Grundlagen der Immunologie

23-24. Vorlesung

Immunologie der Karies

Immunologie der Parodontalerkrankungen

Mundschleimhauterkrankungen

Zoltán Kellermayer

Karies

Lateinisch: *Verfall, Fäulnis*

Lokalisierte Fäulnis des Zahngewebes

Zucker + Bakterien = Säure, löst das harte Gewebe des Zahns auf

Prävalenz: 95% in entwickelten Ländern

Führt weltweit zum Verlust von **~27 Milliarden US$** jährlich

Prävention!!! **Physische** (Zähneputzen) + **Chemische** (Fluorid)

Karies

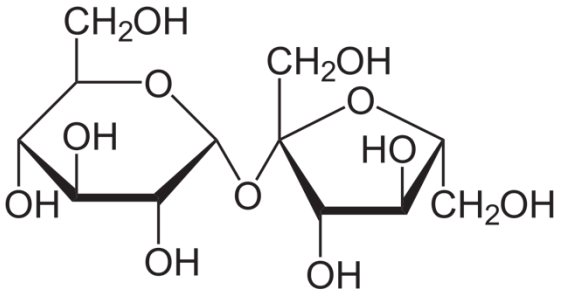


Pathophysiologie

-Kohlenhydrate werden von Bakterien zu Säuren fermentiert
-Säure (*~pH < 5,2*) führt zur Demineralisierung des Enamel und Dentin

Kohlenhydrate

- Glukose
- Fruktose
- Sukrose



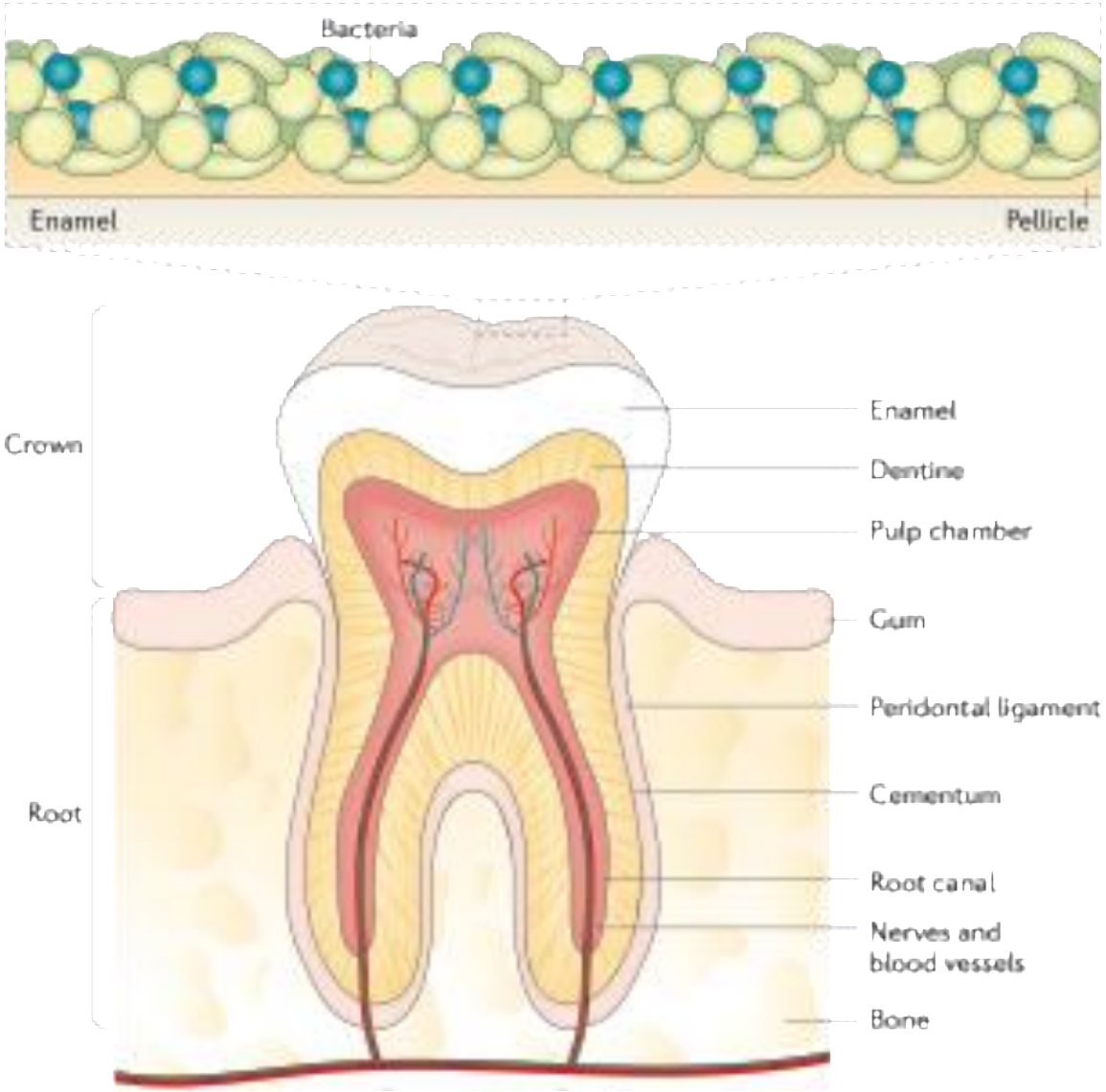
Sukrose

Bakterien

- Streptococci
- Lactobacilli
- Actinomyces
- *Wichtigste: Streptococcus mutans*

Pathophysiologie: Biofilm

Dental Biofilm

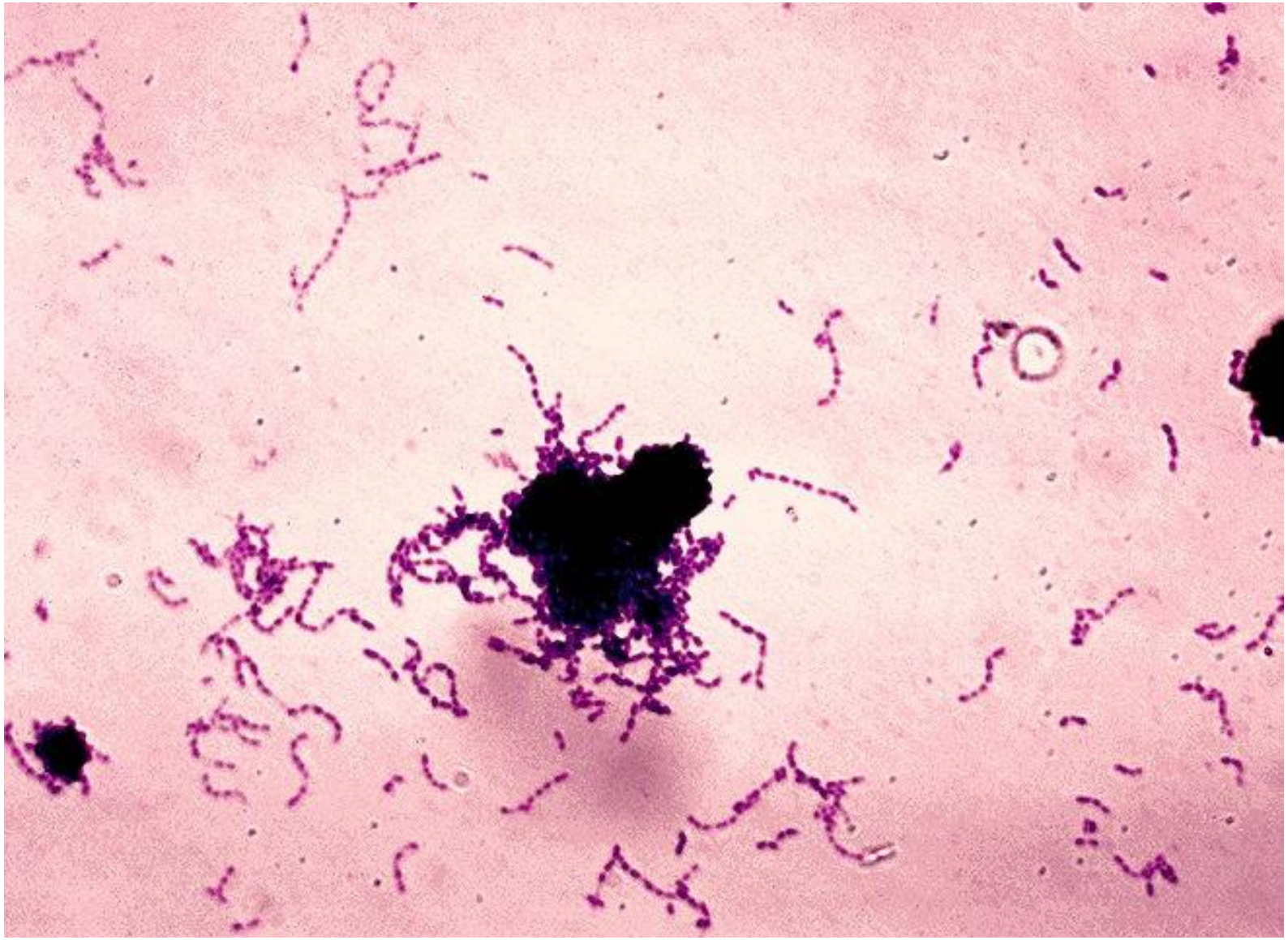


Proteins+ glycoproteins

Schmelzoberhäutchen/ Pellikel

Dental Caries. Pitt NB et al 2017. Nature Reviews Disease Primers.

Streptococcus mutans



Streptococcus mutans

Gram+, fakultativ anaerob Bakterium

Produziert große Mengen extrazellulärer Polysaccharide und verbessert die Adhäsion an die Zahnoberfläche

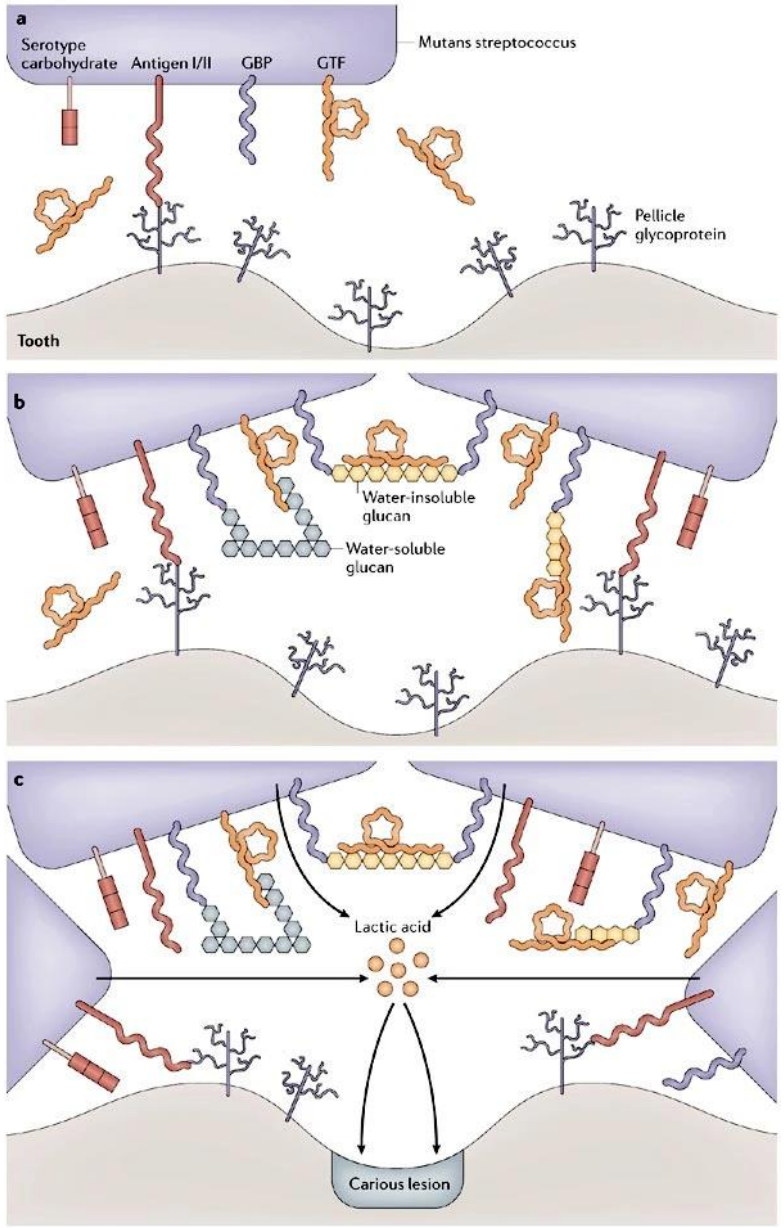
Metabolisiert Sukrose (und weitere Kohlenhydraten) zu Laktat durch die Glukansucrase

Toleriert niedrige pH (durch aktive Ausscheidung von Protonen)

Antigene:

- -Glucosyltransferase (GTF)
  - *Synthese der adhesive Glukane*
- -Streptokokken Antigen I/II (SA I/II)
  - *Adhesin, wichtig für die bakterielle kolonisierung*
  - *Impfung gegen das SA I/II Antigen?*

Streptococcus mutans



The scientific and public-health imperative for a vaccine against dental caries. Taubman MA et al. Nat Rev Immunol 2006.

Immunantwort

Humorale Antwort

-erhöhtes Serum IgG gegen S. mutans

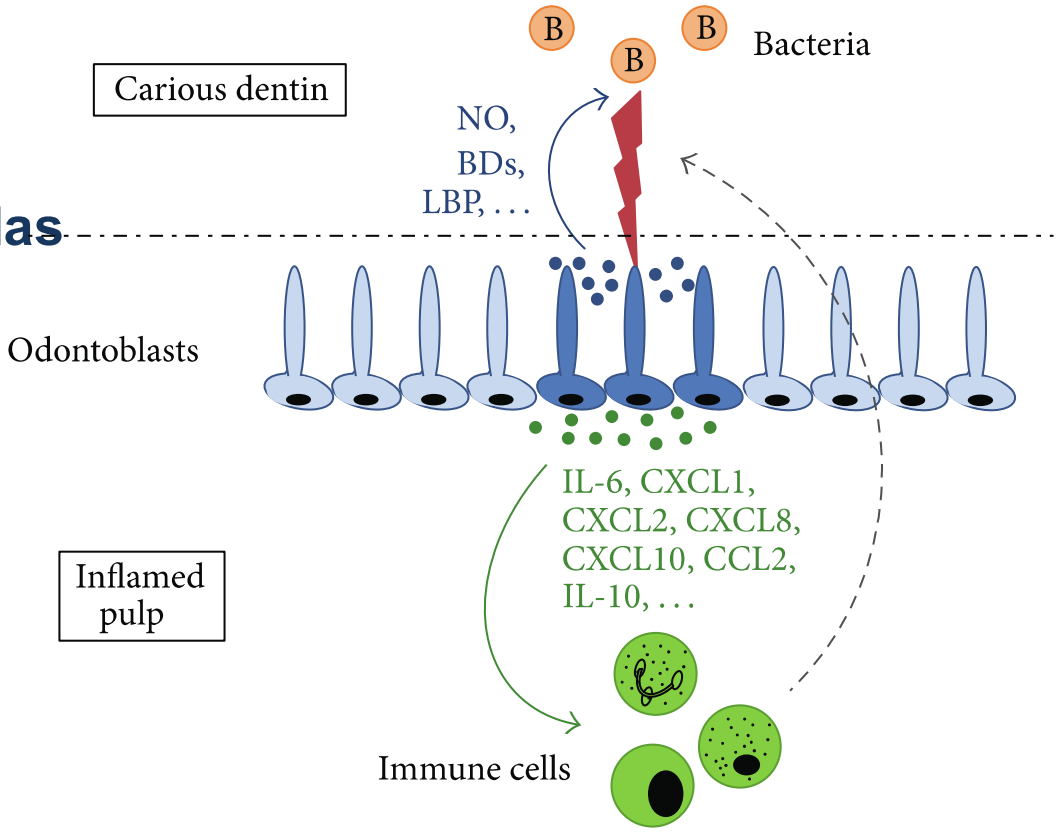
-Speichelantikörperantwort weniger konsequent

Odontoblast Abwehr gegen in das Dentin eindringende Bakterien

-TLR2, TLR4

-Antibakterielle Moleküle (blau)

-proinflammatorische Zytokine (grün)



Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. Farges JC et al 2015. Mediators Inflamm 2015:230251.

Immunisierung gegen Karies

Aktive Immunisierung

Mukosale (Oral/Nasal) oder systemische Immunisierung

Auffrischungsimpfungen sind notwendig

wenige menschliche Studien

Passive Immunisierung

mAk gegen SA I/II Fragment 3 verhindert Kolonisierung durch S. mutans

Antikörper in Milch…?

Natürliche Immunität gegenüber Karies

Individuen die nur selten Karies bekommen verfügen über ein höheres Serum IgG Niveau gegen SA I/II und Speichel IgA gegen GTF

Genetische Faktoren

HLA-DR6: niedrige Karies Inzidenz

HLA-DR6+ Lymphozyten: stärkere Reaktion gegen Kariogene Bakterien (S. mutans)

HLA-DR4: höheres Risiko für Karies

Parodontalerkrankungen

Krankheiten die das Zanhfleisch und den Zahnhalteapparat betreffen

Resultiert im Verlust der Zanhverankerung und Zerstörung des Alveolarknochens

Für die korrekte Behandlung ist die Ätiologie wichtig.



Marginale gingivitis

Diagnosis and classification of periodontal disease. Highfield J, Aus Dent J. 2009.

Klassifikation der Parodontalerkrankungen (AAP, 1999)

Die Häufigsten:

-Chronische marginale Gingivitis (CMG)

- Entzündliche Reaktion auf Plaques
- Reversible Entzündung

-Chronische entzündliche Parodontalerkrankung (CIPD)

- Erwachsenenparodontitis
- Irreversibler Schaden
- Rauchen ist ein wichtiger verschlechternder Faktor

Pathophysiologie

Bakterien ("PSD" model: Polymikrobielle Synergy und Dysbiose)

>600 Spezies in der Mundhöhle
Individuell ~200 nachweisbar

8 Bakterienspezies wurden mit Parodontalerkrankungen in Verbindung gebracht
z.B.: *Prevotella intermedia* – Akut-nekrotisierende ulzerative Gingivitis
Porphyromonas gingivalis – chronisch-entzündliche Parodontalerkrankung
Können an gesunden und kranken stellen gefunden werden…
~ 50% der Plaquebakterien können kultiviert werden, die restlichen sind unbekannt!

Pathogene Faktoren:
-Leukotoxine
-Endotoxine
-Kapselprodukte (aktivieren Knochenresorption)
-Hydrolytische Enzyme (Kollagenasen, Phospholipasen, Proteasen… usw)

Bakterien und bakterielle Toxine können in das parodontale Epithel einfallen

Pathophysiologie

Immungenetische Faktoren

-HLA Assoziation (Tierische und menschlische Studien)

HLA-A9: assoziiert mit erhöhtem CIPD Risiko, juveniler Parodontitis, rapid-fortschreitende Parodontitis

Dies indiziert das HLA-A9 mit parodontaler Zerstörung assoziiert ist

-Genotyp-Varianten (SNP)

IL-1α, IL-1β, TNFα (pro-inflammatory); IL-4, IL-10 (anti-inflammatory)

-Zwillingsstudien

Keine Unterschiede in Gingivitis, Sondierungstiefe, Verankerungsverlust und Plaque in monozygoten Zwillingen die getrennt erzogen werden

Indiziert das die genetische Komponente wichtiger ist als die Umweltfaktoren

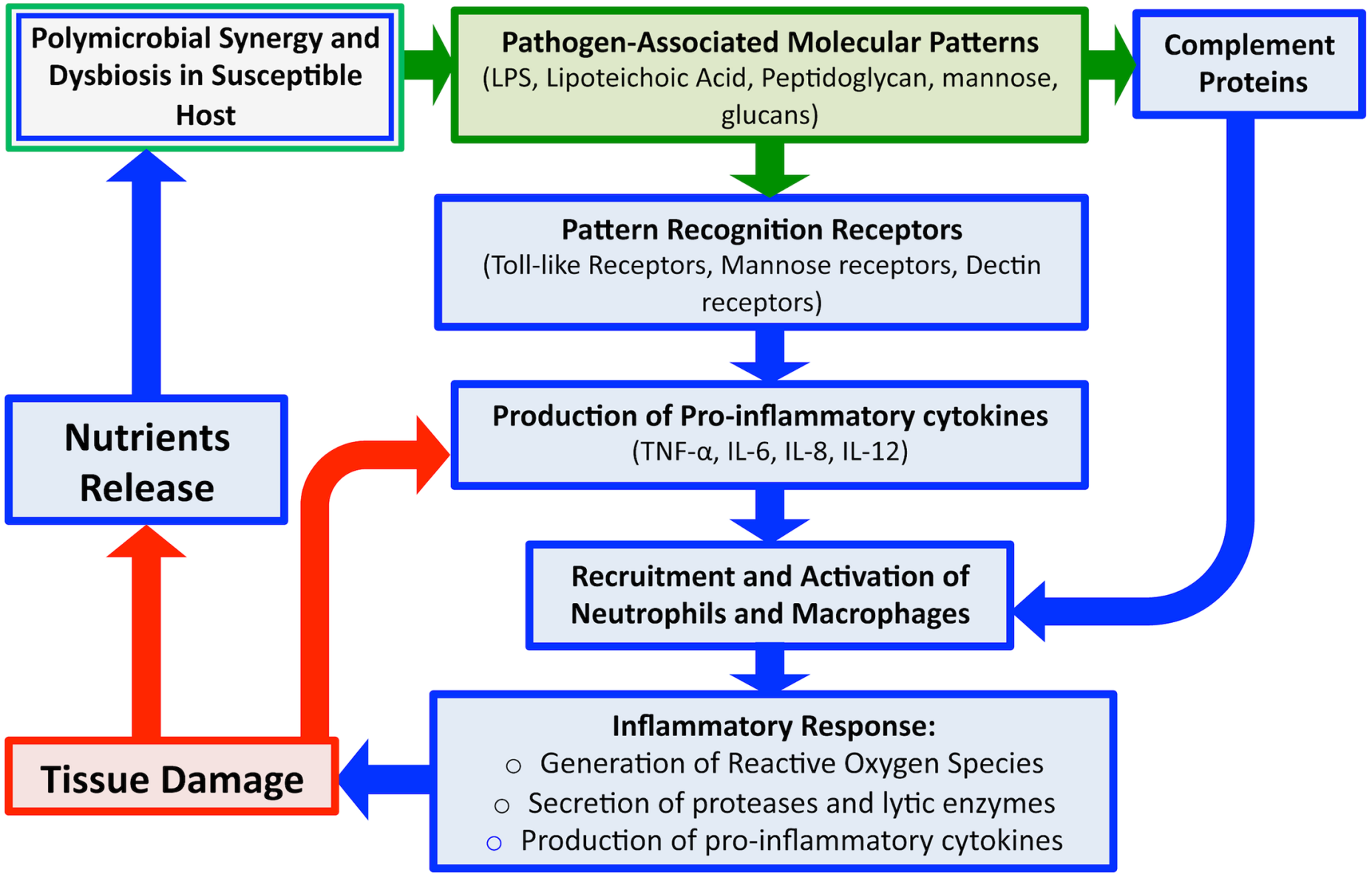
-Antikörperantwort

Normalerweise gegen Gram- Bakterien gerichtet; Korrelation des Spiegels mit der schwere der Krankheit

z.B. erhöhte Antikörperspiegel gegen *P. gingivalis* bei CIPD

Sowohl systemisch als auch lokal

Pathophysiologie



Periodontal diseases: bug induced, host promoted. Khan SA et al, PLOS Path. 2015.

Pathophysiologie

Schweregrade *(Gingivitis geht immer der Parodontalerkrankung vorher!)*

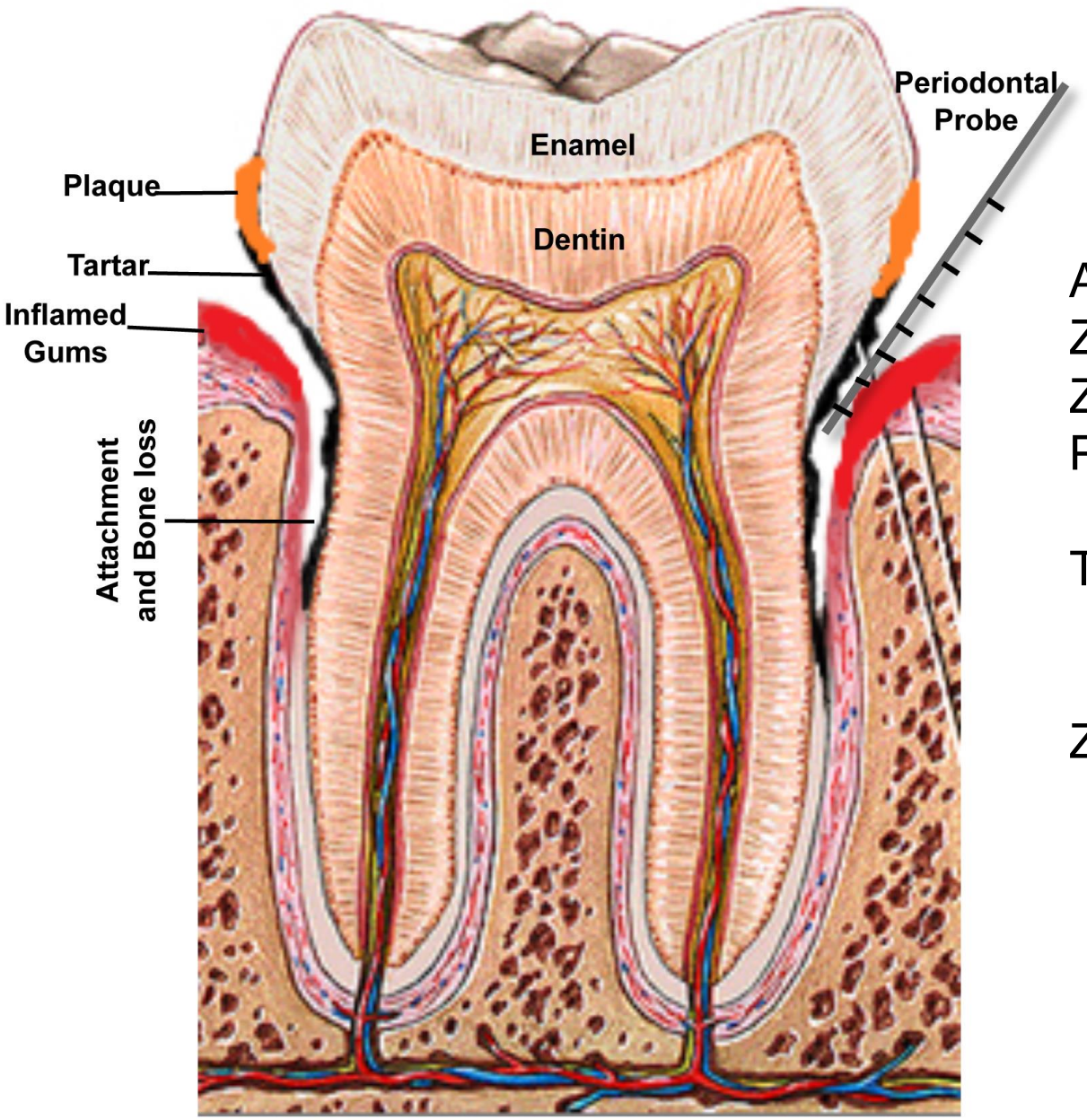
I. Anfängliche Läsion: reversible Beschädigung des Gingivalsulcus, polymorphonukleäre Zellinfiltration

II. Frühe Läsion: noch reversibel, Lymphozyten ersetzen die polymorphonukleäre Zellen. Vor allem T-Zellen (T_H17), wenige Plasmazellen

III. Etablierte Läsion: prädominante Plasmazellinfiltration, vor allem IgG^+

IV. Fortgeschrittene Läsion: destruktive Zustand; Taschenbildung, Epithelulzeration, parodontale Ligamentzestörung, Knochenresorption

Pathophysiologie



Ansammlung von Zahnbelag
Zahnstein bildung
Zahnfleisch Entzündung
Parodontale Tasche, Verlust von Knochensubstanz

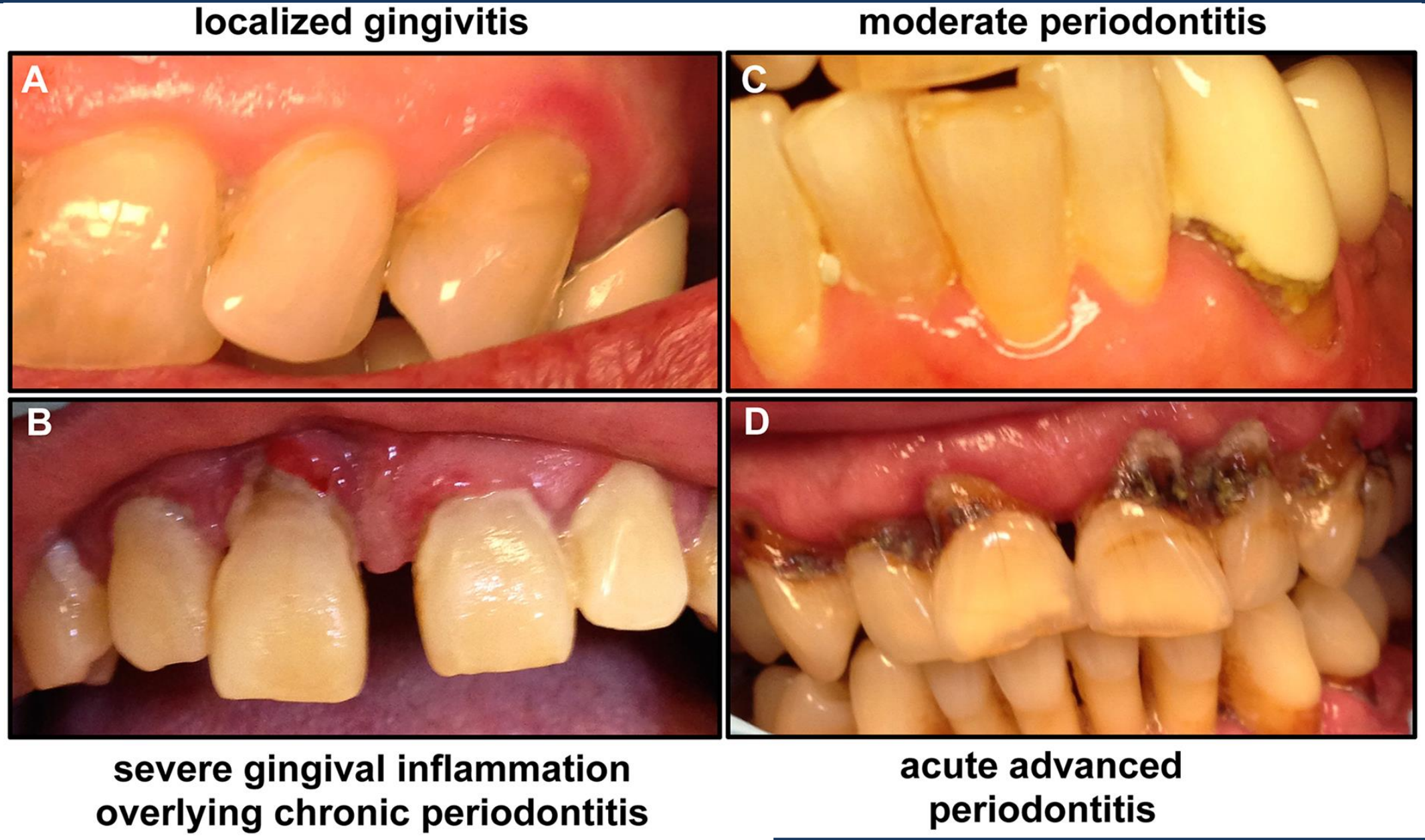
Taschentiefe:

3mm< ungesund

7mm< hohes Risiko für einen späteren Zahnverlust

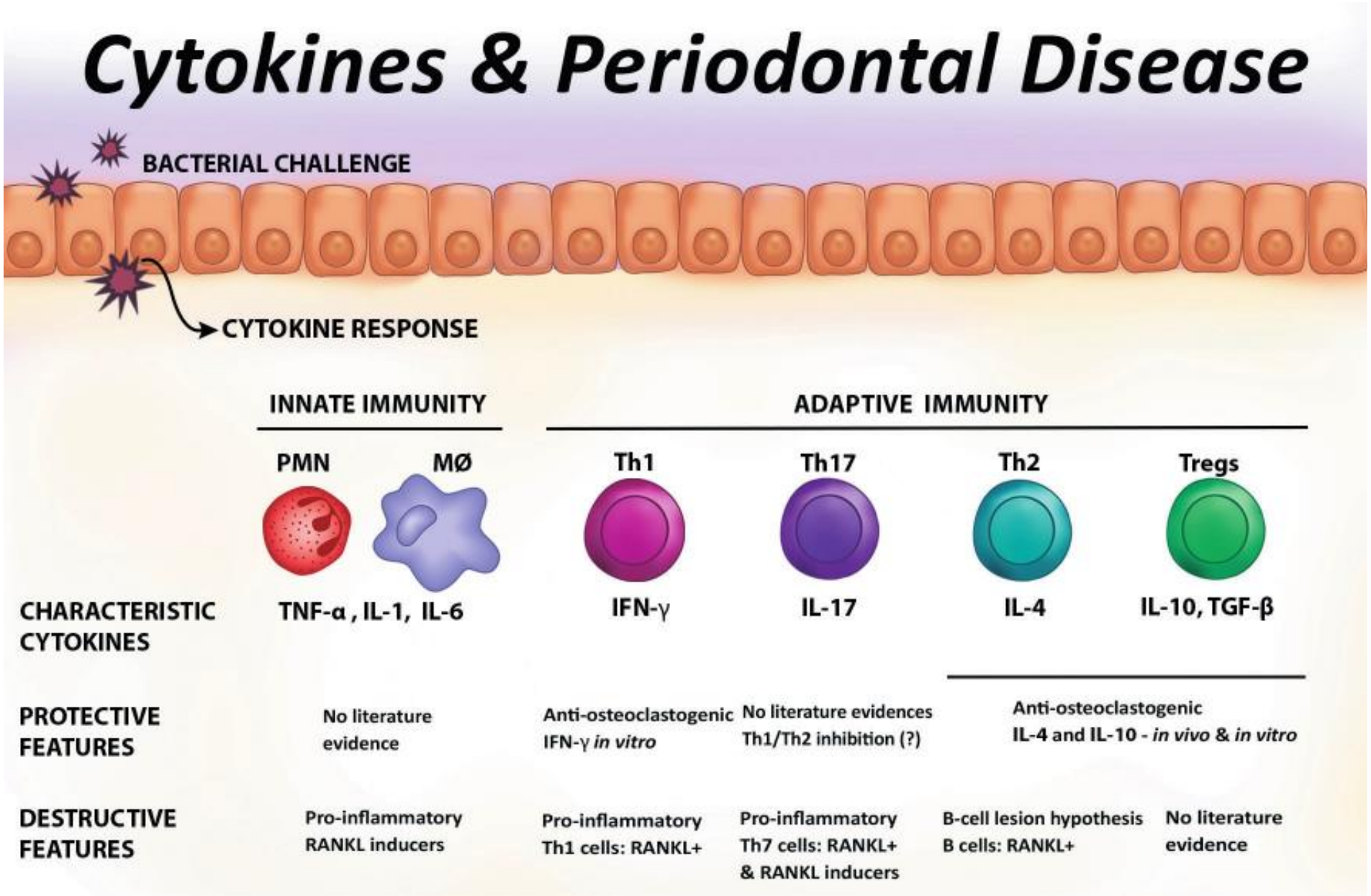
Periodontal diseases: bug induced, host promoted. Khan SA et al, PLOS Path. 2015.

Pathophysiologie



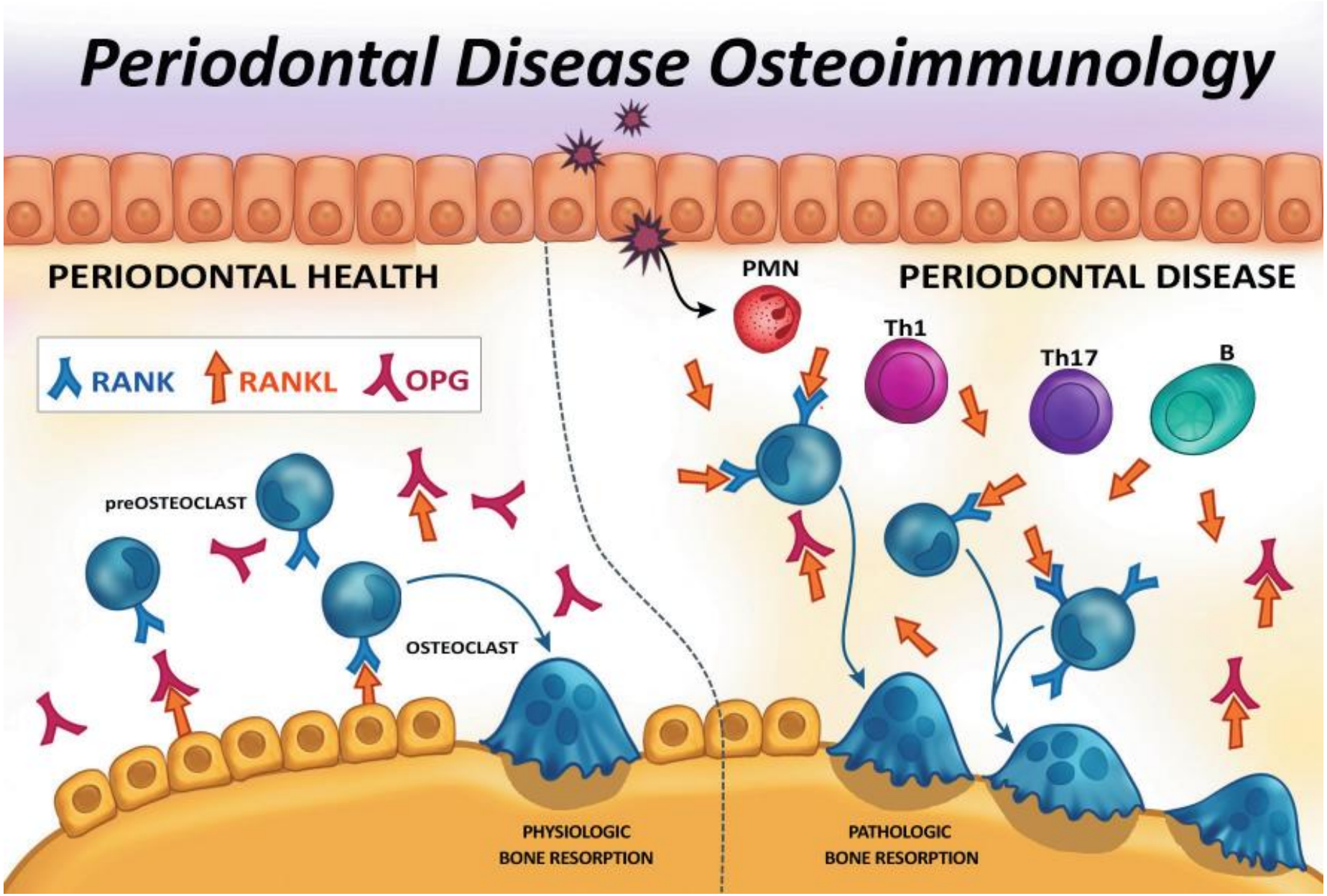
Periodontal diseases: bug induced, host promoted. Khan SA et al, PLOS Path. 2015.

Zytokine



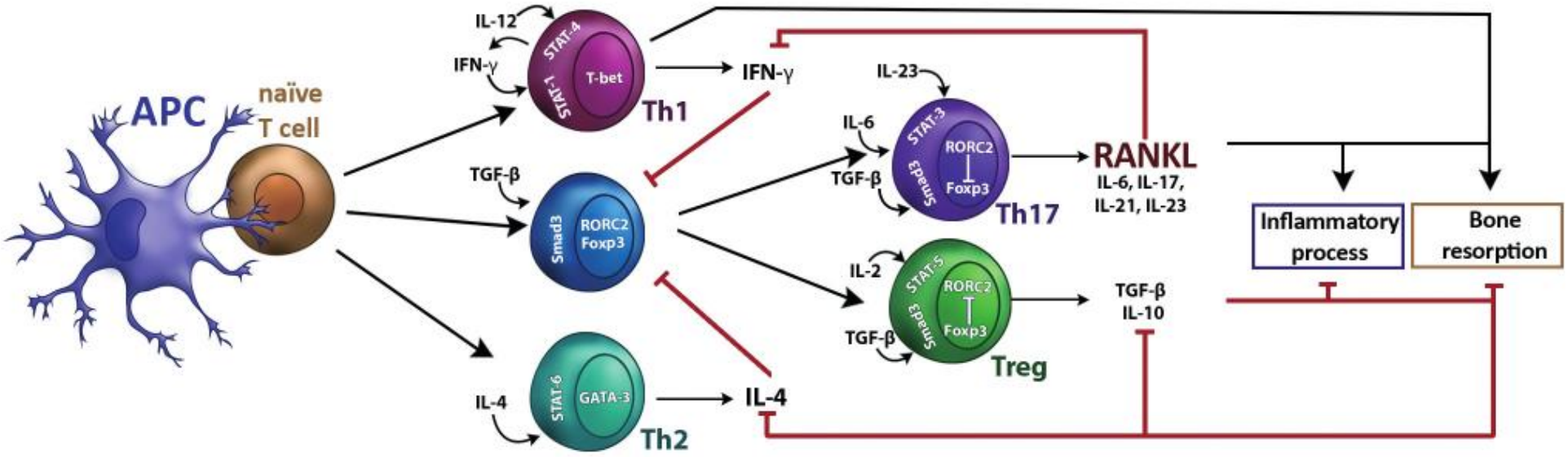
Host response mechanisms in periodontal diseases. Silva N et al, J Appl Oral Sci. 2015.

Osteoimmunologie



Host response mechanisms in periodontal diseases. Silva N et al, J Appl Oral Sci. 2015.

Osteoimmunologie



Osteoblast – Osteoklast Gewicht:

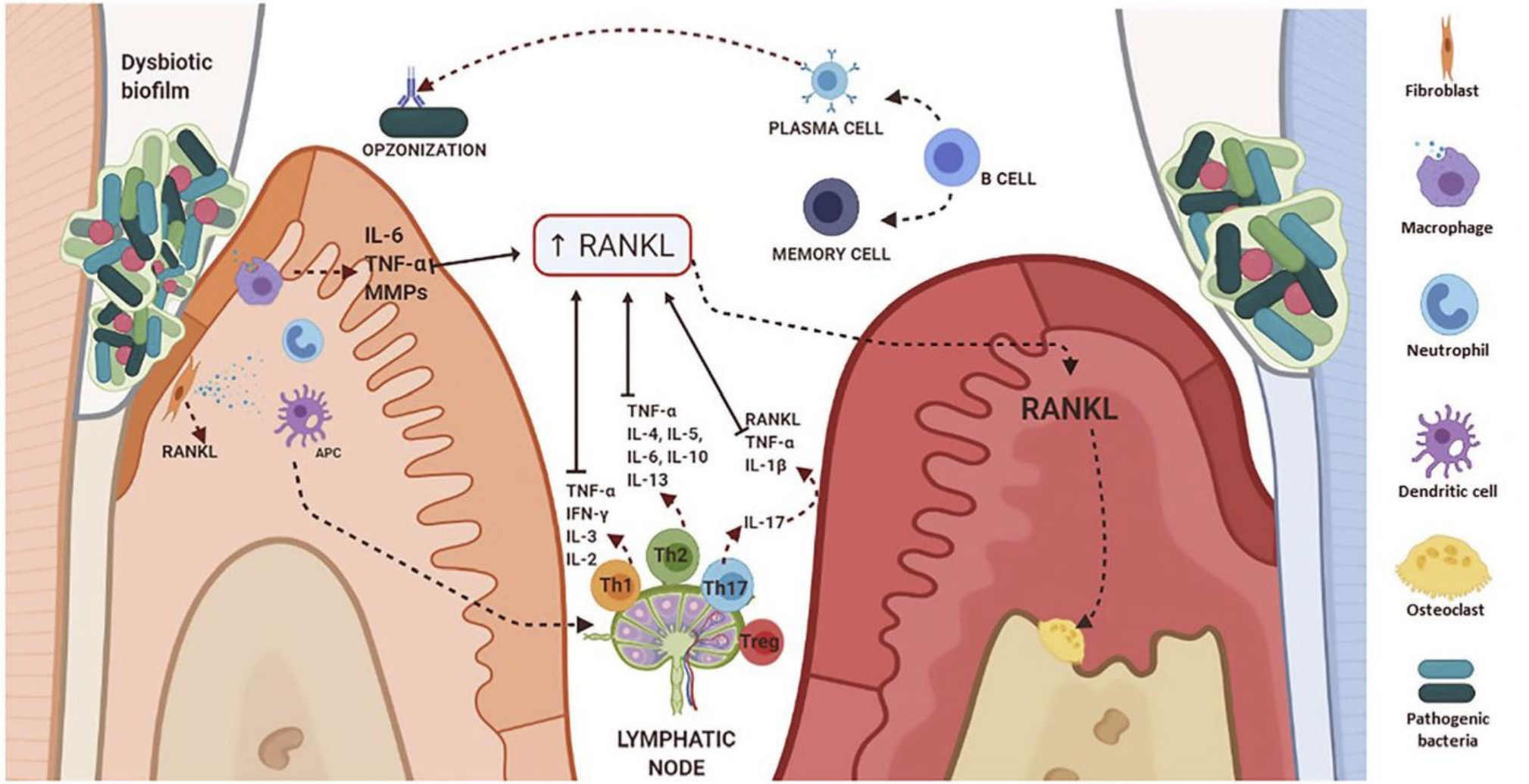
-RANKL: bindet an RANK → Osteoklast Differenzierung, Aktivierung

-Osteoprotegerin: bindet RANKL → hemmt Osteoklast Aktivierung

-T_H17 Zellen können RANKL produzieren

Host response mechanisms in periodontal diseases. Silva N et al, J Appl Oral Sci. 2015.

Immunology of periodontitis



Wichtigste:
T_H17
RANKL

Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. Becerra-Ruiz JS, Oral Dis. 2021.

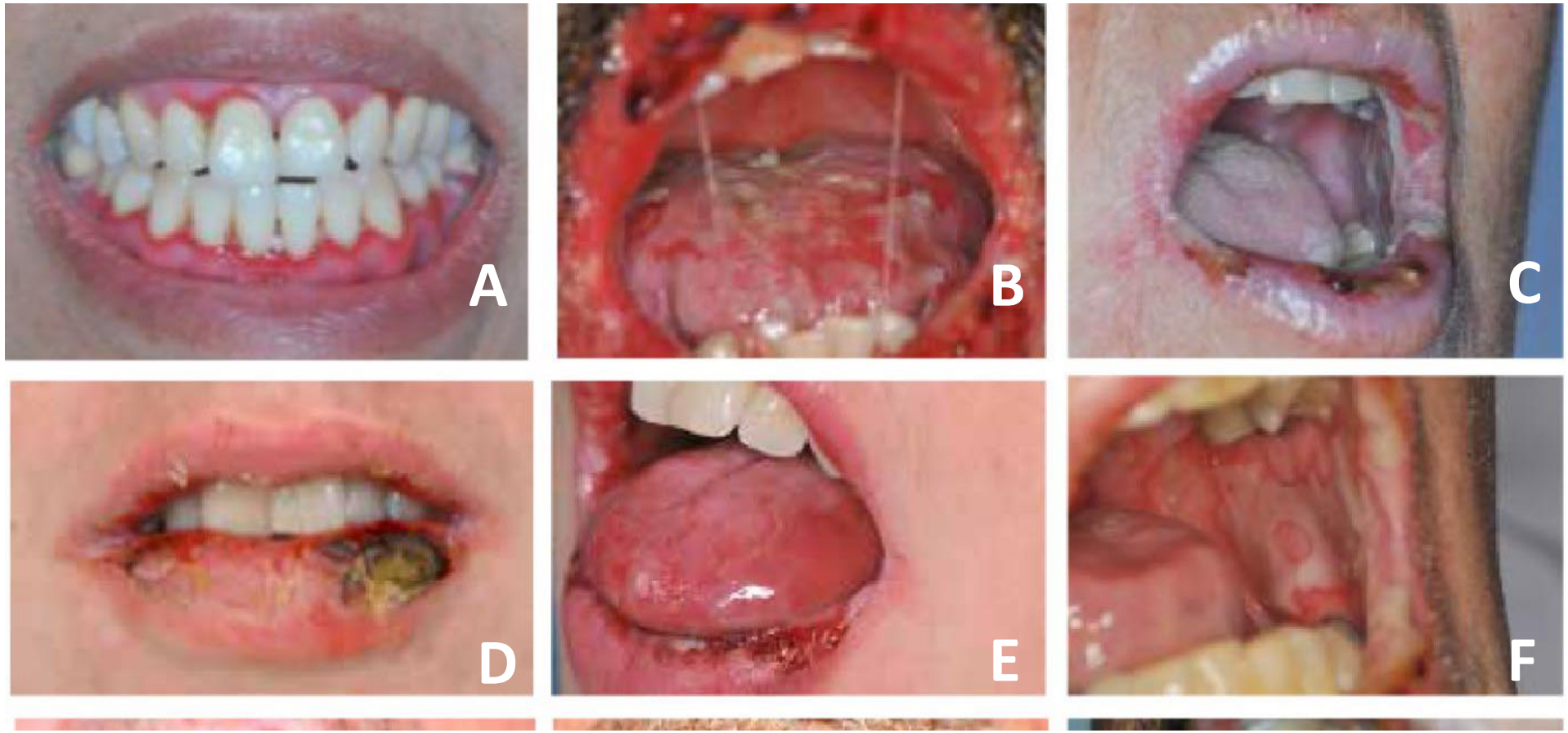
Mundschleimhauterkrankungen

1. Autoimmun ulzerative/blasenbildende Erkrankungen
2. Rezidivirende orale Aphthen
3. Kandidose (Mundsoor)
4. Herpes Simplex

Autoimmun ulzerative/blasenbildende Erkrankungen

Mucous membrane pemphigoid

Pemphigus vulgaris



Rashid H et al. 2019. American Journal of Clinical Dermatology

Epithel der Mundschleimhaut

Aufbau: hauptsächlich Zellen (vor allem Keratinozyten) +
Basalmembran

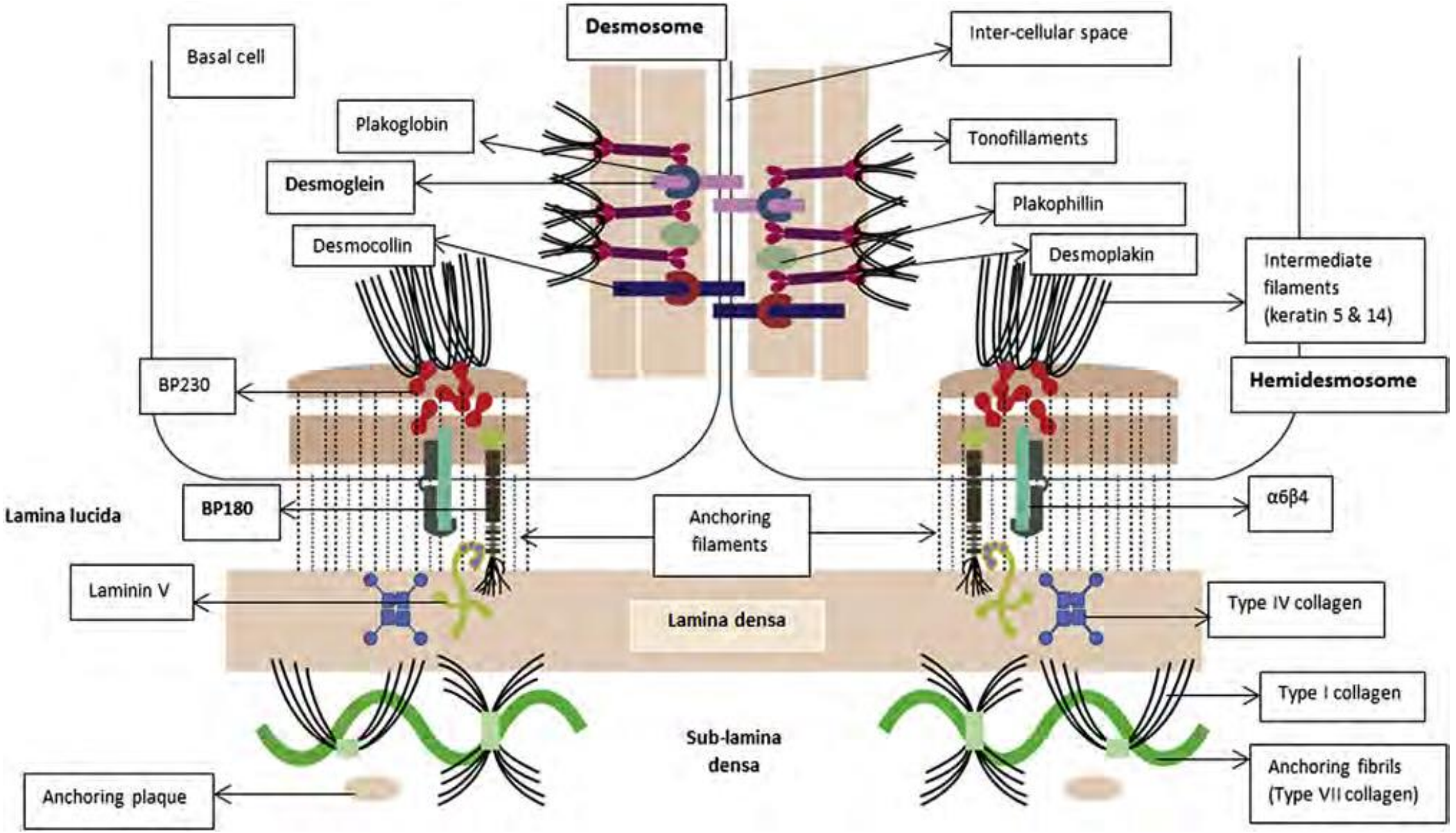
Basalmembran: bindet das Epithel zur Lamina Propria

Besteht aus: Basalzellplasmamembran + Lamina Lucida +
Lamina Densa + Sublamina Densa

Zell – Zell Verbindungen: *Desmosomen* + Gap Junctions, Tight Junctions

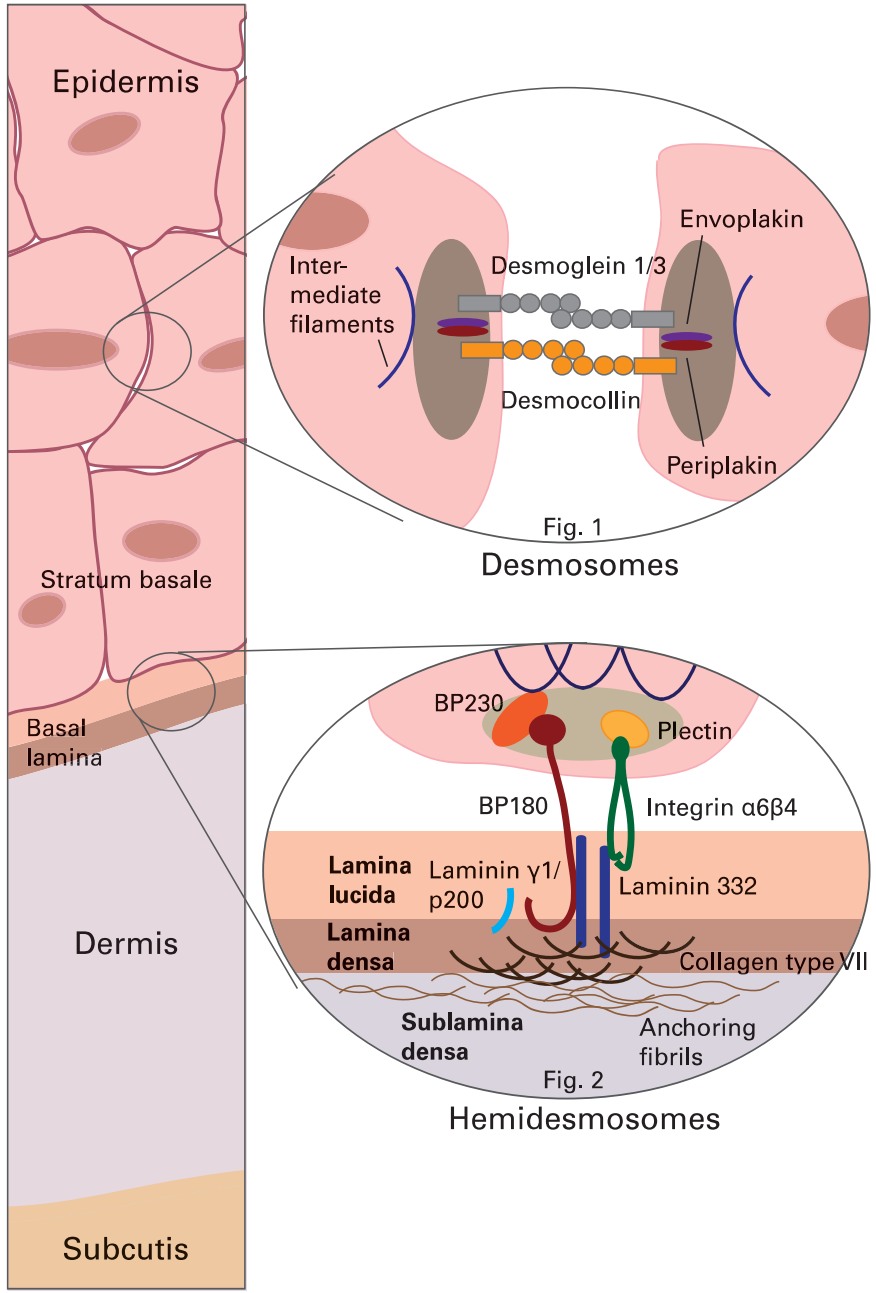
Zell – Basalmembran Verbindungen: *Hemidesmosomen*

Epithel der Mundschleimhaut



Mestecky, Strober, Russell, Kelsall, Cheroutre, Lambrecht. Mucosal Immunology. 4th edition. Copyright © 2015 by Elsevier, Inc

Epithel und Basalmembran (Auto-)Antigene



Epithel und Basalmembran (Auto-)Antigene

Pemphigus vulgaris

Desmoglein 3 (in Desmosomen wichtig)

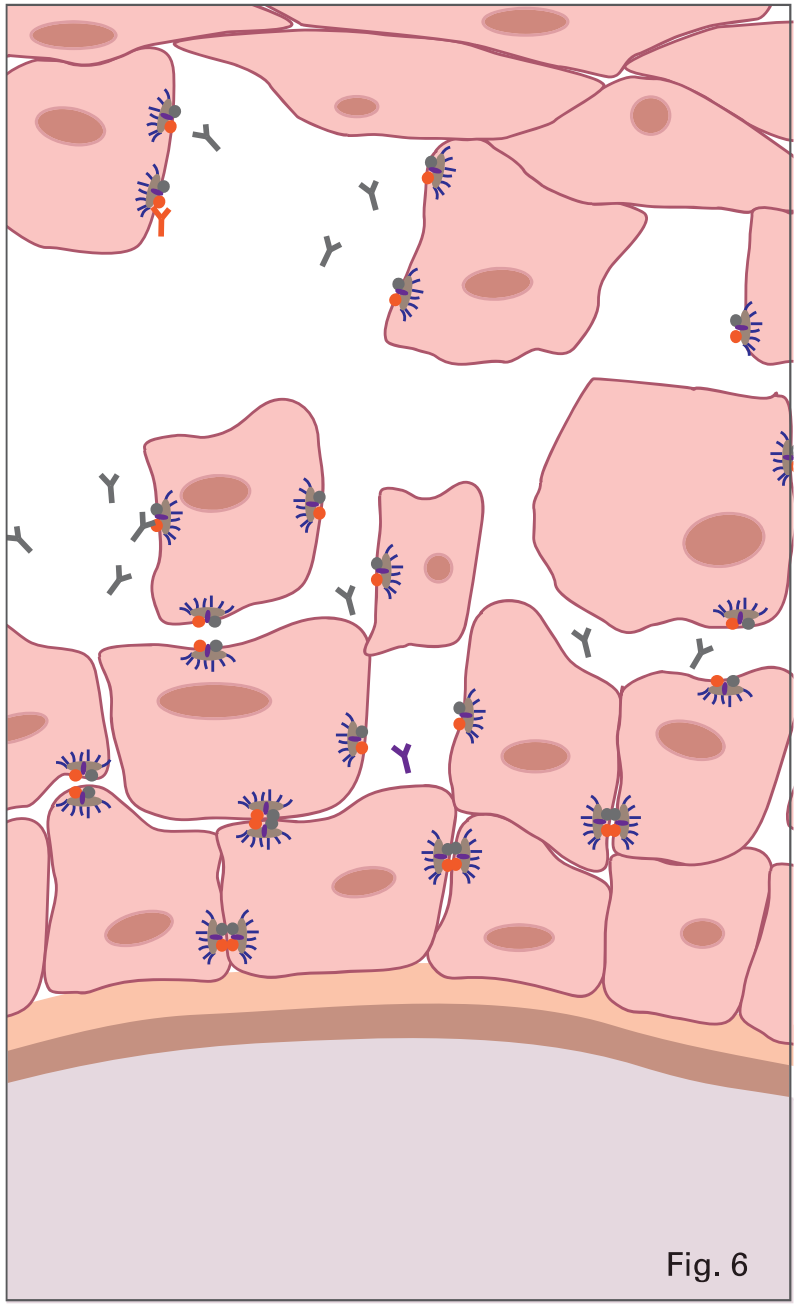


Fig. 6

Epithel und Basalmembran (Auto-)Antigene

Mucous membrane pemphigoid

Laminine: nicht-Kollagen Glycoproteine

Laminin 5, Laminin 6

Bullöses Pemphigoid

BP180: Transmembranmolekül

BP230 (=*BPAG1, Bullous pemphigoid antigen 1*): Innere Platte des Hemidesmosoms

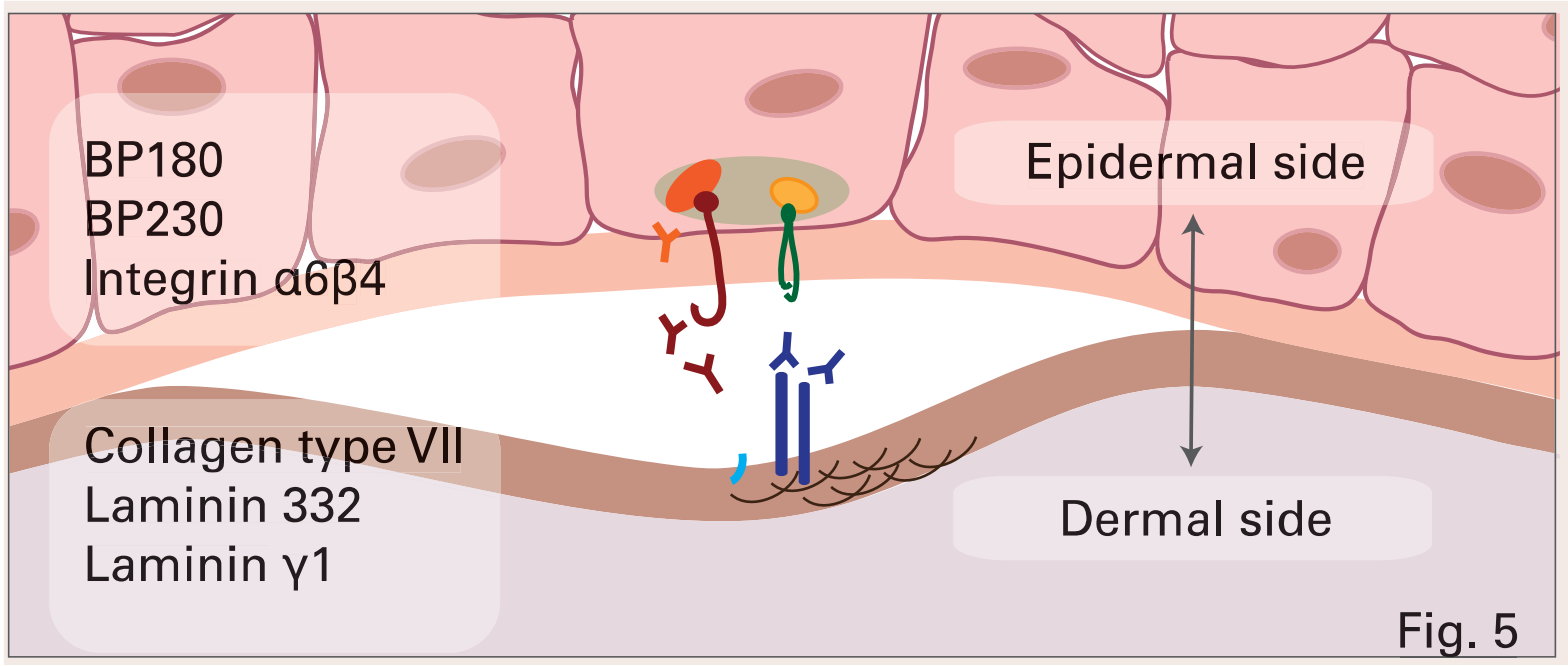
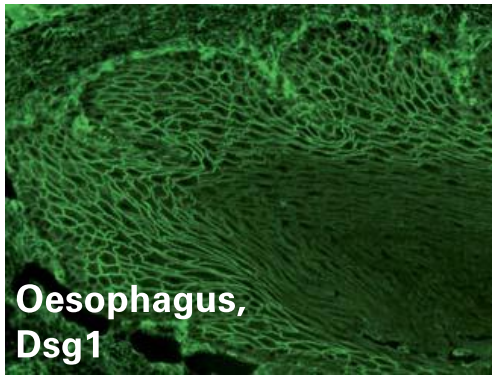


Fig. 5

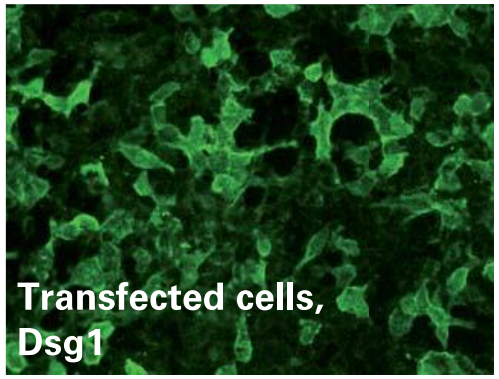
Diagnostik

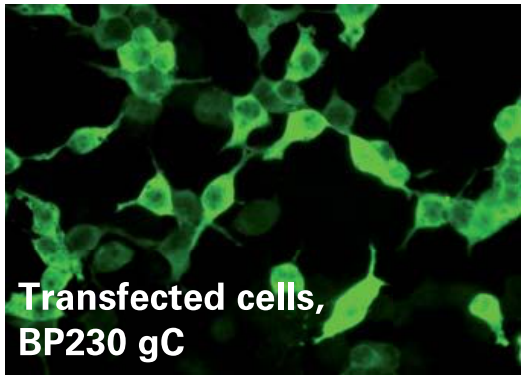


Oesophagus: detection of antibodies against **prickle-cell desmosomes** (pemphigus) and **basal lamina** (pemphigoid).



Salt-split skin: differentiation of autoantibodies against antigens of the epidermal (**BP180, BP230**) and dermal (**collagen type VII, laminin 332, p200**) sides of the skin.





Transfected cells: Monospecific detection of antibodies against **Dsg1**, **Dsg3** (pemphigus), **BP230 gC** (pemphigoid), and **collagen type VII** (EBA).

Rezidivierende orale Aphthen (RAS)



Gekennzeichnet durch Mundgeschwüre

Spontane Heilung in 7-21 Tagen

Prävalenz: ~10%

Genetik:

~90% Konkordanz bei monozygoten Zwillingen

Mögliche Assoziation von HLA-A2 und HLA-B12

Ursache: ~unbekannt

(Definition: Rezidivirende Geschwüre in der Mundhöhle in Abwesenheit von bekannten Systemischen Faktoren…)

Hypothese:

Unbekannter Auslöser (chemisch oder infektiös) → Verminderung der normalen Supression → Autoimmunantwort gegen die Mundschleimhaut

Rezidivierende orale Aphten (RAS)

Forschungsergebnisse:

Autoantikörper gegen Epithelzellen (führt zu Zelltod)

Zytotoxische T-Zellen werden gegen die Mundschleimhaut sensibilisiert

Auslösendes Agens:

Mögliche Kreuzreaktion mit der Mundschleimhaut

Kandidat: Hitzeschock Protein (HSP) 60kDa

Mikrobielles HSP → stimuliert Mukosale Langerhanszellen → bildet T-Zellen die mikrobielles HSP + Homologes humanes HSP erkennen

---

Zahlreiche andere Typen von (non-Aphthösen) Mundgeschwüren mit zugrundeliegende Ursachen

(*Hämatologische Krankheiten, gastrointestinale Enteropathien, dermatologische Erkrankungen, etc…)*

Differentialdiagnose ist wichtig!

Mundhöhlen Kandidose (Soor)



Candida Spezies: anwesend in 40% der Bevölkerung

Soor: meist mit zugrundeliegenden Ursachen
- Immunsuppression: Therapie, HIV
- Präsenz anderer oraler Krankheiten
- Xerostomie

Haupttypen:
- Akute pseudomembranöse Kandidose (sehr junge oder ältere)
- Akute atrophische Kandidose (Antibiotika)
- Chronisch atrophische Kandidose (Prothese)
- Chronisch hyperplastische Kandidose (Risiko einer malignen Transformation)
- Erythematöse Kandidose (HIV Infektion)

Mukosale Immunantwort gegen Candida

Natürliche Immunantwort: **polymorphonukleäre** Zellen in Biopsien gefunden

Orale Kandidose in 40% der HIV+ und 75% der AIDS Patienten vorhanden → **T-Zellen** spielen Rollen

T_H1: erhöhtes IL-12, IFNγ in Patienten beobachtet

T_H17: erhöhtes IL-17 and IL-23 mit dem Schutz assoziiert

T_H17-defiziente Patienten sind empfindlich für oraler Kandidose

IgA-Defizienz: erhöhte Prävalenz von oraler Kandidose → Rolle der **B-Zellen**

Sekretierte Aspartyl-Protease 2 (SAP2): wichtiges Candida Antigen

Immunisierung gegen SAP2 → Secretorische IgA-type Antikörper → Schutz im Mausmodell

Herpes Simplex



Normalerweise von Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) verursacht

Prävalenz: 58% zwischen 14-49 jährigen

Primäre Infektion: *Herpes Gingivostomatitis*

- Kinder oder junge Erwachsene
- Pathogenese: lytische Vermehrung des Virus in Epithelzellen → Lyse der Keratinozyten
- Immunantwort: Entzündung + Adaptive (neutralisierende Antikörper + $CD8^+$ T_C)
- Selbst-limitierend in Immunkompetenten Patienten

Characteristisches klinisches Erscheinungsbild: Ulzeration der Mundmukosa + Malaise, Fieber

Therapie: Azyclovir nur am Anfang der Infektion + symptomatische Behandlung

Herpes Simplex

HSV1: schnelle Übertragung zu peripheren sensorischen Nervenfasern des N. trigeminus
Retrograder Transport des Virus zum Trigeminalganglion

Bevor neutralisierende Antikörper erscheinen!!

Bleibt jahrelang latent

Reaktivierung: in 15-40% der seropositiven Patienten; erscheint als Herpes Simplex Labialis

Auslösende Faktoren: UV, Stress, Krankheit, Immunsupprimierter Zustand

Rekurrenz: normalerweise an der selben Stelle

Herpes Simplex Labialis

Virusmigration vom Nervenzellkörper zur Peripherie

- infiziert und repliziert sich in Keratinozyten
- Keratinozytentod→ Entzündung → Papelbildung → Vesikel bilden sich

Spontanheilung in 7-10 Tagen

- neutralisierende Antikörper erscheinen
- T_H: produzieren IFNγ und IL-12
- T_C: Zytotoxizität (Lyse der Keratinozyten!)