

Νέες απόψεις για την παθογένεια & θεραπευτική αγωγή των περιοδοντικών νοσημάτων

New Concepts in Pathogenesis & Treatment of Periodontal Diseases

Περίληψη

Η περιοδοντίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των ούλων και των υποστηρικτικών ιστών των δοντιών, η οποία προκαλείται από τον οδοντικό βακτηριακό βιοϋμένα. Για δεκαετίες η περιοδοντίτιδα θεωρείτο ότι οφειλετο στην επίδραση ειδικών βακτηρίων ή ομάδας βακτηρίων, με αποτέλεσμα τα θεραπευτικά πρωτόκολλα της περιοδοντίτιδας να είναι κυρίως αντιφλεγμονώδη. Πρόσφατες μελέτες υπογραμμίζουν τον κρίσιμο ρόλο που διαδραματίζει το ανοσοποιητικό αμυντικό σύστημα του ξενιστή στην εγκατάσταση της περιοδοντικής νόσου και τονίζουν την ανάγκη να αλλάξουμε το σημείο εστίασης της θεραπευτικής αγωγής από τον έλεγχο κατά κύριο λόγο του περιοδοντικού βιοϋμένα στη διαχείριση της φλεγμονώδους/ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή. Η φλεγμονή είναι ένας βιώσιμος στόχος τόσο της βιολογικής (διατροφικής) όσο και της φαρμακευτικής παρέμβασης στη θεραπευτική αγωγή κατά της περιοδοντίτιδας, μέσω εξειδικευμένων λιπιδικών διαμεσολαβητών προαναστολής (SPM). Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφουμε νέες έννοιες στην παθογένεια των περιοδοντικών νόσων και τρόπους με τους οποίους οι πρόσφατα ανακαλυφθείσες οδοί αναστολής της φλεγμονής θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην αποκατάσταση της ομοιόστασης και της υγείας των περιοδοντικών ιστών.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2014-2015, 24:11-23

Ευάγγελος Παπαθανασίου, DDS, MS^{1,2,3}, Αντώνιος Κωνσταντινίδης DDS, PhD², Alpdogan Kantarci DDS, PhD³, Thomas E. Van Dyke DDS, PhD³

¹ Τμήμα Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Tufts, Βοστώνη, MA, ΗΠΑ

² Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων, Οδοντιατρική Σχολή, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη, Ελλάδα.

³ Τμήμα Εφαρμοσμένων Οδοντιατρικών Επιστημών, Κέντρο Περιοδοντολογίας, Ινστιτούτο Forsyth, Κέιμπριτζ, MA, ΗΠΑ

Evangelos Papathanasiou, DDS, MS^{1,2,3}, Antonios Konstantinidis DDS, PhD², Alpdogan Kantarci DDS, PhD³, Thomas E. Van Dyke DDS, PhD³

¹ Department of Periodontology, Tufts University School of Dental Medicine, Boston, MA, USA

² Department of Preventive Dentistry, Periodontology and Implant Biology, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

³ Department of Applied Oral Sciences, Center for Periodontology, the Forsyth Institute, Cambridge, MA, United States

Abstract

Periodontitis is an inflammatory disease of the gingiva and of the supporting structures of the teeth, which is induced by a dental bacterial biofilm. For decades, periodontitis has been considered to be caused by specific bacteria or groups of bacteria and as a result, treatment protocols for periodontitis have been mainly anti-infective. Recent studies have highlighted the critical role that the host immune defense system plays in the establishment of periodontal disease and emphasize the need to change in treatment focus from principally controlling periodontal biofilm to manipulation of the host inflammatory/immune response. Inflammation is a viable target for both biologic (dietary) and pharmacologic intervention in the treatment of periodontitis through specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs). In this review, we describe novel concepts of pathogenesis of periodontal diseases and how newly discovered pathways of resolution of inflammation may be used for the restoration of homeostasis and health in periodontal tissues.

Analecta Periodontologica 2014-2015, 24:11-23

Εισαγωγή

Η περιοδοντίτιδα είναι το έκτο πλέον συχνό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και η κυριότερη αιτία απώλειας των δοντιών στους ενήλικες (Kassebaum και συν., 2014). Εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ, ποσοστό τουλάχιστον 47% των ενηλίκων ηλικίας 30 ετών και πλέον έχουν περιοδοντίτιδα (Eke και συν., 2012). Η περιοδοντίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των ούλων και των υποστηρικτικών ιστών των δοντιών, η οποία προκαλείται από τον οδοντικό βακτηριακό βιοϋμένα. Εάν παραμείνει αθεράπευτη, πιθανόν θα επέλθει καταστροφή της περιοδοντικής στήριξης, η οποία θα οδηγήσει σε κινητικότητα των δοντιών και απώλειά τους (Tonetti και συν., 2005).

Για δεκαετίες η περιοδοντίτιδα θεωρείτο ότι οφείλετο στην επίδραση ειδικών βακτηρίων ή ομάδας βακτηρίων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τα θεραπευτικά πρωτόκολλα της περιοδοντίτιδας να είναι κυρίως αντιφλεγμονώδη, σκοπεύοντας στη μείωση των επιπέδων των παθογόνων βακτηρίων στους περιοδοντικούς θυλάκους. Παρόλον ότι αυτή η θεραπευτική προσέγγιση είναι επιτυχής σε σημαντικό βαθμό, ο έλεγχος της αντίδρασης του ξενιστή στην βακτηριακά προκαλούμενη φλεγμονώδη αντίδραση, που είναι κυρίως υπεύθυνη για την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών, παραμένει μια πρόκληση. Στην παρούσα ανασκόπηση συζητούνται οι αναδυόμενες απόψεις στο πλαίσιο της κατανόησης της παθογένειας της περιοδοντίτιδας που πιθανόν να οδηγήσουν σε νέα (πρωτοπόρα) θεραπευτικά σχήματα που θα έχουν στόχο να τροποποιήσουν την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή στο περιόδοντιο.

Παθογένεια της περιοδοντίτιδας

Η περιοδοντική καταστροφή είναι το αποτέλεσμα της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης των συμβιοτικών βακτηρίων που συνιστούν τον βιοϋμένα και της φλεγμονώδους/ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή (Benakanakere και Kinane, 2012). Όταν η περιοδοντική νόσος εγκατασταθεί, αρνητικοί κατά Gram αναερόβιοι μικροοργανισμοί, οι οποίοι κανονικά είναι ενδογενείς σε πολύ χαμηλά ποσοστά, αυξάνονται έως 80%, αποικίζουν την ουλοδοντική σχισμή δημιουργώντας βακτηριακή δυσβίωση που επιδεινώνει τη φλεγμονή. Οι εν λόγω αλλαγές που προκαλούνται από τη φλεγμονή οδηγούν στον σχηματισμό των περιοδοντικών θυλάκων ή/και την υφίζηση των ούλων. Με βάση τις πιθανές καταστρεπτικές τους δυνατότητες και την ισχυρή τους σχέση με τις νοσούσες περιοχές, ως πρωταρχικοί ένοχοι για την δημιουργία της περιοδοντίτιδας θεωρούνται παραδοσιακά υπεύθυνοι μια τριάδα στοματικών αναερόβιων βακτηρίων που ορίζονται από τον Socransky ως η «κόκκινη ομάδα» και είναι οι *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* και *Tannerella forsythia* (Socransky και συν., 1998; Socransky και Haffajee, 2005). Ωστόσο, η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών είναι συγχρονικές και η σχέση αυτή μπορεί να περιγραφεί μόνο ως συσχετισμός και όχι ως αιτία και αποτέλεσμα. Η προσεκτική αξιολόγηση των διαθέσι-

Introduction

Periodontitis is the 6th most prevalent health condition in the world and the first cause for tooth loss in adults (Kassebaum et al., 2014). It is estimated that in the US, at least 47% of adults aged 30 years and older have periodontitis (Eke et al., 2012). Periodontitis is an inflammatory disease of the gingiva and of the supporting structures of the teeth, which is induced by a dental bacterial biofilm. If left untreated, destruction of the periodontal attachment apparatus may occur, which can lead to tooth mobility and tooth loss (Tonetti et al., 2005).

For decades, periodontitis has been considered to be caused by specific bacteria or groups of bacteria. As a result, treatment protocols for periodontitis have been mainly anti-infective aiming at the reduction of the levels of pathogenic bacteria in periodontal pockets. While this therapeutic approach is successful to some extent, control of the bacterial-induced inflammatory host response, which is mainly responsible for the destruction of the periodontal tissues, remains a challenge. In this review, we discuss emerging concepts in our understanding of the pathogenesis of periodontitis that could lead to novel therapeutic schemes aimed at modulating the host immune response in the periodontium.

Pathogenesis of Periodontitis

Periodontal breakdown is a result of the complex interplay between the commensal bacteria forming the biofilm and the host's inflammatory/immune response (Benakanakere and Kinane, 2012). During the establishment of periodontal disease, Gram-negative anaerobic microorganisms, normally resident in very low numbers, increase up to 80%, colonizing the gingival sulcus creating bacterial dysbiosis that creates further inflammation. These inflammatory induced changes lead to the formation of periodontal pockets and/or gum recession. A triad of oral anaerobic bacteria defined by Socransky as the "red complex", including *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*, have traditionally been considered as primary drivers of periodontitis, based on their potential virulence factors and their strong association with diseased sites (Socransky et al., 1998; Socransky and Haffajee, 2005). However, the vast majority of studies are cross-sectional and the relationship can only be described as associations, not cause and effect. Closer inspection of the avail-

μων πληροφοριών οδηγεί στην ερώτηση εάν η υπερανάπτυξη των βακτηρίων είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της περιοδοντικής φλεγμονής. Πιο πρόσφατες συσσωρευμένες ενδείξεις υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η συμβιωτική χλωρίδα που συνδυάζεται με την περιοδοντική υγεία μπορεί να μετατραπεί σε μια ευκαιριακά παθογόνο χλωρίδα λόγω πολυσύνθετων μεταβολών στο τοπικό περιοδοντικό περιβάλλον, εξαιτίας ανεξέλεγκτων φλεγμονωδών και ανοσολογικών αντιδράσεων (Bartold και Van Dyke, 2013).

Η γνώση μας για την παθογένεια της περιοδοντίτιδας έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, λόγω ερευνών που εστιάζουν στη βακτηριακή-ουλική επαφή ως «οικοσύστημα». Η περιοδοντική υγεία χαρακτηρίζεται από μια σταθερή περιοδοντική μικροχλωρίδα και μια ελεγχόμενη ανοσοφλεγμονώδη αντίδραση, που συνυπάρχουν σε μια κατάσταση δυναμικής ισορροπίας, συμβίωσης ή ομοιόστασης. Εντούτοις, είτε μια απορρυθμισμένη ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή ή μια ανισορροπία μέσα στη μικροβιακή κοινότητα, γνωστή ως «δυσβίωση» (dysbiosis), μπορεί να προκαλέσουν διατάραξη της «ομοιόστασης» στο περιοδόντιο με αποτέλεσμα την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών. Ένα νέο μοντέλο της παθογένειας της περιοδοντίτιδας που εισήχθη πρόσφατα από τον Hajishengallis και συν., γνωστό ως «Πολυμικροβιακή Συνέργεια και Δυσβιωτικό Μοντέλο», υποστηρίζει ότι η περιοδοντίτιδα ξεκινά από μια δυσβιωτική μικροβιακή κοινότητα μάλλον παρά από ειδικά «περιοδοντικά παθογόνα» όπως παραδοσιακά εθεωρείτο (Hajishengallis και συν., 2012). Κάποια θεμελιώδη παθογόνα, όπως π.χ. *Porphoryomonas gingivalis*, δρουν συνεργιστικά με άλλα συμβιωτικά βακτήρια της στοματικής χλωρίδας που προάγουν τον αποικισμό τους και συντονίζουν τις μεταβολικές δραστηριότητες (βοηθητικά παθογόνα), μεγιστοποιώντας τελικά την τοξικότητα της συνολικής μικροβιακής κοινότητας και αδρανοποιώντας τους φυσιολογικούς προστατευτικούς μηχανισμούς των ιστών του ξενιστή (Hajishengallis και Lamont, 2014). Αυτή η νέα προσέγγιση υποστηρίζει ότι η μεταβολή οδηγεί σε περιβαλλοντικές μεταβολές μέσα στην ουλοδοντική σχισμή, όπου η αυξημένη ροή του ουλικού υγρού εμπλουτισμένου με τα υποπροϊόντα της καταστροφής των ιστών, παρέχει πιθανόν τροφικούς παράγοντες για την υποουλική πλάκα και ευνοεί την αύξηση των αναερόβιων αρνητικών κατά Gram και πρωτεολυτικών ειδών βακτηρίων, δημιουργώντας μια βακτηριακή κοινότητα που περιγράφεται από τον νέο όρο «φλεγμονοφιλική» (inflammophilic). Στη συνέχεια μπορεί να ενεργοποιηθεί μια φλεγμονώδης οστική καταστροφή που θα παρέχει στη δυσβιωτική μικροχλωρίδα επιπρόσθετες θέσεις για αποίκηση. Η φλεγμονή και η δυσβίωση επηρεάζουν θετικά η μία την άλλη και συντηρούν την περιοδοντική νόσο, προάγοντας την εξέλιξή της (Hajishengallis, 2015). Αυτό το μοντέλο υποστηρίζει ότι η βακτηριακή δυσβίωση προηγείται της φλεγμονής. Οι δικές μας προηγούμενες μελέτες υποστήριξαν ότι μια αντίδραση στον συμβιωτικό αποικισμό των οδοντικών επιφανειών

able data leads one to question whether overgrowth of bacteria is the cause or the result of periodontal inflammation. More recent accumulating evidence supports the hypothesis that a commensal flora associated with periodontal health can switch to an opportunistic pathogenic flora through complex changes in the local periodontal environment, mainly driven by uncontrolled inflammatory and immune responses (Bartold and Van Dyke, 2013).

Our knowledge of the pathogenesis of periodontitis was markedly increased in recent years by investigations that focus on the bacterial-gingival interface as an “ecosystem”. Periodontal health is characterized by a stable periodontal microflora and a controlled immune-inflammatory response that co-exist in a state of dynamic equilibrium, symbiosis or homeostasis. However, either a dysregulated host immune response or an imbalance within the microbial community, known as dysbiosis, can cause a disruption of homeostasis in the periodontium, leading to periodontal tissue destruction. A new model of periodontal disease pathogenesis, recently introduced by Hajishengallis et al. as the Polymicrobial Synergy and Dysbiosis Model suggests that periodontitis is initiated by a dysbiotic microbial community rather than by specific periodontal pathogens as traditionally thought (Hajishengallis et al., 2012). Several keystone pathogens, including *Porphoryomonas gingivalis*, synergistically interact with other commensal bacteria that facilitate their colonization and coordinate metabolic activities (accessory pathogens), ultimately elevating the virulence of the entire microbial community and overwhelming normal host-tissue protective mechanisms (Hajishengallis and Lamont, 2014). This new approach proposes that the shift leads to environmental changes within the gingival sulcus, where an elevated flow of gingival crevicular fluid enriched with tissue-breakdown products may provide nutrients for the subgingival plaque and favor the growth of anaerobic gram-negative and proteolytic species of bacteria, a bacterial community described by the newly coined term “inflammophilic”. Inflammatory bone resorption can be further stimulated and may provide the dysbiotic microbiota with additional niches for colonization. Inflammation and dysbiosis positively reinforce each other and collectively sustain periodontal disease, promoting its progression (Hajishengallis, 2015). This model assumes that bacterial dysbiosis precedes inflammation. Our own studies have previously suggested that an exaggerated inflammatory response to commensal colonization of the tooth surface drives the induc-

που εμπεριέχει φλεγμονή σε έξαρση προκαλεί, επαγωγικά, τη βακτηριακή δυσβίωση (Hasturk και συν., 2007).

Η διαταραχή της ομοιόστασης των περιοδοντικών ιστών από μια συνεργιστική και δυσβιωτική μικροβιακή κοινότητα πιθανόν εξηγεί επίσης την «επεισοδιακή» φύση της περιοδοντίτιδας, που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες οξείες φάσεις (εξάρσεις) ανάμεσα στις οποίες παρεμβάλλονται περίοδοι ύφεσης (Goodson, 1992). Παρόλα αυτά, η περιοδοντίτιδα είναι μια πολυπαραγοντική νόσος με πολυσύνθετη αιτιολογία. Η απορρύθμιση της ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή από άλλες αιτίες, συμπεριλαμβανομένων γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, μπορεί να ανατρέψει την ομοιοστατική ισορροπία μέσα στο εντοπισμένο περιοδοντικό περιβάλλον, αυξάνοντας την ευπάθεια του ξενιστή στην περιοδοντική δυσβίωση.

Ρόλος του ξενιστή στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας

Η αρχική φλεγμονή στους περιοδοντικούς ιστούς θα πρέπει να θεωρείται μάλλον ως ένας φυσιολογικός αμυντικός μηχανισμός ενάντια στη μικροβιακή πρόκληση παρά ως παθολογία. Ωστόσο, ως αποτέλεσμα της φλεγμονής, η δυσβίωση προκαλεί την υπερανάπτυξη βακτηριακών παθογόνων. Τα βακτηριακά παθογόνα αναγνωρίζονται ως «σήματα κινδύνου» από τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRR), συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων τύπου Toll (TLR), οι οποίοι εκδηλώνονται από κύτταρα στο περιοδόντιο (Darveau, 2010). Η ενεργοποίηση των TLR διεγείρει έναν καταρράκτη ενδοκυτταρικών σημάτων, οδηγώντας στη σύνθεση διάφορων προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως κυτοκίνες, χημοκίνες και μεταβολίτες αραχιδονικού οξέος, που προκαλούν τη μετακίνηση και διείσδυση φαγοκυττάρων στο περιοδόντιο (Van Dyke και Kornman, 2008). Τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF- α), η γ -ιντερφερόνη (IFN- γ) και η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), έχουν ανιχνευθεί στους ουλικούς ιστούς και στο ουλικό υγρό (GCF) ασθενών που προσβάλλονται από περιοδοντίτιδα (Gupta, 2013, Papathanasiou και συν., 2014). Όταν διεισδύσουν στην ουλοδοντική σχισμή, τα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα (PMN) είτε «καταβροχίζονται» και μεταβολίζουν τα περιοδοντικά παθογόνα, ή πεθαίνουν από κυτταρική λύση. Και στις δύο περιπτώσεις, απελευθερώνουν τα λυσοσωμικά περιεχόμενά τους, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ελαστάσες και κολλαγενάσες, μέσα στην ουλοδοντική σχισμή, συμβάλλοντας στην τοπική καταστροφή συνδετικού ιστού και παρέχοντας τους απαραίτητους τροφικούς παράγοντες στα αρνητικά κατά Gram, ασακχαρολυτικά αναερόβια βακτήρια.

Εάν η έκκριση προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών και η χρόνια περιοδοντική βλάβη επιμένουν, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα, γνωστά ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτ-

τα των βακτηριακών δυσβίωσης (Hasturk et al., 2007).

The disruption of periodontal tissue homeostasis by a dysbiotic microbial community can also explain the episodic nature of periodontitis, characterized by a persistent series of acute insults (bursts) separated by periods of remission (Goodson, 1992). However, periodontitis is a multifactorial disease with a complex etiology. Dysregulation of the host immune response by other causes, including genetic and environmental risk factors, can destabilize the homeostatic balance within the local periodontal environment, increasing host susceptibility to periodontal dysbiosis.

Role of the Host in Periodontal Pathogenesis

The initial inflammation in the periodontal tissues should be considered a physiologic defense mechanism against a microbial challenge, rather than pathology. However, as a result of inflammation, dysbiosis results in the overgrowth of bacterial pathogens. Bacterial pathogens are recognized as “danger signals” by pattern recognition receptors (PRRs), including Toll-like receptors (TLRs), that are expressed by cells in the periodontium (Darveau, 2010). TLR activation stimulates an intracellular signaling cascade leading to the synthesis of several pro-inflammatory mediators, including cytokines, chemokines and arachidonic acid metabolites, that trigger the migration and infiltration of phagocytic cells into the periodontium (Van Dyke and Kornman, 2008). Elevated levels of inflammatory mediators, such as interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ) and prostaglandin E2 (PGE2) have been detected in the gingival tissues and the gingival crevicular fluid (GCF) of patients affected by periodontitis (Gupta, 2013; Papathanasiou et al., 2014). Once in the gingival sulcus, the polymorphonuclear leukocytes (PMN) either engulf and digest the periodontal pathogens, or die by cell lysis. In both cases, they release their lysosome contents, including elastases and collagenases, into the gingival sulcus contributing to the local destruction of connective tissue and providing needed nutrients to the Gram negative, assaccharolytic anaerobes.

If the secretion of pro-inflammatory mediators and the chronic periodontal lesion persists, bacterial antigens are processed and presented

ταρα (APC), επεξεργάζονται τα βακτηριακά αντιγόνα και τα οδηγούν στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα Β-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται προσπαθώντας να ενθαρρύνουν την αντίδραση του ξενιστή στα παθογόνα. Η κυτταρική ανοσία ρυθμίζεται από διάφορα υποκύτταρα Τ-λεμφοκυττάρων που σκοτώνουν τα προσβεβλημένα κύτταρα-στόχους και επιπλέον ενεργοποιούν μακροφάγα, Β-λεμφοκύτταρα και άλλα Τ-λεμφοκύτταρα. Στη χυμική ανοσία μεσολαβούν ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν συγκεκριμένα αντισώματα. Ορισμένες τάξεις αντισωμάτων ενώνονται με βακτήρια για να ενισχύσουν τη φαγοκυττάρωση των παθογόνων από τα PMN, μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως οψωνινοποίηση (Garlet, 2010). Τα αντισώματα μπορεί επίσης να συνδέσουν το συμπλήρωμα, έναν καταρράκτη πρωτεϊνών ορού που μπορεί να προκαλέσει την άμεση βακτηριακή λύση.

Εάν η φλεγμονώδης αντίδραση του ξενιστή περιορίζεται στον υποεπιθηλιακό χώρο, οδηγεί τελικά σε ουλίτιδα. Ωστόσο, η εξέλιξη της φλεγμονώδους διεύθυνσης κοντά στο φατνιακό οστό θα καταστρέψει την πρόσφυση συνδετικών ιστών και θα προκαλέσει την ενεργοποίηση και τον σχηματισμό οστεοκλαστών και, στη συνέχεια, απώλεια οστού, οδηγώντας στην εγκατάσταση της περιοδοντίτιδας (Graves και συν., 2011). Οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές μπορούν επίσης να διαταράξουν την ισορροπία των διαδικασιών σχηματισμού και απορρόφησης οστών, γνωστή ως «σύζευξη». Μια παρατεταμένη φλεγμονώδης διαδικασία που ενεργοποιεί την οστεοκλαστογένεση και την απορρόφηση οστού μπορεί επίσης να περιορίσει το σχηματισμό νέου οστού μετά από την απορρόφηση, επηρεάζοντας την επιβίωση, διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοβλαστών (Graves και συν., 2011).

Ευπάθεια Ξενιστή στην περιοδοντική νόσο

Οι διαφορές μεταξύ των ατόμων όσον αφορά την αντίδραση στη βακτηριακή πλάκα μπορεί να είναι αποτέλεσμα διακύμανσης στην ευπάθεια του ξενιστή, καθώς κάποια άτομα είναι πολύ ευαίσθητα και εκδηλώνουν επιθετικές μορφές περιοδοντίτιδας σε σχετικά νεαρή ηλικία, ενώ άλλα μπορεί να έχουν πιο ανθεκτικό οργανισμό και να μην εκδηλώσουν ποτέ περιοδοντίτιδα (Kinane και Hart, 2003). Παρότι η παθολογική βάση αυτού του εύρους εκδήλωσης της νόσου δεν είναι επαρκώς κατανοητή, η ευπάθεια στην περιοδοντίτιδα μοιάζει να τροποποιείται σε μεγάλο βαθμό από τις φλεγμονώδεις/ανοσολογικές αντιδράσεις του ξενιστή στη βακτηριακή πλάκα.

Σε ένα βαθμό, η διάρκεια και ένταση της φλεγμονώδους/ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή μπορεί να επηρεαστεί από πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, όπως το γενετικό και οικογενειακό ιστορικό, οι συνθήκες του συστήματος, κοινωνικοοικονομικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Φαίνεται πως αρκετοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της

to the adaptive immune system by macrophages and dendritic cells, known as antigen presenting cells (APCs). T-cells and B-cells are activated in an attempt to foster the host's response to the pathogens. Cell-mediated immunity is regulated by various T-cell subsets that kill infected target cells, and further activate macrophages, B cells and other T cells. Humoral immunity is mediated by activated B-cells and plasma cells that secrete specific antibodies. Certain classes of antibodies bind to bacteria to enhance the phagocytosis of the pathogens by the PMNs by a process known as opsonization (Garlet, 2010). Antibodies can also fix complement, a serum protein cascade that can lyse bacteria directly.

If the host inflammatory response is confined to the sub-epithelial space, gingivitis is the clinical outcome. However, the progression of the inflammatory infiltrate close to alveolar bone will destroy connective tissue attachment and also result in the activation and formation of osteoclasts and, subsequently, bone loss, leading to the establishment of periodontitis (Graves et al., 2011). Inflammatory mediators may also interfere with the balanced bone formation and bone resorption processes, known as “coupling”. A prolonged inflammatory process that activates osteoclastogenesis and bone resorption may also limit the formation of new bone following bone resorption, by affecting the survival, differentiation and function of osteoblasts (Graves et al., 2011).

Host susceptibility to periodontal disease

Differences between individuals in the response to bacterial plaque may be a result of variation in host susceptibility, with some individuals being very sensitive and developing aggressive forms of periodontitis at a relatively young age, whilst others might be resistant and will never develop periodontitis (Kinane and Hart, 2003). Although the pathological basis of this range of disease expression is poorly understood, susceptibility to periodontitis seems to be significantly modified by the host inflammatory/immune responses to bacterial plaque.

The extent, duration and severity of the host inflammatory/immune response can be affected by numerous risk factors, such as genetic and familial background, systemic conditions, socioeconomic and environmental factors. Several mechanisms in pathogenesis of periodontitis associated with either

περιοδοντίτιδας, οι οποίοι σχετίζονται είτε με αυξορρύθμιση των προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών ή με ελλείψεις ανοσοκυττάρων του ξενιστή, καθορίζονται γενετικά (Kinane και Hart, 2003). Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με διάφορα στοιχεία της ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής διάφορων προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών όπως η IL-1β, αλλά και με την πρόσληψη και τη λειτουργία ουδετερόφιλων σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα (Dimou και συν., 2010, Kornman και συν., 1997). Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας προσδιορισμού γονοτύπου, είναι πλέον εφικτές οι μελέτες διερεύνησης του γονιδιώματος που σαρώνουν ολόκληρο το γονιδίωμα αντί να εστιάζουν σε επιλεγμένα ύποπτα γονίδια, και οι οποίες μπορούν ίσως να ταυτοποιήσουν πιθανούς γενετικούς δείκτες που είναι υπεύθυνοι για την περιοδοντίτιδα.

Διάφοροι άλλοι παράγοντες σχετικοί με τον ξενιστή, όπως συστηματικές νόσοι ή παράγοντες σχετικοί με τον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένου του άγχους και του καπνίσματος, έχουν συσχετιστεί με τη ρύθμιση της φλεγμονώδους/ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή στα βακτήρια. Για παράδειγμα, πολλές μελέτες απέδειξαν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας αποδεδειγμένος παράγοντας κινδύνου για την περιοδοντίτιδα και συμβάλλει στον αυξημένο επιπολασμό, την ένταση και την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου (Taylor και Borgnakke, 2008). Σύμφωνα με τα ευρήματα μηχανιστικών μελετών, η βακτηριακή πρόκληση σε ένα περιβάλλον ενισχυμένων υποδοχέων για την εκδήλωση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (RAGE), όπως το περιοδόντιο ενός ασθενή που έχει διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη, οδηγεί σε φλεγμονή, σε έξαρση, αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών και μειωμένη ικανότητα αποκατάστασης των ιστών, που με τη σειρά τους προάγουν μια επιταχυνόμενη και σοβαρή περιοδοντική καταστροφή (Lalla και Papapanou, 2011).

Ένας από τους σχετικούς με τον τρόπο ζωής παράγοντες που μπορεί να συμβάλει στην απορρύθμιση της ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή στο περιοδόντιο είναι το ψυχολογικό άγχος, το οποίο υποδηλώνει μια θετική σχέση με την περιοδοντική νόσο (Genco και Borgnakke, 2013). Τα αγχογόνα συμβάντα διεγείρουν την έκκριση γλυκοκορτικοειδών ορμονών όπως η κορτιζόλη, που δρα ως αντιφλεγμονώδης και ανοσοκατασταλτική ορμόνη αναστέλλοντας το σχηματισμό T-λεμφοκυττάρων και καταστέλλοντας τη λειτουργία φυσικών φονέων (NK κυττάρων) και μακροφάγων. Ωστόσο, το άγχος μπορεί επίσης να ενισχύσει τα προφλεγμονώδη σήματα, καθώς μπορεί να προκαλέσει την έκκριση νευροπεπτιδίων από αισθητικές νευρικές ίνες, όπως η ουσία P, η οποία προάγει την αγγειοδιαστολή, τη χημειοταξία και την αύξηση προφλεγμονωδών κυτοκινών (νευρογενής φλεγμονή) (Papathanasiou και συν., 2013).

Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών ευπάθειας του ξενιστή στις περιοδοντικές νόσους αποτελεί βασική προϋπό-

an up-regulation of pro-inflammatory mediators or deficiencies of host immune cells appear to be genetically determined (Kinane and Hart, 2003). Multiple studies have investigated the association of gene polymorphisms with several components of the host immune response, including the production of several pro-inflammatory mediators such as IL-1β, but also with the recruitment and function of neutrophils in patients with periodontitis (Dimou et al., 2010; Kornman et al., 1997). With the development of genotyping technology, genome-wide association studies that scan the entire genome instead of focusing on selected suspected genes have become possible and may potentially identify novel genetic markers responsible for periodontitis.

Several other host-related factors, such as systemic diseases, or life-style factors, including stress and smoking, have been associated with the regulation of host inflammatory/immune response to bacteria. For instance, multiple studies have demonstrated that diabetes mellitus is an established risk factor for periodontitis and contributes to increased prevalence, severity and progression of periodontal disease (Taylor and Borgnakke, 2008). Findings from mechanistic studies suggest that bacterial challenge in an environment of enhanced receptors for advanced glycation endproducts (RAGE) expression, such as the periodontium of a patient diagnosed with diabetes mellitus, leads to exaggerated inflammation, enhanced levels of pro-inflammatory mediators and impaired tissue repair, which in turn promotes an accelerated and severe periodontal destruction (Lalla and Papapanou, 2011).

Among the life-style factors that could contribute to dysregulation of the host immune response in the periodontium is psychological stress, suggesting a positive correlation with periodontal disease (Genco and Borgnakke, 2013). Stressful events stimulate the release of glucocorticoid hormones such as cortisol that acts as an anti-inflammatory and immunosuppressive hormone by inhibiting the formation of T-lymphocytes and suppressing the function of natural killer (NK) cells and macrophages. However, stress can also amplify pro-inflammatory signals, since it can induce the release of neuropeptides from sensory nerve fibers such as substance-P, that promote vasodilation, chemotaxis and increase of pro-inflammatory cytokines (neurogenic inflammation) (Papathanasiou et al., 2013).

A deeper understanding of the mechanisms of host susceptibility to periodontal diseases is an es-

θεση για μια περισσότερο επιτυχημένη προληπτική και θεραπευτική διαχείριση των περιοδοντικών νόσων. Η ρύθμιση των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών από ενδογενείς μηχανισμούς και η ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών διαμεσολαβητών καθορίζει την ένταση και το βαθμό καταστροφής των ιστών (Salvi και Lang, 2005). Η ευπάθεια του ξενιστή στους περιοδοντικούς βιοϋμένες όχι μόνο συσχετίζεται με τις διακυμάνσεις στους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή και στα σήματα «ενεργοποίησης» που ξεκινούν την αντιφλεγμονώδη αντίδραση ενάντια στα περιοδοντικά παθογόνα, αλλά εμπλέκει επίσης μια ποικιλία των ρυθμιστικών μορίων που παράγουν τα σήματα «απενεργοποίησης» για τον έλεγχο της ανοσολογικής αντίδρασης και την ενεργοποίηση της αναστολής της φλεγμονής στο περιόδοντιο.

Λιπιδικοί διαμεσολαβητές/Αναστολή περιοδοντικής φλεγμονής

Η αρχική οξεία φλεγμονώδη αντίδραση στα περιοδοντικά παθογόνα χαρακτηρίζεται από την παραγωγή λιπιδικών διαμεσολαβητών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των κλασικών εικοσανοειδών προστανοειδών (π.χ. προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες) και προστακυκλινών, καθώς και λευκοτριενίων (LT). Αυτοί οι λιπιδικοί διαμεσολαβητές παράγονται από την υδρόλυση φωσφολιπιδίων μεμβρανών που διεγείρονται από φλεγμονώδη ερεθίσματα, τα οποία οδηγούν στον σχηματισμό αραχιδονικού οξέος (AA). Το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται από δύο σημαντικές ενζυμικές οδούς: κυκλοοξυγενάση (COX)-1 και -2 (εξαρτώμενη οδός που οδηγεί στην παραγωγή προστανοειδών) ή 5-λιποξυγενάση (5-LO) (εξαρτώμενη οδός που οδηγεί στη σύνθεση LT) (Kantarci και Van Dyke, 2003). Οι προφλεγμονώδεις δράσεις των προστανοειδών και των LT εμπλέκονται σε ένα μεγάλο εύρος παθοφυσιολογικών διαδικασιών που συσχετίζονται με την περιοδοντική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης φλεγμονωδών κυττάρων, οίδηματος, πόνου, καταστροφής κολλαγόνου και απορρόφησης οστού (Pouliot και συν., 2000). Η ανεξέλεγκτη παραγωγή προφλεγμονωδών μεταβολιτών του AA ευνοεί την εξέλιξη από οξεία σε χρόνια φλεγμονή, τις ουλές ιστού και την ίνωση (Serhan και συν., 2008b).

Κατά παράδοση, η μετάβαση από τη φλεγμονή στην υγεία οποιουδήποτε ιστού θεωρείτο μια παθητική διαδικασία που προκαλείται από τη μείωση των προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών με τον καιρό, την πιθανή εξαφάνιση της φλεγμονώδους αντίδρασης και της επαναφοράς στην ομοιόσταση των ιστών. Ωστόσο, σύμφωνα με πιο πρόσφατες ανακαλύψεις, η αποτελεσματική αναστολή της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της αποτελεσματικής απομάκρυνσης των λευκοκυττάρων και την επαναφορά των ενδογενών κυττάρων σε μια «μη φλεγμονώδη» κατάσταση, είναι μια ενεργή βιολογική διαδικασία στην οποία ενδογενή σήματα από οδούς εικοσανοειδών σηματοδοτούν τη φυσιολογική λήξη της οξείας φλεγμονώδους φά-

sestrial prerequisite to a more successful preventive and therapeutic management of periodontal diseases. The regulation of inflammatory mediators by endogenous mechanisms and the balance between pro- and anti-inflammatory mediators determine the severity and extent of tissue destruction (Salvi and Lang, 2005). The host susceptibility to periodontal biofilms is not only associated with a variability in the host defense mechanisms and the 'on' signals that initiate the inflammatory response against periodontal pathogens, but it also involves a diversity of the regulatory molecules that generate the 'off' signals to control the immune response and activate the resolution of inflammation in the periodontium.

Lipid Mediators/Resolution of Periodontal Inflammation

The initial acute inflammatory response to periodontal pathogens is characterized by the production of lipid mediators of inflammation, including the classic eicosanoids: prostanoids (e.g., prostaglandins and thromboxanes) and prostacyclins, as well as leukotrienes (LTs). These lipid mediators are derived from hydrolysis of membrane phospholipids triggered by inflammatory stimuli that release arachidonic acid (AA). Arachidonic acid is metabolized by two major enzyme pathways: a cyclooxygenase (COX)-1 and -2-dependent pathway that results in the generation of prostanoids or a 5-lipoxygenase (5-LO)-dependent pathway that results in LT synthesis (Kantarci and Van Dyke, 2003). The pro-inflammatory actions of prostanoids and LTs are implicated in a wide range of pathophysiologic processes associated with periodontal disease, including inflammatory cell recruitment, edema, pain, collagen destruction, and bone resorption (Pouliot et al., 2000). Uncontrolled production of pro-inflammatory AA metabolites favor the progression from acute to chronic inflammation, tissue scarring and fibrosis (Serhan et al., 2008b).

Traditionally, the transition from inflammation to health in any tissue has been considered to be a passive process resulting from the reduction of pro-inflammatory mediators over time and the eventual disappearance of the inflammatory response and a return to tissue homeostasis. However, more recent discoveries indicate that effective resolution of inflammation, including efficient removal of leukocytes and return of the resident cells to a non-inflammatory state, is an active biologic process where endogenous signals derived from eicosanoid

σης (Levy και συν., 2001, Serhan και συν., 2008a). Η αναστολή της φλεγμονής είναι μια σύνθετη διαδικασία στην οποία μεσολαβεί η τοπική βιοσύνθεση ενδογενών εξειδικευμένων λιπιδικών διαμεσολαβητών προαναστολής (SPM). Αυτοί οι διαμεσολαβητές της φάσης αναστολής συμπεριλαμβάνουν τις λιποξίνες, τις λιποξίνες που διεγείρονται από την ασπιρίνη (ATL), τις ρεσολβίνες, τις προτεκτίνες και τις μαρεσίνες, και παράγονται από το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος (AA) και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ωμέγα-3 που προέρχονται από τη διατροφή (ω -3 PUFA), αντίστοιχα (Serhan και συν., 2008a).

Αυτή η οικογένεια λιπιδικών διαμεσολαβητών προαναστολής, που ταυτοποιήθηκαν πρόσφατα είναι το σήμα «απενεργοποίησης» και δεν ανταγωνίζεται ούτε αναστέλλει άμεσα το σήμα «ενεργοποίησης». Καθώς η φλεγμονώδης αντίδραση ωριμάζει, μια συσσώρευση κυττάρων που περιέχουν λιποξυγενάσες και αντίστοιχα προφλεγμονώδη προϊόντα, όπως η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), ευνοεί μια αλλαγή κατηγορίας μεταβολισμού των διαμεσολαβητών λιπιδίων στα ουδετερόφιλα, οδηγώντας στη σύνθεση μορίων προαναστολής μέσω πρόσφατα ενεργοποιημένων οδών οι οποίες διαφέρουν από τις οδούς που οδηγούν στην παραγωγή λιπιδικών διαμεσολαβητών προαναστολής (Levy και συν., 2001).

Οι λιποξίνες είναι τα φυσικά μόρια προαναστολής που παράγονται από ενδογενή λιπαρά οξέα και προκύπτουν από μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων, όπως η οξυγόνωση του AA από την 15-LO και την 5-LO, η οποία ακολουθείται από ενζυμική υδρόλυση. Η ασπιρίνη προάγει την ακετυλίωση του COX-2, οδηγώντας σε αλλαγή της δραστηριότητας του COX-2 και στο σχηματισμό ενός νέου ενεργού ενζύμου, του COX-2 τροποποιημένου από ασπιρίνη ή της 15R-LO, που κατευθύνει τη σύνθεση λιποξινών που διεγείρονται από την ασπιρίνη (ATL). Οι ρεσολβίνες και οι προτεκτίνες παράγονται από το μεταβολισμό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων κατηγορίας ωμέγα-3 που προέρχονται από τη διατροφή (PUFA), του εικοσαπενταενοϊκού οξέος (EPA), και του εικοσιδυαεξαενοϊκού οξέος (DHA), τα οποία αφθονούν στα ιχθυέλαια και χρησιμοποιούνται ευρέως ως συμπληρώματα διατροφής. Το EPA αποτελεί το υπόστρωμα για τις ρεσολβίνες της σειράς E και το DHA για τις ρεσολβίνες της σειράς D, καθώς και για όλες τις προτεκτίνες (Freire και Van Dyke, 2013, Serhan και Petasis, 2011).

Η αναστολή της φλεγμονής που προκαλείται από τους SPM χαρακτηρίζεται κυρίως από τον περιορισμό της μετακίνησης των PMN σε φλεγμαινύουσες περιοχές, ευνοώντας την απόπτωση των PMN και την ενεργοποίηση μονοκύτταρων σε έναν «μη φλογιστικό» φαινότυπο (τύπου M2, προαναστολής). Τα μακροφάγα αναστολής εκδηλώνουν ενισχυμένη φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών ουδετερόφιλων και εξάλειψη βακτηρίων στις βλεννογόνιες επιφάνειες ευνοώντας την επούλωση τραυμάτων, την αναγέννηση ιστών και την επαναφορά στην ομοιόσταση των ιστών. Η ανακάλυψη των λιποξινών, των ρε-

pathways signal the physiological end of the acute inflammatory phase (Levy et al., 2001; Serhan et al., 2008a). The resolution of inflammation is a complex process that is mediated by the local biosynthesis of endogenous specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs). These resolution phase mediators include lipoxins, aspirin-triggered lipoxins (ATLs), resolvins, protectins and maresins, and derive from the metabolism of arachidonic acid (AA) and dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA), respectively (Serhan et al., 2008a).

This newly identified family of pro-resolving lipid mediators is the "off" signal; it does not compete with or directly inhibit the "on" signal. As the acute inflammatory response matures, an accumulation of cells containing lipoxygenases and corresponding pro-inflammatory products, such as prostaglandin E2 (PGE2) favors a lipid mediator metabolism class switch within neutrophils, leading to the synthesis of pro-resolving molecules through newly activated pathways separate from the pathways leading to the production of pro-inflammatory lipid mediators (Levy et al., 2001).

Lipoxins are the natural pro-resolving molecules produced from endogenous fatty acids and are synthesized through a series of enzymatic reactions that include sequential oxygenation of AA by 15-LO and 5-LO, followed by enzymatic hydrolysis. Aspirin promotes the acetylation of COX-2 leading to a change in COX-2 activity and formation of a new active enzyme, the aspirin modified COX-2 or the 15R-LO, that drives the synthesis of aspirin-triggered lipoxins (ATLs). Resolvins and protectins are derived from the metabolism of dietary polyunsaturated fatty acids of the omega-3 class (PUFAs), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosahexaenoic acid (DHA), which are abundant in fish oil and are widely used as dietary supplements. EPA is the substrate for resolvins of the E series and DHA for resolvins of the D series as well as protectins (Freire and Van Dyke, 2013; Serhan and Petasis, 2011).

Resolution of inflammation induced by SPMs is mainly characterized by limiting PMN migration into inflamed sites, promoting PMN apoptosis and activation of monocytes to a "non-phlogistic" (M2-like, proresolving) phenotype. Resolution macrophages exhibit enhanced phagocytosis of apoptotic neutrophils and clearance of bacteria at mucosal surfaces promoting wound clearance, tissue regeneration and return to tissue homeostasis. The discovery of lipoxins, resolvins and protectins has provided the first detailed mechanistic insight

σολβινών και των προτεκτινών έριξε φως στους αναλυτικούς μηχανισμούς των πιθανών οδών που εμπλέκονται στις ωφέλιμες δράσεις των ω-3 PUFA που προέρχονται από τη διατροφή (EPA και DHA) και της ασπιρίνης σε άλλες φλεγμονώδεις νόσους όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Albert και συν., 2002, Serhan και Petasis, 2011).

Αποκατάσταση της ομοιόστασης των περιοδοντικών ιστών

Η γνώση πως το ανοσοποιητικό αμυντικό σύστημα του ξενιστή διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην εγκατάσταση της περιοδοντικής νόσου μας οδηγεί να αλλάξουμε το σημείο εστίασης της θεραπευτικής αγωγής από τον έλεγχο κατά κύριο λόγο του περιοδοντικού βιοϋμένα, στη διαχείριση της φλεγμονώδους/ανοσολογικής αντίδρασης του ξενιστή (Bartold και Van Dyke, 2013). Η συμπληρωματική εφαρμογή της θεραπείας τροποποίησης του ξενιστή μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου, ιδιαίτερα σε ευπαθείς ασθενείς υψηλού κινδύνου, στους οποίους οι συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν έχουν αποτελέσματα. Οι προσπάθειες για τον έλεγχο της φλεγμονής εστίαζαν κυρίως στη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που φράζουν τις οδούς των διαμεσολαβητών προαναστολής, για παράδειγμα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAID) (Howell, 1993). Λόγω της ετερογένειας του σχεδιασμού των μελετών, εξακολουθεί να μην είναι εύκολο να διαπιστωθεί κατά πόσον υπάρχουν τυχόν πρόσθετα κλινικά οφέλη από τέτοιου είδους συμπληρωματικά φάρμακα, ούτε να καθοριστεί ο τύπος, η δόση και ο πλέον αποτελεσματικός χρόνος συνταγογράφησης του φαρμάκου. Επιπλέον, τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα συσχετίζονται με σημαντικές ανεπιθύμητες παρενέργειες που καθιστούν απαγορευτική την εκτεταμένη χρήση τους στην περιοδοντική θεραπεία.

Πρόσφατα, η ταυτοποίηση των SPM και η ικανότητά τους να διεγείρουν την αναστολή και να μειώνουν το μέγεθος της φλεγμονώδους αντίδρασης προκάλεσαν το ενδιαφέρον για τη χρήση τους στη διαχείριση της περιοδοντίτιδας (Bartold και Van Dyke, 2013). Την τελευταία δεκαετία, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η εφαρμογή SPM σε πειραματικά ζωικά μοντέλα περιοδοντίτιδας οδήγησε στην επιτυχημένη πρόληψη και διαχείριση της περιοδοντικής νόσου. Συγκεκριμένα, η χρήση των εν λόγω παραγόντων θα αποσκοπούσε στην αντιμετώπιση των καταστρεπτικών πτυχών της φλεγμονής, στην καθοδήγηση της πορείας αναστολής της φλεγμονής και στην επαναφορά της ομοιόστασης των περιοδοντικών ιστών.

Οι δράσεις των SPM στην πρόληψη και θεραπεία της περιοδοντικής νόσου έχουν αναφερθεί σε μια σειρά από μελέτες. Η αυξημένη εκδήλωση της 15-LO τύπου I στα κουνέλια αύξησε τα ενδογενή επίπεδα της λιποξίνης A4, προστατεύοντας τον ξενιστή από την περιοδοντική νόσο που προκαλείται από συρμάτινους δακτυλίους (Serhan και συν., 2003). Σε

into the possible pathways involved in the beneficial actions of dietary ω-3 PUFAs (EPA and DHA), and aspirin in other inflammatory diseases such as cardiovascular disease (Albert et al., 2002; Serhan and Petasis, 2011).

Restoring Periodontal Tissue Homeostasis

The understanding that the host immune defense system plays a critical role in the establishment of periodontal disease is leading to a change in treatment focus from principally controlling periodontal biofilm to manipulation of the host inflammatory/immune response (Bartold and Van Dyke, 2013). The adjunctive use of host modulatory therapy can slow down the progression of the disease, especially in susceptible patients at increased risk for whom conventional therapeutic approaches are not effective. Efforts to control inflammation have been mainly focused on the use of pharmacological agents that inhibit pro-inflammatory mediator pathways, for example, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (Howell, 1993). Due to the heterogeneity of the study designs, it is still difficult to reach a conclusion whether or not there are any additional clinical benefits of such adjunctive medications, but also on the type, dose, and the most effective time that the drug should be prescribed. In addition, the majority of these drugs are associated with significant unwanted side effects that prohibit their extended use in periodontal therapy.

Recently, the identification of SPMs and their ability to stimulate resolution and reduce the magnitude of the inflammatory response has led to interest in their use as adjuncts to managing periodontitis (Bartold and Van Dyke, 2013). Within the last decade, several studies have shown that the application of SPMs in experimental animal models of periodontitis resulted in successful prevention and management of periodontal disease. Specifically, the use of these agents targets the destructive aspects of inflammation, driving the pathway of resolution of inflammation and returning the periodontal tissues to homeostasis.

The actions of SPMs in periodontal disease prevention and treatment have been reported in a number of studies. Over-expression of 15-LO type I in rabbits increased the endogenous levels of lipoxin A4 protecting the host from ligature induced periodontal disease (Serhan et al., 2003). In another experimental study in the rabbit model

μια άλλη πειραματική μελέτη στο μοντέλο σε κουνέλια του *Porphyromonas gingivalis* και της περιοδοντίτιδας που προκαλείται από συρμάτινους δακτυλίους (Hasturk και συν. in 2007), αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι η χρήση RvE1 ως μονοθεραπείας οδήγησε σε πλήρη απουσία φλεγμονής και στην ολοκληρωτική πρόληψη της ουλίτιδας και της περιοδοντίτιδας (Hasturk και συν., 2007). Επιπλέον, στο ίδιο πειραματικό μοντέλο εγκατεστημένης περιοδοντίτιδας σε κουνέλια, η θεραπευτική αγωγή με RvE1 οδήγησε στην πλήρη αναστολή της φλεγμονής και στην ολοκληρωτική αναγέννηση του περιοδοντίου, με το σχηματισμό νέας οστεΐνης, την πρόσφυση νέων συνδετικών ιστών και τη δημιουργία νέου φατνιακού οστού. Συλλογικά, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αναγέννηση της φυσικής αρχιτεκτονικής του περιοδοντικού οργάνου προκύπτει αν είναι δυνατός ο έλεγχος (όχι η αναστολή) της φλεγμονής. Επίσης, όσον αφορά τη βακτηριακή δυσβίωση, προέκυψε σημαντική επαναφορά της υποουλικής μικροχλωρίδας σε μια υγιή εικόνα, η οποία παρατηρήθηκε με την εφαρμογή RvE1 ως μονοθεραπείας. Αυτή η μεταβολή στη μικροχλωρίδα προέκυψε απουσία οποιαδήποτε αντιμικροβιακής παρέμβασης και τονίζει τη δυνατότητα των ρεσολβινών να διαδραματίσουν ενεργό ρόλο στην αντιμετώπιση των μολύνσεων. Όπως συμβαίνει και με την περιοδοντίτιδα, πολλές φλεγμονές ενισχύονται από τη χρόνια, ανεξέλεγκτη φλεγμονή. Αποδείχθηκε, για παράδειγμα, ότι η RvD2 μειώνει το βακτηριακό φορτίο, ενώ η επιβίωση των ζώων από σηψαιμία και η προσθήκη ρεσολβινών στην αντιμικροβιακή θεραπεία μειώνει την απαιτούμενη αποτελεσματική δόση αντιβιοτικών (Spite και συν., 2009). Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ένα εκτεταμένο μοντέλο περιοδοντικής αναγέννησης σε ζώα (χοιρίδιο μινιατούρα Hanford), αποδείχθηκε ότι η χρήση νανο-φαρμάκων προαναστολής (NPRM) που περιέχουν ένα νέο ανάλογο λιποξίνης (βενζο-λιποξίνη A4, bLXA4) μειώνει δραματικά τη διείσδυση φλεγμονωδών κυττάρων σε περιοχές με χρόνια περιοδοντική νόσο και προάγει την αναγέννηση σκληρών και μαλακών ιστών που έχουν υποστεί αναντίστροφη απώλεια λόγω της περιοδοντίτιδας (Van Dyke και συν., 2015).

Οι ωφέλιμες επιδράσεις των ω -3 PUFA που προέρχονται από τη διατροφή (EPA και DHA) και της ασπιρίνης, που αποδίδονται πιθανόν στις θεραπευτικές δράσεις των SPM, διερευνήθηκαν επίσης στο πλαίσιο κλινικών μελετών σε ανθρώπους για τη διαχείριση της περιοδοντίτιδας. Μια συγχρονική μελέτη που διενεργήθηκε σε εθνικό αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων στις ΗΠΑ διαπίστωσε ότι η υψηλή πρόσληψη DHA από τη διατροφή συσχετίζεται με μειωμένη εκδήλωση περιοδοντίτιδας (Naqvi και συν., 2010). Μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με μέτρια έως έντονη περιοδοντίτιδα αξιολόγησε τη χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων με ω -3 PUFA και ασπιρίνης σε συνδυασμό με αποτρύγωση και ριζική απόξεση. Το βάθος των θυλάκων μειώθηκε και τα επίπεδα πρόσφυσης αυξήθηκαν, ενώ τα επίπεδα των φλεγμονωδών διαμεσολαβιών στο σάλιο ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με την εφαρ-

of *Porphyromonas gingivalis* and ligature-induced periodontitis, (Hasturk et al. in 2007), it was shown for the first time that using RvE1 as a mono-therapy resulted in a complete absence of inflammation and complete prevention of gingivitis and periodontitis (Hasturk et al., 2007). Moreover, in the same experimental rabbit model of established periodontitis, treatment with RvE1 resulted in complete resolution of inflammation and complete regeneration of the periodontium, with new cementum formation, new connective tissue attachment and new alveolar bone. Collectively, these data suggest that regeneration of the natural architecture of the periodontal organ occurs if inflammation can be controlled (not-inhibited). Also, with regard to bacterial dysbiosis, there was a significant reversion of the subgingival microflora to one consistent with health observed with RvE1 as the monotherapy. This shift in microflora occurred in the absence of any antimicrobial intervention and highlights the potential of resolvins to play an active role in treating infections. As in periodontitis, many infections are enhanced by chronic, uncontrolled inflammation. It has been demonstrated, for instance, that RvD2 reduces bacterial load and animal survival in sepsis and addition of resolvins to antimicrobial therapy reduces the required effective dose of antibiotics (Spite et al., 2009). In a recent study in a large-animal model of periodontal regeneration (the Hanford miniature swine), the use of nanoproresolving medicines (NPRM) containing a novel lipoxin analog (benzo-lipoxin A4, bLXA4) was shown to dramatically reduce inflammatory cell infiltrate into chronic periodontal disease sites and to promote regeneration of hard and soft tissues irreversibly lost due to periodontitis (Van Dyke et al., 2015).

The beneficial effects of dietary ω -3 PUFAs (EPA and DHA) and aspirin possibly attributed to the therapeutic actions of SPMs have also been investigated in human clinical studies for the management of periodontitis. A nationally representative cross-sectional study in U.S. adults found higher dietary intakes of DHA to be associated with less periodontitis (Naqvi et al., 2010). A clinical trial of patients with moderate to severe periodontitis evaluated dietary supplementation of ω -3 PUFAs and aspirin in addition to scaling and root planing; pocket depths were reduced and clinical attachment levels were increased, with lower levels of inflammatory mediators in saliva compared with scaling and root planing alone (El-Sharkawy et al., 2010). In a recent randomized controlled trial,

μογή μόνο αποτρύγωσης και ριζικής απόξεσης (El-Sharkawy και συν., 2010). Σε μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, η μονοθεραπεία με ημερήσια δόση 2.000 mg DHA και 81 mg ασπιρίνης οδήγησε σε σημαντικά βελτιωμένη περιοδοντίτιδα και φλεγμονή των ούλων, σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo) με ασπιρίνη χαμηλής δόσης, υποδηλώνοντας την πιθανή θεραπευτική αποτελεσματικότητα της συμπλήρωσης των DHA που διεγείρονται από την ασπιρίνη σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα (Naqvi και συν., 2014).

Συμπεράσματα

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφουμε νέες έννοιες στην παθογένεια των περιοδοντικών νόσων και τρόπους με τους οποίους οι πρόσφατα ανακαλυφθείσες οδοί αναστολής της φλεγμονής θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην αποκατάσταση της ομοιόστασης και της υγείας των περιοδοντικών ιστών. Δεν είναι σαφές κατά πόσον η περιοδοντίτιδα οφείλεται στην ανεπαρκή παραγωγή ή στην έλλειψη αντίδρασης στους SPM. Ωστόσο, δεν γνωρίζουμε αν η εξωγενής τοπική χορήγηση SPM μπορεί να αποτρέψει την περιοδοντική νόσο και να αντιστρέψει την εξέλιξή της. Η φλεγμονή είναι ένας βιώσιμος στόχος τόσο της βιολογικής (διατροφικής) όσο και της φαρμακευτικής παρέμβασης στη θεραπευτική αγωγή κατά της περιοδοντίτιδας, μέσω εξειδικευμένων λιπιδικών διαμεσολαβητών προαναστολής (SPM). Η βαθύτερη κατανόηση αυτών των ρυθμιστικών οδών της ανοσολογικής αντίδρασης που είτε ευνοούν ή παρεμποδίζουν την αναστολή της φλεγμονής και διαταράσσουν την ομοιόσταση των ιστών, μπορεί να παράσχει τις απαραίτητες πληροφορίες για τον προσδιορισμό της ευπάθειας του ξενιστή στις περιοδοντικές νόσους και να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές, με στόχο τη διαχείριση των περιοδοντικών νόσων μέσω της ρύθμισης της πλεονάζουσας, καταστρεπτικής φλεγμονής στο περιόδοντιο.

monotherapy of 2,000 mg of daily DHA with 81-mg aspirin significantly improved periodontitis and gingival inflammation when compared to placebo with low-dose aspirin, indicating the potential therapeutic efficacy of aspirin-triggered DHA supplementation in patients with periodontitis (Naqvi et al., 2014).

Conclusions

In this review, we describe novel concepts of pathogenesis of periodontal diseases and how newly discovered pathways of resolution of inflammation may be used for the restoration of homeostasis and health in periodontal tissues. It is unclear whether periodontitis results from inadequate production of, or lack of response to SPM. However, we do know that exogenous topical administration of SPM can prevent and reverse periodontal disease. Inflammation is a viable target for both biologic (dietary) and pharmacologic intervention in the treatment of periodontitis through specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs). A deeper understanding of these regulatory pathways of the immune response that either promote or impede the resolution of inflammation and disturb tissue homeostasis may provide the information necessary to determine host susceptibility to periodontal diseases and new therapeutic strategies to manage periodontal diseases through modulation of excess, destructive inflammation in the periodontium.

Βιβλιογραφία - References

- Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., Ridker P.M., Manson J.E., Willett W.C. et al. (2002). Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *The New England journal of medicine* **346**(15):1113-1118.
- Bartold P.M. & Van Dyke T.E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000* **62**(1):203-217.
- Benakanakere M. & Kinane D.F. (2012). Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Frontiers of oral biology* **15**,41-55.
- Darveau R.P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature reviews Microbiology* **8**(7):481-490.
- Dimou N.L., Nikolopoulos G.K., Hamodrakas S.J. & Bagos P.G. (2010). Fcγ receptor polymorphisms and their association with periodontal disease: a meta-analysis. *Journal of clinical periodontology* **37**(3):255-265.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO & Genco RJ, Cdc Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck GDRP (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of dental research* **91**(10):914-920.
- EI-Sharkawy H., Aboelsaad N., Eliwa M., Darweesh M., Alshahat M., Kantarci A. et al. (2010). Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *Journal of periodontology* **81**(11):1635-1643.
- Freire M.O. & Van Dyke T.E. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000* **63**(1):149-164.
- Garlet G.P. (2010). Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of dental research* **89**(12):1349-1363.
- Genco R.J. & Borgnakke W.S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000* **62**(1):59-94.
- Goodson J.M. (1992). Diagnosis of periodontitis by physical measurement: interpretation from episodic disease hypothesis. *Journal of periodontology* **63**(4 Suppl):373-382.
- Graves D.T., Li J. & Cochran D.L. (2011). Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *Journal of dental research* **90**(2):143-153.
- Gupta G. (2013). Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator- II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids. *Journal of medicine and life* **6**(1):7-13.
- Hajishengallis G., Darveau R.P. & Curtis M.A. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nature reviews Microbiology* **10**(10):717-725.
- Hajishengallis G. & Lamont R.J. (2014). Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. *European journal of immunology* **44**(2):328-338.
- Hajishengallis G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews Immunology* **15**(1):30-44.
- Hasturk H., Kantarci A., Goguet-Surmenian E., Blackwood A., Andry C., Serhan C.N. et al. (2007). Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *Journal of immunology* **179**(10):7021-7029.
- Howell T.H. (1993). Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *Journal of periodontology* **64**(8 Suppl):828-833.
- Kantarci A. & Van Dyke T.E. (2003). Lipoxins in chronic inflammation. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists* **14**(1):4-12.
- Kassebaum N.J., Bernabe E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J. & Marcenes W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research* **93**(11):1045-1053.
- Kinane D.F. & Hart T.C. (2003). Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists* **14**(6):430-449.
- Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y., di Giovine F.S., Newman M.G., Pirk F.W. et al. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* **24**(1):72-77.
- Lalla E & Papapanou PN (2011). Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature reviews Endocrinology* **7**(12):738-748.
- Levy B.D., Clish C.B., Schmidt B., Gronert K. & Serhan C.N. (2001). Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature immunology* **2**(7):612-619.
- Naqvi A.Z., Buettner C., Phillips R.S., Davis R.B. & Mukamal K.J. (2010). n-3 fatty acids and periodontitis in US adults. *Journal of the American Dietetic Association* **110**(11):1669-1675.
- Naqvi A.Z., Hasturk H., Mu L., Phillips R.S., Davis R.B., Halem S. et al. (2014). Docosahexaenoic Acid and Periodontitis in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Journal of dental research* **93**(8):767-773.
- Papathanasiou E., Palaska I. & Theoharides T.C. (2013). Stress hormones regulate periodontal inflammation. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* **27**(3):621-626.
- Papathanasiou E., Teles F., Griffin T., Arguello E., Finkelman M., Hanley J. et al. (2014). Gingival crevicular fluid levels of interferon-gamma, but not interleukin-4 or -33 or thymic stromal lymphopoietin, are increased

- in inflamed sites in patients with periodontal disease. *Journal of periodontal research* **49**(1):55-61.
- Pouliot M., Clish C.B., Petasis N.A., Van Dyke T.E. & Serhan C.N. (2000). Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry* **39**(16):4761-4768.
- Salvi G.E. & Lang N.P. (2005). Host response modulation in the management of periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology* **32** Suppl 6,108-129.
- Serhan C.N., Jain A., Marleau S., Clish C., Kantarci A., Behbehani B. et al. (2003). Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *Journal of immunology* **171**(12):6856-6865.
- Serhan C.N., Chiang N. & Van Dyke T.E. (2008a). Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature reviews Immunology* **8**(5):349-361.
- Serhan C.N., Yacoubian S. & Yang R. (2008b). Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annual review of pathology* **3**,279-312.
- Serhan C.N. & Petasis N.A. (2011). Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chemical reviews* **111**(10):5922-5943.
- Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C. & Kent R.L., Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology* **25**(2):134-144.
- Socransky S.S. & Haffajee A.D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000* **38**,135-187.
- Spite M., Norling L.V., Summers L., Yang R., Cooper D., Petasis N.A. et al. (2009). Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* **461**(7268):1287-1291.
- Taylor G.W. & Borgnakke W.S. (2008). Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral diseases* **14**(3):191-203.
- Tonetti M.S. & Claffey N., European Workshop in Periodontology group C (2005). Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *Journal of clinical periodontology* **32** Suppl 6,210-213.
- Van Dyke T.E. & Kornman K.S. (2008). Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *Journal of periodontology* **79**(8 Suppl):1503-1507.
- Van Dyke T.E., Hasturk H., Kantarci A., Freire M.O., Nguyen D., Dalli J. et al. (2015). Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis. *Journal of dental research* **94**(1):148-156.
- Επικοινωνία:** Evangelos Papathanasiou, DDS, MS
Department of Periodontology, Tufts University School of Dental Medicine, 1 Kneeland Street, Boston, MA 02111, USA, τηλ.: (617) 636-6531, e-mail: Evangelos.Papathanasiou@tufts.edu
- Correspondence:** Evangelos Papathanasiou, DDS, MS
Department of Periodontology, Tufts University School of Dental Medicine, 1 Kneeland Street, Boston, MA 02111, USA, tel.: (617) 636-6531, e-mail: Evangelos.Papathanasiou@tufts.edu

