



Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) και περιοδοντικές νόσοι: ανασκόπηση

Χριστίνα Ζαχαριάδου

Biosciences Division, College of Dentistry, The Ohio State University, Columbus, OH, USA

Περίληψη

Ο υποδοχέας κολλαγόνου **Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1)** ανήκει στην κατηγορία των υποδοχέων κινάσεων τυροσίνης και είναι ανεξάρτητος από τις ιντεγκρίνες. Δεσμεύει και ενεργοποιείται από ινώδη κολλαγόνα και κολλαγόνο IV, τα οποία είναι κυρίαρχα συστατικά των περιοδοντικών ιστών. Ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί σε μεταβολές της κυτταρικής λειτουργίας και αναδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Έντονες περιοδοντικές βλάβες έχουν παρατηρηθεί σε ποντίκια γενετικά μεταλλαγμένα που δεν εκφράζουν τον υποδοχέα. Οι βλάβες αυτές περιλαμβάνουν ακρορριζική μετατόπιση του προσπεφυκώτος επιθηλίου, αποδιοργάνωση και αποκόλληση του περιρριζίου, απορρόφηση της φατνιακής απόφυσης, βακτηριακή εισβολή στους εν τω βάθει περιοδοντικούς ιστούς και συσσώρευση ουδετερόφιλων και οστεοκλαστών στην περιοχή. Η ανασκόπηση αυτή θα εξετάσει τους πιθανούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εν λόγω περιοδοντική καταστροφή.

Abstract

The Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) is a non-integrin tyrosine kinase transmembrane collagen receptor. It binds fibrillar collagens and collagen IV, which are important components of the periodontal tissues. Collagen binding leads to receptor activation with ultimate effects in cell function and remodeling of the extracellular matrix. Periodontal destruction resembling periodontitis has been shown in mice genetically modified to not express the receptor.

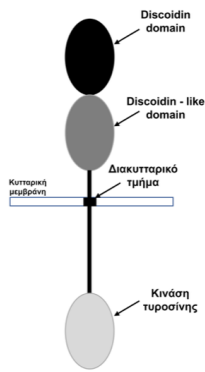
These lesions include junctional epithelium downgrowth, periodontal ligament disorganization, alveolar bone loss, bacterial invasion of the deep periodontal tissues and neutrophil and osteoclast accumulation in the area. This review will discuss potential mechanisms to explain the periodontal destruction in situations when DDR1 is absent.

Κυρίως κείμενο

Υποδοχέας DDR1

Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας κολλαγόνου, ανεξάρτητος από τις ιντεγκρίνες, την πιο γνωστή και καλά μελετημένη οικογένεια υποδοχέων κολλαγόνου^{1,2,3,4}. Ανήκει στην οικογένεια των Discoidin Domain Receptors (DDR) – DDR2 είναι το άλλο μέλος¹. Ο DDR1 ανήκει επίσης στην κατηγορία των υποδοχέων κινάσεων τυροσίνης και είναι ο μόνος υποδοχέας αυτής της κατηγορίας (μαζί με τον DDR2) που ενεργοποιούνται από ένα

στοιχείο της εξωκυττάριας ουσίας (κολλαγόνο) και όχι από ένα διαλυτό μόριο, π.χ. αυξητικός παράγοντας⁴. Ο DDR1 αποτελείται από τα εξής τμήματα: το εξωκυττάριο discoidin domain (υπεύθυνο για τη δέσμευση του κολλαγόνου), το εξωκυττάριο discoidin - like domain (συμμετέχει στην ενεργοποίηση του υποδοχέα), το διακυτταρικό τμήμα (διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη μία φορά) και την ενδοκυτταρική κινάση τυροσίνης (Σχήμα 1)^{1,4}.



Σχήμα 1

Ενδεικτικό σχήμα του υποδοχέα DDR1. Απεικονίζεται το εξωκυττάριο discoidin domain, το εξωκυττάριο discoidin-like domain, το διακυτταρικό τμήμα που διαπερνά τη μεμβράνη μία φορά και η ενδοκυτταρική κινάση τυροσίνης.

Σε κατάσταση ηρεμίας, 2 υποδοχείς DDR1 σχηματίζουν ένα διμερές στην κυτταρική μεμβράνη. Δέσμευση του κολλαγόνου έξω από το κύτταρο οδηγεί σε ενεργοποίηση του υποδοχέα, αλλαγή της μορφολογίας και ενεργοποίηση της κινάσης τυροσίνης⁴. Φωσφορυλίωση των τυροσινών στο ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα ενεργοποιεί ενδοκυττάρια σήματα που οδηγούν σε αλλαγή της λειτουργίας του κυττάρου με επιπτώσεις στην κυτταρική μετακίνηση, επιβίωση,

DDR1 και νόσοι στον άνθρωπο

Από την ανακάλυψη των DDRs, υπάρχει διαρκώς έρευνα για τη συσχέτιση τους με ανθρώπινες νόσους. Έρευνες σε ποντίκια, καθώς και κλινικές έρευνες έχουν αποδείξει την εμπλοκή του DDR1 στην πνευμονική ίνωση¹², την αθηροσκληρωτική νόσο¹³, νόσους των νεφρών¹⁴, vitiligo^{15,16} και συσχέτιση του υποδοχέα με νευρικές νόσους, όπως Alzheimer και Parkinson's¹⁷.

DDR1 και περιοδοντική νόσος

Ο DDR1 δεσμεύει κολλαγόνο I, III, IV και V^{1,3}, όλα σημαντικά συστατικά των περιοδοντικών ιστών και επηρεάζει τη λειτουργία πολλών διαφορετικών κυττάρων, μεταξύ άλλων επιθηλιακών και αμυντικών κυττάρων^{9,10,19,20}. Για αυτό το λόγο, το εργαστήριο μας αποφάσισε να μελετήσει την πιθανή σχέση μεταξύ του DDR1 και της περιοδοντίτιδας. Έτσι, χρησιμοποιήσαμε ποντίκια γενετικά μεταλλαγμένα, τα οποία δεν εκφράζουν DDR1. Τα ποντίκια αυτά λέγονται *Ddr1*^{-/-} ή *Ddr1*KO (knock-out), ενώ ποντίκια που εκφράζουν DDR1 φυσιολογικά λέγονται *Ddr1*^{+/+} ή *Ddr1*WT (wild-type)²¹.

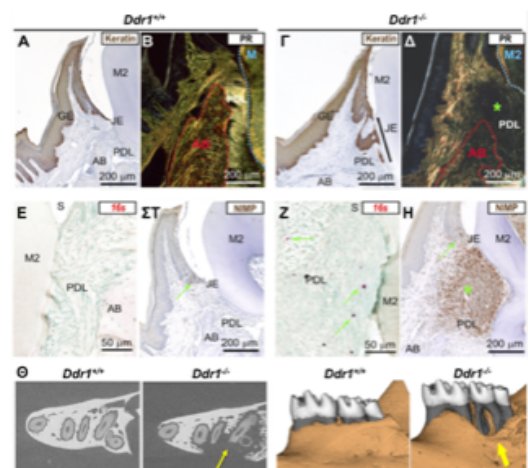
Το πρώτο ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι, ενώ στον ένα μήνα τα *Ddr1*WT και KO ποντίκια δεν παρουσίαζαν διαφορές στους περιοδοντικούς ιστούς, στους έξι μήνες παρατηρήσαμε απορρόφηση της φατνιακής απόφυσης στα *Ddr1*KO ποντίκια σε σύγκριση με τα ποντίκια που εκφράζουν DDR1 κανονικά⁶.

πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και αναδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας¹.

Ο υποδοχέας DDR1 δεσμεύει κυρίως ινώδη κολλαγόνα (όπως κολλαγόνο I, III και V) και κολλαγόνο IV^{1,4}, όλα σημαντικά συστατικά των περιοδοντικών συνδετικών ιστών και βασικών μεμβρανών που συνάπτουν το επιθήλιο με τον υποκείμενο συνδετικό ιστό⁵. Ο DDR1 έχει βρεθεί σε πολλά όργανα του σώματος, όπως ο εγκέφαλος, πνεύμονας, οι νεφροί και ο σπλήν^{1,3}. Εκφράζεται στο μεγαλύτερο βαθμό στα επιθηλιακά κύτταρα (και κυρίως στη βασική στιβάδα του επιθηλίου)^{1,3,6}, αλλά και σε κύτταρα του αμυντικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, μακροφάγων και Τ-λεμφοκυττάρων^{7,8,9,10,11}. Λόγω της ικανότητας του υποδοχέα να δεσμεύει κολλαγόνο, να επηρεάζει την κυτταρική λειτουργία και να διαμορφώνει την εξωκυττάρια ουσία, μία συσχέτιση μεταξύ του υποδοχέα και των περιοδοντικών νόσων είναι πιθανή και αξίζει να μελετηθεί.

Επιπλέον, ο υποδοχέας DDR1 παίζει καταλυτικό ρόλο σε διάφορους τύπους καρκίνων και κυρίως στον καρκίνο των πνευμόνων, ωσθηκών, μαστού και δέρματος. Υψηλά επίπεδα έκφρασης σε καρκινικούς ιστούς έχουν σχετιστεί με υψηλότερο δείκτη κακοήθειας και κίνδυνο μετάστασης στους λεμφαδένες.¹⁸

Περαιτέρω ιστολογικές έρευνες έδειξαν ότι στους 9 μήνες τα *DDR1* KO ποντίκια παρουσίαζαν ακρορριζική μετακίνηση του προσπεφυκώτος επιθηλίου, αποδιοργάνωση και αποκόλληση του περιρριζίου, βακτηριακή εισβολή στους εν τω βάθει περιοδοντικούς ιστούς και συσσώρευση ουδετερόφιλων και οστεοκλαστών στην περιοχή⁶ (Σχήμα 2).





Σχήμα 2

Περιοδοντική καταστροφή σε Ddr1 KO ποντίκια. Ιστολογικές εικόνες από γομφίους της κάτω γνάθου από Ddr1WT και KO ποντίκια 9 μηνών (A-H). Χρώση για κερατίνη δείχνει ακρορριζική μετακίνηση του προσπεφυκώτος επιθηλίου και Picosiriusred χρώση για κολλαγόνο δείχνει την αποδιοργάνωση του περιρριζίου (πράσινο αστεράκι) στα Ddr1 KO ποντίκια (Γ,Δ) συγκριτικά με τα Ddr1WT ποντίκια (Α,Β). Παρουσία βακτηρίων στους εν τω βάθει περιοδοντικούς ιστούς και υψηλή συσσώρευση ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων (πράσινο αστεράκι) αποκαλύπτεται με 16sRNA χρώση για βακτήρια και χρώση του δείκτη NIMP για ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηναστα Ddr1 KO(Ζ,Η) συγκριτικά με τα Ddr1WT ποντίκια (Ε,ΣΤ).

Απώλεια τρίτων γομφίων σημειώθηκε σε πολλά Ddr1KO ποντίκια μέχρι τους 12 μήνες⁶. Όλα αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά περιοδοντίτιδας.

Πώς εξηγούνται τα περιοδοντικά ευρήματα όταν ο υποδοχέας κολλαγόνου DDR1 απουσιάζει;

Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα είναι ότι ακόμα δεν ξέρουμε. Μελέτες διεξάγονται στην παρούσα στιγμή για την επίλυση του θέματος. Σύμφωνα με την δημοσιευμένη βιβλιογραφία, ωστόσο, πιθανές αιτίες είναι οι παρακάτω (Σχήμα 3):

Ενδεικτικές 2D και 3D εικόνες από την ακτινογραφική ανάλυση αποκαλύπτουν την απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας (κίτρινα βέλη) στα Ddr1 KO ποντίκια στους 9 μήνες (Θ).

GE: Gingival Epithelium - Ουλικό επιθήλιο,
JE: Junctional Epithelium – Προσπεφυκός επιθήλιο,
PDL: Periodontal Ligament - Περιρριζίο,
AB: Alveolar Bone – Φατνιακή απόφυση,
S: Sulcus – Ουλοδοντική σχισμή,
M1: First Molar – Πρώτος γομφίος,
M2: Second Molar - Δεύτερος γομφίος,
M3: Third Molar - Τρίτος γομφίος

Το επόμενο στάδιο είναι η αναγνώριση του αιτίου που προκαλεί αυτές τις περιοδοντικές παθολογικές μεταβολές όταν ο DDR1 απουσιάζει.



Σχήμα 3

Διαγραμματική σύνοψη των πιθανών μηχανισμών που οδηγούν στις περιοδοντικές βλάβες όταν ο υποδοχέας DDR1 απουσιάζει.

1. DDR1 και επιθήλιο

Το επιθήλιο είναι η πρώτη γραμμή άμυνας των περιοδοντικών ιστών²². Τα επιθηλιακά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσώματα και στενές διακυτταρικές συνάψεις. Επιπλέον, το επιθήλιο συνδέεται με τον υποκείμενο συνδετικό ιστό μέσω ημιδεσμοσωμάτων και βασικών μεμβρανών^{23,24,25}. Έτσι, το επιθήλιο σχηματίζει ένα φράγμα που επιλεκτικά επιτρέπει τη μετακίνηση ορισμένων ουσιών και κυττάρων και αποτρέπει άλλες²². Έτσι, λοιπόν, ελαττώματα στη λειτουργία του επιθηλίου μπορεί να οδηγήσουν σε επιρρέπεια σε περιοδοντικές βλάβες.

Ο DDR1 δεσμεύει κολλαγόνο IV^{1,3}, το οποίο είναι βασικό συστατικό της βασικής μεμβράνης που συνδέει το επιθήλιο με το συνδετικό ιστό²⁶. Επιπλέον, έρευνες invitro έχουν δείξει ότι ο DDR1 είναι απαραίτητο συστατικό για τη σύνδεση μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων, καθώς σταθεροποιεί την πρωτεΐνη E-cadherin στις επιθηλιακές συνάψεις στην περιφέρεια του κυττάρου^{20,19}. Απώλεια του DDR1 οδήγησε σε μεταφορά της E-cadherin από την κυτταρική μεμβράνη στο κυτοσόλιο, καταστροφή των συνάψεων και διασπορά των επιθηλιακών κυττάρων²⁷.

Έτσι, λοιπόν, είναι πιθανόν ότι σε καταστάσεις απώλειας του υποδοχέα (Ddr1KO ποντίκια), οι επιθηλιακές διακυτταρικές αποστάσεις είναι μεγαλύτερες, με αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα του επιθηλίου και ευκολότερη είσοδο μικροβίων στους περιοδοντικούς ιστούς.

Αντίθετα, μία πρόσφατη έρευνα που εξετάζει το εντερικό επιθήλιο σε καταστάσεις κολίτιδας σε Ddr1WT και KO ποντίκια έδειξε ότι απώλεια του υποδοχέα μείωσε τις επιπτώσεις της νόσου, καθώς Ddr1KO ποντίκια παρουσίαζαν μειωμένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου, μειωμένη κυτταρική απόπτωση και μειωμένη καταστροφή πρωτεϊνών που συντελούν στις επιθηλιακές συνάψεις²⁸.

Από τις παραπάνω έρευνες, φαίνεται ότι ο DDR1 επηρεάζει τη λειτουργία του επιθηλίου. Περαιτέρω έρευνες θα δείξουν πώς αυτό επηρεάζει τους περιοδοντικούς ιστούς.



2. DDR1 και συνδετικός ιστός

Η θεμέλια ουσία του περιρριζίου και του συνδετικού ιστού των ούλων αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από κολλαγόνο I⁵, το οποίο είναι προσδέτης του DDR1. Πολλές έρευνες έχουν αποδείξει ότι ενεργοποίηση του υποδοχέα αλλάζει τη μορφολογία του κολλαγόνου. Για παράδειγμα, μίαινιτροέρευνα έδειξε ότι όταν ο DDR1 είναι παρών, οι ίνες κολλαγόνου παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάμετρο και περισσότερο cross-linking²⁹. Ακόμα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα φάνηκαν σε μία άλλη έρευνα σε αρουραίους, η οποία έδειξε ότι ινοβλάστες που δεν εξέφραζαν DDR1 δεν μπορούσαν να

αναδιαμορφώσουν το κολλαγόνο αποτελεσματικά³⁰. Οι ερευνητές έδειξαν ότι το περιρρίζιο των Ddr1KO αρουραίων αποτελούνταν από χαμηλότερη πυκνότητα και μειωμένη οργάνωση ινών κολλαγόνου³⁰.

Είναι λοιπόν πιθανόν η απώλεια του υποδοχέα σε καταστάσεις περιοδοντίτιδας, αποδιοργανώνει των εναπόθεση κολλαγόνου, όπου είναι απαραίτητη για ίαση των βλαβών και αναγέννηση των ιστών, και έτσι επιδεινώνει ακόμα περισσότερο τις περιοδοντικές βλάβες.

3. DDR1 και μεταλλοπρωτεΐνες

Έρευνες έχουν δείξει ότι ο DDR1 ενεργοποιεί μεταλλοπρωτεΐνες και κυρίως τις μεταλλοπρωτεΐνες 2 και 9^{31,32}, οι οποίες είναι απαραίτητες για την εκκαθάριση ήδη διασπασμένου κολλαγόνου. Απομάκρυνση του κολλαγόνου διευκολύνει τη μετακίνηση κυττάρων μέσα στους ιστούς^{31,32}.

Έτσι, λοιπόν, ένας επιπλέον μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει την αυξημένη περιοδοντική

καταστροφή στα Ddr1 KO ποντίκια περιλαμβάνει την ελαττωματική ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών. Σαν αποτέλεσμα, συμπλέγματα κατεστραμμένου κολλαγόνου δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά από τους ιστούς και κύτταρα που θα συντελούσαν στην επισκευή και αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (ινοβλάστες, οστεοβλάστες, αμυντικά κύτταρα) δεν έχουν την ικανότητα να φτάσουν στην περιοχή της βλάβης.

4. DDR1 και κύτταρα του αμυντικού μηχανισμού

Η μεγάλη σημασία του αμυντικού συστήματος για την προστασία των περιοδοντικών ιστών είναι γνωστή. Τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα περιπολούν τους ιστούς σε κατάσταση κλινικής υγείας και είναι τα πρώτα κύτταρα που ενεργοποιούνται κατά των μικροβίων στα αρχικά στάδια της περιοδοντικής βλάβης. Καθώς η φλεγμονή επιμένει, μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα και τελικά Β-λεμφοκύτταρα επικρατούν στους περιοδοντικούς ιστούς^{33,34}.

Η συμβολή του DDR1 σε αυτό το κομμάτι είναι πιθανώς πολύ σημαντική. Γνωρίζουμε από έρευνες σε ποντίκια ότι ο DDR1 εκφράζεται στα όργανα του αμυντικού συστήματος, όπως ο σπλήν, ο θύμος αδένας και οι λεμφαδένες⁶. Επιπλέον, η έκφραση του υποδοχέα αυξάνετε δραστικά με την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρρηνων, μακροφάγων και Τ-λεμφοκυττάρων^{7,9}. Ακόμα πιο σημαντικό είναι το εύρημα ότι ο DDR1 είναι απαραίτητος για τη μετακίνηση των παραπάνω κυττάρων μέσα από κολλαγονόχους ιστούς:

απενεργοποίηση του υποδοχέα μειώνει δραστικά την ικανότητα μακροφάγων να μετακινούνται μέσα από κολλαγόνο I και IV^{7,10,35}. Υπενθυμίζουμε ότι το κολλαγόνο IV είναι βασικό συστατικό του τοιχώματος των αγγείων³⁶, το οποίο τα κύτταρα πρέπει να διαπεράσουν για να εισέλθουν από την αγγειακή κυκλοφορία στους ιστούς. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν φανεί για τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα και τα Τ-λεμφοκύτταρα^{8,9,37}.

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι οι έντονες περιοδοντικές βλάβες που παρατηρούμε στα Ddr1 KO ποντίκια είναι πιθανό αποτέλεσμα ενός δυσλειτουργικού αμυντικού συστήματος. Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, μακροφάγα και Τ-λεμφοκύτταρα πιθανώς παρουσιάζουν ελαττωματική ενεργοποίηση, διαπίδυση από τα αγγεία και μετακίνηση στους περιοδοντικούς ιστούς. Σαν αποτέλεσμα, τα αμυντικά κύτταρα δεν έχουν την ικανότητα να φτάσουν στην περιοχή της μικροβιακής προσβολής και να αντιμετωπίσουν το αίτιο της περιοδοντικής φλεγμονής.



5. DDR1 και κροταφογναθική Διάρθρωση

Δύο έρευνες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ του υποδοχέα και της κροταφογναθικής διάρθρωσης. Στην έρευνα από τον Schminke και συνεργάτες³⁸, η κροταφογναθική διάρθρωση παρουσίαζε βλάβες ενδεικτικές οστεοαρθρίτιδας σε Ddr1 KO ποντίκια 9 εβδομάδων. Συγκεκριμένα, ο κόνδυλος παρουσίαζε επιφανειακές ρωγμές, απώλεια πρωτεογλυκανών, συνάθροιση χονδροκυττάρων και άτυπες ίνες κολλαγόνου. Η έρευνα από τον Chavez και συνεργάτες⁶ έδειξε δμειωμένο οστό και αυξημένους κενούς χώρους στο κόνδυλο και τον κλάδο της κάτω γνάθου σε Ddr1 KO ποντίκια 9 μηνών⁶.

6. DDR1 και οστό

Η σημασία του οδοντοφατνιακού οστού για την υγιή λειτουργία των περιοδοντικών ιστών είναι αδιαμφισβήτητη. Σε καταστάσεις φυσιολογικής λειτουργίας το οστό αναδιαμορφώνεται συνεχώς και προσαρμόζεται στις συγκλειακές δυνάμεις, με τις περιοχές πίεσης να απαντούν με απορρόφηση και της περιοχές τάσης να απαντούν με οστική εναπόθεση^{39,40,41}. Αντίθετα, σε καταστάσεις περιοδοντικής νόσου, το οστό απορροφάται παθολογικά, γεγονός που σταδιακά οδηγεί σε κινητικότητα και απώλεια των δοντιών³³.

Έρευνες δίνουν τις πρώτες ενδείξεις ότι ο DDR1 επηρεάζει οστικές λειτουργίες. Αρχικά, έχουμε ήδη αναφερθεί στο ότι ο υποδοχέας παίζει σημαντικό ρόλο στην εναπόθεση, αναδόμηση και οργάνωση του κολλαγόνου^{129,42}, βασικό συστατικό της θεμέλιας οστικής ουσίας.

Σύνοψη

Ο υποδοχέας Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) προσδένει και ενεργοποιείται από ίνες κολλαγόνου με αποτέλεσμα αλλαγές στην κυτταρική λειτουργία και αναδιαμόρφωση της θεμέλιας ουσίας^{1,3}. Περιοδοντικές βλάβες παρατηρούνται όταν ο υποδοχέας απουσιάζει (Ddr1KO ποντίκια), όπως ακρορριζική μετατόπιση του προσπεφυκώτος επιθηλίου, αποδιοργάνωση του περιρριζίου και απορρόφηση της φατνιακής απόφυσης⁶.

Οι παθολογικές μεταβολές της κροταφογναθικής διάρθρωσης σε καταστάσεις έλλειψης του υποδοχέα πιθανώς οδηγούν σε μεταβολές της σύγκλεισης και μεταβολή των δυνάμεων που ασκούνται στους οδοντικούς φραγμούς. Αν και η συσχέτιση μεταξύ συγκλειακών δυνάμεων και επιδεινωση ήδη υπάρχοντων περιοδοντικών βλαβών είναι ακόμα ασαφής, οι αλλαγές αυτές προτείνουν έναν επιπλέον μηχανισμό για την περιοδοντική καταστροφή στα Ddr1 KO ποντίκια.

Επιπλέον, invitro έρευνες σε οστεοβλάστες έχουν δείξει ότι ο DDR1 οδήγησε σε αυξημένη κρυσταλλοποίηση με παρουσία μεγαλύτερων και πιο εκτεταμένων κρυστάλλων^{43,42}, ενώ σίγαση του υποδοχέα οδήγησε σε μειωμένη έκφραση σημάτων ενδεικτικών οστεογένεσης και χαμηλή κρυσταλλοποίηση⁴³.

Έτσι, λοιπόν, είναι πιθανό ότι ο υποδοχέας DDR1 επηρεάζει την εναπόθεση και αναδόμηση της φατνιακής απόφυσης, προσφέροντας έναν επιπλέον μηχανισμό που πιθανώς εξηγεί την περιοδοντική καταστροφή.

Πιθανοί μηχανισμοί για να εξηγήσουν αυτά τα φαινόμενα περιλαμβάνουν αλλαγές στη λειτουργία και διαπερατότητα του επιθηλίου, αποδιοργάνωση του κολλαγόνου του συνδετικού ιστού και περιρριζίου, μειωμένη ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών, δυσλειτουργία των κυττάρων του αμυντικού μηχανισμού, παθολογικές μεταβολές της κροταφογναθικής διάρθρωσης και αλλαγές της οστικής λειτουργίας.



Βιβλιογραφία - References

- Leitinger B. Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2014;310:39–87.
- Vogel W, Brakebusch C, Fässler R, Alves F, Ruggiero F, Pawson T. Discoidin Domain Receptor 1 Is Activated Independently of β 1 Integrin. *Journal of Biological Chemistry.* 2000 Feb;275(8):5779–84.
- Vogel W. Discoidin domain receptors: structural relations and functional implications. *FASEB j* [Internet]. 1999 May [cited 2022 Jan 13];13(9001). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.13.9001.s77>
- Borza CM, Pozzi A. Discoidin domain receptors in disease. *Matrix Biology.* 2014 Feb;34:185–92.
- Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol* 2000. 1993 Oct;3:39–63.
- Chavez MB, Kolli TN, Tan MH, Zachariadou C, Wang C, Embree MC, et al. Loss of Discoidin Domain Receptor 1 Predisposes Mice to Periodontal Breakdown. *J Dent Res.* 2019 Dec;98(13):1521–31.
- Kamohara H, Yamashiro S, Galligan C, Yoshimura T. Discoidin domain receptor 1 isoform-a (DDR1a) promotes migration of leukocytes in three-dimensional collagen lattices. *FASEB j.* 2001 Dec;15(14):1–23.
- Kadiri M, El Azreq MA, Berrazouane S, Boisvert M, Aoudjit F. Human Th17 Migration in Three-Dimensional Collagen Involves p38 MAPK: Th17 MIGRATION REQUIRES p38. *J Cell Biochem.* 2017 Sep;118(9):2819–27.
- Hachehouche LN, Chetoui N, Aoudjit F. Implication of discoidin domain receptor 1 in T cell migration in three-dimensional collagen. *Molecular Immunology.* 2010 May;47(9):1866–9.
- Franco C, Britto K, Wong E, Hou G, Zhu SN, Chen M, et al. Discoidin Domain Receptor 1 on Bone Marrow-Derived Cells Promotes Macrophage Accumulation During Atherogenesis. *Circulation Research.* 2009 Nov 20;105(11):1141–8.
- Azreq MAE, Kadiri M, Boisvert M, Pagé N, Tessier PA, Aoudjit F. Discoidin domain receptor 1 promotes Th17 cell migration by activating the RhoA/ROCK/MAPK/ERK signaling pathway. *Oncotarget.* 2016 Jul 19;7(29):44975–90.
- Tao J, Zhang M, Wen Z, Wang B, Zhang L, Ou Y, et al. Inhibition of EP300 and DDR1 synergistically alleviates pulmonary fibrosis in vitro and in vivo. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018 Oct;106:1727–33.
- Ahmad PJ, Trcka D, Xue S, Franco C, Speer MY, Giachelli CM, et al. Discoidin Domain Receptor-1 Deficiency Attenuates Atherosclerotic Calcification and Smooth Muscle Cell-Mediated Mineralization. *The American Journal of Pathology.* 2009 Dec;175(6):2686–96.
- Guerrot D, Kerroch M, Placier S, Vandermeersch S, Trivin C, Mael-Ainin M, et al. Discoidin Domain Receptor 1 Is a Major Mediator of Inflammation and Fibrosis in Obstructive Nephropathy. *The American Journal of Pathology.* 2011 Jul;179(1):83–91.
- Elgarhy LH, Abdullatif A, Abdelazim R, El-Desouky KI. Discoidin domain receptor-1 as a player in impairment of melanocytes adhesion process in vitiligo. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia.* 2016;151(5):8.
- Tarlé RG, Nascimento LM do, Mira MT, Castro CCS de. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol.* 2014 Jun;89(3):461–70.
- Hebron M, Peyton M, Liu X, Gao X, Wang R, Lonskaya I, et al. Discoidin domain receptor inhibition reduces neuropathology and attenuates inflammation in neurodegeneration models. *Journal of Neuroimmunology.* 2017 Oct;311:1–9.
- Mehta V, Chander H, Munshi A. Complex roles of discoidin domain receptor tyrosine kinases in cancer. *Clin Transl Oncol.* 2021 Aug;23(8):1497–510.
- Yeh YC, Wu CC, Wang YK, Tang MJ. DDR1 triggers epithelial cell differentiation by promoting cell adhesion through stabilization of E-cadherin. *Yap A, editor. MBoC.* 2011 Apr;22(7):940–53.
- Yeh YC, Lin HH, Tang MJ. A tale of two collagen receptors, integrin β 1 and discoidin domain receptor 1, in epithelial cell differentiation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2012 Dec 15;303(12):C1207–17.



Βιβλιογραφία - References

- Vogel WF, Aszódi A, Alves F, Pawson T. Discoidin Domain Receptor 1 Tyrosine Kinase Has an Essential Role in Mammary Gland Development. *Mol Cell Biol*. 2001 Apr 15;21(8):2906–17.
- Dale BA. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease: Role of periodontal epithelium in health and disease. *Periodontology 2000*. 2002 Oct;30(1):70–8.
- Thilander H, Bloom GD. Cell contacts in oral epithelia. *J Periodontal Res*. 1968;3(2):96–110.
- Kobayashi K, Rose GG, Mahan CJ. Ultrastructure of the dento-epithelial junction. *J Periodontal Res*. 1976 Nov;11(6):313–30.
- Susi FR. Anchoring fibrils in the attachment of epithelium to connective tissue in oral mucous membranes. *J Dent Res*. 1969 Feb;48(1):144–8.
- Hormia M, Owaribe K, Virtanen I. The Dento-Epithelial Junction: Cell Adhesion by Type I Hemidesmosomes in the Absence of a True Basal Lamina. *Journal of Periodontology*. 2001 Jun;72(6):788–97.
- Eswaramoorthy R, Wang CK, Chen WC, Tang MJ, Ho ML, Hwang CC, et al. DDR1 regulates the stabilization of cell surface E-cadherin and E-cadherin-mediated cell aggregation. *J Cell Physiol*. 2010 Aug;224(2):387–97.
- Li X, Li Q, Xiong B, Chen H, Wang X, Zhang D. Discoidin domain receptor 1(DDR1) promote intestinal barrier disruption in Ulcerative Colitis through tight junction proteins degradation and epithelium apoptosis. *Pharmacol Res*. 2022 Sep;183:106368.
- Agarwal G, Mihai C, Iscru DF. Interaction of Discoidin Domain Receptor 1 with Collagen type 1. *Journal of Molecular Biology*. 2007 Mar;367(2):443–55.
- Coelho NM, Arora PD, van Putten S, Boo S, Petrovic P, Lin AX, et al. Discoidin Domain Receptor 1 Mediates Myosin-Dependent Collagen Contraction. *Cell Reports*. 2017 Feb;18(7):1774–90.
- Hou G, Vogel WF, Bendeck MP. Tyrosine Kinase Activity of Discoidin Domain Receptor 1 Is Necessary for Smooth Muscle Cell Migration and Matrix Metalloproteinase Expression. *Circulation Research*. 2002 Jun 14;90(11):1147–9.
- Park H, Kim K, Lee H, Choi H, Kim D, Kim B, et al. Overexpression of discoidin domain receptor 1 increases the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells in association with matrix metalloproteinase. *Oncol Rep [Internet]*. 2007 Dec 1 [cited 2022 Jan 13]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.18.6.1435>
- Leitinger B. Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2014;310:39–87.
- Vogel W, Brakebusch C, Fässler R, Alves F, Ruggiero F, Pawson T. Discoidin Domain Receptor 1 Is Activated Independently of $\beta 1$ Integrin. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Feb;275(8):5779–84.
- Vogel W. Discoidin domain receptors: structural relations and functional implications. *FASEB j [Internet]*. 1999 May [cited 2022 Jan 13];13(9001). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.13.9001.s77>
- Borza CM, Pozzi A. Discoidin domain receptors in disease. *Matrix Biology*. 2014 Feb;34:185–92.
- Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol 2000*. 1993 Oct;3:39–63.
- Chavez MB, Kolli TN, Tan MH, Zachariadou C, Wang C, Embree MC, et al. Loss of Discoidin Domain Receptor 1 Predisposes Mice to Periodontal Breakdown. *J Dent Res*. 2019 Dec;98(13):1521–31.
- Kamohara H, Yamashiro S, Galligan C, Yoshimura T. Discoidin domain receptor 1 isoform-a (DDR1a) promotes migration of leukocytes in three-dimensional collagen lattices. *FASEB j*. 2001 Dec;15(14):1–23.
- Kadiri M, El Azreq MA, Berrazouane S, Boisvert M, Aoudjit F. Human Th17 Migration in Three-Dimensional Collagen Involves p38 MAPK: Th17 M IGRATION R EQUIRES p38. *J Cell Biochem*. 2017 Sep;118(9):2819–27.
- Hachehouche LN, Chetoui N, Aoudjit F. Implication of discoidin domain receptor 1 in T cell migration in three-dimensional collagen. *Molecular Immunology*. 2010 May;47(9):1866–9.



Βιβλιογραφία - References

- Franco C, Britto K, Wong E, Hou G, Zhu SN, Chen M, et al. Discoidin Domain Receptor 1 on Bone Marrow-Derived Cells Promotes Macrophage Accumulation During Atherogenesis. *Circulation Research*. 2009 Nov 20;105(11):1141–8.
- Azreq MAE, Kadiri M, Boisvert M, Pagé N, Tessier PA, Aoudjit F. Discoidin domain receptor 1 promotes Th17 cell migration by activating the RhoA/ROCK/MAPK/ERK signaling pathway. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):44975–90.
- Tao J, Zhang M, Wen Z, Wang B, Zhang L, Ou Y, et al. Inhibition of EP300 and DDR1 synergistically alleviates pulmonary fibrosis in vitro and in vivo. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018 Oct;106:1727–33.
- Ahmad PJ, Trcka D, Xue S, Franco C, Speer MY, Giachelli CM, et al. Discoidin Domain Receptor-1 Deficiency Attenuates Atherosclerotic Calcification and Smooth Muscle Cell-Mediated Mineralization. *The American Journal of Pathology*. 2009 Dec;175(6):2686–96.
- Guerrot D, Kerroch M, Placier S, Vandermeersch S, Trivin C, Mael-Ainin M, et al. Discoidin Domain Receptor 1 Is a Major Mediator of Inflammation and Fibrosis in Obstructive Nephropathy. *The American Journal of Pathology*. 2011 Jul;179(1):83–91.
- Elgarhy LH, Abdullatif A, Abdelazim R, El-Desouky KI. Discoidin domain receptor-1 as a player in impairment of melanocytes adhesion process in vitiligo. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2016;151(5):8.
- Tarlé RG, Nascimento LM do, Mira MT, Castro CCS de. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol*. 2014 Jun;89(3):461–70.
- Hebron M, Peyton M, Liu X, Gao X, Wang R, Lonskaya I, et al. Discoidin domain receptor inhibition reduces neuropathology and attenuates inflammation in neurodegeneration models. *Journal of Neuroimmunology*. 2017 Oct;311:1–9.
- Mehta V, Chander H, Munshi A. Complex roles of discoidin domain receptor tyrosine kinases in cancer. *Clin Transl Oncol*. 2021 Aug;23(8):1497–510.
- Yeh YC, Wu CC, Wang YK, Tang MJ. DDR1 triggers epithelial cell differentiation by promoting cell adhesion through stabilization of E-cadherin. *Yap A, editor. MBoC*. 2011 Apr;22(7):940–53.
- Yeh YC, Lin HH, Tang MJ. A tale of two collagen receptors, integrin β 1 and discoidin domain receptor 1, in epithelial cell differentiation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2012 Dec 15;303(12):C1207–17.
- Vogel WF, Aszódi A, Alves F, Pawson T. Discoidin Domain Receptor 1 Tyrosine Kinase Has an Essential Role in Mammary Gland Development. *Mol Cell Biol*. 2001 Apr 15;21(8):2906–17.
- Dale BA. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease: Role of periodontal epithelium in health and disease. *Periodontology* 2000. 2002 Oct;30(1):70–8.
- Thilander H, Bloom GD. Cell contacts in oral epithelia. *J Periodontal Res*. 1968;3(2):96–110.
- Kobayashi K, Rose GG, Mahan CJ. Ultrastructure of the dento-epithelial junction. *J Periodontal Res*. 1976 Nov;11(6):313–30.
- Susi FR. Anchoring fibrils in the attachment of epithelium to connective tissue in oral mucous membranes. *J Dent Res*. 1969 Feb;48(1):144–8.
- Hormia M, Owaribe K, Virtanen I. The Dento-Epithelial Junction: Cell Adhesion by Type I Hemidesmosomes in the Absence of a True Basal Lamina. *Journal of Periodontology*. 2001 Jun;72(6):788–97.
- Eswaramoorthy R, Wang CK, Chen WC, Tang MJ, Ho ML, Hwang CC, et al. DDR1 regulates the stabilization of cell surface E-cadherin and E-cadherin-mediated cell aggregation. *J Cell Physiol*. 2010 Aug;224(2):387–97.
- Li X, Li Q, Xiong B, Chen H, Wang X, Zhang D. Discoidin domain receptor 1(DDR1) promote intestinal barrier disruption in Ulcerative Colitis through tight junction proteins degradation and epithelium apoptosis. *Pharmacol Res*. 2022 Sep;183:106368.
- Agarwal G, Mihai C, Iscru DF. Interaction of Discoidin Domain Receptor 1 with Collagen type 1. *Journal of Molecular Biology*. 2007 Mar;367(2):443–55.



Βιβλιογραφία - References

Coelho NM, Arora PD, van Putten S, Boo S, Petrovic P, Lin AX, et al. Discoidin Domain Receptor 1 Mediates Myosin-Dependent Collagen Contraction. *Cell Reports*. 2017 Feb;18(7):1774–90.

Hou G, Vogel WF, Bendeck MP. Tyrosine Kinase Activity of Discoidin Domain Receptor 1 Is Necessary for Smooth Muscle Cell Migration and Matrix Metalloproteinase Expression. *Circulation Research*. 2002 Jun 14;90(11):1147–9.

Park H, Kim K, Lee H, Choi H, Kim D, Kim B, et al. Overexpression of discoidin domain receptor 1 increases the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells in association with matrix metalloproteinase. *Oncol Rep [Internet]*. 2007 Dec 1 [cited 2022 Jan 13]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.18.6.1435>

Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:e7.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976 Mar;34(3):235–49.

Franco C, Ahmad PJ, Hou G, Wong E, Bendeck MP. Increased Cell and Matrix Accumulation During Atherogenesis in Mice With Vessel Wall-Specific Deletion of Discoidin Domain Receptor 1. *Circulation Research*. 2010 Jun 11;106(11):1775–83.

Shekhonin BV, Domogatsky SP, Muzykantov VR, Idelson GL, Rukosuev VS. Distribution of Type I, III, IV and V Collagen in Normal and Atherosclerotic Human Arterial Wall: Immunomorphological Characteristics. *Collagen and Related Research*. 1985 Sep;5(4):355–68.

Deng J, Kang Y, Cheng CC, Li X, Dai B, Katz MH, et al. DDR1-induced neutrophil extracellular traps drive pancreatic cancer metastasis. *JCI Insight*. 2021 Sep 8;6(17):e146133.

Schminke B, Muhammad H, Bode C, Sadowski B, Gerner R, Gersdorff N, et al. A discoidin domain receptor 1 knock-out mouse as a novel model for osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Mar;71(6):1081–96.

Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontol 2000*. 1997 Feb;13:76–90.

Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*. 2010 Aug 13;285(33):25103–8.

Zernik JH, Nowroozi N, Liu YH, Maxson R. Development, maturation, and aging of the alveolar bone. *New insights*. *Dent Clin North Am*. 1997 Jan;41(1):1–15.

Flynn LA, Blissett AR, Calomeni EP, Agarwal G. Inhibition of Collagen Fibrillogenesis by Cells Expressing Soluble Extracellular Domains of DDR1 and DDR2. *Journal of Molecular Biology*. 2010 Jan;395(3):533–43.

Chou LY, Chen CH, Chuang SC, Cheng TL, Lin YH, Chou HC, et al. Discoidin Domain Receptor 1 Regulates Runx2 during Osteogenesis of Osteoblasts and Promotes Bone Ossification via Phosphorylation of p38. *IJMS*. 2020 Sep 29;21(19):7210.