



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Susceptibility to periodontitis. Studies with LPS-stimulated whole blood cell cultures

Fokkema, S.J.

Publication date
2002

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Fokkema, S. J. (2002). *Susceptibility to periodontitis. Studies with LPS-stimulated whole blood cell cultures*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting (voor niet-ingewijden)

Parodontitis is een chronische ontsteking van de steunweefsels (parodontium) rondom de tanden en kiezen van het gebit. Als gevolg van deze ontsteking ontstaat parodontale afbraak: de aanhechting van het tandvlees aan de tand gaat verloren en het omringende kaakbot wordt afgebroken. Hierdoor ontstaat een soort zakje, de parodontale pocket genoemd.

Vrijwel iedereen krijgt in de loop van het leven enige parodontale afbraak in het gebit. Echter, bij het merendeel van de bevolking zal de parodontale ontsteking niet leiden tot een zodanige mate van parodontale afbraak, dat dit resulteert in het verlies van alle tanden en kiezen. Uit onderzoek is gebleken, dat een relatief klein deel van de bevolking (10-15%) een zeer ernstige vorm van parodontitis ontwikkelt. Deze mensen verliezen ten gevolge van deze ernstige parodontale ontsteking vroegtijdig de natuurlijke tanden en kiezen.

Het ontstekingsproces in het parodontium wordt in gang gezet en onderhouden door bacteriën uit onze mond, die zich op de tandoppervlakken aanhechten. Omdat gebleken is, dat een aantal soorten bacteriën vaak wordt aangetroffen bij parodontitis (zgn. paro-pathogenen), wordt aangenomen dat deze bacteriën een belangrijke rol spelen in het ziekteproces (pathogenese). Echter, deze bacteriën kunnen ook vóórkomen bij personen, die geen parodontitis hebben. Bovendien treft men niet bij alle patiënten met parodontitis dezelfde bacteriën aan. Met andere woorden de aanwezigheid van paro-pathogenen betekent niet noodzakelijkerwijs, dat de ziekte ook daadwerkelijk ontstaat. Daarom kan gesteld worden dat, ondanks het feit dat bacteriën essentieel zijn bij ontsteking van het parodontale weefsel, de aanwezigheid van bacteriën of paro-pathogenen alléén onvoldoende is om parodontitis te veroorzaken. Vandaar dat de rol van de afweerreactie van de gastheer (patiënt) tégen deze bacteriën van cruciaal belang is.

De gastheer reageert op de aangehechte bacteriën met een afweerreactie (immuunrespons). De cellen van het afweersysteem reageren in eerste instantie op deze bacteriën of bestanddelen daarvan (lipopolysacchariden, kortweg LPS) met het uitscheiden van ontstekings-bevorderende dan wel -remmende stoffen (ontstekingsmediatoren). Deze ontstekingsmediatoren zullen in belangrijke mate het verloop van de ontstekingsreactie in het parodontale weefsel bepalen.

De afweercellen van het immuunsysteem circuleren continu via de bloedvaten door ons hele lichaam. Wanneer zich ergens in het lichaam een infectie voordoet, bijvoorbeeld in het parodontium, worden afweercellen in het bloed door de productie van ontstekingsmediatoren aangetrokken naar de plaats van infectie (het geïnfecteerde parodontium). Een belangrijke afweercel in dit kader is de monocyt, die sterk reageert op prikkels in zijn omgeving en grote hoeveelheden ontstekingsmediatoren kan produceren. Deze ontstekingsmediatoren kunnen andere afweercellen beïnvloeden of sturen, maar ook de monocyt zelf. Daarom wordt wel gesteld dat de monocyt als het ware de dirigent van het immuun-orkest is. Bovendien blijkt de monocyt een zeer flexibele cel te zijn, die zich zeer goed kan aanpassen aan veranderingen in zijn directe omgeving.

In het huidige proefschrift werd bestudeerd of de reactiviteit van monocyten uit het bloed afkomstig van parodontitispatiënten afwijkt van die van personen zonder de ziekte. Om de reactiviteit van de monocyt te bestuderen, werd gebruik gemaakt van een zgn. totaal-bloed-systeem (het totale bloed met alle cellen en overige bestanddelen er in). In dit systeem werden de monocyten geprikkeld met een algemeen gebruikte stimulator (LPS van *Escherichia coli*). Het benodigde bloed werd afgenomen uit een ader in de onderarm van de onderzoekspersonen. Vervolgens werd het bloed in het laboratorium op kweek gezet, waarna het LPS werd toegevoegd. Door relatief lage concentraties LPS te gebruiken, worden specifiek de monocyten in het bloed gestimuleerd, waardoor deze cellen ontstekingsmediatoren gaan uitscheiden. Na een kweekperiode van 18 uur bij 37°C werden de geproduceerde stoffen (ontstekingsmediatoren) in de kweekvloeistof gemeten.

In de **hoofdstukken 2 en 4** staan studies beschreven, waarin de reactiviteit van monocytën afkomstig van patiënten met parodontitis vergeleken werd met die van personen zonder parodontale afbraak (controles). Beide studies toonden aan, dat de gestimuleerde monocytën uit het bloed van parodontitispatiënten een functioneel karakter hebben, dat afwijkt van dat van controles. Dat wil zeggen dat de monocytën in het totaal-bloed-systeem na LPS stimulatie minder interleukine (IL)-1 β , IL-12p70 en monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 en meer IL-8, prostaglandine (PG)E₂ en RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) produceerden.

Om te achterhalen, of dit afwijkende functionele karakter van de monocytën van parodontitispatiënten veroorzaakt wordt door het ziekteproces zelf of dat het een intrinsieke eigenschap is van deze afweercellen, werden patiënten parodontaal behandeld (**hoofdstukken 3 en 4**). Parodontale therapie is er op gericht de hoeveelheid bacteriën op de tandoppervlakken en in de pockets te verminderen, hetgeen resulteert in reductie van de pocketdiepte en afname van de bloedingneiging. Na afloop van de therapie bleek het afwijkende functionele karakter van de monocytën afkomstig uit het bloed van patiënten zich hersteld te hebben, en overeen te komen met die van controles. Daaruit kon worden geconcludeerd dat de parodontale infectie resulteert in een functionele verandering van de in het bloed circulerende monocytën. Deze functionele verandering wordt mogelijk veroorzaakt doordat bepaalde ontstekingsmediatoren of andersoortige alarmeringsmoleculen afkomstig van het ontstoken parodontium in de bloedbaan terechtkomen. Zeer interessant was de waarneming, dat de productie van één ontstekingsmediator (RANTES) na de parodontale behandeling onveranderd was gebleven. Bovendien was de productie van deze mediator bij de onbehandelde patiënten hoger dan bij de controles. Dit impliceert, dat de verhoogde productie van deze stof mogelijk een intrinsieke eigenschap is van de monocytën van parodontitispatiënten en niet een gevolg van de ziekte.

Ondanks het feit, dat ná parodontale behandeling de infectie in belangrijke mate gereduceerd is, resteert er vrijwel altijd nog enige ontsteking in het parodontale weefsel. Theoretisch zou deze beperkte parodontale ontsteking nog steeds invloed kunnen hebben op de reactiviteit van de monocytën in het bloed. Om deze invloed geheel uit te sluiten werd één patiënt bestudeerd, bij wie álle tanden en kiezen getrokken moesten worden (totale gebitsextractie). Bij deze patient was de parodontitis zo ernstig dat geen behandeling meer mogelijk was (**hoofdstuk 5**). Gedurende 3 jaar werd de reactiviteit van de monocytën uit het bloed van deze patiënt geanalyseerd. De resultaten toonden aan, dat na volledige verwijdering van de parodontale infectie (totale gebitsextractie) de monocytën niet meer waren geactiveerd (lagere productie van IL-8 en MCP-1) na LPS stimulatie. Dit was in overeenstemming met de waarnemingen bij de groep patiënten na een intensieve reinigings- en desinfectie behandeling van 3 maanden (zie hiervoor en **hoofdstukken 2 en 4**).

In de literatuur zijn er diverse aanwijzingen dat parodontitis geassocieerd is met atherosclerose (aderverkalking). Uit onderzoek is gebleken, dat bovengenoemde ontstekingsmediatoren een essentiële rol spelen bij atherosclerose. Daarom werd in een volgende studie de concentraties van ontstekingsmediatoren in het bloed zelf gemeten (**hoofdstuk 6**). Het bleek, dat na de parodontale behandeling de concentratie van IL-8 in het bloed was afgenomen. Aangezien de stof IL-8 afweercellen naar de plaats van ontsteking dirigeert, kan gesteld worden dat de bloedwaarden van IL-8 hoogstwaarschijnlijk een goede weerspiegeling geven van de aanwezigheid van een chronisch ontstekingsproces ergens in het lichaam. Verder werden in het bloed van de onbehandelde parodontitispatiënten verhoogde waarden aangetroffen van MCP-1. Deze verhoogde waarden van MCP-1 in het bloed veranderden níet na parodontale behandeling, ondanks het feit dat de gestimuleerde monocytën uit het bloed van de behandelde patiënten weer een normale functie vertoonden. Omdat deze parodontitispatiënten geselecteerd waren op de afwezigheid van elke andere ziekte, was het merkwaardig dat de MCP-1 waarden in het bloed niet veranderden na behandeling. Uit de literatuur is bekend dat naast de

monocyten in het bloed, ook de cellen van de bloedvaatwanden MCP-1 produceren en dat de waarden van MCP-1 in het bloed wellicht de mate van arteriosclerose weerspiegelen. Daarom kan gesuggereerd worden dat parodontitis mogelijk heeft bijgedragen aan een vaatwandreactie, die 3 maanden ná parodontale behandeling nog niet verdwenen is.

Uit de onderzoeken, gepresenteerd in het huidige proefschrift, kan geconcludeerd worden dat parodontitis leidt tot een veranderd functioneel karakter van monocyten in de bloedbaan. Parodontale behandeling resulteert grotendeels in een herstel van het normale functionele karakter van de monocyten. Daarentegen blijft na behandeling de stof MCP-1 verhoogd aanwezig in het bloed van parodontitispatiënten. Tegelijkertijd blijft de productie van een andere ontstekingsmediator (RANTES) door de monocyten verhoogd na parodontale behandeling, hetgeen suggereert dat deze stof een belangrijke rol zou kunnen spelen in de vatbaarheid voor parodontitis.