

Biochimia parodonțiului II: processe biochimice în parodonțiu, mecanisme moleculare în boala parodontală



➤ **Parodontiul** este o structură complexă compusă din:

❖ gingia

❖ ligamentul periodontal (PDL)

❖ cementul

❖ osul alveolar

➤ Funcțiile: permite dintelui să fie atașat de os și reprezintă o barieră pentru structurile subiacente din microflora orală

PERIODONTIUM

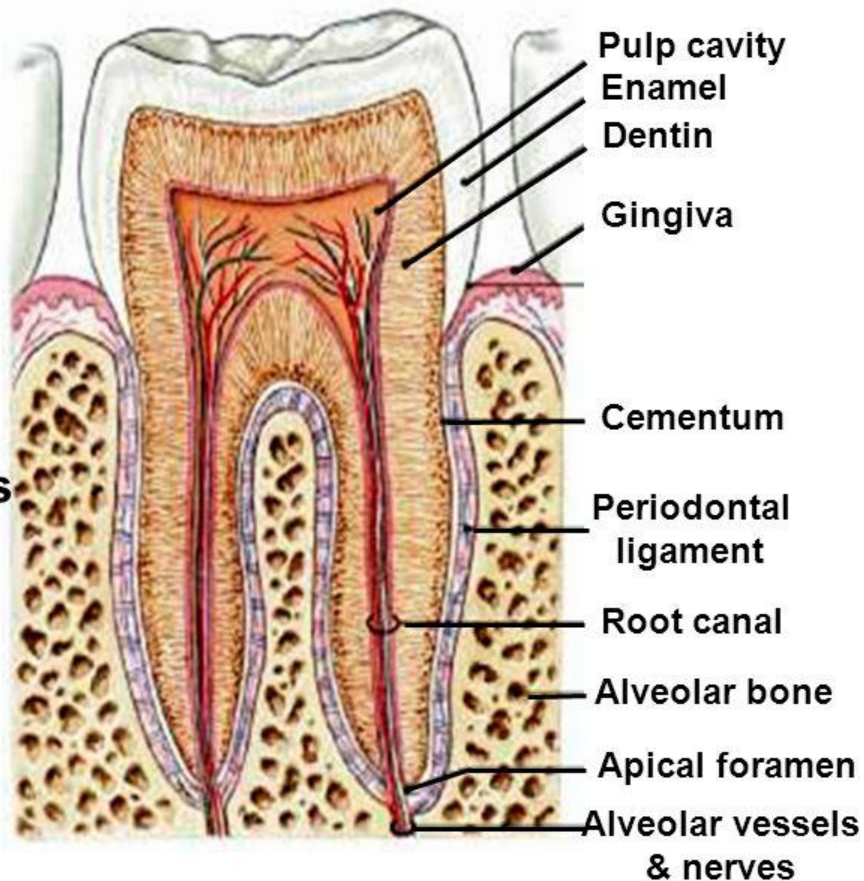
Cementum

PDL

Alveolar bone

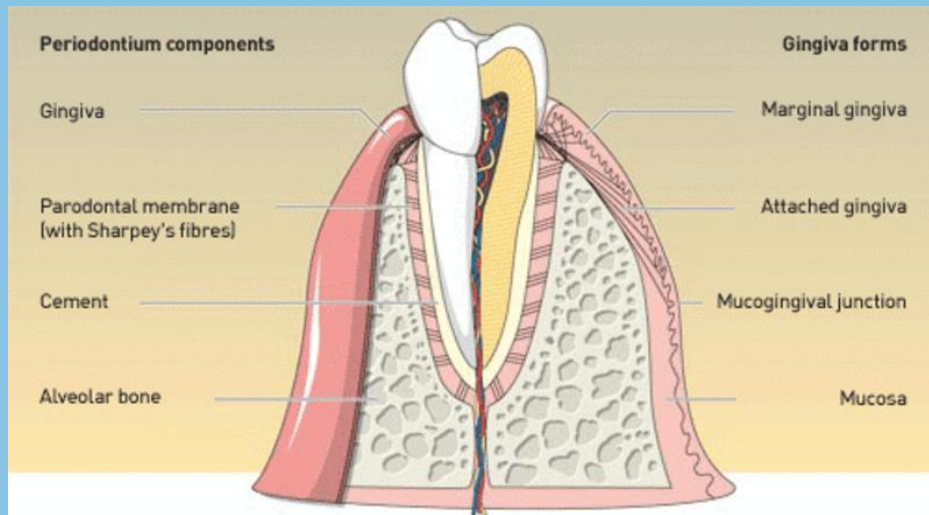
Sharpey's fibers

**Attachment
organ**



Compoziția chimică

- Proteine fibrilare: collagen, elastină, keratină
- Glicozaminoglicani: acid hialuronic, condroitin sulfați
- Enzime



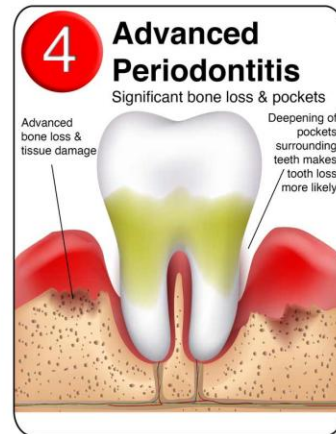
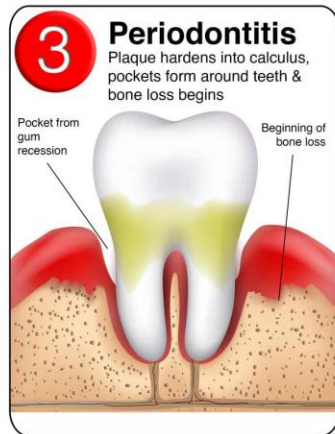
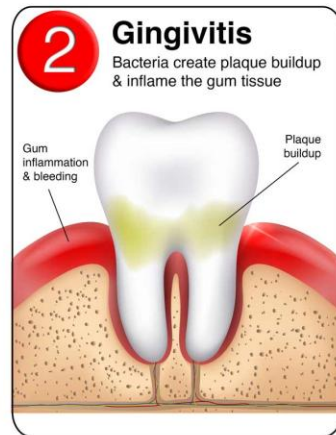
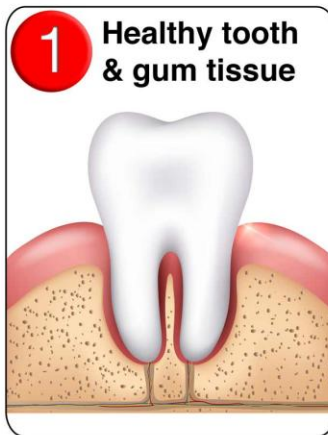
Metabolismul parodonțiului

- Procese anabolice → biosinteza de proteine și glucide → componente ale parodonțiului
- Procese catabolice- *prioritate cele cu efect energetic* → glicoliza anaerobă, calea pentozofosfaților
- Raportul LDH/MDH → de 2 ori mai mare în epiteliul gingival comparativ cu țesutul muscular din jur
- LDH- *enzima cheie a glicolizei anaerobe*
- MDH- *enzima cheie a degradării aerobe a glucozei (ciclul Krebs* → raportul evidențiază și amploarea primului proces biochimic
- Activitatea scăzută a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (*enzima cheie a căii pentozofosfaților*) → parodonțiul utilizează mai puțin această cale de degradare a glucozei

Procese biochimice în parodonțiu

Boala
parodontală:
asociată cu procese
inflamatorii

What Happens with Periodontal Disease?



Etio patogenia bolii parodontale



- ✓ Factor determinant: placa bacteriană
- ✓ Factori favorizanți: calculi dentari, traumatisme ocluzale, carii dentare, anomalii dento-maxilare, obiceiuri vicioase, afecțiuni metabolice, stres, malnutriție, dezechilibre hormonale, colagenoze

Boala parodontală



- Diminuată biosinteza de collagen
- Amplificarea degradării sub acțiunea collagenazelor
- pH-ul optim al collagenazelor: 6.8 – 8 (activate de Ca^{2+})
- Hormonii estrogeni și gestragenii - rol defavorabil asupra parodonțiului (gingivite la pubertate și sarcină)

Boala parodontală



- În țesuturile gingivale ale pacienților cu parodontopatii avansate - detectate cantități mari de prostaglandine datorate inflamației
- răspuns imunologic al parodonțiului față de constituenții nocivi ai plăcii dentare → inițiază distrugerea tisulară (specifică parodontopatiilor)
- Acești compuși, acționând ca antigene, declanșează sinteza de anticorpi iar formarea complexelor antigen (din placa dentară) - anticorp (tisular) inițiază o cascadă de reacții biochimice

Consecințele biologice



- degranularea celulară
- liza membranelor celulare
- eliberarea de histamină
- fagocitoza
- producerea de mediatori chimici ca rezultat al activării limfocitelor

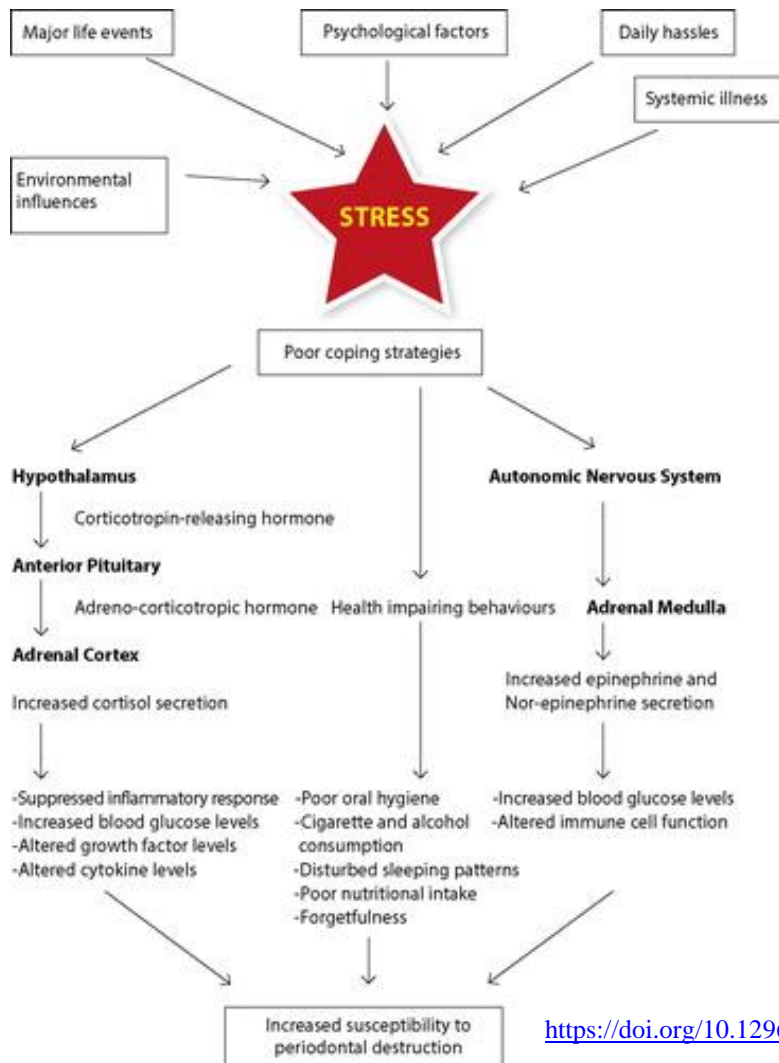
Stresul



- devine din ce în ce mai obișnuit în lumea „avansată”
- predispune la diferite afecțiuni (cardiovasculare , ulcer gastric , artrită, astm, infecții), inclusiv afecțiuni orale
- stresul scade imunitatea, crește sensibilitatea la infecții și toleranța la diferite noxe
- Este implicat în patogeneza bolii parodontale



- hipersecreția de adrenalină crește incidența infecțiilor
- hipersecreția de cortisol induce imunosupresie
- factorii de mediu și implicit stresul → algoritm utilizat în studiul bolii parodontale



Stress is.....

- > a **normal** physiological **response** of the **body** to situations or stimulus which are perceived as “dangerous” to the body.....

or in other words.....

- **THE BODY'S RESPONSE TO CHANGE**

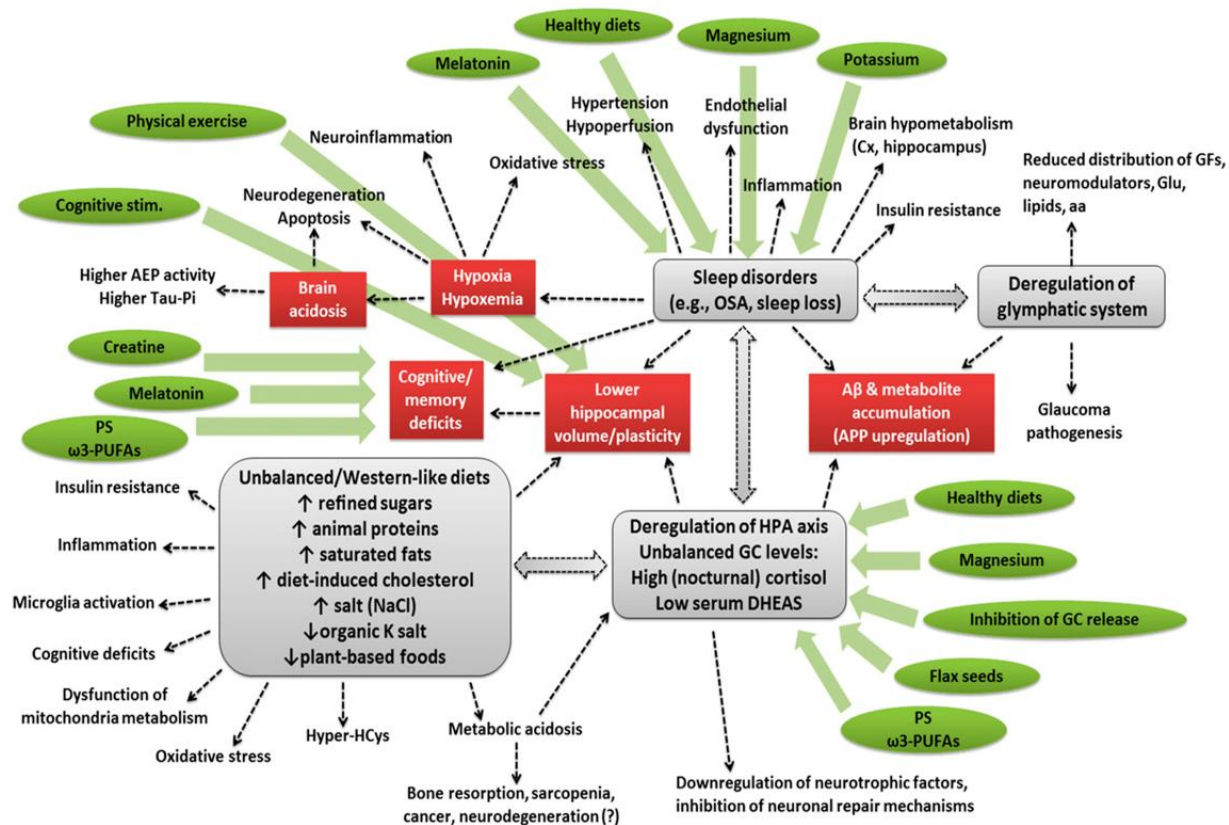


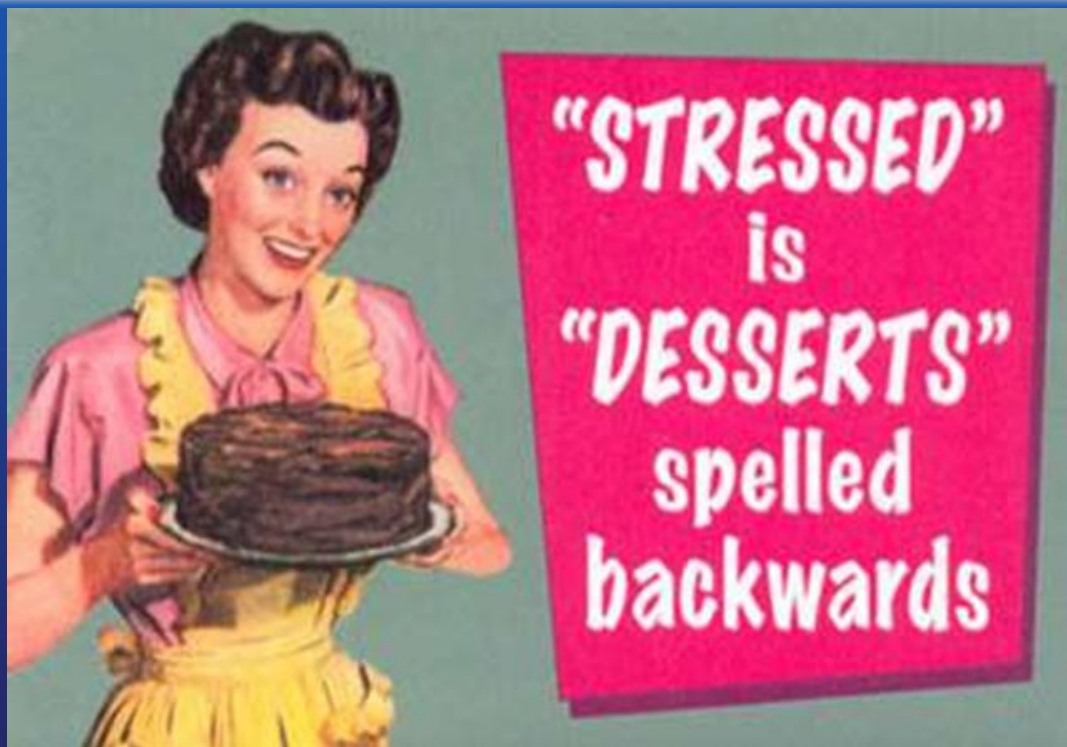


Mind Full, or Mindful?

Rolul factorilor de mediu în patogeneza bolii parodontale- o asociere bidirecțională

- factorii psihosociali sunt implicați în procese maligne, boli autoimune și infecții virale→
- au suscitât interesul cercetătorilor pentru relația stres – parodontopatii
- studiile efectuate → au evidențiat o relație directă între stres și afecțiunile orale
- stresul precede cel mai adesea debutul bolii





Stres

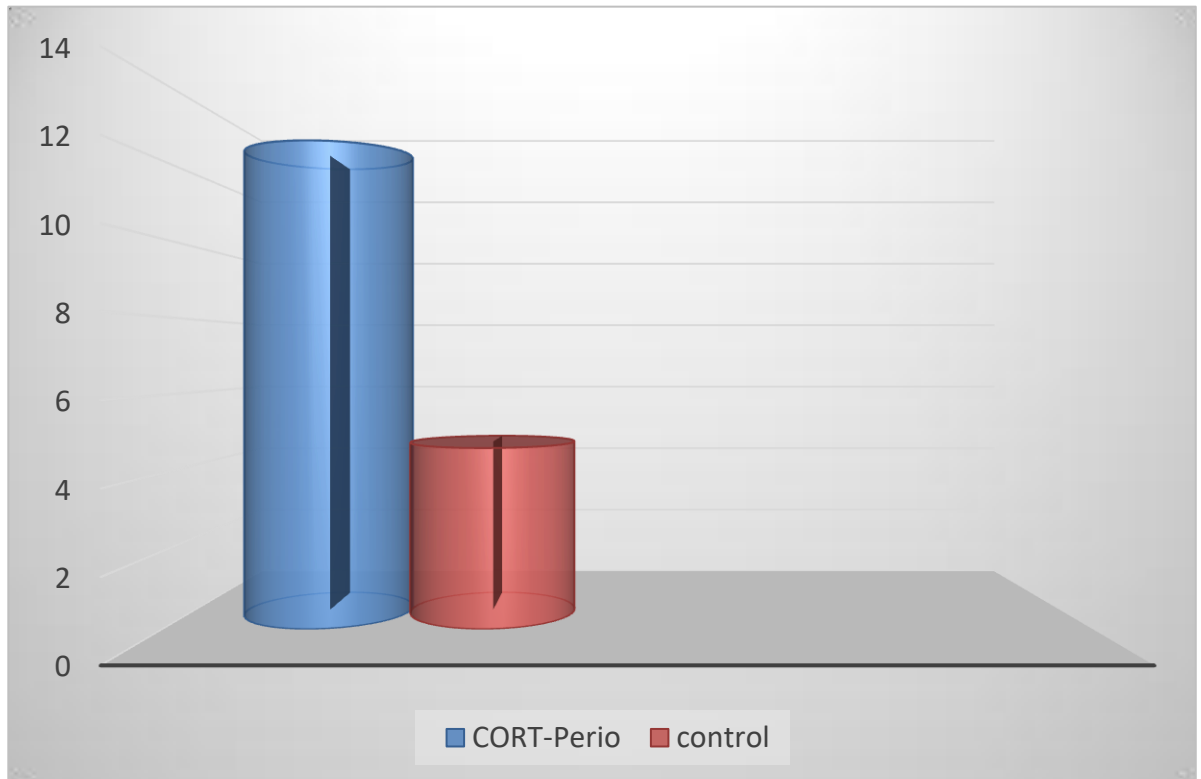


- Studiul parametrilor imunologici la cadre didactice (în timpul anului universitar) și studenți (după o sesiune de examene) a evidențiat de asemenea creșterea incidenței infecțiilor virale
- Stările de anxietate, depresie induc o severitate a infecțiilor
- Stresul diminuează concentrația IgA salivară, diminuare care se asociază cu creșterea incidenței infecțiilor respiratorii și a afecțiunilor oro-dentare

Cortisolul-”hormonul stresului”



- cortisol – corelare excelentă între sânge și salivă
- cortisolul plasmatic și salivar → bun indicator în stres
- nivel crescut în saliva pacienților cu parodontopatii de aprox 2-3 ori



Biomarkeri salivari în parodontopatii

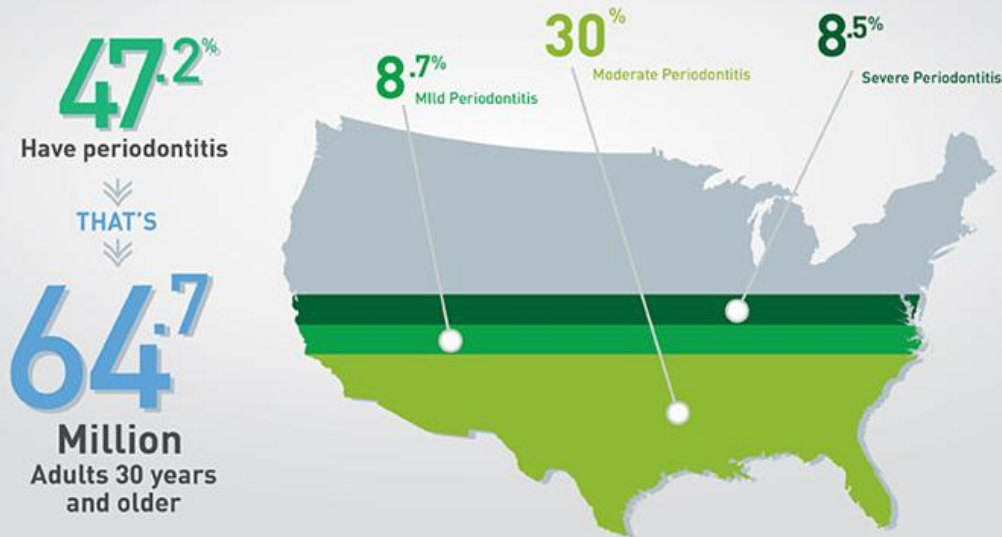


- Parodontopatiile - familie de afecțiuni care afectează suportul de susținere a dinților cauzată de infecții susținute de agenți patogeni → inflamație, distrugerea țesutului conjunctiv și a osului alveolar
- Afectează ~45% din adulții cu peste 50 de ani din SUA și Anglia
- Cauza majoră în lume a mobilității și pierderii dinților
- Medicii dentiști dispun de numeroși parametri pentru diagnostic-costisitori, tardivi și limitați în a determina evoluția bolii
- Recent – alternativă neinvazivă – fluide orale



*THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY WARNS OF A SIGNIFICANT PUBLIC HEALTH PROBLEM

HALF OF AMERICAN ADULTS SUFFER FROM GUM DISEASE



*SOURCE: P.I. Eke, B.A. Dye, L. Wei, G.O. Thornton-Evans, and R.J. Genco. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. J DENT RES 0022034512457373, first published on August 30, 2012 as doi:10.1177/0022034512457373



- FCG – primul utilizat
- Saliva totală – mult mai elocventă → biomarkerii salivari permit depistarea bolii și monitorizarea eficienței terapeutice
- Numeroși biomarkeri salivari – asociați cu parodontopatiile
- Citokinele, chemokinele, enzimele și Ig-sunt factori host-derived→informații utile despre statusul periodontal



- Au fost vizati în principal biomarkerii cu potențial diagnostic semnificativ referitor la 3 etape biologice importante ale bolii parodontale:

- ☐ Inflamația

- ☐ Distrugerea țesutului conjunctiv

- ☐ Turnoverul osos

Biomarkeri ai inflamației

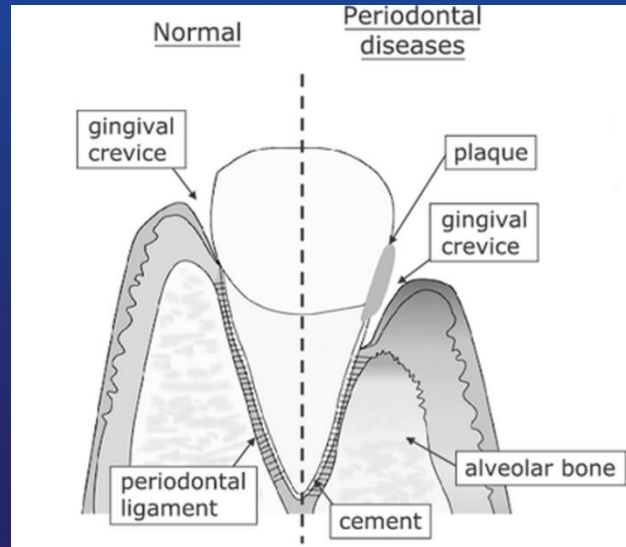


- Inflamația în parodontopatii — răspuns la acumularea plăcii bacteriene
- Prezența permanentă a multispeciilor bacteriene → inflamație cronică + abundență de molecule inflamatorii în cavitatea orală
- Numeroase studii au semnalat biomarkeri ai inflamației și nivele crescute la pacienții cu parodontopatii
- Unii biomarkeri - factori ai resorpției osoase

β -glucuronidaza



- Degradează constituenți ai parodonțiului → biomarker al severității parodontopatiilor
- Valori crescute la pacienții cu parodontopatii

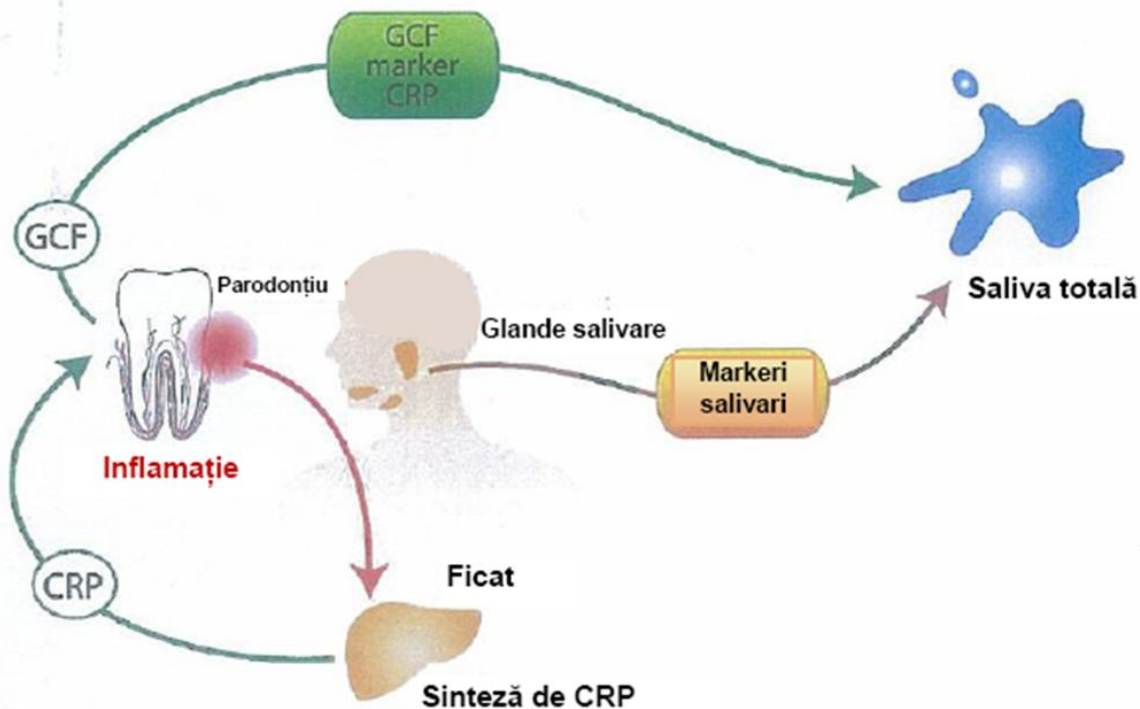


Proteina C-reactivă (CRP)



- Eliberată în faza acută a procesului inflamator, produsă de ficat și stimulată de citokine ca, TNF- α și IL-1
- Ajunge în salivă *via* FCG sau glandele salivare
- Parodontopatiile cronice și severe asociate cu nivele serice și salivare crescute de CRP (în salivă se determină prin metoda “lab-on-a-chip”)
- Valori salivare crescute (chiar și de 18 ori!) la pacienții cu boală parodontală

Prezentare schematică a stimulării hepatice a CRP în parodontopatii și eliberarea sa în GCF și saliva totală



IL-1 β



- Moleculă țintă a fazei inflamatorii în parodontopatii
- Citokină proinflamatoare - induce exprimarea COX-2, NO-sintazei, genelor MMP → activarea osteoclastelor → resorbție osoasă
- Cea mai activă în stimularea resorbției osoase
- Frecvent detectată în parodontopatii
- Secretată și eliberată în parodonțiu de celulele țesutului conjunctiv (fibroblaste și celule endoteliale) sau de leucocite



- Nivele crescute în FCG în inflamațiile gingivale, parodontopatii severe și ineficiență terapeutică
- În saliva totală – nivele semnificativ crescute la pacienții cu parodontopatii și corelate cu severitatea bolii
- Corelare pozitivă cu indicii parodontali: indicele de sângerare, măsurarea adâncimii pungilor parodontale, procentul de zone cu pungi de peste 4 mm și agresivitatea bolii parodontale (un spațiu normal între gingie și dinte măsoară aprox 1-3 mm și nu reprezintă un risc de dezvoltare a bolii parodontale)
- Nivelele salivare – semnificativ asociate cu semnele clinice ale bolii parodontale

IL-6



- Elaborată de celulele T și B, macrofage, celule endoteliale și epiteliale, fibroblaste – ca răspuns la infecții, stres, procese neoplazice, stimularea IL-1 and TNF
- Numeroase funcții
- Rol esențial – generarea și activarea osteoclastelor
- Rezultatele studiilor- controversate
- Nivele crescute-direct proporționale cu pierderea osoasă în parodontopatiile cronice

Macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α)



- Chemokină produsă de macrofage și monocite ca răspuns la toxine bacteriene sau citokine proinflamatorii, de ex. IL-1 β
- Esențială pentru răspunsurile imune la infecții și inflamații
- Induce sinteza și eliberarea altor citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-1, IL-6 și TNF- α din fibroblaste și macrofage
- Nivele salivare crescute la pacienții cu boală parodontală

TNF- α



- Citokină proinflamatoare și imunoreglatoare
- Roluri-mobilizarea celulelor inflamatorii, resorbție osoasă, inhibarea biosintezei collagenului
- Similar IL-1 β , nivele salivare crescute se corelează cu creșterea numărului de zone care se observă la palpate cu sonda parodontală și cu prezența pungilor parodontale cu adâncime mai mare de 4 mm
- Valori salivare semnificativ crescute (de 2 ori) la pacienții cu parodontopatii
- Parametru util în screening-ul parodontopatiilor cronice

Molecule rezultate din degradarea țesutului conjunctiv



- Degradarea matricei țesutului conjunctiv – responsabilă de inflamația cronică în parodontopatii
- Degradarea - inițiată de proteazele produse local, la nivelul situsurilor inflamatorii și echilibrate prin inhibitori de proteaze → echilibru ce determină evoluția parodontopatiilor cronice

α 2- macroglobulina



- Proteină prezentă în sânge, FCG și salivă
- Sintetizată de ficat și macrofage
- Inactivează o varietate de proteaze: serin-, cistein-, aspartat- și MMP, inhibă coagularea și fibrinoliza
- Rol important în boala parodontală datorită abilității de a regla proteazele (ex. collagenazele gingivale) și degradarea tisulară
- Nivele salivare scăzute la pacienții cu gingivite și parodontopatii cronice → sugerând un dezechilibru proteaze-inhibitori în aceste condiții

Metaloproteazele matriceale (MMP)



- Enzime proteolitice Zn-dependente
- Implicate în degradarea collagenului din matricea extracelulară și vindecarea țesutului
- Derivă predominant din LPMN → nivele crescute în inflamația parodonțiului
- MMP-8 și MMP-9 – specifice parodontopatiilor
- MMP-8 – abilitate unică de a degrada collagenul I și III (predominant în parodonțiu), inhibă pierderea de os alveolar
- MMP-9 - degradează collagenul IV și V, minoritar în parodonțiu

MMP-8 și MMP-9



- Ambele-nivele salivare crescute la pacienții cu parodontopatii (MMP-8 de 4 ori !)
- MMP-8 – corelare perfectă cu parametrii clinici
- MMP-8 descrește după tratament (nu și MMP-9)!! → confirmare a descreșterii activității collagenazelor după tratamentul parodontopatiilor
- MMP-8 – cel mai mare impact clinic în depistarea bolii parodontale și monitorizarea eficienței terapeutice

Inhibitorii tisulari ai MMP (TIMP)



- Reglează activitatea MMP în țesuturi, inclusiv în parodonțiu
- Cei mai studiați-o familie ce include 4 membrii
- TIMP-1, -2 și -4 secretați de proteine extracelulare
- TIMP-3 – legat de matricea extracelulară
- **Roluri**: inhibarea proteazelor, transportul, stabilizarea și orientarea MMP la suprafața celulelor, inhibarea angiogenezei și activarea resorbției osoase
- TIMP-1, cel mai frecvent secretată de celulele parodonțiului (fibroblaste, keratinocite, celule endoteliale) și monocite/macrofage



- În condiții fiziologice – implicare în remodelarea țesutului conjunctiv
- Dezechilibrul MMP/TIMP → degradare excesivă a proteinelor matricei extracelulare
- TIMP - detectați în saliva pacienților cu parodontopatii cronice
- - nivele crescute după tratament

Aminotransferazele



- AST și ALT-semnificație clinică în diagnosticul bolii parodontale
- Detectate în parodonțiu, FCG, biofilmul de la suprafața smalțului, salivă
- Interesant!!- la persoane sănătoase- nivele salivare crescute *versus* ser
- ALT-eliberată în FCG și salivă după leziuni celulare
- Fibroblastele ligamentului periodontal - sinteză semnificativ mai scăzută de aminotransferaze comparativ cu celulele epiteliale

AST și ALT



- Studiile au relevat nivele salivare semnificativ crescute de AST la pacienții cu parodontopatii (de 5 ori!) și proporțional cu severitatea bolii
- ALT – valori crescute dar nu semnificativ
- →degradarea parodonțiului, sângerarea gingivală și supurațiile induc valori salivare crescute a AST și probabil ALT
- →nivelul salivar al acestor markeri ai lezării celulare, și în special AST = utili în evaluarea statusului periodontal

Alte enzime



- *Catepsina G și elastaza* – asociate procesului inflamator și degradării parodonțiului
- Nivele salivare semnificativ crescute la pacienții cu parodontopatii
- Nivelul salivar al elaztazei scade dramatic după tratament

Biomarkeri ai remodelării osoase



- Cei salivari - puțin studiați — probabil datorită faptului că remodelarea osoasă este un proces episodic în boala parodontală

Fosfataza alcalină



- Hidrolază nespecifică
- Prezentă în toate țesuturile – principal în ficat, rinichi și oase
- Asociată procesului de calcifiere-crescută în perioada de remodelare osoasă
- Activitate semnificativ crescută la femeile însărcinate cu boală parodontală
- Activitatea salivară semnificativ crescută (de 5 ori!) la pacienții cu parodontopatii

Prođuși de degradare de la capătul C-terminal al colagenului tip I

- 2 produși: C-terminal cross-linking telopeptide (β CTX) and pyridoline cross-linked C-terminal telopeptide domains (ICTP)





- β CTX-produs al acțiunii catepsinelor lizozomale – atacă în mai multe puncte tripla elice a colagenului
- ICTP - generat de MMP, ca MMP-9 și MMP-12
- Ambii produși sunt eliberați în circulație în diferite condiții fiziologice și patologice
- Puține studii – detectați în saliva pacienților cu boală parodontală
- ICTP și OPG crescute-risc de pierdere a osului alveolar în implantele dentare

Receptor activator al ligandului NF- κ B (RANKL) și osteoprotegerina (OPG)



- Echilibrul lor-play maker al remodelării osoase
- RANKL – esențial pentru formarea și diferențierea osteoclastelor
- Legarea lor – inhibiție competitivă a activității osteoclastelor
- Nivele crescute ale RANKL – la pacienții cu parodontopatii
- RANKL – dificil de detectat – datorită legării la OPG sau degradării în salivă
- Nivele salivare crescute ale OPG la pacienții cu parodontopatii și corelate cu parametrii clinici (adâncimea pungilor parodontale și sângerare la palpate cu sonda)

Alți biomarkeri ai remodelării osoase



- *GF din hepatocite (HGF), osteocalcina și osteonectina* – biomarkeri salivari ai remodelării osoase în parodontopatii
- HGF – citokină multifuncțională – roluri esențiale în angiogeneză, regenerare tisulară și activarea osteoclastelor



- **Osteocalcina** – proteină necolagenică, secretată de osteoblaste – situsul cristalelor de hidroxiapatită – biosinteza matricei osoase și mineralizare
- Apare în sânge în osteoliză și osteogeneză
- **Osteonectina (SPARC)** – GP acidă, bogată în Cys, secretată de osteoblaste, leagă Ca, mare afinitate pentru collagen
- Nivele salivare mari de HGF și scăzute de SPARC la pacienții cu parodontopatii
- Nivelele salivare de osteocalcină și osteonectină-corelare inversă cu pierderea osoasă la pacienții cu parodontopatii

Biomarkeri nespecifici ai bolii parodontale



- MUCINELE - MG1 ȘI MG2 - MG2-citoprotecție, lubrifiere protecție împotriva deshidratării, menținerea vâscoelasticității secrețiilor
- Nivel salivar scăzut de MG2 → crește colonizarea bacteriilor patogene
- LIZOZIMUL – enzimă antimicrobiană, rupe legăturile chimice în pereții celulari bacterieni + interacțiunea cu anioni monovalenți și proteaze în salivă
- → pacienții cu nivele scăzute de lizozim → susceptibilitate crescută la acumularea plăcii bacteriene – factor de risc în boala parodontală

LACTOFERINA



- GP produsă de glandele salivare
- Leagă Fe → inhibă dezvoltarea bacteriilor prin privarea acestora de Fe, elementul esențial
- Considerabil crescută în secreții în inflamația gingivală → concentrații mari în saliva pacienților cu parodontopatii

HISTATINA

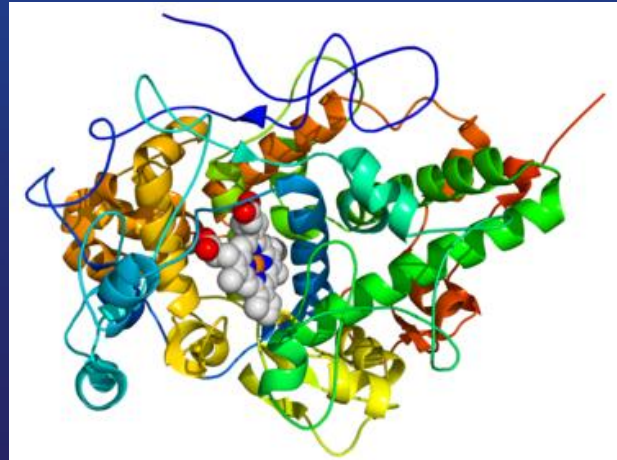


- Proteină salivară secretată de glandele parotidă și submandibulară
- Antimicrobiană-neutralizează lipopolizaharidele toxice din membrana bacteriilor
- Inhibă celulele gazdă și bacteriene implicate în distrugerea țesutului periodontal
- Inhibă eliberarea histaminei- implicată în inflamație

PEROXIDAZA SALIVARĂ



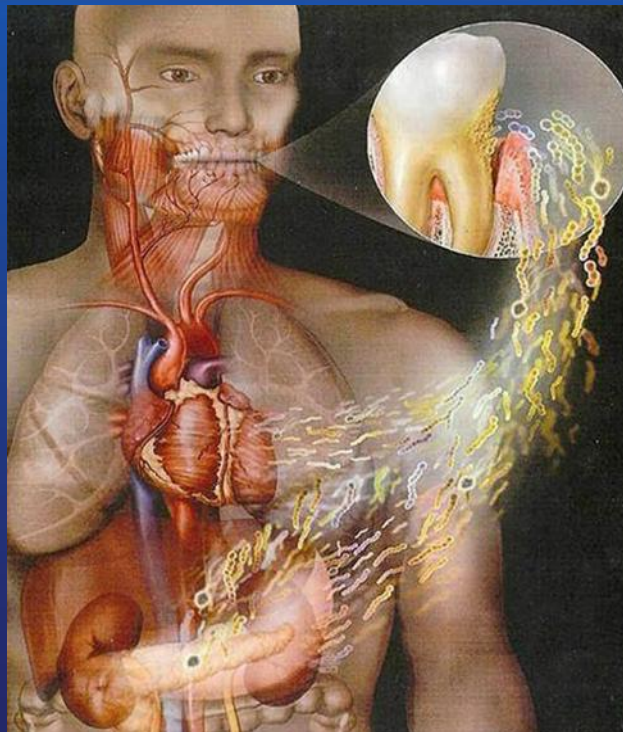
- Îndepărtează peroxidul de hidrogen produs de microorganismele orale, diminuează producerea de acid în placa dentară → nivele salivare mari la pacienții cu parodontopatii



Parodontopatii-afecțiuni generale-o relație “two way street”



- Diabet
- Afecțiuni cardiovasculare
- Dezvoltarea fetală
- Afecțiuni renale
- Afecțiuni pulmonare
- Cancer
- Osteoporoză



Parodontopatiile – a 6 complicație a diabetului!!!



- PARODONTOPATIILE-complicație majoră a diabetului-relație “two way street”
- PACIENȚII DIABETICI-predispuși la parodontopatii (65% din populația SUA are boală parodontală iar incidența crește la 90% la pacienții cu diabet)
- PARODONTOPATIILE-induc hiperglicemie și favorizează complicațiile din diabet

Angiopatia	Neuropatia periferică
Infecții oportuniste	Parestezie orală
Creșterea riscului de apariție a cariilor	Inflamația mucoasei orale
Creșterea riscului de apariție a afecțiunilor parodontale	Glosita
Acumulare de placă bacteriană	Gust alterat
Vindecare deficitară	
Creșterea riscului de traume orale	

Parodontopatii-afecțiuni generale-o relație “two way street”



- **Boala parodontală - Sarcina**
- Parodontopatiile la femeile însărcinate-poate fi un factor de risc semnificativ pentru premature cu greutatea scăzută la naștere
- Parodontopatiile-factor de risc mai mare decât fumatul sau alcoolul
- **Parodontopatiile – afecțiunile cardiovasculare**
- Parodontopatiile pot iniția/exacerba afecțiunile cardiovasculare (a 5-a cauză de deces în USA)
- Pacienții cu risc mare de endocardită necesită antibiotic înainte de orice manoperă stomatologică
- **Parodontopatiile – afecțiunile pulmonare**
- Speciile bacteriene existente în cavitatea orală pot fi aspirate prin căile respiratorii și pot cauza infecții pulmonare – acest risc este crescut la pacienții cu boală parodontală
- **Parodontopatii – Cancer**
- Persoanele cu boală parodontală - cu 49% mai predispuși la cancer renal; cu 54% - cancer de pancreas și cu 30% - leucemii



<https://skfamilydental.net/family-dentist/what-is-gingivitis/>



<https://www.verywellhealth.com>



<https://www.thekdsg.or.ke/Diabetes-and-Oral-Health.php>



<https://doi.org/10.4317/jced.3.e408>

Thank you for your attention!

