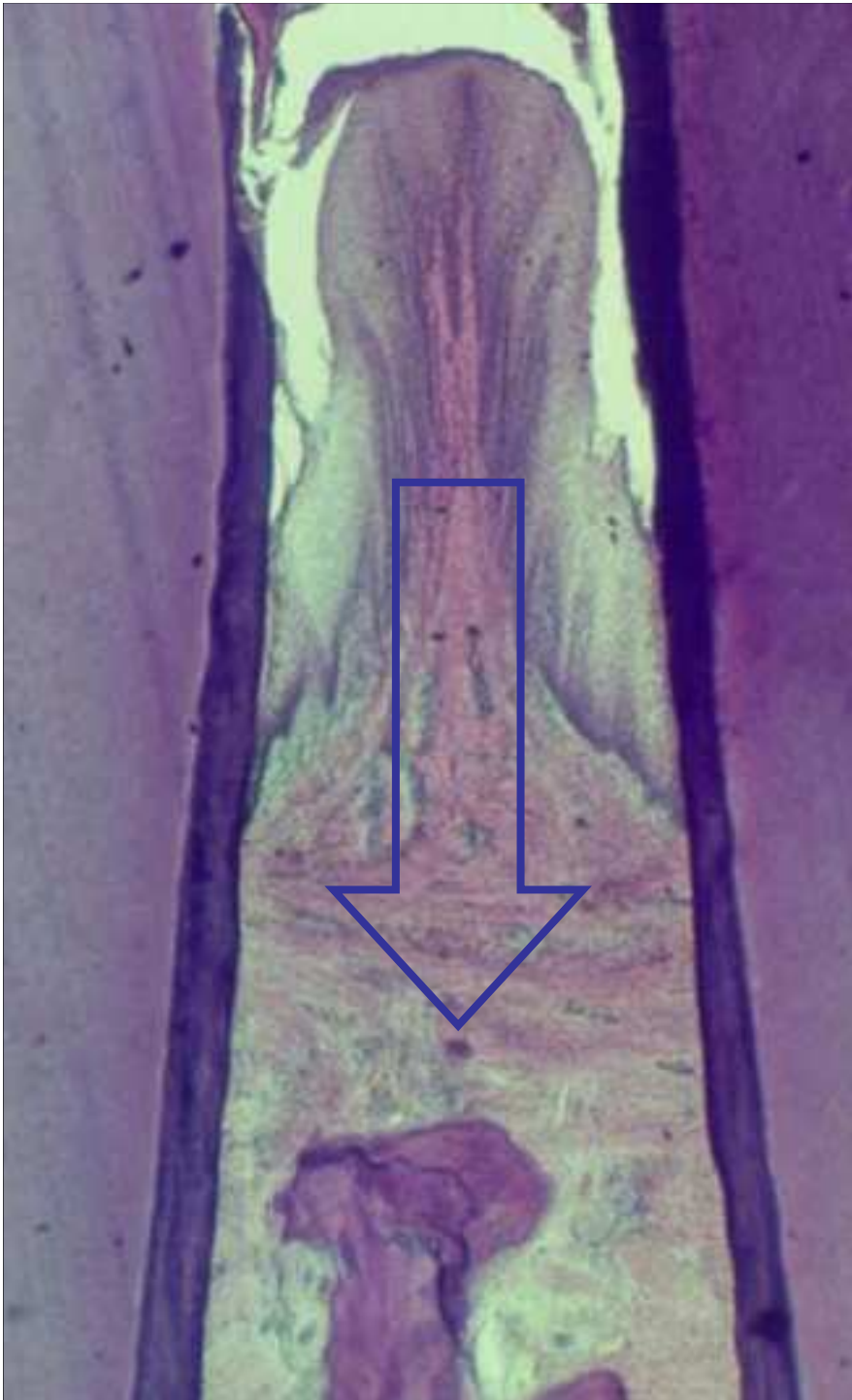
KRÓNIKUS PARODONTITISBEN  
A PARODONTIUM RANKL mRNS  
SZINT SZIGNIFIKÁNSAN  
MAGASABB ÉS AZ OPG mRNS  
SZÍNT ALACSONYABB, MINT ÉP  
ÍNYŰ EGYÉNEKBEN

- Valverde P, Kawai T, Taubman MA: Potassium channel blockers as therapeutic agents to interfere with periodontal disease bone resorption J Dent Res 2005;84:488-499

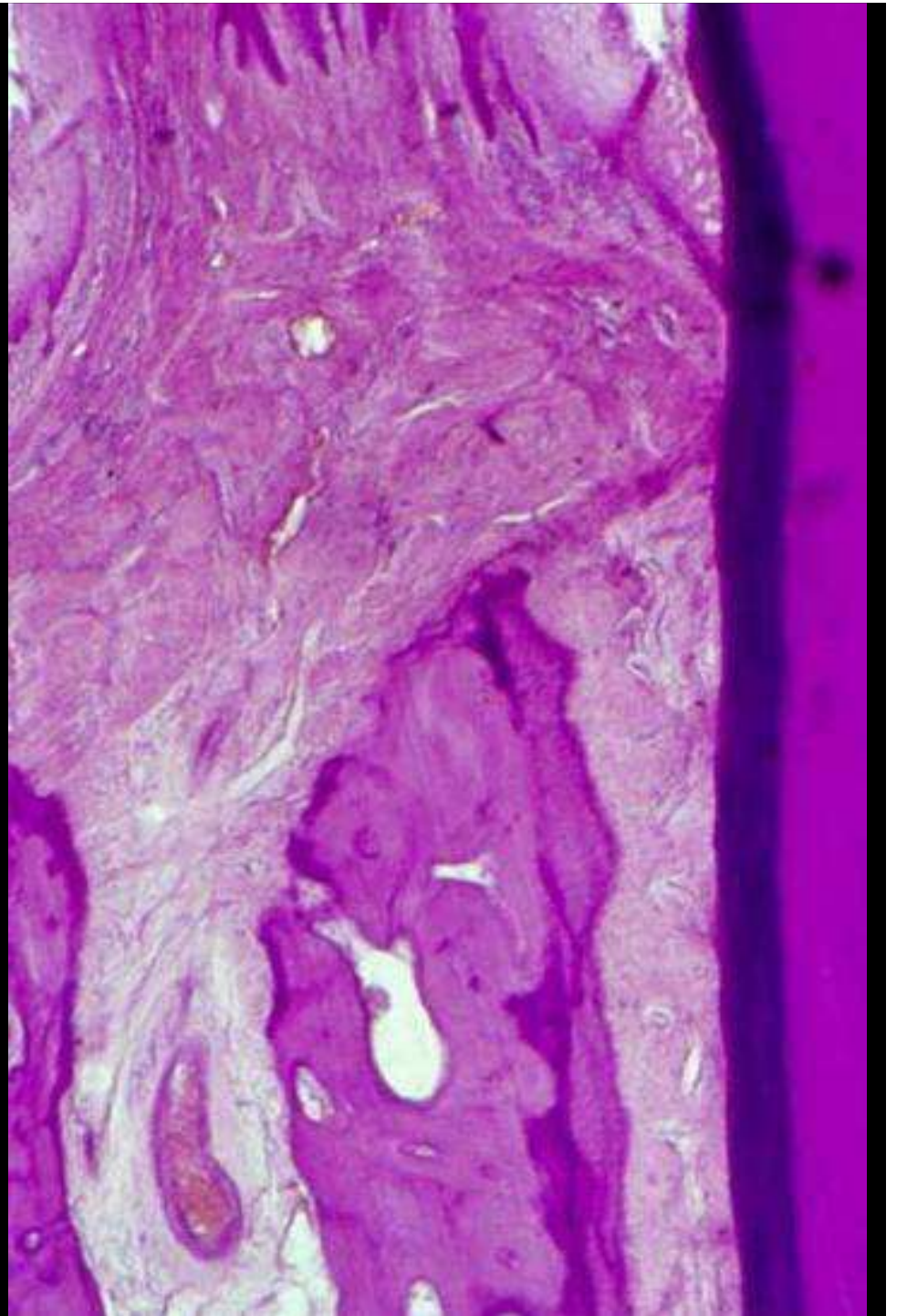
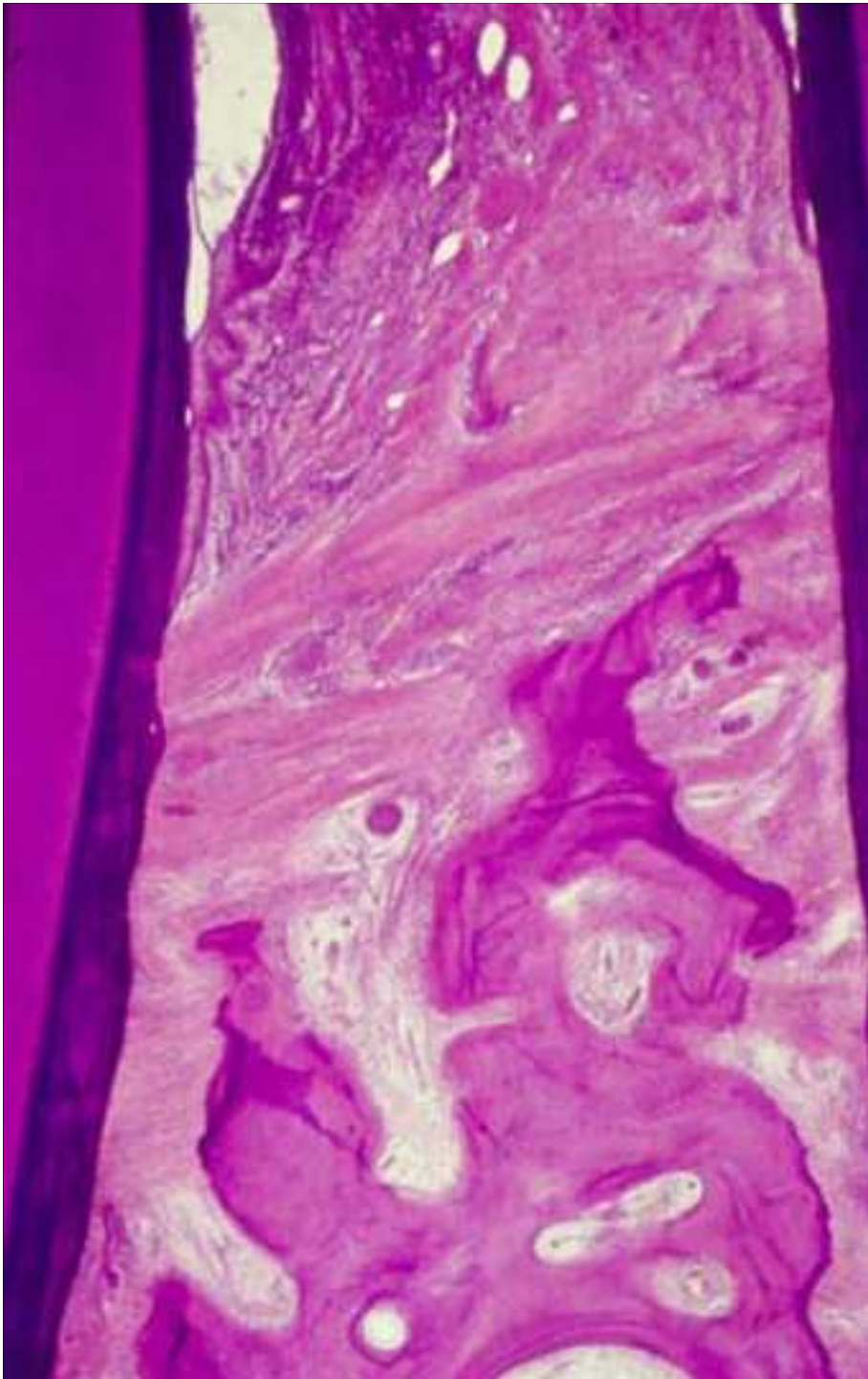


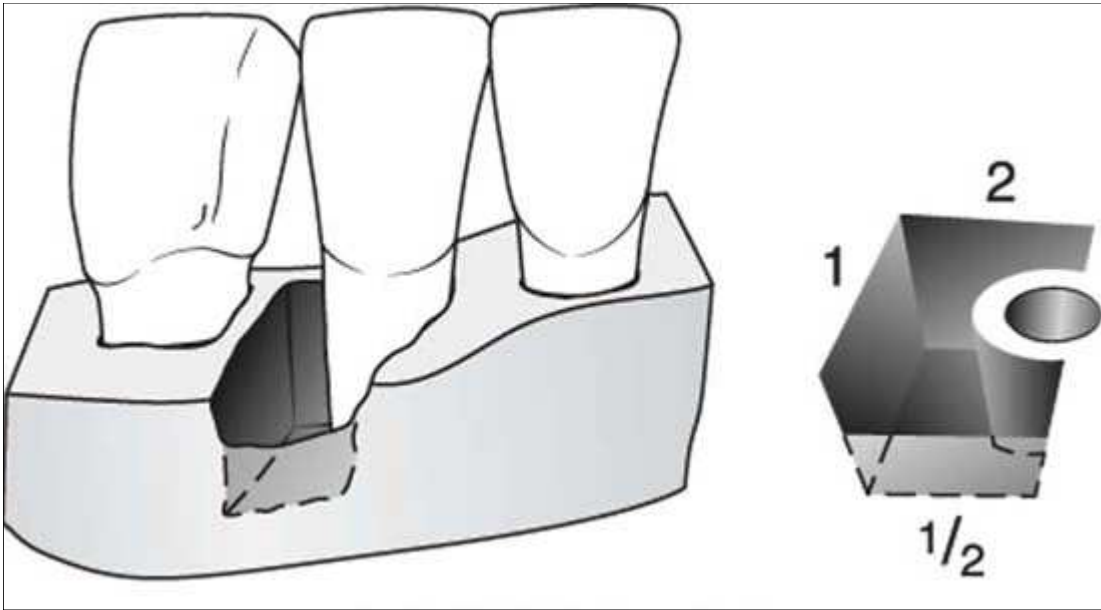
## A GYULLADÁS TERJEDÉSE



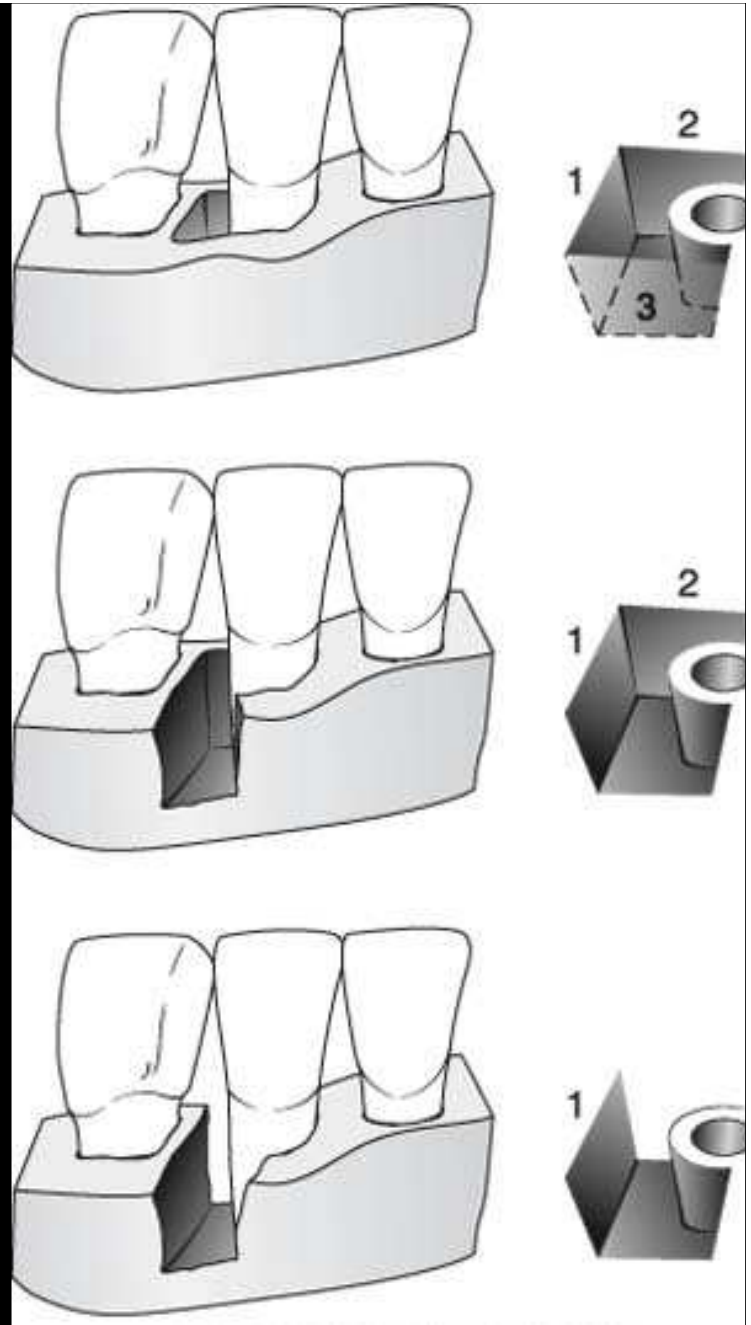








## LACUNALIS CSONTRESORPTIO

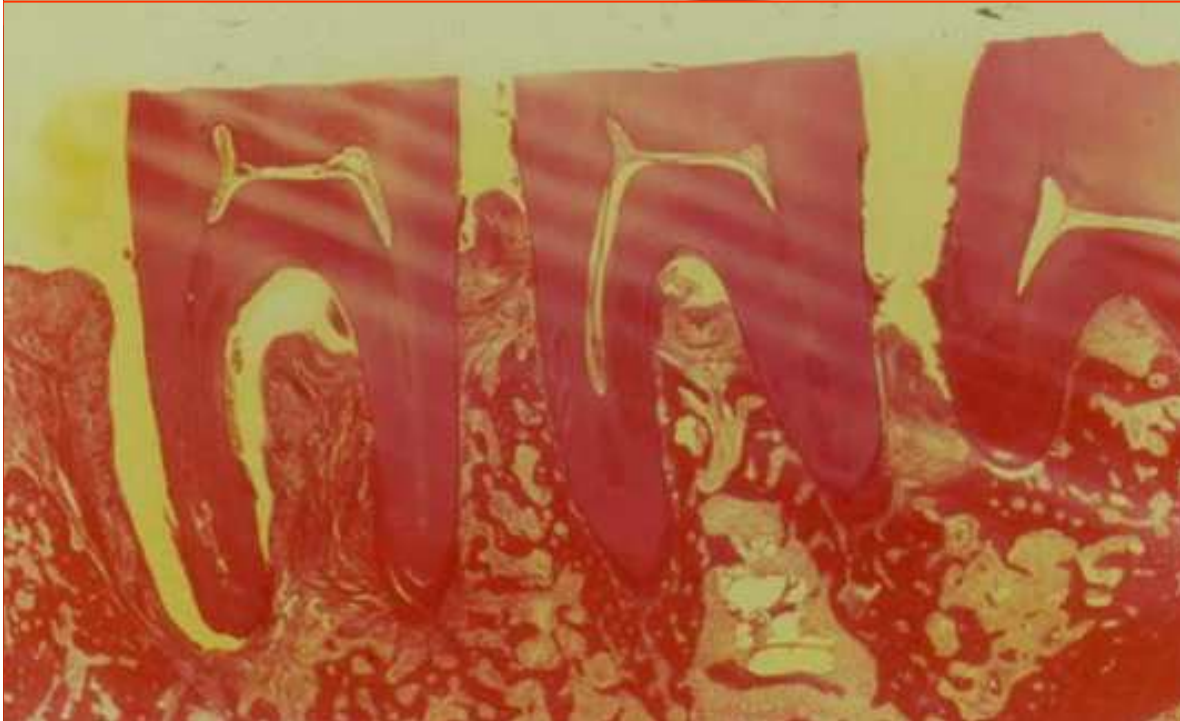








**ÉP RÖGZÍTŐ  
APPARÁTUS**



**SÚLYOS  
TAPADÁSVESZTEÉS  
ÉS CSONT  
PUSZTULÁS**





