

I. Poznatky

Příprava nulté edice

V.Pintera

Lékařské obory zabývající se parodontem jsou v principu dva-parodontologie, která parodont léčí a ortodoncie, která parodont zatěžuje, ale kromě toho a daleko podrobněji se parodontem zabývají přírodovědci a farmaceuti a přes komorbiditu i imunologové a další. (V závěru této práce je Poznámka k českým poměrům.)



Je tu tedy více oborů, které se samostatně vyvíjí a hromadí informace o stejné oblasti aniž by tyto byly vzájemně reflektovány. Proto prvním z důvodů této práce je potřeba získat kontext. Práce je rozdělena na dvě části-v první části jsou Poznatky jako výsledky výzkumu, ve druhé části jsou Patenty jako nástroj průmyslu. Ostatní, tzn. logistika a diagnostika jsou zařazeny mezi Poznatky.

O práci samé je hned zkrájí třeba říct, že není a ani nebude nikdy dokončená, nýbrž potrvá, dokud budou vznikat další poznatky. (Jde tedy o řadu budoucích edicí, tato se připravuje jako nultá, neúplná a bude následně doplňována.) Druhým důvodem je potřeba vytvořit aktivní systém který umožní udržet všechny poznatky aktivní pro vyhledávání paralel, protikladů a vytváření hypotéz.

Současná situace ve všech vědních oblastech je stagnace, (viz Nature 1/2023), kdy prudce rostoucí kvantita vědeckých prací neodpovídá jejich přínosu, což může představovat dosažení stropu a vyžaduje změnu. Třetím důvodem této práce je tudíž nemožnost pokračovat dál jako dosud, nutnost najít kvalitativně nový přístup.

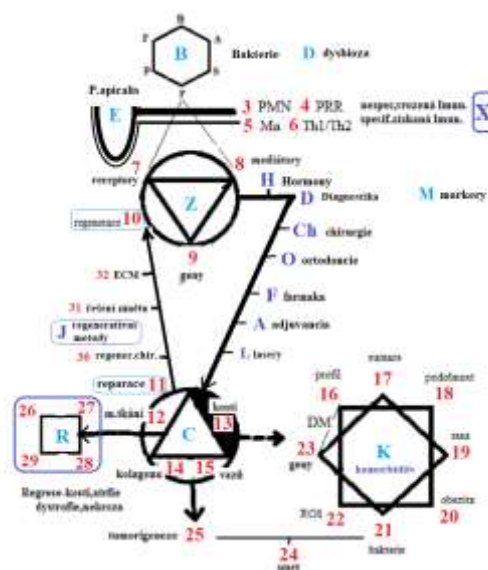
Dnes existuje řada periodik, většinou nedostupných, možnost publikace je určována společenskými vazbami a práce jsou vršeny do tvaru, ze kterého si jejich poznatky musí autoři vyhledávat, pokud na ně dosáhnou a pokud je při jejich objemu dokážou přijmout, což je problém sám o sobě a je třeba na něj reagovat novým pedagogickým pojetím.

Pro účely této první části práce se za základní považuje poznatek coby ekvivalent patentu, tzn. původní, autorizovaný a datovaný objev. Jelikož je lidský organismus nejkomplikovanější organizovanou hmotou, je každý poznatek v této oblasti na rozdíl od

technického patentu dynamický a tudíž za hodné zaznamenání se musí považovat všechny poznatky v jeho směru s určitou přípustnou preferencí.

Z poznatků se vyvozují hypotézy. To, čím hypotézy dokazují svou oprávněnost by mělo být markerem hodným sledování. Hypotézy, přesvědčí-li většinu o své univerzální platnosti vedou k paradigmatům. Od r.1970 bylo paradigma v parodontologii změněno 11x, ovšem platnost poznatků ze kterých hypotézy vycházely trvá, i když paradigma pozbylo víru většiny ve svou obecnou platnost. Pokud není jasné, jaká hypotéza je počtena důvěrou a jaké paradigma převládá, lze to odhadnout z četnosti citací poznatků.

Uchopení takové sumy informací si žádá nalezení způsobu jak tuto sumu kontrolovat a využívat. Základem zde použitého řazení je experimentálně nebo empiricky zjištěný výše definovaný poznatek zařazený do okruhů, které jsou označeny písmeny a jejich další rozdělení je označeno čísly. Blíže viz schema. Ty poznatky které pochází z oblasti stomatology jsou v automatické černé barvě a ty které pochází z všeobecného lékařství jsou v barvě fialové. Poznátky jsou označeny rokem a červeně číslem s písmenem P. Jelikož jsou zařazovány do jednotlivých roků zpětně, nepředstavují čísla souvislou řadu. Při vzniku další edice budou čísla reindexována a dosažené číslo zapsáno k danému roku tak, aby bylo možné oddělit poznatky přidané v nové edici. Hypotézy a paradigmatata jsou označeny modře.



Způsob zařazení poznatků z oblasti parodontu do okruhů :

Z.: Fyziologický stav s Regenerací Z 10, akutní zánět (obecně) Z v trojúhelníku receptorů Z 7, mediátory (cytokiny, chemokiny apod.) Z 8 a genetiky Z 9.

B : Bakterií jak periopatogenů Socranskyho pyramid, tak dalších šesti kmenů=bacteroidetes, actinomycetaes, spirochaetaes, firmicutes, proteobacteria, fusobacteria.

C : Chronického (nevyřešeného, imunomodulovaného) zánětu s Reparací = C 11, z toho reparace měkkých tkání =C 12, kolagenu =C 14, vazů =C 15, kosti=C 13, tumorigeneze =25 a přechodu do komorbidit= K .

K : komorbidita a fokální infekce. K 23= stavy se společnou genetikou, K16= stavy se společným cytokinovým profilem, K17= stavy ze sumace cytokinů, K18= stavy pro podobnost tkání, K19= rasové vlivy, K20= obezita, K21=bakteriální vlivy, K22=stavy z vlivu prostředí (kouření)a ROS (kyslíkové nebo dusíkové radikály), 24=smrt.

R : regresivní změny jako ztráta kosti= K26, atrofie= K27, dystrofie= K28 ,nekroza= K29

H: hormonální vlivy, D: diagnostika, Ch: chirurgické zákroky, O: ortodontické vlivy, F: farmakologické vlivy, A: adjuvancia, UPT:

J : Regenerativní metody : regenerativní chirurgie =30, řešení zánětu =31, ECMatrix =32

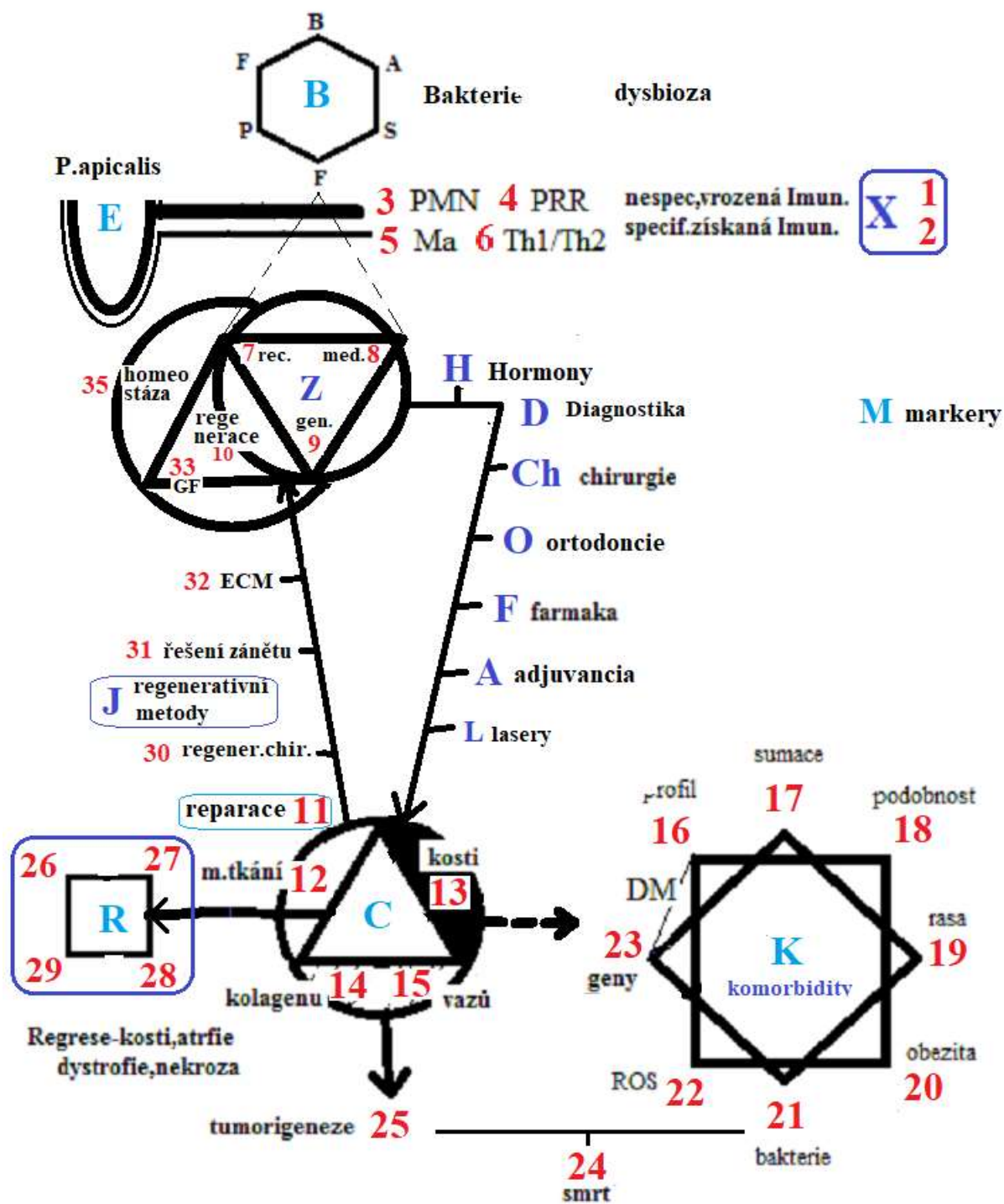
E : Periodontitis apicalis a endodoncie

X : Imunologie 1=vrozená imunita jako PMN =3, PRR receptory =4
2 =získaná imunita jako Ma = 5, T-lymfocyty=6

D: dysbioza

M: mediátory

Schema zařazení poznatků



Systemizace etiopatogenetických poznatků od 70.let

70. léta P-1,B -Objev bakteriální etiologie periodontálních chorob v 60. letech 20. století [Löe et al., 1965] podnítl éru periodontologicko-mikrobiologického výzkumu, který byl spojen s nadějí, že brzy budou nalezeny účinné metody boje proti nemoci.

A)Paradigma počátku 70.let : PD je infekční onemocnění, na konci sedmdesátých let se začalo prosazovat poznání, že periodontitida je více než pouhá infekce.

Klíčová slova -Periopatogeny

1975

1975-**P-2,3**-vadná funkce PMN má za následek těžké formy PD,hyperaktivita PMN má za následek destrukci tkání.(Attström1975,DeLFabro 2000,Waddington2000)

Klíčová slova-hypo a hyperfunkce PMN

1976

1976-**P-3**- Z-Page Schroeder-popis histopatologických stádií gingivitis a parodontitis. Jejich publikace rozlišovala počáteční, ranou a prokázanou gingivitidu a vymezil je od parodontitis.

1976-**P-4-B,X1,3,6**-Page a Schroeder- počáteční gingivitis-pokud dojde k maturaci plaku,pak metabolity projdou JE do pojivové tkáně,zvětší se objem sulkální tekutiny a zvýší se PMN.JE se šíří laterálně,ale ne apikálně.Subepiteliálně jsou patrné T-buňky a dojde k cytopatickým změnám rezidentních fibroblastů,také ke ztrátě kolagenu.Stav trvá jen 4-14 dnů,poté přejde do gingivitis

1977

Od 1977 -**P-5-B,X** se výzkum rozdělil na dva směry-mikrobiologický a imunologický směr .

R.1977-**P-6,X 3,2**-defekty v chemotaxi PMN (Cianciolla et al.1977,Lavine et al.1979,vanDyke et al1980) a defekty ve funkci lymfocytů (Ivanyi,1972,Patters 1976,Lang Smith1977)v té době se vycházelo z hypofunkce buněk imunitního systému.

B)Paradigma: PD je infekční zánět z hypofunkce imunity .

Klíčová slova - hypofunkce PMN a lymfocytů

1982

1982- **P-7,B,C 14** -cyklický průběh parodontitis (Goodson et al. 1982,Socransky et al. 1984) –ke ztrátě attachmentu dochází cyklicky, v „dávkách“ na jednotlivých zubech nebo na jednotlivých površích zubů. Po dobu akutní fáze, gramnegativní, anaerobní a pohyblivé bakterie nárůst počtu,následuje mikrobiální invaze tkání tvorbou mikronekróz nebo hnisavých abscesů. Ke ztrátě attachmentu dochází ničením kolagenu.

1982- **P-8,B,Z,H** Vztah mezi ak.infekcí a sníženou odpovědí na inzulin (Rayfield et al 1982)

1982-**P-9 -D** -Přítomnost a potřeba léčby periodontální léze (Parodontitis) může být také stanovena podle periodontálního screeningového indexu PSI.Zde sonda WHO 4-5,5 (=kód 3)nebo i více než 5,5 mm (=kód 4) do periodontálního sulku .Kódy 1 (krvácení)a 2 (tvrdé vklady) představují klin.obraz gingivitidy(Ainamo et al 1982,Meyle Jepsen ,2000).

1982-**P-10,F**–Fibrinové lepidlo .Použití autologních koncentrátů krevních destiček bylo poprvé popsáno v roce 1940, zde pro rekonstrukci periferních nervů [Ghanaati et al., 2018]. Použití autologní lidské plazmy bohaté na krevní destičky v chirurgii kvůli jejím hemostatickým a adhezivním vlastnostem popsal Kingsley v roce 1954 [Kingsley, 1954; Mozzati a kol., 2010]. Z toho se na počátku 70. a 80. let vyvinul koncept fibrinového lepidla – krevní sraženina vyrobená z fibrinogenu a trombinu, která se používala k zakrytí defektů, zpočátku při pokusech na zvířatech a později v klinických aplikacích [Matras, 1982]. Nevýhody tohoto raného systému fibrinového lepidla byly pozorovány v možném přenosu virů v důsledku použití dárčových kryoprecipitátů.

1986

1986-**P-11,O**- Oběhové změny při ortodontickém pohybu jsou charakterizovány hyperémií cév, zvýšenou permeabilitou a zvýšením exudačních procesů a extravazálním hromaděním tekutiny. Zvýšená akumulace tekutiny v tkáni vede k uvolnění nebo rozpuštění periodontálních vláken (Rygh P 1986).

1986- **P-12,Z,O,X8,6**- Zánětlivá teorie ortodont.pohybu (Rygh P 1986)-Natahování parodontu vede k podráždění nervových vláken a tím k uvolňování neuropeptidů. Tyto neurotransmitery neslouží pouze ke zprostředkování bolestivých reakcí, ale jsou také částečně vazoaktivní (látka P)(Nicolay O.F 1990). Leukocyty migrují vazodilataci a uvolňují cytokiny volné, které stimulují nediferencované buňky k proliferaci .Důležitou roli hrají také interleukin 1-β a interleukin 6 Role v kostní resorpci (Nicolay OF 1990, Alhashimi N 2001, Zhang D 2003).Na straně tlaku vede indukce cytokinů k migraci osteoklastů a tím k úbytku kostní hmoty. Parodont na to reaguje zánětem.Prostaglandiny, leukotrieny kontrolují lokální zánět a aktivitu leukocytů.Nachází se v parodontální mezeře leukocyty jsou spolu s uniklou plazmou se nazývá kulatobuněčný infiltrát. V detailu je složen z lymfocytů, monocytů a makrofágů. Jejich cytokiny způsobují diferenciaci progenitorových buněk.

1988

X

1988-**P-13-J**- Na konci 80. let 20. století prof. Dr. Lars Hammarström (Karolinska Institute, Stockholm, Švédsko) a jeho tým použili Enamel Matrix Derivative (EMD, proteinový extrakt z nevytrhnutých pupenů prasečích zubů) k replikaci přirozených procesů vývoje zubů na modelu opičí parodontitidy a podařilo se obnovit plně funkční parodont. [3-5] Biologický přístup k regeneraci parodontu ze strany Hammarströмова výzkumného týmu brzy vedl k prvním klinickým studiím a vývoji přípravku Emdogain, komplexu nativních proteinů, jako je amelogenin (cca 90 procent) a ameloblastin. Deriváty matrice zubní skloviny, tedy PSM, napodobují přirozené prostředí vyvíjející se tkáně. Vede to k přirozené stimulaci pro buněčnou diferenciaci a zrání buněk i regeneraci tkání. Prof. Dr. Anton Sculean prokázal buněčné účinky Emdogainu u lidí. V první studii o způsobu účinku histologie prokázala nově vytvořenou tkáň, jako je cement s kolagenovými vlákny a ve většině případů také kost šest měsíců po operaci.

1991

v 90. letech **P-14,X,B,8**-se zjistilo, že problém spočívá spíše v hyperfunkci imun. buněk a bylo postulováno, že bakterie způsobují tkáňovou destrukci nepřímo indukcí aktivace obranných buněk k produkci zánětlivých mediátorů (Page 1991).

C) Paradigma: bakterie jsou nezbytné, ale samy nestačí k vyvolání PD, PD je infekční, resp. bakteriální zánět imunologicky modifikovaný hyperfunkcí imunity, kdy bakterie indukují v imun. buňkách produkci mediátorů, které destrukují tkáň. enzymaticky a náborem objemu PMN.
Klíčová slova: Hyperfunkce im. buněk, bakterie, mediátory a MMP

1991-**P-15,3,5,6** (Miyasaki 1991, později Offenbacher 1993) popsali klin. průběh parodontitidy skrze funkci PMN, kdy PMN (+Ig+CC) představuje první linii obrany, takže pokud je PMN příliš málo nebo pokud je („leukocyte wall“) bakterie dokážou překonat (poruchy diapedese, chemotaxi, pohyblivosti, fagocytózy a digesce), vyvine se gingivitis, resp. vznikne subgingivální biofilm a „limited periodontitis“ a následuje (variabilně účinná) sekundární obranná linie Ma + T-lymf., tvořená zánětlivým infiltrátem.

1991-**P-16,H,Z**- Eikosanoidy a hormony (kortikosteron) regulují imunitní odpověď savců (Stanley et al 1991). Eikosanoidy jsou obecné označení pro všechny biol. aktivní oksyložené metabolity kys. arachidonové a dalších dvou C 20 nenasycených mastných kyselin. Hlavní skupiny eikosanoidů jsou Prostaglandiny = COX = cyklooxygenázové produkty, dále lipoxigenázové produkty LOX a epoxyeikosanoidové kyseliny.

Kromě toho se eikosanoidy zapojují do antioxidačních mech. při oxidačním stresu a tvorbě stresových proteinů.

1991-**P-17-Z 8-IL-10** má protizánětlivé vlastnosti, mimo jiné může inhibovat uvolňování IL-1, TNF-α a dalších mediátorů z makrofágů (de Waal Malefyt et al., 1991; Fiorentino a kol., 1991).

1993

1993-**P-18,-X4,F** -na počátku 90. let se zjistilo, že nesteroidní antiflogistika (Flurbiprofen, inhibitory COX) jsou vhodná k farmakologické léčbě PD. (Howell Williams 1993, Offenbacher et al. 1992), na konci 90. let se zjistilo, že tetracykliny mohou zabránit rozpadu vazivové tkáně. Ale také, že vrozená imunita následovaná imunitou získanou určuje průběh PD přes PRR receptory.

D) Paradigma: PD je infekční zánět s hyperfunkcí imunity, kdy bakterie indukují imun. buňky k produkci mediátorů, které destrukují tkáň, což lze zvrátit nikoli dezinfekcí, nýbrž ztlumením zánětu (inhibitory COX 1993, nebo tetracykliny 1998/Golub.

1993-**P-19,Z8-IL-8/CXCL8** atraktant PMN je detekovatelný ve zdravém parodontu a souvisí se subklinickým zánětem (Payne 1993)
Klíčová slova: COX a mediátory zánětu, IL-8/CXCL8, subklinický zánět.

1993-**P-20,Z8**, MCP-1/CCL-2 je hlavní atraktant makrofágů a jeho aktivita v GCF se zvyšuje se závažností onemocnění, (Hanazawa 1993)

Klíčová slova: MCP-1/CCL-2 v GCF, marker závažnosti PD

1994

1994- **P-21-Z8,X3,E--IL-8** má přímý účinek v náboru a aktivaci osteoklastů, což vede k periapikální osteolýze (Bendre et al 2003). Důkazem aktivity PMN u periapik. poškození tkání při periapik. zánětech je nízký výskyt lézí u neutropenických zvířat (Yamasaki et al 1994)

Klíčová slova: IL-8, osteoklasty, PMN

1994-**P-22,-Z8,X5-MCP-1/CCL-2** jakožto hlavní atraktant makrofágů (Hanazawa 1993) je exprimován podél bazální vrstvy orálního epitelu a endotel. buněk, fibroblastů a mononukl. fagocytů v zán. infiltrátu. Tzn. představuje diferenciální prostorové rozdělení. (Tonetti et al 1994)

Klíčová slova: MCP-1/CCL-2 prostorové rozdělení, makrofágy

1994-**P-21-Z9**- V patogenезi zánětlivých onemocnění parodontu kromě spec. mikrobiologických podmínek hrají roli určité genetické vady úzce souvisí s průběhem onemocnění (Michalowicz, 1994).

1994- **P-22-Z8-IL-1** beta hraje ústřední roli jako hlavní cytokin, který iniciuje syntézu ostatních cytokinů. Vzniká z „pro-IL-1 beta“ rozštěpením kaspázou, aktivovanou inflamazomem, což je komplex, jehož součástí je kryopyrin (=NALP3), který reguluje hladinu IL-1β. Při mutaci stačí slabý podnět, třeba chlad ke stimulaci IL-1. (Yamasaki et al 1994, Lisignoli, Bendre 2003, Kwak, Kim 2005)

1994-**P-23-Z8,9** -buňky získané z lézí parodontitidy mají metabolické znaky velmi odlišné od buněk odvozených od normální tkáně. (Hussain a kol. 1994)

1994-**P-24-X3,E**- Neutrofily jsou aktivní při periapikálním poškození tkáně, protože jsou neutropenická zvířata vykazují značný pokles formace periapikální léze (Yamasaki et al., 1994)

1995

1995-**P-25-Z8**- U osob s PD je hladina IL-8 drasticky zvýšena v gingivě i periodonciu a koreluje se závažností onem.(Tsai et al 1995),přičemž IL-8/CXCL8 je produkován periodontálními a gingiválními epitelálními fibroblasty a endoteliálními buňkami(Takashiba et al 1992,Takigawa et al 1994,Huang,Yumoto1999)IL-8 se přednostně nachází v JE(Tonetti et al 1994)

1995-**P-26-Z7,8**-CXC chemokiny mohou vykazovat buď angiogenní nebo angiostatickou aktivitu a následně ovlivňují patogenezi chronických zánětlivých onemocnění (Strieter et al., 1995; Rosenkilde a Schwartz, 2004).Chemokiny CXC, kteří podporují angiogenezi jsou : GRO / CXCL1, GRO / CXCL2, GRO / CXCL3, ENA-78 / CXCL5, GCP-2 / CXCL6, NAP-2 / CXCL7 a IL-8 / CXCL8. Naopak, angiostatické chemokiny CXC jsou PF4 / CXCL4, Mig / CXCL9, IP-10 / CXCL10, ITAC /CXCL11 a BRAK / CXCL14 (Strieter et al., 1995;Rosenkilde a Schwartz, 2004).

1996

1996- **P-27-X5**- Makrofágy jsou ve velkém počtu v zanícené gingivě a panuje přesvědčení, že hrají významnou roli při zabíjení patogenů a při uvolňování prozánětlivých mediátorů, jako je TNF- α ,IL-1 a oxid dusnatý (Yamamoto a kol., 1996; Baker, 2000;Kinane a Lappin, 2001; Graves a Cochran, 2003

1996-**P-28-X6,Z8**-Onoe et al zjistil,že Th-2, které mohou produkovat protizánětlivé cytokiny IL-4,IL-10,IL-13 by mohly zeslabit destrukci periodontálních tkání.To později vedlo k poznatkům o preferenčním významu Th-1 u agresivních forem PD v závislosti na přítomnosti destruktivních mediátorů.(Garlet et al 2003,2004,2005,2006)

1996-**P-29-K 17**,-každý čtvrtý předčasný porod je vyvolán PGE-2 a PGF2a z PD (Offenbacher 1996,De Bowes1998)

1997

1997-**P-30,F**- inhibitory syntézy eicosanoidů jako ibuprofen,dexamethason,indometacin inhibují enzym fosfolipázu A2,tím zablokuje uvolnění kys arachidonové z fosfolipidů a tím pádem nemůže dojít k vytvoření eikosanoidů.(Mandato et al 1997)

1997-**P-31-B,A,23,24**- Kornman, Page a Tonetti (1997) popsali patogenezi zánětu dásní a parodontu:1 Reakce zdravého parodontu na plak,2 Počáteční akutní lokální zánětlivé reakce,3 Vysoká regulace zánětu a infiltrace,4 Chronické imunitní reakce; ztráta attachmentu.

1997-**P-32-A3,B,23**-Page et al popsal mechanismus cyklického průběhu PD (Goodson1982,Socransky1984) : v biofilmu se vytvoří vysoká koncentrace LPS,to má za následek vysoké hladiny IL-1,TNF,PGE-2 a MMP.Dojde k narušení chemotaktických gradientů IL-8,FMLP(formylpeptid zůstane normální) a explozivnímu nárůstu PMNv pojivu,které poškodí.PoGi inhibuje diapedezu PMN a ty jsou účinně odstraněny z akutní obranné reakce.

1997- **P-33,A5**-IL-1 Polymorfismy rozpoznány jako (pouze) rizikový faktor v kombinaci s kouřením (Kornman a kol., 1997; Parkhill a kol., 2000).

1997-1991- **P-34-A3,X23,24,A5** Rateitschak : vychází z :K. Kornman a kol.1997 [pinxit T. Cockerham],přičemž Kornmann vychází z Page. Resorbce alveolární kosti popisuje se podle představy Schwartze z r.1997 :Makrofágy stimulují Osteoklasty- Rateitschak: LPS-G+ /LPT-G- bakterie se spojí s LBP a přes recetor CD-14 aktivují Makrofág,ten vypustí chemokiny IL-1 beta,TNF a PGE-2,kterými stimuluje osteoklasty a MMP ,kterými působí na kolagenní matrix.Přitom IL-1 beta a TNF působí na Fibroblasty,které pod tímto vlivem vyprodukují další MMP a PGE-2,kterými působí na ECM a osteoklasty,které poškozují alveolární kost.

Bakterie musí být přítomny, pokud má být parodontitida zahájena a množena,ale bakterie nejsou za tuto nemoc zodpovědné. Vrozené rizikové faktory jsou z velké části určeny genetikou (str. 51).
Bakterie produkují lipopolysacharidy, lipoteichoové kyseliny (LTA) atd. Tyto vedou ke zvýšenému uvolňování mediátorů.

1.-Iniciální reakce na plak : a) LPS z G- a případně /LPT z G+ bakt.plaku působí na JE a ten vyvolá IL zánětlivé mediátory.

b)LPS působí na Makrofágy,epitel a Fibroblasty

c) LPS nebo formal peptid FMLP spojí se s LBP a za podpory Žírných b. přímo nebo Makrofágů nepřímo stimulují tkáň a cévy.

Vaskulární reakce postkapilárních venul v reakci na histamin z Žírných b. ,prostacykliny ,NO: Endotel.b. produkují adheziny, VAZSEK A IFIAD.vede k náboru PMN.

Za fyziologickou se považuje transmigrace JE (str.55),pokud se objeví v infiltrátu subepiteliální T-Lymfocyty,jde o tzv. časnou gingivitis,která se vyvine v gingivitis .Vznik gingivitis nezáleží na druhu patogenu,nýbrž na množství a produktech plaku.

2.-aktivace Makrofágů a Komplementu (a sérových proteinů), vaskulární reakce

Makrofágy produkují: IL-1b,6,8,10,12, antagonistu IL-1ra

MIP a MCP

TNF α ,PGE2,IFN γ ,MMP

RANTES

Komplement vystoupí do pojiva a spustí lokální zánět
připojí se Monocyty a Leukocyty

- 3.-zvýšená aktivita zánětlivých buněk ,vede k odpojení JE
v infiltrátu převládají T a B Lymfocyty
T-Lymfocyty produkují: IL-2,6,10,13,TNFα,TGFβ,IFNγ
B-Lymfocyty /plasmocyty produkují:Ig,Leukotrieny,MMP
Fibroblasty- místo kolagenu produkují MMP a TIMP

- 4.-ztráta attachmentu-destrukce kolagenu a alv.kosti
v infiltrátu převažují Plasmocyty /B-Lymfocyty
Makrofágy produkují : IL-1b,IL-6,IL-8,TNFα,PGE-2,MMP,TIMP

a)LPS-G+ /LPT-G- bakterií se spojí s LBP a přes recetor CD-14 aktivují Makrofág,ten vypustí chemokiny IL-1 beta,TNF a PGE-2,kterými stimuluje osteoklasty a MMP ,kterými působí na kolagenní matrix.

b) Přitom IL-1 beta a TNF působí na Fibroblasty,které pod tímto vlivem vyprdukuji další MMP a PGE-2,kterými působí na ECM a osteoklasty.

Fibroblasty-kritický mezník v aktivitě rezidentních Fibroblastů,které jsou následně aktivně destruktivní a Schwartzova představa kostní resorbce

Obrana –představa vychází z Miyasakiho 1991 a používá pojmy:

Počáteční obranná osa=PMN+ Komplement +Ig

Stěna leukocytů=PMN

Sekundární obranná osa =Makrofágy a T-Lymfocyty,která se liší ve své intenzitě podle genetiky

Průběh PD- cyklický růběh akutního a chron. zánětu (Goodson 1982,Socransky 1984)

LPS nárůst v biofilmu vede k IL-1,TNF,PGE2,MMP (Page 1997)

akutní fáze-G-,anaerobi invadují tkáň,která se brání mikronekrozami a abscesy

narušení chemotaktických gradientů IL-8,FMLP=exploze PMN a narušení pojiva

inhibice diapedesy PMN skrze PoGi odstraní PMN z obranné reakce

Akutní PD a Abscesy : extrémně vysoké koncentrace chemokinů aktivují PMN a Fibroblasty k tvorbě lytických enzymů-elastázy,kys.hydrolázy,neutrální proteázy,které destrukují vlastní tkáň.

Chronické PD-LPS bakterií aktivují Makrofágy,které stimulují Fibroblasty k sekreci MMP a PGE-2,které jsou sekundárně destruktivní.

Progresivní parodontitis je charakterizována nejen zvýšeným výskytem bakterií,ale i všech lipopolysacharidů(LPS) také prozánětlivých mediátorů,TNF alfa,IL-1 a IL-6 a prostaglandinů obzvláště PGE2 a MMP.

Zdravý nebo stabilizovaný parodont má nízkou hladinu bakteriálních lipopolysacharidů (LPS) ,zato však vyšší hladinu protizánětlivých cytokinů jako IL-10,TGF beta a TIMP

(Rateitschakova představa imunity:

Nejdřív se zapojí PMN z gingiválního sulku kam se dostanou diapedesou z vlásečnic do tkáně,jsouc chemotaxi přitahováni k opsonizovaným mikroorganismům,které fagocytyují a vytvoří tak fagozomy a následně v průběhu oxidativního spalování fagolysosomy.Nakonec vypustí mediátory.

Jako druhý se zapojí Makrofágy.Po stimulaci Lipopolysacharidy,cytokiny a komplemtem C3a,b až C5a,b,fagocytyují bakterie,imunokomplexy,viry,parazity i tumorózní buňky. T-lymfocytům pak předkládá antigeny fagocytovaných bakterií pomocí MHC-II receptoru.Kromě toho vyměšuje cytokiny,části komplementu a kyslíkové radikály. Humorálně v krvi cirkulují faktory C1až C9 komplementu a z nich se C3A a C5A aktivují přímo lipopolysacharidy bakterií a způsobí chemotaxi PMN ,nebo se aktivují faktory C3B a C5B nepřímo komplexy antigen-protilátka a způsobí fagocytózu skrze opsonizaci.

Jako třetí nastoupí Specifická ,získaná imunita jako druhá linie obrany-jejich klíčovou buňkou jsou T- a B- lymfocyty.Trvá jistou dobu,než se spustí,ale má funkci paměti a imunizace.)

klíčová slova Rateitschak: buňky: PMN, T-lymfocyty, PMN ,NK a monocyto-makrofágy, T- a B- lymfocyty,mediátory:TNF alfa,IL-1 a IL-6 a prostaglandinů obzvláště PGE2 a matrixmetaloproteinasy (MMP). IL-10,TGF beta a TIMP,což jsou inhibitory MMP. LPS C-reaktivním proteinem , bradykininem,prozánětlivými cytokiny a prostaglandiny, komplemtem C3a,b až C5a,b, faktory C1až C9,

1997-**P-35.....** kolonizace kořenového kanálku vede k vrozené a adaptivní imunitní odpovědi a výsledkem je destrukce periapikální alveolární kosti formace periapikální léze současně může dojít k resorpci tvrdých zubních struktur, cementu a dentinu,což má za následek výrazné zmenšení stability zubu.(Nair, 1997, 2004). Chronická apikální parodontitis se označuje jako periapikální granulom a může se vyvinout do formy periapikální cysty. Granulomy sestávají z granulomatozní zánětlivé tkáně,která je silně infiltrovaná buňkami a ohraničený vláknem kapsle, zatímco cysty jsou charakterizované epiteliální výstelkou dutiny (Nair, 1997, 2004).Klíčové prvky těchto lézí jsou PMN,makrofágy, T a B-lymfocyty,žírné buňky,osteoklasty, osteoblasty,fibroblasty a zbytky epitelu./viz dále 2004/

1997-**P-36.....** V některých případech apikální parodontitis nereaguje příznivě. Nedostatek úspěchu terapie je většinou přičítán anatomické složitosti kořenových kanálů, které neumožňují eliminaci mikroorganismů. Navíc,hostitelské faktory musí fungovat uspokojivě pro kontrolu infekce a také k opravě. V tomto ohledu vhodná migrace T- a B-lymfocytů (Teles et al., 1997; Hou et al., 2000),neutrofilů (Yamasaki et al., 1994; Kawashima et al., 1999),a monocytů (Chae et al., 2002) jsou nezbytné pro periapikální tkáňovou odpověď. Je pozoruhodné, že MCP-1 / CCL2 hraje rozhodující roli při migraci mononukleárních buněk do periapikální místa, jak je ukázáno u myši s deficitem MCP-1 / CCL2,které jsou náchylné k šíření endodontické infekce kvůli významnému zhoršení náboru monocytů (Chae et al., 2002). Tyto výsledky posilují roli monocytů při kontrole šíření mikroorganismů a následně v prevenci úbytku kostní hmoty u apikální parodontitidy vyvolané infekcí.

1997-**P-37-A3,A4,23,24,E-** Destrukce parodontu -Klinické příznaky se objevují i po krátkém přerušení ústní hygieny zánětu dásní, zánětu povrchových částí tkáně bez postižení kostí krvácení, zarudnutí a otok. Po obnovení adekvátní péče tento zánět je zcela reverzibilní (Loee et al., 1965). Přetrvávající zánět dásní Může však přejít v parodontózu. Ze zavedeného plakového filmu, kontinuálně postupně se uvolňují produkty a složky mikroorganismů, včetně lipopolysacharidů (LPS), toxické metabolity, jako jsou organické kyseliny, amoniak, sirovodík četné proteolytické enzymy. V přilehlých tkáních jsou pak u.a Tvoří se cytokiny interleukin-1 (IL-1) a TNF-α, které se označují jako prozánětlivé protože podporují zánětlivou reakci. Reaguje i parodontální tkáň Hyperémie a zvýšená vaskulární permeabilita způsobující přiliv sulkulární tekutiny zvyšuje. Dochází k masivní imigraci různých imunokompetentních buněk (PMN, makrofágy, ale také T-lymfocyty

a plazmatické buňky) na chemotaktické podněty. Systém komplementu se stává aktivním. Při fagocytóze se uvolňují granule, které mimo jiné obsahují hydrolázy a proteázy. V důsledku toho složky bakteriální Buněčná membrána, ale také štěpení endogenního kolagenu a fibrinogenu, tj. Samotná obrana hostitele skrývá destruktivní potenciál. Role rodiny Matrixu Zejména byly zdokumentovány metaloproteinázy pro procesy lýzy tkání (Birkedal-Hansen, 1993). Kromě toho granulocyty také nastavují lysozymy Uvolňují se zánětlivé mediátory (prostaglandiny, leukotrieny), které opět zvyšují propustnost Zvětšení cév, což iniciuje circulus vitiosus. Střídání s cytotoxické látky a agresivní enzymy z bakterií plaku, kolaps podporoval genolýzu. To vede ke ztrátě vazivového úponu a dále Aktivace osteoklastů přispívá k kostní resorpci a hluboké proliferaci junkčního epitelu tvorba kapsy (Page et al., 1997). A Parodont klinicky bez zánětu Důležitými strukturami parodontu jsou znázorněno schematicky. Není tam skoro žádný plak. Histologicky je pravidelný, nekonkávni Viditelný junkční epitel, kterým migruje několik granulocytů PMN. B Počáteční a časná léze parodontitidy Kvůli zvýšené akumulaci supragingiválního plaku masivní migrace nespecifických imunitních buněk, jako jsou PMN a monocyty/makrofágy, stejně jako doplněk provokuje. LPS gramnegativních bakterií indukuje via TLR4Uvolňování prozánětlivých cytokinů. Tyto cytokiny způsobují mimo jiné změny v Endoteliální buňky (vaskulitida, zvýšení vaskulární permeability), fibroblasty a junkční epitel, jejichž začíná laterální proliferace. Kolagen se odbourává v oblasti infiltrátu.C Prokázána a pokročilá léze parodontitidy Pokud není plakový film adekvátně odstraněn, Může se vytvořit subgingivální plovoucí plaková flóra, která je trvale agresivní se uvolňují bakteriální produkty. Lýza tkáně je však také způsobena zesílenou imunitou reakce hostitele. Stabilní produkce cytokinů a zánětlivých medií faktorů (TNF- α , IL-1 β a prostaglandiny) vede k aktivaci osteoklastů. Endogenní MMP zničit kolagenovou matici. V extrémních případech epiteliální ulcerace, hnilobná exsudace a vést k abscesu. Role specifické imunity (B buňky, T buňky, plazmatické buňky, imunoglobuliny) zvyšuje. https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

Klíčová slova: destrukce parodontu, LPS-TLR4, IL-1, TNF α , PMN, Ma, T-Ly, plazmatické buňky, komplement, hydrolázy, proteázy, Pg, osteoklasty, MMP, EMC.

1998

1998-P-38-F,X4, o zjištěno, že protizánětlivé působení tetracyklinů zabraňuje rozpadu parodontální vazivové tkáně, což vedlo ke zjištění, že bakteriální produkty aktivují vrozenou imunitu hostitele přes PRR=/pattern recognition receptors/, skrze ně spouští bakterie vrozenou zánětlivou reakci následovanou získanou imunitní odpovědí, což řídí patogenezi parodontitidy. (Takahisha et al. 1999).

E) Paradigma : PD je infekční zánět (s hyperfunkcí imunity), kdy bakterie indukují imun. buňky přes PRR receptory k produkci mediátorů, které destruuji tkáň a tedy, že změna imunitní odpovědi je terapeutickým cílem namísto nebo jako doplněk protibakteriální terapie.

klíčová slova: Periopatogeny, PRR receptory, mediátory

1998-P-39-Z7,X6, exprimování receptorů CCR5 a CXCR3 je spojeno s aktivitou Th-1 lymfocytů (Sallusto et al 1998)

1998-P-40,B, K21 streptokok Sanguis vyvolává a podporuje endokarditidu (DeBowes 1998, Herzberg a Mayer 1998)
1998-popsán vztah mezi orální infekcí a mrtvicí (Ziegler et al 1998)

1998-P-41,K 21,17-souvislost PD s rozvojem aterosklerotických onemocnění a riziko předčasného porodu (Goldenberg a Culhane, 2006; Kinane, 1998).

1998-P-42,B-bakterie v místě selhávajícího implantátu sestávají z G- bakterií jako je PoGi, PrIn a AgA (Mombeli, Long NP, 1998)

1998-P-43-F,J30 -Whitman a kol. demonstrovali trombocytový gel, který by mohl být připraven po autologním odběru krve ve dvoustupňovém centrifugačním procesu s přidávkou trombinu pro aktivaci trombocytů [Whitman et al., 1997]. V návaznosti na práci Knightona a kol., kteří poprvé zavedli koncept hojení kožních vředů pomocí aplikace růstového faktoru z koncentrátů autologních destiček [Knighton a kol., 1986], byla vyvinuta první generace koncentrátů autologních destiček [Marx a kol. ..., 1998].

1999

1999-P-44-K22 -zvýšené koncentrace volných radikálů vedou k oxidačnímu poškození proteinů, lipidů a nukleových kyselin (Halliwell a Gutteridge 1999). Jsou reaktivní kyslíkové metabolity a reaktivní dusíkaté metabolity (Foley a Ofarell 2003). Antioxidační enzymy jsou Superoxiddismutáza SOD, kataláza CAT, glutathionperoxidáza GPx, glutathion S transferáza GSTs a askorbát peroxidáza (Ahmed 1995)

1999-P-45-O-Podle Redlicha a kol. (1999) opatření ortodontické léčby vedou k nevratným změnám v parodontální tkáni. Apikální parodontální poškození je vyjádřeno ve formě resorpce kořenů, okrajová ve formě ztráty úponu, např. gingivální recese nebo dehiscence kostí. Tyto tkáňové změny by mohly být důvod migrace zubů po ukončené ortodontické léčbě.

1999-P-46-O ,32,-Mechanické vychýlení parodontu má podle hemodynamické teorie základ v pohybu tekutiny, který ovlivňuje okolní tkáň. Tento pohyb tekutiny je pozvolný a způsobuje ohýbání buněk ECMatrix. I krátkodobé mechanické zatížení může vyvolat buněčnou reakci v kosti. Ohyby extracelulární matrice vytvářejí bioelektrické jevy (piezoelektrina), které stimulují periodontální a alveolární

kostní buňky a zahájí proces přestavby. Změněný membránový potenciál zvyšuje aktivitu fibroblastů a vede k interakcím mezi buněčnou membránou a iontovým nábojem makromolekuly proteoglykanu. Stimulace proteoglykanů zůstává zachována i po uplynutí doby působení taku. Proteoglykany někteří autoři považují za hlavní mediátor tlakové paměti v parodontálním vaz. (Vandevska–Radunovic 1999, Ren Y 2005).

1999, **P -47- ,X4,Z9,K 22-** Polymorfismus TLR4 a kouření - pozorování, že polymorfismy TLR4 Asp299Gly/Thr399Ile jsou rizikovým faktorem pro chronickou parodontitidu. https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

2000

2000-**P-48-Z** „počáteční gingivitida“ jak ji popsali Page a Schroeder již se nepovažuje za rané stádium onemocnění, ale jako fyziologická odpověď tkání a imunitního systému k zubnímu plaku, i když je plak přítomen pouze v minimálním množství (Schroeder 2000)

2000-**P-49- O-**Obecně přijímaná teorie o změnách v PDL (parodontální vaz, PDL) během ortodontického pohybu zubů je založena na hemodynamické a zážnětlivé teorii. (Diedrich P 2000, Schopf P 2008, Kahl-Nieke P 2009).

2000-**P-50-Z8,7, D--**RANTES/CCL-5 detekován v parodont. tkáních a v GCF u PD v rozdílných konc. aktivních a neaktivních lokalitách (Gamonal et al 2000)

2000-**P-51-Z8,X6-**adoptivní přenos Th-1 buněk vede u myši k resorpci alveolární kosti (Kawai et al 2000). Th-1 produkují IFN a aktivují makrofágy, což vede k větší progresi PD (Baker 1999)

2000-**P-52-Z8,D--**hladiny chemokinů v GCF klesají po parodontální terapii (Gamonal et al 2000, 2001)

2000-**P-53- Z 7,8,32,E, M- ..Martonova hypoteza-** demonstrace exprese IL-8 / CXCL8 v epitelálním zbytku Malassezu, domnělého zdroje cystové výstelky (Marton et al., 2000), mohou naznačovat, že tento chemokin by mohl sloužit jako induktor zbytků malassezského množení tvořící výstelku cystového epitelu. Navíc chemokiny jsou kontinuálně produkovány a vážou se na extracelulární matici, čímž se vytvoří imobilizovaný gradient u periapikálních chorob (Marton et al., 2000).

Klíčová slova: RANTES , GCF a aktivita PD, Th-1

2000-**P-54-Z9,X 4** Asociace polymorfismu Asp299Gly/Thr399Ile TLR4 s generalizovanou CP Známý haplotyp Asp299Gly/Thr399Ile TLR4 byl nalezen u 38 z 197 pacientů s parodontitidou ve srovnání se 14 ze 197 odpovídajících kontrol. 53 Spolu se vzácnějšími haplotypy Asp299Gly nebo Thr399Ile (ne in kombinace) nalezené pouze u případů s chronickou parodontitidou byly rovnoměrné 43 ze 197 pacientů s parodontitidou bylo přenašečem jednoho ze 3 haplotypů, které zde byly detekovány. (viz Část výsledků, tabulka 6) Těchto 197 pacientů bylo opět buď chronických nebo přiřazeno k agresivní formě. Ze 116 pacientů s CP vykazovalo 22 případy haplotyp Asp299Gly/Thr399Ile ve srovnání se 6 odpovídajícími kontrolami. S tím bylo rozdíl je statisticky významný. Staňte se 5 nositeli vzácných haplotypů k tomu se přidá poměr 27 nositelů polymorfismu ke 116 chronickým 6 ze 116 kontrol onemocnělo. Trend ve vhodném směru by také mohl lze určit pro skupinu AP. Statistický výsledek však žádný neukazuje Význam. Z 81 pacientů s AP mělo 16 kombinovaný haplotyp, ve kterém V kontrolní skupině bylo 8 subjektů. Tedy v případě chronické parodontitidy výsledky ukazují s velmi vysokou pravděpodobností na polymorfismus TLR4 Asp299Gly/Thr399Ile nebo Asp299Gly nebo Thr399Ile jako rizikový faktor. a Výsledky podporují názor, že chronická a agresivní parodontitida jsou dva jsou do značné míry nezávislé klinické obrazy (Wiebe a Putnins, 2000). https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

2000-**P-55- Z8,7--** U lidských periapikálních granulomů je přítomnost IL-8 / CXCL8, MIP-1- / CCL3, / CCL4, IP-10 / CXCL10, MCP-1 / CCL2, RANTES / CCL5 a receptory CCR5, CXCR3 a CCR3, jak bylo demonstrováno imunohistochemické metody (Marton et al., 2000; Kabashima et al., 2001, 2004; Shimauchi et al., 2001).

2001

2001-**P-56-X5,Z8-** makrofágy mohou být přitahovány do periodontia chemikiny RANTES/CCL5 a MIP-1/CCL-3 (Gemmell et al 2001)

2001-**P-57-Z8-MIP-1/CCL-3** je nejhojněji exprimovaným chemikinem při PD s expresí lokalizovanou v pojivu pod epitelem chobotu a počet buněk MIP-1/CCL-3 pozitivních se zvyšuje v závislosti na závažnosti PD. (Gemmell et al 2001, Kabashima et al 2002), nicméně koncentrace MIP-1/CCL3 v GCF je podobná na zdravých i PD místech.

2001-**P-58-Z7-**receptor CCR-5 je exprimován výlučně v nemocné tkáni, zejména pod epitelem chobotu. (Gamonal et al 2001)

Klíčová slova-RANTES,makrofágy,MIP-1/CCL-3,CCR5

2001-P-59-Z8-E- byla pozorována výrazně pozitivní souvislost mezi hladinami IL-8 a bolestivými příznaky, což naznačuje roli IL-8 ve výskytu symptomů periapikálního onemocnění (Shimauchi et al., 2001).

2001-P-60-Z8- MIP-1 / CCL3 byl spojen se zvýšeným přílivem makrofágů, angiogenní aktivitou a produkcí kolagenu v dermálním razníku rány u myši (DiPietro et al., 1998). Ale ,v nepřítomnosti tohoto chemokinu nebyla reepitelizace rány významně ovlivněna (DiPietro et al., 2001; Low et al., 2001). Naproti tomu vykazují myši s deficitem MCP-1 / CCL2 drasticky zpožděná reepitelizace rány (DiPietro et al., 2001; Low a kol., 2001).

-2001-P-61-J- "druhá generace" autologních trombocytárních koncentrátů=PRF
Z nichž nejvýznamnějším představitelem je Choukroun et al. PRF poprvé představen v roce 2001 [Miron et al., 2017]. PRF se vyznačuje jednorázovým procesem odstředování, který probíhá zejména bez přidání antikoagulantu [Fujioka-Kobayashi et al., 2017]. Krevní destičky se aktivují a fibrin polymeruje. V závislosti na zvolené odstředivé síle a systému trubek (skleněný nebo plastový povlak) se vytvoří tři fáze: červený trombus v kontaktu se spodinou červených krvinek, acelulární fibrinový gel a „buffy coat“ jako bělavé čáry, které indikují akumulaci krevních destiček ve fibrinové matici PRF [Dohan et al., 2006]. V závislosti na klinické indikaci lze extrahovat pevnou nebo tekutou PRF fibrinovou sraženinu pro další použití.

2002

2002-P-62-Z8,7-Po vyčištění zubů vzrůstá hladina IL-8/CXCL8 v Ging.Crevikulární Fluid (Zhang et al 2002)

2002-P-63-Z8,7, X6 v PD tkáních jsou exprimovány kromě CCR-5 taky CXCR-3 a IP-10/CXCL-10.(Kabashima et al 2002)a jsou spojené s vyšší hladinou IFN z Th-1 v těchto tkáních (Garlet et al 2003)

2002-P-64-Z8,X6-v PD tkáních se nalézají chemokiny fractalkine/CX3CR1,MIP-3/CCL20 a paměťové T-lymfocyty(Hosokawa et al 2002)

Klíčová slova-Sulkální tekutina GCF a IL-8,CCR-5,CXCR-3,IP-10,IFN

2002-2003-P-65-Z8,Z9?-Fokkema učinil poznatek,že pacienti i po úspěšné parodontologické léčbě produkují vyšší hladiny RANTES/CCL-5,tedy že mají vnitřní náchylnost k parodontitis,resp.že zůstávají po zbytek života parodontologickými pacienty. //Viz 1994 Hussain//

2003

2003-P-66-Z8,H-Fukushima: Zrání a aktivita osteoklastů je řízena systémem RANKL1/RANK2/osteoprotegerin s kofaktory Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), interleukiny IL-1, IL-6 a IL-17, Prostaglandin E2 (PGE2) a peptid související s parathormonem (PTHrp), které vedou k expresi RANKL na fibroblastech a T lymfocytech. RANKL tak interaguje se svým receptorem RANK umístěným na buněčném povrchu prekurzorů osteoklastů a diferenciace na zralé osteoklasty. Systém RANK/RANKL je biochemická zpětná vazba, která způsobuje, že k kostní resorpci zůstává ve zdravé rovnováze s tvorbou kosti, což je předpoklad dynamické architektury kostního systému. Fukushima a kol. (2003) zkoumali účinek RANKL z hlediska své studie na resorpci kořenů. Jejich výsledky ukázaly, že je to pouze v případě kořenové resorpci pro expresi RANKL buňkami parodontu.

2003-P-67-Z8,7: Chemotaxe a diferenciace kostních buněk a tedy zodpovědnost za kostní a kořenovou resorpci mají : RANTES/CCL-5, IP-10/CXCL-10, MCP-1/CCL-2, CCR-3, CCR-5, CXCR-1 a CXCR-3 (Lisignoli et al 2003, 2004, Okamoto 2004, Kwak a kol. 2005, Yano a kol. 2005, Kim a kol. 2006)

2003-P-68-Z8,7 : zodpovědnost za kostní a kořenovou resorpci mají : RANTES/CCL-5, IP-10/CXCL-10, MCP-1/CCL-2, CCR-3, CCR-5, CXCR-1 a CXCR-3 (Lisignoli et al 2003, 2004, Okamoto 2004, Kwak a kol. 2005, Yano a kol. 2005, Kim a kol. 2006a,

2003-P-69-Z-: přetrvávání místní chronické reakce hostitele může změnit ochranné role buněk zánětu, které pak produkují škodlivé účinky v těchto tkáních. (Graves a Cochran 2003, Berglundh a Donati 2005, Kinane 2005)

2003-P-70-Z8,7,X -u chronické parodontitidy je exprimován receptor CCR-4 a chemokiny MDC/CCL22 a taky TARC/CCL-17, které přitahují Th-2 buňky, které produkují protizánětlivé IL-4, IL-10, IL-13 a také exprimují CCR4 a CCR8 (Garlet et al 2003). Zkráceně lze říci, že u chr. periodontitidy je výrazně exprimován CCR-4 a s tím je spojena vyšší hladina IL-4 a IL-10 ve tkáních. (Garlet 2005, 6). Později (Nakajima et al 2005) se v této souvislosti zjistilo, že uvedené chemokiny a receptory jsou zapojeny do migrace CD4+CD25+FOXP3+ regulační T-buňky (Tregs), které kontrolují závažnost onemocnění. Pro Tregs jsou chemoatraktanty výše zmíněné MDC/CCL22 a TARC/CCL17.

E) Paradigma: PD není infekční onemocnění ani není způsobena zánětlivou stimulací imunitních buněk, nýbrž nesprávnou produkcí mediátorů a s trvalým následkem produkce RANTES/CCL-5.

klíčová slova-monocyty-fibroblasty,RANTES/CCL5 ,IP-10/CXCL-10,MCP-1/CCL-2,CCR-3,CCR-5,CXCR-1 a CXCR-3, IL-8 ,

2003-**P-71-Z8,Z9-** byla popsána snížená sekrece interleukinu-10 monocyty s polymorfismem Asp299Gly/Thr399Ile, (von Aulock et al., 2003). IL-10 má protizánětlivé vlastnosti, mimo jiné může inhibovat uvolňování IL-1, TNF- α další mediátory z makrofágů (de Waal Malefyt et al., 1991; Fiorentino a kol., 1991).

Dalo by se spekulovat, zda tyto nižší hladiny interleukinu-10 v Přenašeči polymorfismu v důsledku omezené protiregulace a nadměrné působení prozánětlivých cytokinů povede k lokální destrukci periodontální tkáně. Tato hypotéza byla porovnána s novější Výzkum potvrzuje, že myši s deficitem IL-10 mají vysokou náchylnost k Tvorba periodontálních lézí pozorovaná v modelu smíšené anaerobní infekce (Al-Rasheed et al., 2003). Obě prezentované hypotézy jsou podpořeny v současnosti publikovanými údaji nemůže však učinit žádné přesvědčivé prohlášení o přesném mechanismu zvýšení Incidence CP u nosičů polymorfismu TLR4.

2003-**P-72- D-Individuální riziko pacienta** /že se znovu objeví Parodontitis /, se stanoví pomocí specifického rizikového profilu po skončení fáze aktivní léčby (Lang,Tonetti,2003).Patří k němu :BOP,hĺoubka sond,ztráta zubu,úbytek kosti ve vztahu k věku,zlozvyky /kouření/a systemová onemocnění.Pomocí specif. Algoritmu se specifikací jednotlivých parametrů dospěje ke specifickému riziku pacienta a rozdělí se na nízké,střední a vysoké. (2004 Schätzle,Janson Norderyd 2008,Lang at al 2009,Leininger 2010,Costa et al 2012,Lu et al 2013).

2003-**P-73-Z 8,7-IP-10/CXCL10** jsou spojeny s vyšší hladinou IFN (Garlet et al 2003)

Objevy výzkumu zánětu ve všeobecné medicíně:

2003

((2003-**P-74-Z8,X 5,K22,32- ECM-Schwabl-H. Schwabl, Švýcarsko Schwarzenbach,(Cecile Venos Padma AG) --SLPI makrofágů** =sekreční inhibitor leukocytové proteázy vylučují makrofágy v okamžiku,kdy začínou trávit usmrcené bakterie a fragmenty tkání. Sekreční inhibitor leukocytové proteázy SLPI Makrofágů působí takto: a)potlačí produkci elastázy a ROI v PMN b)inaktivuje PMN (které jsou pod vlivem TNF alfa) c)ochrání TGF beta d)CD 44-pozitivní Makrofágy začnou konzumovat fragmenty hyaluronu a tím zmizí signál poškození tkání,který by jinak vedl k náboru PMN.e) Apoptóza PMN v místě zánětu,což vede k obnovení homeostázy v tkáni a séru f)Makrofágy konzumují zbytky PMN a to je stimuluje k produkci hojivého TGFp g) TNF –alfa za této situace stimuluje Makrofágy k produkci IL-12,h) IL-12 vede Lymfocyty k uvolnění IFN –gamma který potlačí produkci cytokinů.

-Schwablova představa akutního zánětu- obecně- V reakci akutní fáze probíhají v případě infekce nebo poranění procesy:- Makrofágy přitahují PMN chemotaktickými faktory -Makrofágy a PMN uvolňují reaktivní kyslíkové meziproducty ROI,reaktivní dusíkové meziproducty RNI a hyaluronidázu,které rozkládají matrix ECM.-fragmenty kys. hyaluronové působí jako signály poranění a indukují v Makrofázích produkci dalších chemotaktických faktorů a MMP ,které zase štěpí ECM.-TNF alfa z Makrofágů aktivuje PMN k vylučování elastázy -PMN a jejich elastázy opět štěpí ECM a aktivují MMP -MMP aktivují Makrofágy k produkci TGF beta,nejsilnějšího chemotaktický faktor.-Protein vázající TGF =TGFp je degradován elastázou .Lokálně je zánět omezen endogenní protizánětlivou dráhou tj. řadou protizánětlivých mediátorů tak,aby se zánětlivé molekuly nešířily do krev.řečiště.Jsou to: IL-10,TNF p(protein vázající TNF),TGFp (protein vázající TGF) ,hormony Adrenalin,Noradrenalin,Melanocyty alfa stimulující hormon které inhi.bují syntezu cytokinů a intracelulární signální transdukci „místní efekторы hromadí se ve tkáních :PGE 2 a Spermin (hormon teplotního šoku) inhibují aktivaci Makrofágů Pokud je některý krok této kaskády blokován,hromadí se produkty kroku předchozího..Kaskádu zastavit nelze, kontrolní mechanismy organismu ji samy neopraví a terapeutických možností je známo příliš málo aby se mohlo šetrně a cíleně zasahovat.Proto se chronickému zánětu říká chronický nevyřešený zánět.zásadní je proto prevence,podpora hojení a následná péče.Využívá se přitom ECM.))

Klíčová slova :SLPI makrofágů, elastázy a ROI, PMN, TNF alfa, TGF beta, CD 44-pozitivní Makrofágy, hyaluron, TGFp, IL-12, IFN -gamma, MMP, ECM, IL-10,TNF p(protein vázající TNF), Adrenalin,Noradrenalin,Melanocyty alfa stimulující hormon,PGE 2 a Spermin, chronický nevyřešený zánět.

2003-**P-75-B,X4,Z9-**Dánská studie s velkým množstvím vzorků (asi 1000) došla k závěru, že děti, jejichž biol rodiče podlehli předčasné smrti na infekci jsou samy 5,8krát více v ohrožení (Sorensen et al., 1988). Studie dvojčat ukazují, že hostitelské faktory hrají důležitou roli v patogenezi a průběh onemocnění parodontu (Michalowicz et al., 1991). Dále se ukázalo , že kostní resorbece zprostředkovaná cytokiny IL-1 a TNF-a zvyšuje se v reakci na invazi mikroorganismů . (Stashenko a kol., 1987; Stashenko a kol., 1991). Uvolňování těchto cytokinů je dáno interakcí Toll-like receptorů s bakteriálními ligandy, jako je LPS Gram- negativních bakterií (Barton a Medzhitov, 2003). Je otázkou ,zda na průběh a závažnost PD mají vliv známé polymorfismy Asp299Gly a Thr399Ile Toll-like receptoru 4.

2003-**P-76-Z8,7- MCP-1** a receptory CCL2,CCR3,CCR5,CXCR1,CXCR3 mohou být zodpovědní za kostní a kořenovou resorpci u chronických periapikálních zánětů (Lisignoli et al 2003,Okamatsu et al 2004,Kwak2005,Kim 2006)

2003-**P-77-Z8,7- Produkce IL- 8 / CXCL8** a MCP-1 / CCL2 pulpální tkáni a endoteliálními buňkami in vitro jsou modulovány pomocí neuropeptidů, jako například látkou P související s genem kalcitoninu. (Patel a kol., 2003; Park a kol., 2004).

2003-**P-78-B,Z8,7-**převážně anaerobní gramnegativní flóra infikovaných kořenových kanálků, tj. Porphyromonas endodontalis, P.gingivalis a P. intermedia jsou schopni vyvolat produkci IL-8 / CXCL8 pulpálními fibroblasty, osteoblasty (Yang et al.,2003), MIP-1 / CCL3 a MIP-1 / CCL4 neutrofilů (Ko a Lim,2002) a KC / CXCL1 myšími makrofágy (Murakami et al., 2001). Další pravděpodobný zdroj pro tvorbu chemokinů periapikální léze je trauma, poranění z instrumentace, nebo podráždění z chemických a endodontických materiálů, které by mohlo vyvolat reakci hostitele závislou na chemokinu (Schmalz et al.,2000; Tuncer et al., 2005)

2003-**P-79-Z 8,7-detekovatelné hladiny IL-8 / CXCL8** byly nalezeny přibližně v 95% periapikálních exsudátů shromážděných z kořenových kanálků během rutinní endodontická léčby lidských periapikálních lézí,což naznačuje klíčovou roli IL-8 / CXCL8 v migraci neutrofilů v akutních fázích apikální choroby. IL-8 / CXCL8 také má přímý účinek na nábor a aktivitu osteoklastů

(Bendre et al., 2003), což může být významné osteolýza spojená s apikálním abscesem.

2003-**P-80- E,Z8,7**,-cysty vykazují vyšší exprese RANTES / CCL5, IP-10 / CXCL10, MCP-1 / CCL2, CCR3, CCR5, CXCR1 a CXCR3 ve srovnání s granulomy. Bylo prokázáno, že RANTES / CCL5, IP-10 / CXCL10, MCP-1 / CCL2, CCR3, CCR5, CXCR1 a CXCR3 mají důležité účinky na chemotaxi a diferenciaci kostních buněk (Lisignoli et al., 2003, 2004; Okamatsu a kol., 2004; Kwak a kol., 2005; Yano a kol., 2005; Kim a kol., 2006a, b), a mohou být zodpovědné za kostní a kořenovou resorpci u chronických periapikálních lézí.

2004

2004-**P-81- X4,C,K32,25**-od r.2004,kdy se objevil poznatek o úloze TLR 4 v karcinogenezi a tím pádem šlo o zjištění

1) zánětlivé příčiny rakovinného bujení, počaly se rýsovat obrysy souvislosti, které dosud zůstávaly stranou pozornosti.

Chronický zánět je zahrnut na všech úrovních tumorigeneze. Počáteční proces zahrnuje poškození DNA reaktivními formami kyslíku, které jsou produkovány imunitními buňkami (R. Risques, Washingtonská uni. Seattle, USA) Zánětlivé prostředí je nezbytné pro všechny druhy rakoviny (Istituto Clinico Humanitas Milan) Předpokládá se, že cytokiny a chemokiny perzistentní v zánětlivém tkáni, indukují proliferaci, přežití a růst buněk a modifikují stav jejich diferenciaci, tzn. nutí je k transformaci (Kohonen a Corish, Garvan Institute of Medical research Sydney) Pro udržení procesů tumorigeneze je zásadní nízký stupeň zánětu. /4/

2) **P-82- F,Z**--léky proti zánětu způsobují pokles úmrtní na rakovinu-příklad pravidelné užívání Aspirinu (John Radcliffe Hospital Oxford GB), podobně Omeprazol a Kurkumin /Lék.fak. otce Mullera, Karnataka, Indie/

3) **P-83- Z,K**- :ALS je progresivní onemocnění CNS přes IL-1 chronického zánětu. (Lék pro blokaci IL-1 vyvinul Arturo Zychlinski, Institut Maxe Plancka pro inf.biologii Berlin)

4) Ukázalo se, že symptomy (virového) zánětu nemusí být důsledkem infekce, naopak k nim může dojít za zvýšené imunity.

5) Hledalo se správné chápání zánětu prostřednictvím chemokinů ve trojúhelníku vztahů buňka-chemokin-receptor. Přitom se ukázaly podobné chemokinové vzorce různých diagnóz a spolu s tím zjištění, že

6) chronický zánět nemusí být vyvolán infekcí, nemusí způsobovat žádné onemocnění a týká se většiny a možná že i všech chorob vůbec. Aby chr. zánět způsobil onemocnění, potřebuje další genetické a environmentální faktory (Philip Hunter)

7) **P-84- Z,K** - neočekává se sice společná definice nemoci, nicméně se daří spojit stres, zánět a riziko inf. onemocnění (a možná i kardiovask. onem., cukrovky, autoimunity a klin. deprese) prostřednictvím rezistence na glukokortikoidové receptory. Snížená citlivost na glukokortikoidové receptory vede ke zvýšeným hladinám cirkulujících neutrofilů a leukocytů, které jsou vyvolány zvýšeným uvolňováním prozánětlivých cytokinů. Stejný zánětlivý proces zvyšuje imunitu proti rhinoviru a současně způsobuje příznaky nachlazení včetně produkce hlenu v nose (Sheldon Cohen). Navíc je tu šance, že skrze klíčovou roli zánětu budou nalezeny nové generace léků.

8) **P-85- Z8,F**-V současnosti by to pak mohlo umožnit protizánětlivou léčbu prostřednictvím antagonistů mediátorů. Proto se veškerá snaha zaměřuje na pochopení zánětlivých dějů a vztahů, neboť se ukazuje, že zánět je něčím víc než jen reakce cytokinů.)))

Klíčová slova : zánět a karcinogeneze, TLR 4, IL-1, glukokortikoidové receptory, mediátory a proliferace, trojúhelník mediátorů, receptory, genetika, spojení zánět-tumorigeneze-DM-autoimunita-deprese-kardiovask. ch .

2004- **P-86-B,32**,- Vývoj různých forem parodontálních lézí označovaných souhrnně jako parodontitida vychází v zásadě ze stejného, základního vzoru. Zvláštní roli v patogenезi parodontitidy hraje schopnost mikroorganismů organizovat se v biofilmech. Biofilmy jsou definovány jako prostorově organizovaná společenství mikroorganismů spojená s povrchem a zasazená do extracelulární matrice. Tato struktura zvyšuje životaschopnost mikroorganismů (Marsh, 2004). Bakterie v biofilmech plaku se již nechovají jako jednobuněčné organismy, ale fungují víceméně jako mnohobuněčné organismy. Jsou schopny se záměrně vyhýbat imunitní obraně hostitele například inhibují chemotaxi polymorfonukleárních neutrofilních granulocytů (PMN), blokují fagocytární procesy nebo demontují imunoglobuliny namířené proti nim. Rozhodujícím faktorem je tvorba extracelulární matrice. Tento Glycocalyx má pevnou, lepkavou konzistenci a lze jej odstranit pouze mechanicky. Chrání před vysycháním, což brání pronikání antibakteriálních látek im. obrany hostitele i zevně aplikovaných chemoterapeutik. Na začátku tvorby plaku je pelikula, která se během několika minut po důkladném čištění zubů se tvoří ze slinných glykoproteinů na povrchu zubu. Tento Struktura poskytuje základ pro kolonizaci průkopnickými zárodky, zejména gram pozitivními koky, ale také Neisseria ssp. a Actinomyces ssp.. Tyto tvoří extracelulární Polysacharidy, čímž brání přilnutí jiných druhů, např. gramnegativních Capnocytophaga ssp. a Fusobacterium ssp. Výsledkem je klesající parciální tlak kyslíku zvýšení tloušťky a šíření do subgingiválních oblastí dále kolonizaci anaerobními zárodky (Veillonella ssp., spirochaetes) (Listgarten, 1976; Paster a kol., 2001). Vedle přilnavého plaku zakládá se i subgingivální tzv. plovoucí plak, který je virulentnější a agresivnější. Obsahuje vysoké množství mobilních bakterií, např. Spirochaetes a bičíkovci. Médium pro tento druh je sulkulární tekutina, jejich Průtok pozitivně koreloval se stupněm zánětu parodontu. Obsahuje množství imunokompetentních buněk jako jsou PMN a makrofágy, stejně jako faktory komplementu, Imunoglobuliny, zánětlivé mediátory a různé enzymy a produkty degradace z tkání a bakterií. Antimikrobiálně účinné látky jako kalprotektin jsou byly také detekovány a mohou být použity pro diagnostické účely (Cimasoni, 1983). https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

2004-**P-87- X4,Z9**- vliv polymorfismů TLR4 na patogenезi chronické parodontitidy. Toll-like receptor 4 je považován za primárně odpovědný za detekci bakteriálních lipopolysacharidů je (Barton a Medzhitov, 2003). Lipopolysacharidy dvou bakteriálních druhů spojených s Parodontitis a spojený u lidí s Prevotella intermedia a Actinobacillus aktinomycetemcomitans, byly identifikovány jako ligandy TLR4 (Hashimoto et al., 2003; Suzuki a kol., 2004). LPS druhu Porphyromonas gingivalis, jehož parodont je také rozpoznána patogenita (Socransky et al., 1998), byl použit jako ligand toll-like receptor 2 (Bainbridge a Darveau, 2001). Chemická struktura PG-LPS se výrazně liší od typického LPS Escherichia coli (Hirschfeld a kol., 2001). Nicméně, v dalším vyšetřování s vysoce čištěným Lipid A z Porphyromonas gingivalis, jehož jediná interakce s TLR4 byla určena což vyvolalo otázku, zda předchozí pozorování byla způsobena kontaminací s lipoproteiny (TLR2 ligandy) mohly být způsobeny (Ogawa et al., 2002). Nedávná publikace podporuje názor, že PG-LPS je spojen jak s TLR2, tak s interakuje s TLR4 (Darveau et al., 2004), proto hypotéza, že aktivace TLR4 parodontálními zárodky hrají roli ve vývoji parodontitidy mohl. [https://refubium.fu-](https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1)

berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

2004-**P-88-E**- I když periapikální granulomy nevykazují typickou morfologickou organizaci klasických imunogenních tuberkuloidních granulomů, jejich mechanismus formace je docela podobný. V této souvislosti byla chemokiny považovány za klíčové prvky hostitele které se podílí se na tvorbě granulomů (Segovia-Juarez et al., 2004).

2004-**P-89-Z-C,8,7-X3**- složky dentinu stimulují uvolňování chemotaktických faktorů působením osteoblastů in vitro (Silva et al., 2004a), /u par.apicalis/. Specifické dentinové proteiny jsou schopné stimulovat migraci neutrofilů indukcí KC / CXCL1 a MIP- 2 / CXCL2 (Silva et al., 2004b).

2004-**P-90-Z-C,8,7**-původně byla představa o biologii chemokinů omezena na nábor subpopulací leukocytů, ale postupně bylo stále jasnější, že účinky cytokinů jsou pleiotropní a působí při zprostředkování opravy a angiogeneze. Například výraz MIP-3 / CCL19, MIP-3 / CCL20, nebo TECK / CCL25 a CCR5 u gingiválních ran myši (McGrory et al., 2004).

2005

2005-**P-91-B,ZC** –parodontální fibroblasty,epiteliální a endoteliální buňky jsou schopné produkovat chemokiny v reakci na produkty bakterií nebo zánětlivé molekuly (Berglundh a Donati 2005),ale PoGi a AgA jsou svými faktory virulence schopny do toho procesu zasahovat(Madianos et al 1997,Ohguchi 2003)

2005- **P-92-Z9**- Důkaz pro roli genetických faktorů v patogenezi PD.Bylo zjištěno,že u některých onemocnění (obecně,tedy ne PD)existují rozdíly v citlivosti v závislosti na genotypu . Nejlepším příkladem je ochranný účinek proti malárii heterozygotního stavu pro Hemoglobin S, zatímco u homozygotních nosičů se rozvine srpkovitá anémie. Výška Frekvence genotypu srpkovitých buněk byla dosažena přirozeným výběrem (Allison, 1954). Za důvod jsou považovány podobné, ale dosud téměř neznámé ochranné účinky ,relativně častý výskyt nebo téměř úplná absence některých polymorfismů uvnitř určitých populací (Schroder a Schumann, 2005).

2005- **P-93-Z9,X4**--Pokud gingivální epiteliální buňky nosičů varianty Asp299Gly/Thr399Ile uvolňují méně cytokinů po stimulaci s P. gingivalis ve srovnání s kontrolami (Kinane et al., 2006),pak by nositel polymorfismu Asp299Gly/Thr399Ile aktivoval epiteliální buňky příliš pozdě nebo příliš slabě proti invadujícím mikroorganismům. Tato hypotéza je podpořena experimenty s deficitem TLR nebo MyD88 myši, které u určitých modelů infekce mají zpožděnou, odpověď ve srovnání s odpovídajícími kontrolami divokého typu (Naiki et al.,2005; Stenzel a kol., 2008).https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

2005-**P-94-Z,7,X**-zvýšené hladiny CCR1, CCR2,CCR3, CCR5, CXCR1 a CXCR3 v cystách a granulomech (Silva et al., 2005) a vyšší výraz chemokinů a receptorů - zejména RANTES / CCL5 a MCP-1 / CCL2 a CCR3, CCR5 a CXCR1 - v cystách ve srovnání s granulomy (Silva et al., 2005)

Vztah mezi 1) RANTES / CCL5 a nábojem CD4 + a buněk CD68 +,

2) MIP-1 / CCL4, MIP-1- / CCL3 a IP-10 / CXCL10 byly spojeny s populací CD8 +.

3)exprese MIP-1 / CCL4 a MIP-1- / CCL3 spojená s infiltrací buněk CD45RO +.

4) v cystách bylo zjištěno, že populace CD4 + a CD8 + souvisejí s CCR2

(Silva et al., 2005). Jde o redundantní cesty k zajištění vhodné migrace lymfocytů do periapikálních míst

2006

2006-**P-95-Z8,X4-IL-1** a TLR 4-V klinicky zdravém parodontu je normální zánětlivá odpověď základní složkou obranného systému hostitele s produkcí IL-1.Předpokládá se,že IL-1 hraje roli v patogenezi periodontálního onemocnění prostřednictvím aktivace myélního receptoru 4=TLR4. (Bartold a Naryanan2006,Jain a Derveau 2010)

Klíčová slova: IL-1 a TLR 4

2006- **P-96-Z,9,X4**,- Asp299Gly/Thr399Ile je spojen se sníženou citlivostí (hyporeaktivita) na inhalační LPS (Arbour et al., 2000), to souvisí se zvýšenou závažností astmatu a souvisí s alergií (Yang et al., 2004), gramnegativní infekcí bakterií (Agnese et al., 2002), stejně jako při septickém šoku (Lorenz et al., 2002) a Onemocnění virem RS (Tal et al., 2004). V dalším vyšetřování byla nalezena pozitivní Asociace mezi TLR4 SNP Asp299Gly a rizikem infekcí z Gram-negativních bakterií a dokumentované pro hematogenní osteomyelitidu. Homozygotní nositelé polymorfismu Asp299Gly byli významně častější mezi 80 pacientů s osteomyelitidou než ve srovnávací skupině se 155 zdravými subjekty . https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;

2006- **P-97-ZC 8,9**-Polymorfismus a indukce cytokinů po stimulaci LPS naznačují, že výsledkem SNP je hyporesponzivní fenotyp. To lze potvrdit aplikací epiteliální buňky od heterozygotních dárců, kteří také měli snížené hladiny IL-1 .(Arbour et al., 2000). Významně méně

bílých krvinek bylo napočítáno u nosičů SNP Asp299Gly nebo Thr399Ile, a byly naměřeny nižší hladiny C-reaktivního proteinu a LBP. Byly naměřeny významně nižší hladiny protizánětlivého cytokinu IL-10 (z Aulock et al., 2003). Mezi nimi jsou například značné rozdíly v expresi TLR 4 receptoru mezi Fibroblasty a epitelálními buňkami stejného jedince. V gingivální epitelální buňce heterozygotních TLR4-SNP nosičů reagovaly slaběji na PG-LPS. Byly tam také měřeny snížené hladiny IL-6 a IL-8 (Kinane et al., 2006). https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

2007

2007/8 –**P-98- ZC-** Serhan popsal řešení zánětu jako aktivní proces [Serhan et al., 2007, 2008]. Tento objev soustředil pozornost na mediátory zánětu, především na Eicosanoidy, což jsou produkty enzymů Cyclooxygenazy a Lipoxygenazy, které také produkují Leukotrieny a Prostaglandiny.

F)Paradigma : chronický zánět, jako je parodontitida, může být způsoben selháním zánětu a ne přílišnou pokračující zánětlivou stimulací .

Klíčová slova : Eicosanoidy, Cyclooxygenaza, Lipoxygenaza, Leukotrieny, Prostaglandiny.

2007/12-**P-99- B,ZC8,7-** zmožení periopatogenů a jejich virulenních faktorů (tedy ne druh bakterií, ale jejich množství) vede ke zvýšené sekreci (vylučují je ging.epit.b.GEC, fibroblasty HGF, DC a PMN) zánětlivých mediátorů-Chemokinů CC a CXCL=CC chemokinový ligand 20=CCL-20, Interleukin 8 =IL-8, CXCL-8 (Domisch et al 2007, 2010, 2012)

Klíčová slova : Kvantita patogenů, CCL-20, IL-8/CXCL-8

2007- **P-100 ZC-**odr. 2007 se považují buňky : PMN, dendritické DC, natural killer T-Ly NK, makrofágy a podмноžiny lymfocytů v gingiválních tkáních za účastné na zánětlivé a imunitní reakci periodont. onemocnění.

Periodontální onemocnění jsou chronická zánětlivá onemocnění podpůrných tkání (nosiče struktury) zubů. Jsou vyvolané periodontopatogeny a klinický výsledek je vysoce ovlivněn imunitní odpovědí hostitele. Studie naznačují, že polarizací lokální imunitní reakce, v zásadě určují T pomocné buňky stabilitu nebo vývoj léze (2, 3). Polarizovaná imunitní odpověď může vykazovat vzorec Th1 sestávající z převážně prozánětlivých látek a buněčnou odpověď nebo vzorec Th2, s protizánětlivým účinkem a převážně humorální imunitní odpověď. /Chemokines in Oral Inflammatory Diseases: Apical Periodontitis and Periodontal Disease T.A. Silva, G.P. Garlet, S.Y. Fukada, J.S. Silva and F.Q. Cunha, Journal of Dental Research/

2008

2008-**P-101- B,ZC-**na konsensuální konferenci Americké akademie parodontologie AAP je Parodontitis oficiálně prohlášena nikoli za infekční, nýbrž za zánětlivé onemocnění

2008-**P-102- C,M-**zvýšení CRP je markantem chron.parodontitis (Paraskevaset al 2008 a Teeuw 2014)

G)Paradigma: PD není infekční onemocnění ani není způsobena zánětlivou stimulací imunitních buněk, nýbrž nesprávnou produkcí mediátorů v průběhu zánětu

Klíčová slova : zánětlivá stimulace , vadná produkce mediátorů

2008- **P-103-K 22-** Konopí poškozuje dásně –uživatelé více trpí ztrátou attachmentu a nezávisle na užívání tabáku se zdá, že kouření konopí je rizikovým faktorem pro onemocnění parodontu „Ztráta attachmentu mezi 26. a 32. rokem se znovu objevila ve skupinách, které nebyly vystaveny konopí, lehkému a těžkému konopí v míře 6,5 procenta, 11,2 procenta a 23,6 procenta, v tomto pořadí,“ Zdroj: JAMA 2008; 299(5):525-31

2008- **P-104- D-** Dokumentace BOP a hloubky sondování dávají skóre periodontální zánětlivé plochy PISA , které udává celkovou plochu zánětu (Nesse et al 2008). / PISA jak uvádí Jepsen a Domisch činí 1157 mm² a léčba je schopna ho snížit o 90% na 108mm². /

2008-**P-105-CZ-**Lipoxiny a Resolvin-Periodontol. 2008 Aug; 79(8 Suppl): 1601–1608. The Management of Inflammation in Periodontal Disease Thomas E. Van Dyke*

V posledních letech se ukázalo, že parodontitida je zánětlivé onemocnění iniciované orálním mikrobiálním biofilmem. Toto rozlišení znamená, že je to reakce hostitele na biofilm, která ničí parodont v patogenезi onemocnění. Jak naše chápání cest zánětu doopravdy, objevilo se lepší pochopení molekulárního základu řešení zánětu. Řešení zánětu je aktivní, agonistou zprostředkovaný, dobře organizovaný návrat tkáňové homeostázy. Existuje důležitý rozdíl mezi protizánětlivým a rozlišovacím prostředkem; protizánětlivý je farmakologický zásah do zánětlivých drah, zatímco řešení je biologickými cestami obnovujícími homeostázu. Rostoucí množství výzkumů naznačuje, že chronické zánětlivé periodontální onemocnění zahrnuje selhání cest řešení k obnově homeostázy. Tento článek shrnuje řešení zánětu v kontextu onemocnění parodontu a potenciál pro modifikaci cest řešení pro prevenci a léčbu onemocnění parodontu. Studie prokázané koncepce v 80. letech minulého století prokázaly, že farmakologické protizánětlivé látky zabraňují a zpomalují progresi onemocnění parodontu u zvířat a lidí. Profil vedlejších účinků takových terapií však vylučoval použití nesteroidních protizánětlivých léčiv nebo jiných enzymových inhibitorů

nebo antagonistů receptorů v periodontální terapii. Izolace a charakterizace štěpících agonistických molekul otevřela novou oblast výzkumu pomocí endogenních lipidových mediátorů štěpení jako potenciálních terapeutických činidel pro léčbu zánětlivé parodontitidy. Práce na zvířecích modelech parodontitidy odhalila potenciál tohoto terapeutického přístupu pro její prevenci a léčbu a vynutila si přehodnocení našeho chápání patogenese onemocnění parodontu u lidí.

Infekce gramnegativními mikroorganismy je nyní dobře známá jako primární etiologický determinant periodontálního onemocnění.¹ Přesné spektrum mikrobiální flóry v biofilmu, která je přímo zodpovědná za vyvolání parodontitidy, však nebylo stanoveno.² Ačkoli průřezové studie² související s určitými patogeny, jako je *Porphyromonas gingivalis*, s periodontitidou, vztah příčiny a účinku specifických mikrobů zbývá určit v longitudinálních studiích. Je však stále jasnější, že když hostitelem zprostředkovaná odpověď na biofilm zůstane nekontrolována, tkáň a kost parodontu jsou v patogenезi onemocnění zničeny.^{1,3} Ačkoli akutní zánětlivá reakce, která je včas vyřešena zabraňuje poškození tkáně, nedostatečné rozlišení a selhání návratu tkáně do homeostázy vede k destrukci zprostředkované neutrofily a chronickému zánětu.¹

Pokusy zasáhnout a inhibovat bujnou zánětlivou odezvu ve tkáních tradičně zahrnovaly použití farmakologických látek, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), které antagonizují prozánětlivé dráhy a/nebo signalizaci.⁴ Nicméně lepší pochopení cesty a procesy, které jsou základem řešení zánětu, vedly ke zvýšenému zájmu o proresolving lipidových mediátorů, které přispívají k obnově tkáňové homeostázy. Nyní je jasné, že vyřešení zánětu je spíše aktivní proces než pasivní rozpad prozánětlivých signálů.^{2,3} Vyžadující aktivaci proresolving molekul k neutralizaci a odstranění zánětlivých leukocytů, a tím k prevenci patologie.^{1,3,4} Mezi proresolving molekul patří **lipoxiny**, které jsou endogenně produkovány metabolismem kyseliny arachidonové (AA) a jsou zodpovědné, alespoň částečně, za obnovení homeostázy.² V souladu s tím tyto lipoxiny nebo jejich **stabilnější aspirinem spouštěná forma (ATL)**, působí jako agonisté, kteří řídí fázi řešení akutního zánětu a podporují hojení léze.^{2,5,6} Byla objasněna řada dalších proresolving molekul, které pocházejí spíše z omega-3 polynenasycených mastných kyselin (PUFA) než z AA. Mezi takové molekuly patří **resolvin a protektiny**, které sdílejí podobné prorozpouštěcí vlastnosti jako lipoxiny a působí jako agonisté stimulující vyřešení zánětu.⁵ Tyto nově identifikované lipidové mediátory představují potenciálně silný zásah, který stimuluje cesty rozlišení vedoucí k obnovení homeostázy, možná bez mnohočetných vedlejších účinků připisované tradiční léčbě na bázi protizánětlivých antagonistů.⁷

Klíčová slova : NSAID: ruší signalizaci a zánětlivé dráhy

Lipoxiny: deriváty arach.kys.obnovují homeostazu

ATL : druh lipoxinu coby derivát arach .kys. a acetsalic.kys./aspirinu/

Resolvin a Protektiny : deriváty omega-3 (PUFA)mast.kyselin obnovují homeostazu

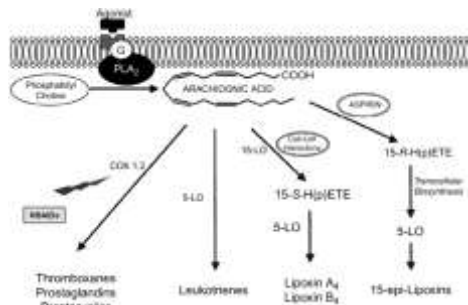
FYZIOLOGICKÉ PROCESY ZAPOJENÉ DO OBNOVY HOMEOSTÁZY TKÁNĚ

Je stále více zřejmé, že základním cílem intervence u zánětlivých onemocnění je návrat tkáně do homeostázy. Rychlá a úplná eliminace napadajících leukocytů z léze je jako taková ideálním výsledkem po zánětlivé příhodě.² Takový úkol se stává skličujícím, když akutní zánětlivá reakce progreduje do chronického zánětu s přidruženou destrukcí buněčné matrix, zjizvením, fibróza a rysy charakteristické pro neúplné hojení. Jako taková je nezbytná včasná a vhodná reakce hostitele, aby se zabránilo progresi akutní zánětlivé reakce na chronické onemocnění a případně se zvýšila pravděpodobnost obnovení homeostázy. U onemocnění parodontu se typické intervenční postupy, jako je kyretáž kořenů, mohou pochlubit jistým úspěchem při odstraňování etiologických agens spojených se zánětem, čímž pomáhají zastavit periodontální onemocnění. Takové postupy však nenabízejí potřebné řešení zánětu pro obnovení tkáňové homeostázy.

Klíčová slova : Chir.intervence jako kyretáž odstraňují etiol.agens ,ale neobnovují homeostazu.K obnovení homeostazy je třeba odstranit leukocyty z léze.

Možná kontraintuitivně je obnova tkáňové homeostázy prostřednictvím rozlišovacích drah zahájena po akutní zánětlivé reakci, která generuje lipidové mediátory zánětu, včetně klasických eikosanoidů, prostanoidů (např. prostaglandiny a tromboxany) a prostacyklinů, stejně jako leukotrienů (LT). Takové lipidové mediátory jsou produkovány po stimulaci G-proteinových receptorů v buněčné membráně agonistou, což spouští přeměnu fosfatidylcholinu na AA enzymem fosfolipázou A2.⁸ Uvolněný AA je metabolizován jednou ze dvou cest: cyklooxygenázou (COX)-1 a -2 závislá dráha, která vede k tvorbě prostanoidů nebo dráha závislá na 5-lipoxygenáze (5-LO), která vede k syntéze LT (obr. 1).⁸ Prozánětlivé působení prostanoidů a LT se podílí na širokém řada patofyziologických procesů spojených s periodontálním onemocněním, včetně hromadění zánětlivých buněk, edému, bolesti, destrukce kolagenu a kostní

Klíčová slova : při akutním zánětu se v menbráně stimulují G-proteinové receptory,tím se uvolní fosfolipáza A2, která přemění fosfatidylcholin na Arachidonovou kys.Ta má dvě možnosti-buď pod vlivem cyklooxygenázy COX směřuje k Prostanoidům(Prostaglandiny a Tromboxany),nebo pod vlivem 5-Lipoxygenázy směřuje k Leukotrienům. Leukotrieny i Prostanoidy se projeví Celsoými znaky zánětu.



Fosfolipáza A2 (PLA2) katalyzuje fosfatidylcholin na AA jako odpověď na stimulaci receptoru buněčného povrchu spojeného s G-proteinem agonistou. AA působí jako substrát pro aktivitu COX pro produkci prostanoidů (např. prostaglandinů a tromboxanů) a prostacyklinu, zatímco leukotrieny jsou generovány 5-LO. Dráha LO-LO produkuje lipoxiny, zatímco aspirin spouští produkci 15-epi-lipoxinů z AA prostřednictvím acetylce COX-2. Touto cestou jsou produkovány 15-epi-H(p)ETE, které jsou následně převedeny na lipoxiny transcelulární

biosyntézou pomocí 5-LO z neutrofilů. Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) působí prostřednictvím antagonismu enzymů COX-1 a -2. Přetištěno se svolením Mezinárodní a americké asociace pro dentální výzkum.⁸

V pozdní fázi zánětlivého procesu, kdy je vysoká koncentrace buněk obsahujících lipoxygenázy a odpovídající prozánětlivé produkty, jako je prostaglandin E₂ (PGE₂), může v rámci neutrofilů dojít k „přepnutí třídy“.^{2,10} Tato změna třídy vede k syntéze proresolving molekul prostřednictvím drah, které jsou prostorově a časově odlišné od těch, které se podílejí na tvorbě prozánětlivých lipidových mediátorů.^{2,10} K aktivaci těchto drah, které podporují rozlišení, dochází prostřednictvím interakcí buňka-buňka, ve kterých 15-S-hydroxy-(p)-eikosatetraenová kyselina (15-S-H(p)ETE) se vyrábí oxidací AA pomocí 15-LO prostřednictvím procesu transcelulární biosyntézy. V souladu s tím je 15-S-H(p)ETE dále ovlivněn 5-LO k indukci syntézy lipoxinů, jako jsou lipoxiny A₄ (LXA₄) a B₄ (LXB₄).^{1,8} Produkované lipoxiny působí jako agonisté stimulující rozlišení zánětu a podporují obnovu tkáňové homeostázy prostřednictvím řady mechanismů zahrnujících regulaci funkce leukocytů. Patří mezi ně omezení migrace polymorfonukleárních neutrofilů (PMN) do míst zánětu, aktivace monocytů s neflogistickým fenotypem (např. bez tvorby superoxidového aniontu) a stimulace vychytávání apoptotických PMN makrofágy.¹¹⁻¹³

Klíčová slova : v pozdní fázi zánětu se v procesu transcelulární biosyntézy v rámci interakcí buněk mezi sebou pomocí 15-Lipoxygenázy z Arach.kys. vytvoří 15-S-hydroxytetraenová kys., která pod vlivem 5-Lipoxygenázy vytvoří Lipoxiny. Lipoxiny omezí migraci PMN, aktivují monocyty a makrofágy k vychytání apoptotických PMN.

Aspirin (ASA) je jedinečný od ostatních NSAID: když je lipoxinová dráha aktivována v přítomnosti ASA, dochází k acylaci enzymu COX-2, která inhibuje další produkci prostanoidů z metabolismu AA a zároveň indukuje syntézu 15-R-H(p) ETE.¹ S uvolněním tohoto 15-R-H(p)ETE dochází k transformaci na 5(6)-epoxytetraen prostřednictvím transcelulární biosyntézy ve spojení s aktivitou 5-LO. 5(6)-epoxytetraenový meziprodukt je pak transformován na 15-epi-LX nebo ATL,¹ které jsou bioaktivnější formou nativního lipoxinu a mají silnější prorozpouštěcí vlastnosti.^{1,14,15}

Klíčová slova: pod vlivem Acetsal.kys.(Aspirinu) se acetyluje cyklooxygenáza COX-2. Tím se místo Prostanoidů začne z Arach.kys. tvořit 15-R-hydroxytetraenová kys., která pod vlivem 5-Lipoxygenázy vytvoří stabilnější derivát Lipoxinu.

Generování lipoxinů nebo ATL spouštěných prozánětlivými lipidovými mediátory „první fáze“ může vysvětlit potenciálně závažné kardiovaskulární důsledky chronického užívání selektivních antagonistů COX-2. Zánět je multifaktoriální proces a neexistuje jediné „pan-inflamatorní“⁴ činidlo, které by antagonizovalo všechny zúčastněné škodlivé dráhy a přitom zachovalo dráhy řešení.³ Jako takový je jedním z neblahých důsledků antagonismu jediné enzymatické dráhy, jako je např. prostřednictvím NSAID specificky inhibujících funkci COX-2 (např. rofekoxib, valdekokib a celekoxib) je prodloužením vymizení zánětu. Ačkoli inhibice dráhy COX-2 prostřednictvím použití těchto NSAID může zmírnit akutní zánětlivé účinky, odpovídající snížení lipidových mediátorů, jako je PGE₂, by nedokázalo generovat lipoxiny pro rozklad, které jsou nutné pro obnovení homeostázy ve tkáních. -zánět stupně může vysvětlit nálezy zvýšeného rizika pro myokard u jedinců dlouhodobě léčených selektivními inhibitory COX-2.¹⁶

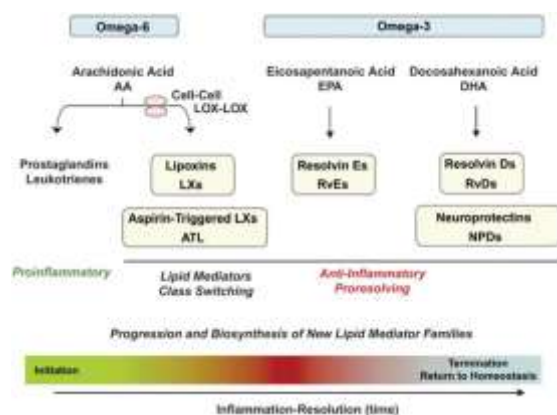
Klíčová slova: Lipoxiny jsou spouštěny prozánětlivými lipid. mediátory (jako je PGE₂) ,takže antagonizace prozán.lip. mediátorů NSAID sice ztlumí akutní zánět, ale zabrání i návratu do homeostázy. U COX-2 inhibitorů (koxibů) pak taky představuje riziko pro myokard.

ANALOGY LIPOXINU PŘEDCHÁZÍJÍ POLYMORFONUKLEÁRNÍM NEUTROFILY INDUKOVANÝM ZMĚNÁM ZÁNĚTU V MÝŠÍM MODELU AKUTNÍHO ZÁNĚTU

S generováním lipoxinů navržených ke stimulaci řešení zánětu ve tkáních a možnému obnovení homeostázy vyvstává otázka, zda „zpětné přidání“ analogů těchto molekul může nabídnout nějakou terapeutickou výhodu. Stabilní analogy lipoxinů připravené totální organickou syntézou selektivně interagovaly s lipoxinovými receptory v neutrofilech in vitro a potenciál těchto analogů jako proresolvajících sloučenin byl následně zkoumán na zvířecím modelu poškození tkáně zprostředkovaného PMN.^{17,18} Analogy lipoxinu (např. LXA4, LXB4 a ATL) nebo kontrolní vehikulum (aceton) byly aplikovány topicky na kůži ucha u myši, poté následovala aplikace prozánětlivého mediátoru leukotrienu B4 (LTB4) na stejné místo pro stanovení účinků na indukcii zánětlivé reakce. Ačkoli se v místě po aplikaci kontroly vehikula objevily významné změny v PMN indukované vaskulární permeabilitě, stejně jako infiltrace PMN, nebyly takové zánětlivé změny patrné při léčbě analogem lipoxinu.¹⁷ Jako taková byla lokální aplikace LXA4, LXB4 a ATL na kůži ucha hluboce inhibovaly infiltraci PMN, stejně jako změny vaskulární permeability spojené s aplikací LTB4.

ŘEŠÍ A OCHRANUJÍ JAKO NOVÉ MEDIÁTORY LIPIDNÍ PROŘEŠENÍ

Kromě endogenně odvozených lipoxinů a ATL byly identifikovány nové třídy proresolvajících lipidových mediátorů.^{2,5} Mezi takové nové lipidové molekuly patří **resolvin** a **protektin** a jsou odvozeny z omega-3 PUFA, kyseliny eikosapentanové (EPA) a kyseliny dokosahehexanové (DHA), spíše než AA.² Ačkoli je EPA metabolizována na resolvinovou řadu E (RvEs), DHA tvoří dokosatrieny (také známé jako resolvinová řada D [RvDs]) a také protektiny (nebo neuroprotektiny v nervových tkáních) (obr. 2).^{2,5} Ačkoli resolvin a protektiny stimulují protizánětlivé a proresolvinové dráhy podobně jako lipoxiny, jejich mechanismy účinku se liší, s vazbou na různá místa na zánětlivých buňkách.^{2,5,19} Stejně jako u lipoxinové generace ATL, společné podávání aspirinu zvýšilo stabilitu a trvání účinku resolvinů a protektinů.^{2,20}



Chemické mediátory podílející se na iniciaci akutního zánětu, jako jsou prostaglandiny (PG) a LT, vyvolávají „přepínání tříd“ směrem k prorožlujícím lipidovým mediátorům. Prorožlující mediátory zahrnují co-6 PUFA, AA odvozené LX, ATL, co-3 PUFA odvozené od EPA RvE, RvD odvozené od kyseliny dokosahehexanové (DHA) a protektiny (PD) (nebo neuroprotektiny v nervových tkáních). Přetištěno se svolením vydavatelství Macmillan, copyright 2008.⁵

Resolvin stimuluje vyřešení zánětu prostřednictvím mnoha mechanismů, včetně zabránění pronikání neutrofilů, fagocytózy apoptotických neutrofilů za účelem odstranění léze a zvýšení clearance zánětu v lézi, aby se podpořila regenerace tkáně. reakce na kratší interval rozlišení, což může pomoci zabránit progresi akutní zánětlivé reakce na chronický zánět.⁷ Rychlejší vymizení akutního zánětu spojeného s funkcí resolvinu a protektinu může být základem prospěšných účinků dietní konzumace omega-3 PUFA, EPA a DHA, u některých zánětlivých lidských onemocnění.^{24,25}

P. GINGIVALIS – INDUKOVANÝ EXPERIMENTÁLNÍ MODEL PARODONTITIDY

S resolvinu a protektinu spojenými s proresolujícími vlastnostmi, které mohou sloužit ke stimulaci obnovy tkáňové homeostázy, byla dále zkoumána možnost, že syntetické analogy těchto molekul představují účinný zásah.^{2,7,26} Jako takový byl vytvořen experimentální model parodontitidy, ve kterém ligatury byly umístěny bilaterálně k druhým premolárům obou mandibulárních kvadrantů.²⁶ K vyvolání zánětlivé reakce byla následně aplikována P. gingivalis na ligaturovaná místa třikrát týdně (střídavě dny) po dobu 6 týdnů. Počáteční charakterizace králičího modelu zahrnovala intramuskulární podávání antiinfekčního činidla systémového metronidazolu (MTZ; 50 mg, každý druhý den) ke stanovení infekčních vlastností léze.

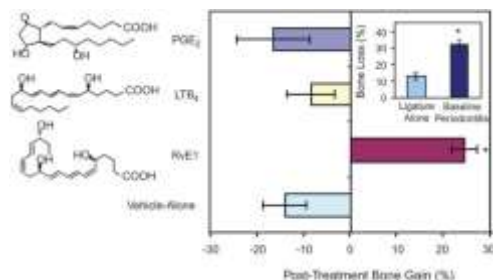
Při aplikaci P. gingivalis na ligatury po dobu 6 týdnů byla zřejmá zánětlivá reakce, která vedla k hlubokému zánětu a značné destrukci tkáně.²⁶ Histologické a radiologické nálezy podporovaly otevřený zánět a hlubokou ztrátu kolagenu a kosti na infikovaných ligaturách. zuby, stejně jako infrabony (vertikální úbytek kostní hmoty) defekty. U kontrolních zvířat nebylo samotné umístění ligatury dostatečné k vyvolání onemocnění, přičemž kost a síť supracrestálních vláken byly z velké části intaktní a pouze mírný zánětlivý infiltrát během 6týdenního období. Systémový MTZ podávaný v době umístění ligatury spolu s P. gingivalis vyvolal ztrátu kostní hmoty v podobném rozsahu jako samotná ligatura (16,0 % ± 2,2 % a 10,0 % ± 1,5 % pro MTZ a kontrolní skupiny, v tomto pořadí), zatímco významně větší ztrátu kostní hmoty byl pozorován ve skupině, která dostávala P. gingivalis aplikovanou na ligaturu (43,0 % ± 4,6 %; P < 0,05) po dobu 6 týdnů.

RESOLVIN E1 (RvE1) PŘEDCHÁZÍ ZÁNĚTU A ZTRÁTĚ KOSTÍ PŘI EXPERIMENTÁLNÍ PARODONTITIDĚ

Po charakterizaci králičího modelu parodontálního onemocnění vyvolaného P. gingivalis byla zkoumána možnost, že lokální léčba RvE1 zabraňuje zánětem indukované tkáňové a kostní ztrátě.^{2,26} RvE1, připravený totální organickou syntézou,^{27,28} byl topicky aplikován na P. gingivalis – ligaturované zuby (4 µg/zub) třikrát týdně na králičím modelu po dobu 6 týdnů studie. Kontrolní skupiny dostávaly stejnou frekvenci topickou aplikací vehikula (etanolu) spolu s aplikací P. gingivalis na podvázané zuby nebo umístěním samotné ligatury.²⁶

Makroskopické hodnocení na konci 6týdenního období prokázalo otevřený zánět, stejně jako tkáň a úbytek kostní hmoty v buklální a lingvální mandibulární oblasti králíků dostávajících kontrolní vehikulum bez RvE1, což naznačuje významnou progresi periodontálního onemocnění. Kromě toho bylo histologicky pozorováno hluboké zvýšení kostní resorpce osteoklastů, přičemž proliferace osteoklastů se zvyšovala s blížící se ligaturou, stejně jako prominentní leukocytární infiltráty a ztráta kolagenu. To bylo v rozporu s nálezy při aplikaci RvE1, u kterých se zdálo, že rozvoji a progresi periodontálního onemocnění bylo zabráněno, v podstatě nebyly pozorovány žádné neutrofile nebo poškození tkáně. Byla zde pozoruhodná absence zánětlivých změn a proliferace osteoklastů a kost zůstala z velké části intaktní. Odpovídajícím způsobem byl průměrný alveolární úbytek kostní hmoty významně snížen při léčbě RvE1 nebo samotné ligatury ve srovnání s kontrolou s vehikulem.2 Radiografický důkaz také prokázal významně snížené procento úbytku kostní hmoty spojené s léčbou RvE1 (<5 %) během 6týdenního období ve srovnání s vehikulem kontroly (~35 %) nebo samotná ligatura (~12 %) (P <0,05).26

LÉČBA S RvE1 KONTROLUJE ZÁNĚT A OBNOVUJE ZTRÁTU KOSTÍ PŘI EXPERIMENTÁLNÍ PARODONTITIDĚ



Ačkoli výchozí periodontální onemocnění po 6 týdnech vedlo ke ztrátě kostní hmoty ~30 %, léčba RvE1 během následujících 6 týdnů obnovila ~95 % ztracené kosti. Skupiny léčené samotným vehikulem, LTb₄ a PGE₂ vykázaly další -13 %, 9 % a 18 % ztrátu kostní hmoty, v daném pořadí. *P <0,05. Copyright 2007 The American Association of Immunologists.7

Po zjištění, že RvE1 má potenciál zabránit vzniku a progresi parodontitidy, byla řešena otázka, zda má RvE1 pozitivní účinky při léčbě prokázané parodontitidy.2,7 Stejně jako dříve byla experimentální parodontitida indukována po dobu 6 týdnů umístěním ligatur vázané bilaterálně na mandibulární kvadranty, s topickou aplikací *P. gingivalis* každý druhý den, třikrát týdně.7 První skupina zvířat byla poté usmrcena, představující neléčenou skupinu s periodontálním onemocněním (základní onemocnění). Zbývající skupiny dostávaly léčbu RvE1 nebo kontrolu vehikulem třikrát týdně po dobu dalších 6 týdnů, bez další aplikace *P. gingivalis*, před usmrcením v týdnu 12.

Králíci usmrcení po prvních 6 týdnech aplikace *P. gingivalis* do ligatury prokázali významný zánět parodontu, ztrátu měkkých tkání a kostí a vniknutí do kosti.7 Další progresi periodontálního onemocnění byla pozorována s kontrolou vehikula během následujících 6 týdnů zánět a úbytek kostní hmoty srovnatelný se základním onemocněním, ale se závažnějším nitrokostním kapsem, jakož i fibrózou a ztrátou tkáně v blízkosti ligatur. Hluboké barvení osteoklastů a buněk podobných osteoklastům bylo také detekováno v periodontálních tkáních základního onemocnění a kontrolních skupin s vehikulem. Naproti tomu léčba RvE1 byla spojena s v podstatě úplným vyřešením zánětu, což vedlo k obnově měkkých a tvrdých tkání. Jako takové došlo k pozoruhodné absenci zánětu, stejně jako k obnově všech interproximálních tkání a kostí při léčbě RvE1 a absenci osteoklastů spojených s kostí. Tyto nálezy se promítly do významného snížení hloubky sondování měkkých tkání (vzdálenost mezi hřebenem gingivy a úponem měkkých tkání na povrchu zubu), měřením vzdálenosti hřebenu tvrdé tkáně a hloubkou defektu infrabony ve srovnání s výchozím onemocněním a kontrolními skupinami s vehikulem. (P <0,01). Kromě toho léčba RvE1 téměř úplně obnovila ~30% ztrátu kostní hmoty detekovanou u základního onemocnění parodontu (obr. 3), zatímco další 13% ztráta kostní hmoty byla způsobena aplikací kontroly vehikula během následujících 6 týdnů. Takový úbytek kostní hmoty s kontrolou vehikulem byl srovnatelný s úbytkem indukovaným lipidovými mediátory podobné struktury jako RvE1 lokálně aplikovanými po indukci základního onemocnění po 6 týdnech (tj. dalších ~18% a ~9% úbytku kostní hmoty s PGE₂ a LTb₄, v tomto pořadí). Růst kostí při léčbě RvE1 doprovázel vznik nového parodontálního vaziva, pojivové tkáně a cementu, což naznačovalo regeneraci přirozené architektury parodontálního orgánu.

ÚČINKY RvE1 NA SLOŽENÍ BIOFILMU U KRÁLÍKOVÉHO MODELU EXPERIMENTÁLNÍ PARODONTITIDY

Vzhledem k tomu, že léčba RvE1 zřejmě stimuluje vyřešení zánětu a obnovu úbytku kostní hmoty na králíčím modelu experimentální parodontitidy, byla zkoumána možnost, že dojde k posunu v rovnováze mikroflóry v biofilmu.7 Existuje precedens pro vysokou dynamickou povahu složení biofilmu s faktory, jako jsou ty, které upravují pH, prokazatelně vyvolávají významné změny v rovnováze přítomných mikrobiálních druhů. se nepředpokládalo na základě předchozích studií9, které neprokázaly významný antibakteriální účinek ve srovnání se samotným vehikulem (etanolem).

Experimenty byly prováděny pomocí hybridizační analýzy DNA-DNA s použitím sond na organismy izolované z lidského parodontu; pozitivní signály tedy představují stejný nebo podobný druh, který kolonizuje králíka. Výsledky ukázaly, že mikrobiální druhy přítomné v králíčím parodontu před umístěním ligatury zahrnovaly anaerobní a aerobní bakterie a z velké části se skládaly z organismů podobných *Actinomyces viscosus* – a *Parvimonas micra* (dříve *Peptostreptococcus micros* nebo *Micromonas micros*).7 Zavedení *P. gingivalis* do ligatury přes 6týdenní období, po kterém následovala aplikace kontrolního vehikula po dobu dalších 6 týdnů, vyvolalo expresi tohoto mikroorganismu v 90 % testovaných vzorků plaku a mělo za následek větší komplexitu mikroflóry v biofilmu (tabulka 1). Odpovídající posun ve složení k patogeničtější, anaerobní flóře, stejně jako významný nárůst několika mikrobiálních druhů (např. *A. viscosus*–, *P. micra*–, *Prevotella intermedia*–, *Streptococcus intermedius*– a organismy podobné *Eikenella corrodens*), výskyt dříve nedetekovaných druhů kromě *P. gingivalis* (např. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [dříve *Actinobacillus actinomycetemcomitans*] – organismy podobné *Fusobacterium nucleatum*), snížení koncentrací určitých mikrobu (např. – jako organismy) a během této doby došlo k celkovému zvýšení bakteriální zátěže. Při léčbě RvE1 po indukci základního onemocnění byla komplexnost mikroflóry značně zjednodušena ve spojení se snížením zánětu a destrukce periodontální tkáně pozorované v tomto zvířecím modelu. Byla pozorována reverze koncentrací *P. gingivalis* zpět na zanedbatelné hladiny původně detekované ve zdravých tkáních před umístěním ligatury. Kromě toho se složení biofilmu celkově obecně přibližovalo složení pozorovanému ve zdravých tkáních, s jedinou výjimkou (tj. nárůst v organismu podobného *P. intermedia*).

Důvody pro snížení složitosti složení biofilmu s ošetřením RvE1 zůstávají nejasné, vzhledem k absenci přímých antibakteriálních vlastností. Jednou z možností je, že molekuly resolinu podporují uvolňování antimikrobiálních peptidů, jako jsou defensiny a bakteriicidní/permeabilitu zvyšující protein, což vede k destrukci vybraných mikroorganismů.³⁰ Druhou možností je, že *P. gingivalis* je asacharolytický organismus, který vyžaduje esenciální aminokyseliny, kyselin jako zdroj potravy, přežívá na peptidech vytvořených degradací kolagenových fragmentů, jako jsou ty, které vznikají při zánětlivé reakci.² Zánětlivý stav je jako takový pro bakterie pohostinnějším prostředím s tvorbou hlubokých kapes podporujících přežití určité druhy. Takové vysvětlení by naznačovalo, že velikost zánětu generovaného hostitelem určuje složení flóry v biofilmu, což je důsledek hypotézy, že přítomné mikrobiální druhy nastavují práh pro zánětlivou odpověď.

ZÁVĚRY

Ačkoli se zdá, že primární etiologický základ onemocnění parodontu je bakteriální, může být pro patogenезi parodontitidy kritická nadměrná zánětlivá reakce hostitele a/nebo nedostatečné vymizení zánětu. Důraz byl tradičně kladen na škodlivé působení lipidových mediátorů, jako jsou prostanoidy a LT, při šíření zánětlivé reakce a zvyšování destrukce tkáně. Nyní je však zřejmý posun třídy, který vede k produkci proresolujících sloučenin, jako jsou lipoxiny, a jejich stabilnější a bioaktivnější formy, ATL. Taková endogenní produkce lipoxinů a ATL, navíc k nedávno objasněným resolinům a protektinům, se zdá být důležitá pro stimulaci resolučních drah a obnovení homeostázy tkání. Prorozlišovací funkce těchto lipidových mediátorů při stimulaci obnovy homeostázy prostřednictvím agonistického působení na neutrofile se liší od tradičního farmakologického přístupu antagonizace vybraných prozánětlivých drah. V králičím modelu experimentální parodontitidy vyvolané *P. gingivalis* byl RvE1 účinný při místní aplikaci, což prokázalo pozoruhodnou účinnost v prevenci a léčbě onemocnění parodontu. Jako takové mohou cílená činidla, jako je RvE1, které stimulují vyřešení zánětu, nabídnout určitou terapeutickou výhodu při léčbě parodontitidy ve srovnání s tradičnějšími farmakologickými intervencemi.

PODĚKOVÁNÍ Bostonské univerzitě jsou přiděleny patenty na resolinu, které jsou licencovány pro klinický vývoj a podléhají konzultačním dohodám pro Dr. Van Dykea. Tato práce byla podpořena grantem veřejné zdravotnické služby Spojených států P50-DE16191. Původní návrh tohoto rukopisu byl vyvinut lékařským spisovatelem (Axon Medical Communications Group, Toronto, Ontario) na základě obsahu poskytnutého výhradně autorem. Konečný předložený rukopis byl pod výhradní kontrolou autora.

2009

2009-P-106-F- Účinek hořčičku na parodontitis (Hořká čokoláda zdravá pro dásně). Univerzita Ernsta Moritze Armdta v Greifswaldu. Výzkum o vztahu mezi úrovní zásob hořčičku v populaci a zdravím zubů s více než 4 000 testovanými osobami byli vědci schopni prokázat, že při dostatečně vysoké koncentraci hořčičku v krvi dochází k menšímu zánětu dásní a jako výsledkem je lepší ochrana zubů. Nárůst parodontitidy a ztráty zubů související s věkem a během pětiletého období sledování byl také mnohem pomalejší při dostatečném příjmu hořčičku. "Podle výsledků této studie jsou nedostatkem hořčičku postiženi zejména diabetici a mladé ženy. Zdroj: Ernst Moritz Arndt University of Greifswald, 18.11.2009

2009-P-107- J,F- Plazma bohatá na destičky (PRP) [Moraes et al., 2013]. PRP lze definovat jako objemovou frakci plazmy v autologní plné krvi, která může mít koncentraci krevních destiček až pětikrát vyšší než v krvi dárce [Marx et al., 1998]. Po odběru žilní krve pomocí specifické odběrové sady s plastovými zkumavkami je odebraná krev smíchána s antikoagulantem (hlavně trombinem nebo chloridem vápenatým) a rozdělena do různých fází pomocí různých gravitačních sil dvěma centrifugacemi pomocí stolního centrifugačního systému. Krevní destičky z toho lze nyní extrahovat jako takzvanou PRP sraženinu [Alsousou et al., 2009]. Různé koncentrace PRP mají proměnlivý účinek na procesy hojení ran [Alsousou et al., 2009], což lze potvrdit v analýzách in vitro [Dohan Ehrenfest et al., 2012].

2009-P-108- K- Metabolický syndrom a parodontitida se navzájem negativně ovlivňují. Zdroj: Journal of Periodontology 2009, 80:541-549

2009- P-109- F,M,CZ8- : CRx-102 (dipyridamol a prednisolon) zlepšuje skóre zánětu, ale na PD vliv nemá. V případě parodontitidy může krátkodobá protizánětlivá léčba zlepšit zánětlivé hodnoty v krvi, ale nemá vliv na klinické parametry onemocnění. V Uni. v Kristianstadu zkoumali krátkodobé účinky kombinované terapie dipyridamolem a prednisolonom (CRx- 102) na krevní hladiny vysoce citlivého (hs) C-reaktivního proteinu a dalších prozánětlivých markerů a klinických příznaků parodontitidy. Tzn.: hladiny hs-CRP, zánětlivé markery interleukin (IL)-6, -1 β , -8 a -12, TNF alfa a IFN- γ , krvácení při sondování (BOP) a změny hloubka sondování. Všichni účastníci studie podstoupili mechanickou nechirurgickou parodontální terapii po 42 dnech a studie byla dokončena po 49 dnech. "Po 42 dnech byly rozdíly mezi těmito dvěma skupinami, pokud jde o hladiny hs-CRP, IFN- γ a IL-6, významné, ale nenašli jsme žádné rozdíly v ostatních zánětlivých markerech. Hloubka sondování a krvácení se u obou skupin nevyvíjely odlišně," shrnují své výsledky vědci. Zdroj: Journal of Periodontology 2009, 80:892-9

2010

2010- P-110-A- první biologický důkaz, že D-PDLF si uchovávají jedinečné zánětlivé fenotypy, které by mohly udržovat lokalizované destruktivní signály u parodontitidy. J Periodontol. . 2010 Sep;81(9):1324-35. parodontální destrukce primárně vyplývá z aktivovaných imunitních mechanismů, ale místně specifické poškození naznačuje, že se na těchto patologických změnách podílí místní tkáň. Periodontální vazivové fibroblasty (PDLF) jsou prominentní v parodontu a jsou rozhodující pro homeostázu a regeneraci, protože mají schopnost produkovat více cytokinů v reakci na bakteriální poškození. Tyto buňky tak hrají roli v lokální patogenезi onemocnění parodontu. Jestliže periodontální fibroblasty = PDLF rozdělíme na HPDLF ze zdravých míst a DPDLF z nemocných míst, pak ALP bylo výrazně zvýšeno u HPDLF oproti DPDLF. Dále IL-6 byl výrazně vyšší u DPDLF. Nadměrná exprese prozánětlivých cytokinů prostřednictvím PDLF by mohla zesílit lokální zánět kontinuálním spouštěním imunitních odpovědí. Kromě toho může být umístění těchto buněk kritické pro progresi zánětlivé fronty do hlubších tkání.

2010-tamtéž v P-80 je tvrzení : Se zánětem souvisí 84 genů, z toho 54% bylo upregulováno u DPDLF.

2010- **P-111-A5,A3**, Polymorfismus G / A v místě -308 v promotoru genu pro TNF- α chromosomu 6 je spojen s až sedminásobnou zvýšenou expresí tohoto prozánětlivého cytokinu. Perorální mukózní leukocyty od geneticky pozitivních pacientů s parodontitidou rezistentní na terapii uvolňují zvýšené hladiny TNF- α a blokáda TNF- α rozpustnými receptory inhibuje zánět a resorpci kosti. Ve velkém počtu studií byl polymorfismus TNF- α u pacientů s různými chronickými zánětlivými onemocněními detekován zvýšenou frekvencí. To ovlivňuje nejen periodontitidu / perimimplantitidu, ale také systémová onemocnění, o nichž je známo, že jsou spojeny s periodontálním onemocněním: diabetes mellitus, zánětlivé onemocnění střev, jakož i arterioskleróza a riziko apoplexie. Studie zveřejněná v roce 2010 ukázala, že polymorfismus TNF- α -308G / A je významně častější u pacientů s generalizovanou periodontitidou než u pacientů bez parodontózy.

Klíčová slova: Polymorfismus TNF α

2010-**P-112-A5,A3**– Polymorfismus C-592A v genu IL-1 lokalizovaném na chromozomu 1 byl v řadě studií spojen s progresí parodontózy. prokázal, že polymorfismus heterozygotní a homozygotní změněný (CA a AA) se vyskytuje významně častěji u pacientů s parodontitidou. Rovněž demonstroval, že v nosičích alely A je snížené uvolňování IL-10 spojeno s výrazně nižšími hladinami TIMP-3 a OPG, jakož i se zvýšenou resorpcí kostí, zvýšeným ničením tkáně a zvýšenou hloubkou chobotu. - Claudino a kol.

Klíčová slova : Polymorfismus IL-1, IL-10, TIMP-3, OPG

2010- **P-113-A5**, tři funkčně relevantní polymorfismy jsou známy pro MBL gen umístěný na chromozomu 10 (R52C = alela D, G54D = alela B a G57E = alela C). Ve studii Tsutsumi et al. vyvinuli nosiče alely B častěji v těžkých cyklech parodontitidy ve srovnání s nealelickými nosiči. Ve vzácných případech mohou být za chronickou parodontitidu odpovědné funkční defekty granulocytů (zejména defekty fagocytózy). Tsutsumi et al

Klíčová slova : polymorfismy MBL genu

2010-**P-114- A5, X-** muži jsou náchylnější k destruktivnímu onemocnění parodontu - Diferenciální genová regulace může vést k sexuálnímu dimorfismu při náchylnosti k destruktivnímu onemocnění parodontu, zjistila nová americká studie. Zejména to ovlivňuje geny, které reagují na pohlavní steroidy, Epidemiologické studie poskytují široce podložené důkazy, že muži jsou vystaveni většímu riziku rozvoje destruktivního onemocnění parodontu než ženy. To platí i v případě, že se berou v úvahu faktory prostředí a chování, jako jsou postupy ústní hygieny a kouření. Pohlavní steroidy mají hluboký vliv na četné imunologické parametry, které regulují jak zesílení, tak regresi zánětu. Autoři našli silné důkazy pro sexuální dimorfismus v imunitní funkci, zahrnující jak vrozenou, tak získanou imunitu. Poranění a infekce byly spojeny s vyššími hladinami zánětlivých cytokinů, včetně interleukinu-1 β a tumor nekrotizujícího faktoru- α , u mužů než u žen. To probíhá paralelně s pozorovanými genderovými rozdíly u parodontitidy. Zdroj: Journal of Periodontology 2010, 81:11:1505-17

2010- **P-115-G**-Nechirurgická parodontologická terapie snižuje oxidační stres. Doplněk vitamínu C zřejmě neúčinný Chronická parodontitida je spojena s výrazně nižší úrovní celkové oxidační kapacity plazmy. Zdá se, že nechirurgická parodontální terapie snižuje oxidační stres během zánětu parodontu. Doplnkové přidávání vitamínu C naproti tomu v této studii zřejmě nemělo žádný efekt. Některé nedávné studie ukázaly, že celková oxidační kapacita plazmy (TAOC) se zdá být u chronické parodontitidy (ChP) narušena. Cílem studie tedy bylo vyšetřit TAOC v plazmě u nekuřáků s ChP a zjistit účinky vitamínu C jako doplněk k nechirurgické léčbě parodontitidy. Výsledky ukazují, že plazmatické hladiny TAOC byly významně nižší u pacientů s ChP než u kontrol ($P < 0,001$). Parodontální terapie vedla ke zvýšení TAOC v plazmě a zlepšení klinických měření ve skupinách ChP1 i ChP2 ($P < 0,001$). Přidání vitamínu C však nevyvolalo žádný další účinek ($P > 0,05$). Zdroj: Journal of Periodontology 2010, 81:11:1547-54

2010-**P-116-A3**-Metabolický sy.-Parodontální terapie ovlivňuje leptin, IL-6 a CRP — V japonské studii parodontologická léčba účinně snížila sérové koncentrace leptinu, IL-6 a CRP. Výsledky naznačují, že leptin, IL-6 a CRP mohou být zprostředkujícími faktory, které spojují metabolický syndrom a parodontitidu. Dřívější studie naznačovaly, že parodontitida úzce souvisí s obezitou a metabolickým syndromem. V podezření se dostal zejména leptin, pleiotropní hormon produkovaný tukovou tkání. Hladiny leptinu v séru byly spojeny s průměrnou hloubkou sondování, průměrnou úrovní klinického připojení, průměrným úbytkem alveolární kosti a BMI, uvádí výzkumný tým v srpnovém vydání Journal of Periodontology. Vědci také pozorovali významné souvislosti mezi hladinami leptinu v séru a hladinami IL-6 a CRP. Po nechirurgické parodontální léčbě byly sérové koncentrace leptinu, IL-6 a CRP významně sníženy. Zdroj: Journal of Periodontology 2010; 81(8):1118-23

2010- **P-117-B**- Perorální antikoncepce (OC) zvyšuje riziko těžké parodontitidy a zdá se, že vede k selekci určitých typů kmenů v parodontálních chobotech. Uživatelky perorální antikoncepce měly vyšší prevalenci Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans (dříve Actinobacillus actinomycetemcomitans) a Prevotella intermedia než ženy, které ji neužívaly. Kromě toho bylo prokázáno, že druhy Candida C. albicans, C. parapsilosis, C. krusei, C. tropicalis a C. glabrata byly schopny přežít za podmínek vytvořených pohlavními hormony po třech letech. Analýza ukázala, že uživatelé OC – zejména kuřáky – vykazovali statisticky významný nárůst prevalence těžké parodontitidy. Uživatelé OC měli hlubší hloubku sondy (≥ 5 mm) než uživatelé, kteří ji neužívali. "Kromě toho měli uživatelé OC vyšší skóre gingiválního indexu a větší ztrátu klinického přilnutí než neuživatelky." Také pozorovali, že ti, kteří pilulku užívali, měli výrazně vyšší počet kultur pozitivních na Candidu. Dokázali izolovat sedm druhů Candida. Mezi uživateli OC byla subgingivální kandida spojena s P. gingivalis a P. intermedia v 82,9 a 85,4 procentech. A. actinomycetemcomitans byl izolován od pacientů se středně těžkou a těžkou parodontitidou a byl spojován se subgingiválními P. gingivalis, P. intermedia a Candida. Zdroj: Journal of Periodontology 2010; 81(7):1010-18

2010- **P-118-D**-Objeveno další spojení mezi zdravím ústní dutiny a srdce Diagnóza parodontitidy je podle nové studie jedním z prediktivních faktorů pro recidivující akutní koronární syndrom (ACS). Další, které se objevily, byly počty bílých krvinek (WBC) a hladiny kreatininu v séru. Počty předpokládaných patogenů se zvýšily u účastníků s ACS, ale nepředpovídaly budoucí události ACE. Parodontitida byla definovaná na základě ztráty alveolární kosti. Zjistili významně vyšší hladiny lipoproteinu s vysokou hustotou ($p < 0,05$), kreatininu ($p < 0,01$) a WBC ($p < 0,001$) u jedinců s budoucím ACS. Analýza také ukázala, že parodontitida byla spojena s první příhodou ACS a recidivou ACS. Další multivariační analýza pomocí obecných lineárních modelů, které zahrnovaly věk, odhalila, že deklarované počty bílých krvinek ($F = 20,6$; $p < 0,001$), parodontitida ($F = 17,6$; $p < 0,001$) a hladiny sérového kreatininu ($F = 4,5$; $p < 0,05$) předpovídají budoucí událost ACS. Zdroj: Journal of Periodontology 2010; 81(7):992-1000

2010- **P-119- B-** Bakteriální dýchání dusičnanů v zubním plaku- Oxid dusnatý (NO) hraje důležitou roli při onemocnění parodontu. Dosud byly za jediný zdroj NO považovány gingivální buňky. Mezinárodnímu týmu výzkumníků s účastí v Brémách se nyní podařilo prokázat, že bakterie v lidském zubním plaku mohou také dýchat s dusičnany místo kyslíku, a tím uvolňovat oxid dusný a dusnatý NO. Rozhodujícím faktorem je potrava bohatá na dusičnany – jako je hlávkový salát nebo šťáva z červené řepy – což vede k extrémně vysokým koncentracím dusičnanů ve slinách, které pak přeměňují bakterie dýchající dusičnany v plaku. Vznikají tak plynné produkty metabolismu, jako je oxid dusnatý, oxid dusný a dusík. Současná publikace naznačuje, že existuje souvislost mezi těmito onemocněními a bakteriální přeměnou dusíku v zubním plaku. Oxid dusnatý je dobře známá signální molekula v lidském těle, která může být také zodpovědná za komunikaci mezi procesy v plaku a dásních. "Hladiny oxidu dusnatého jsou fyziologicky relevantní. Je známo, že oxid dusnatý rozšiřuje cévy, čímž snižuje krevní tlak a slouží také jako signální látka v nervovém a imunitním systému," říká Dr. Frank Schreiber, kontaktní osoba pro studii. Zdroj: MPI Bremen, www.biomedcentral.com

2010- **P-120- D,A3,-**Revmat. artritida- V nové japonské studii se zdálo, že aktivita onemocnění u revmatoidní artritidy (RA) koreluje se sérovými hladinami IL-6, TNF- α a CRP. Vědci se domnívají, že by to mohlo ovlivnit parametr krvácení při sondování (BOP) u pacientů se střední až vysokou aktivitou onemocnění. RA a parodontitida jsou známé jako běžná chronická zánětlivá onemocnění a sdílejí mnoho patologických charakteristik. Na patogenetice obou onemocnění se podílí podobný profil cytokinů. Vztah mezi aktivitou onemocnění RA a onemocněním dásní však zůstává nejasný. Tato studie zkoumala, zda aktivita onemocnění RA ovlivňuje sérové cytokiny a periodontální profily. Do studie bylo zařazeno 84 dospělých Japonců s RA a 22 japonských kontrol. Po revmatologickém a parodontologickém vyšetření byla aktivita onemocnění RA stanovena pomocí Disease Activity Score, které pokrývá 28 kloubů a využívá C-reaktivní protein (DAS28-CRP). Sérové hladiny cytokinů včetně (IL)-1 β , IL-6, IL-12, IL-12 p40, IL-18 a tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α) byly stanoveny pomocí ELISA. Vysoce citlivý CRP byl také měřen pomocí nefelometrické metody s použitím latexových částic. Z 84 pacientů s RA vykazovalo 28 pacientů nízkou a 56 pacientů střední až vysokou aktivitu onemocnění. Sérové hladiny IL-6, TNF- α a CRP se mezi oběma skupinami významně lišily. Navíc u 56 pacientů s RA se střední až vysokou aktivitou onemocnění byla nalezena významná korelace mezi DAS28-CRP a procentem míst s krvácením při sondování (BOP) a mezi hladinami TNF- α v séru a procentem míst s BOP. pozorováno,“ píše výzkumný tým vedený Dr. Tetsuo Kobayashi z lékařské a zubní nemocnice Niigata University v Niigatě. Zdroj: Journal of Periodontology (2010), 81(5): 650-65

2010- **P-121-D-**Parodontální onemocnění může přispět k riziku mrtvice a je podezření, že parodontitida může být nezávislým rizikovým faktorem hemoragické mrtvice. Výzkumníci přijali 165 pacientů, u kterých bylo pomocí CT zobrazení mozku diagnostikováno hemoragická mrtvice, a 214 kontrol bez mrtvice pro případovou kontrolní studii. Všichni účastníci podstoupili periodontální vyšetření s použitím klinické úrovně připojení (CAL) jako markeru. Výsledky ukázaly, že parodontitida byla významně spojena s hemoragickou mrtvicí. Souvislost mezi parodontitidou (CAL ≥ 6 mm) a hemoragickou cévní mozkovou příhodou byla významná u mužů, pacientů s nižším příjmem, obězních pacientů a pacientů bez diabetu,“ píše výzkumný tým. Zdroj: Journal of Periodontology 2010; 81(5): 658-665

2010- **P-122-D,DM,A3-**Parodontitida u diabetiků 2. typu- U diabetiků 2. typu je chronická parodontitida spojena s parametrem dlouhodobé kontroly glykémie (HbA1c) a markerem systémového zánětu (hsCRP). Celosvětově důkazy naznačují, že diabetes nepříznivě ovlivňuje zdraví parodontu. Není však dostatek důkazů, které by prokázaly, že parodontitida zhoršuje metabolickou kontrolu a systémový zánět. Cílem této studie bylo objasnit vztah mezi parodontálními parametry a metabolickými hladinami a také markery systémového zánětu. Hodnotila se hloubka sondování (PD), krvácení při sondování, ústup dásní a úroveň klinického připojení. Krevní analýzy stanovily glykosylovaný hemoglobin (HbA1c), glukózu nalačno, vysoce citlivý C-reaktivní protein (hsCRP), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) a lipidové profily. Analýza odhalila, že účastníci se zvýšenou průměrnou hloubkou sondování měli významně vyšší hladiny HbA1c a hsCRP ($P < 0.05$). Nebyl nalezen žádný významný rozdíl mezi různými skupinami v sérových hladinách TNF- α , glukóze nalačno a lipidových profilech ($P > 0.05$). Po zohlednění věku, pohlaví, BMI, trvání diabetu, kouření, pravidelného cvičení a konzumace alkoholu byly nalezeny pozitivní korelace mezi průměrnou hloubkou sondování a HbA1c ($r = 0,2272$; $P = 0,009$) a mezi průměrnou hloubkou sondování a hsCRP ($r = 0,2336$; $P = 0,007$). Po úpravě na potenciální zmatené faktory bylo zjištěno, že průměrná hloubka sondování je významným prediktorem zvýšených hladin HbA1c a hsCRP ($P < 0.05$). Zdroj: Journal of Periodontology 2010, 81(3): 364-71

2010- **P-123-D 16-** Pacienti s revmatoidní artritidou (RA) trpí častěji a závažněji parodontitidou než kontrolní pacienti s osteoartrózou. Epidemiologie a imunopatogeneze parodontitidy a RA jsou podobné, ale souvislosti mezi jejich příslušnými aktivitami onemocnění a závažností jsou méně dobře zdokumentovány. Byla středně závažná až závažná parodontitida častější u pacientů s RA (51 procent) než u kontrol s osteoartrózou (26 procent). Tato asociace byla nezávislá na věku, rase, kouření, diabetes mellitus a pohlaví. Pacienti s RA, kteří byli pozitivně testováni na revmatoidní faktor (RF), měli vyšší pravděpodobnost středně těžké až těžké parodontitidy (59 procent) než pacienti s RF negativním (15 procent). Podobná situace byla s protilátkami proti cyklickým citrulinovaným peptidům (CCP). Pacienti s RA, kteří byli CCP pozitivní, měli vyšší pravděpodobnost středně těžké až těžké parodontitidy (56 procent) než pacienti, kteří byli CCP negativní (22 procent). Mezi stavem parodontitidy a jinými měřeními aktivity nebo závažností onemocnění RA nebyla žádná souvislost. Přestože přítomnost parodontitidy u pacientů s RA nesouvisela s aktivitou onemocnění, byla spojena se séropozitivitou na RF a CCP protilátky. Autoři to považují za velmi relevantní, protože tyto autoprotilátky jsou spojeny se špatnými výsledky a patogenetice onemocnění u RA. Zdroj: Journal of Periodontology 2010(81)2:223-30

2010- **P-124-D-DM-A3-** Léčba chronické parodontitidy zlepšuje hladinu krevního cukru u diabetiků 2. typu se špatnou kontrolou krevního cukru. Výsledky ukázaly podobná zlepšení ve všech periodontálních proměnných ve všech časech hodnocení. Ve skupině se špatnou kontrolou krevního cukru se hladiny HbA1c po třech měsících také výrazně snížily. Došlo pouze k nevýznamnému poklesu hladin TNF α a C-reaktivního proteinu. Hladiny interleukinu-6 se snížily u diabetiků s dobrou glykemickou kontrolou a u kontrolní skupiny. Hladiny adiponektinu se také zvýšily v kontrolní skupině a hladiny leptinu u pacientů s dobře kontrolovaným diabetem po jednom měsíci. Autoři spekulují, že změny u diabetiků mohou být funkcí kontroly krevního cukru. Zdroj: Journal of Periodontology (2010), 81(1):24-33

2010- **P-125-D-**Kardiovaskulární a autoimunitní onemocnění u pacientů s parodontitidou- Zvýšenou prevalenci DM a RA u pacientů s parodontitidou nebylo možné vysvětlit zaměřujícími faktory. Zdroj: Journal of Periodontology 2010; 81(11):1622-8

2011-**P-126-A3**,X 33,35,36, : CCL-20 a IL-8 mohou být vytvářeny gingiválními epitelálními buňkami=GECs,fibroblasty=HGFs,dendritickými buňkami=DCs a PMN.Následně vede posun biotické rovnováhy k aktivaci Komplementu (faktory C 3a,C 3b,C 5a).Tyto jmenované molekuly pak rekrutují z cév imunokompetentní buňky –Makrofágy,PMN,T-Lymfocyty(obzvláště T-17)a B-Lymfocyty.Nakonec vede syntéza dalších mediátorů- cytokinů IL-17 a IL-23 (Allam et al. 2011)

Klíčová slova : IL-8,CCL-20,GEC,HGF,DC,PMN,C3a,C3b,C5a,T-17,IL-17,IL-23.

H)Paradigma: *PD není infekční onemocnění ani není způsobena zánětlivou stimulací imunitních buněk,nýbrž nesprávnou produkcí mediátorů CCL-20 a IL-8,faktorů C 3a,b,C5a Komplementu a nakonec IL-17 a IL-23 v průběhu zánětu*

2011-**P-127-D**- Léčba parodontu pomáhá při metabolickém syndromu-Zánětlivé markery se snižují. Pokud se zanícené dásně znovu zahojí, má to pozitivní vliv na celé tělo. Toto spojení nyní znovu prokázala chilská studie.V této studii snížení parodontálního zánětu buď pomocí hoblování kořenů a systémovými antibiotiky nebo kontrolou plaku a subgingiválním škálováním významně snížilo hladiny CRP u pacientů s metabolickým syndromem po devíti měsících. Kromě toho autoři zaznamenali snížení rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Koncentrace LDL-cholesterolu, glukózy, C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a frekvenci hypertenze, BMI. a zůstaly pod výchozími hodnotami po dobu až dvanácti měsíců.hladiny CRP v průběhu času klesaly a že toto snížení bylo významné po devíti (P=0,024) a 12 měsících (P=0,001)"Hladiny fibrinogenu byly významně sníženy v ETG po šesti a dvanácti měsících, ale ne v CTG," dodávají vědci.Zdroj: Journal of Periodontology, publikováno 12. července 2011

2011-**P-128-A**- Podle nové brazilské studie je chronická parodontitida spojena se zvýšenými hladinami CRP v plazmě. To platilo i po zohlednění několika potenciálních matoucích faktorů.Cílem týmu kolem Dr. Isaac Suzart Gomes-Filho spočíval v analýze spojení mezi chronickou parodontitidou a C-reaktivním proteinem (CRP). Za tímto účelem zkoumali související proměnné u lidí s kardiovaskulárním onemocněním a bez něj.Studie se zúčastnilo celkem 339 účastníků studie obou pohlaví ve věku 40 a více let. Z toho 144 bylo hospitalizováno pro první akutní infarkt myokardu. Další 80 bylo na klinice z jiných důvodů a 135 žilo samostatně doma.Všichni účastníci vyplnili dotazník o své demografii a životním stylu. Kromě periodontálních vyšetření vědci také testovali hladinu CRP, hladinu glukózy v plazmě a lipidové profily a provedli další krevní testy. Účastníci byli diagnostikováni s onemocněním parodontu, pokud měli alespoň 4 souběžné zuby bez míst s hloubkou sondování alespoň 4 mm.Výsledky jsou publikovány v aktuálním Journal of Periodontology. Ukazují, že ve skupině s chronickou parodontitidou byly průměrné hodnoty CRP vyšší než ve skupině bez chronické parodontitidy ($2,6 \pm 2,6$ mg/l a $1,78 \pm 2,7$ mg/l).Finální model ukázal, že pacienti s chronickou parodontitidou měli vyšší pravděpodobnost vysokých hladin CRP (upravený poměr šancí: 2,26; 95% CI 1,30 až 3,93). Byly již zohledněny vlivy věku, úrovně vzdělání, pohlaví, kouření, HDL cholesterolu a cukrovky. Journal of Periodontology 2011, 82(7):969-978

2011-**P-129-B**- Porphyromonas gingivalis:Možná souvislost mezi špatným zdravím ústní dutiny a srdečním infarktem GÄVLE (BIERMANN) - Švédští vědci objevili možnou souvislost mezi špatným zdravím ústní dutiny a infarktem myokardu.Tým Anderse Holmunda z nemocnice okresu Gävle zjistil nejen tuto souvislost jako takovou, ale také to, že hladiny IgG proti Porphyromonas gingivalis (Pg) byly spojeny jak s infarktem myokardu, tak s orálním zdravím. To naznačuje, že tento patogen představuje potenciální spojení mezi zdravím ústní dutiny a kardiovaskulárním onemocněním (CVD).Ve své případové a kontrolní studii autoři zkoumali orální zdraví 100 pacientů s IM a 100 věkově a pohlavím odpovídajících kontrol ze stejné oblasti.Bylo zjištěno, že skupina MI měla významně větší ztrátu periodontální kosti (PBL), více hlubokých periodontálních váček (NT) a méně zubů než kontroly.Kromě toho vědci pozorovali, že hladiny IgG protilátke proti Pg byly vyšší u subjektů s infarktem myokardu ($p=0,043$), také u pacientů s > 4 sníženými periodontálními váčky ($p=0,05$), BOP >20 % ($p=0,001$ a PBL ($p=0,0003$).Když autoři zahrnuli orální parametry do modelu logistické regrese ($p=0,69$), vztah mezi IM a Pg IgG zmizel. To ukazuje na kauzální cestu. Nepozorovali však žádnou souvislost mezi IM a Aggregatibacter aktinomycetemcomitans.Zdroj: International Journal of Cardiology 2011; 148(2):148-153

2011-**P-130-D,DM** : Opět prokázána souvislost mezi parodontózou a cukrovkou-Onemocnění dásní je častější a závažnější u diabetiků-YOGJAKARTA (BIERMANN) – V nedávné studii měli indonéští pacienti s diabetem 2. typu častější a závažnější parodontitidu než zdraví Indonésané. To platilo bez ohledu na matoucí faktory nebo metody používané k operacionalizaci parodontitidy..Na pozadí studie bylo, že diabetes 2. typu je v Indonésii běžný a stále se zvyšuje. Souvislost mezi cukrovkou a parodontózou nebyla v Indonésii dříve studována.Celkem 78 subjektů s diabetem 2. typu a 65 zdravých kontrol podstoupilo kompletní periodontální screening, který určil hloubku sondování, recesi dásní, index plaku a krvácení při sondování.Na základě těchto měření tým Hendri Susanto různými způsoby operacionalizoval prevalenci a závažnost parodontitidy. Rozdíly v prevalenci a závažnosti parodontitidy mezi pacienty s diabetem 2. typu a zdravými subjekty byly analyzovány pomocí jednorozměrných analýz. V regresních analýzách byla prevalence a závažnost parodontitidy predikována na základě přítomnosti diabetu 2. typu. Byly vzaty v úvahu matoucí faktory a modifikace účinku.Jak ukázaly výsledky, prevalence parodontitidy byla významně vyšší u diabetiků 2. typu než u zdravých jedinců, s poměry šancí 5,0 a 6,1. Podobně závažnost parodontitidy byla významně vyšší u diabetiků 2. typu.Zdroj: Journal of Periodontology 2011; 82(4):550-7

2012

2012/2014-**P-131-A3**-. Je možná léčba PD ovlivněním mediátorů zánětu inhibicí C3 faktoru komplementu(pokusy na zvířatech Maekawa et al.2014) i možnou prevencí potravinovými doplňky (Hasturk et al 2012).

I)Paradigma: *PD není infekční onemocnění ani není způsobena zánětlivou stimulací imunitních buněk,nýbrž nesprávnou produkcí mediátorů CCL-20 a IL-8,faktorů C 3a,b,C5a Komplementu a nakonec IL-17 a IL-23 v průběhu zánětu, kterou lze změnit inhibicí složky C3 komplementu.*

Klíčová slova: inhibice C3

2012-**P-132-D-U** mužů s PD je tříkrát vyšší pravděpodobnost, že budou mít problémy s erekcí. Podle nové studie z Turecka mají muži ve věku 30 až 40 let s těžkým onemocněním parodontu vyšší pravděpodobnost trpět problémy s erekcí, které se zvýšily trojnásobně.V rámci své

studie vědci vedení Dr. Faith Oguz z Inonu University v Malatyi studovala 80 mužů ve věku 30 až 40 let s erektilní dysfunkcí s kontrolní skupinou 82 mužů bez erektilní dysfunkce. Jak vědci píší v Journal of Sexual Medicine, 53 procent mužů s erektilní dysfunkcí mělo zanícené dásně, ve srovnání s pouhými 23 procenty v kontrolní skupině. Když byly v analýze zohledněny další faktory, jako je věk, tělesná hmotnost, index, příjem domácnosti a úroveň vzdělání, měli muži se závažným onemocněním parodontu 3,29krát vyšší pravděpodobnost problémů s erekcí než muži se zdravými dásněmi. "Erektilní dysfunkce je hlavním problémem veřejného zdraví, který ovlivňuje kvalitu života přibližně 150 milionů mužů a jejich partnerek po celém světě," řekl Oguz. "Fyzické faktory tvoří dvě třetiny případů - primárně kvůli problémům s krevními cévami - zatímco psychologické problémy, jako je emoční stres a deprese, tvoří zbytek." Chronická parodontitida je skupina infekčních onemocnění, která jsou způsobena především bakteriemi, které se obvykle vyskytují při zánětu dásní. Mnoho studií uvádí, že chronická parodontitida může vyvolat systémové vaskulární onemocnění - jako je onemocnění koronárních tepen - což je zase spojeno s erektilní dysfunkcí. "Průměrný věk mužů v obou skupinách byl těsně pod 36 let. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly, pokud jde o BMI, příjem domácnosti a vzdělání. Jejich sexuální funkce byla hodnocena pomocí Mezinárodního indexu erektilní funkce a jejich gingivální zdraví bylo hodnoceno pomocí indexu plaku, krvácení při sondování, hloubky sondování a úrovně klinického připojení. "Podle našich znalostí jsou erektilní dysfunkce a chronická parodontitida u mužů způsobeny podobnými rizikovými faktory, jako je státní, kouření, diabetes mellitus a onemocnění koronárních tepen," říká Oguz. „Proto jsme z této studie vyloučili muže se systémovým onemocněním a kuřáky. Speciálně jsme vybrali muže ve věku 30 až 40 let, abychom zhodnotili vliv chronické parodontitidy na erektilní dysfunkci, aniž by byly výsledky ovlivněny účinky státní.“ "Výsledek naší studie podporuje teorii, že chronická parodontitida je častější u pacientů s erektilní dysfunkcí než u mužů bez erektilní dysfunkce, a proto by ji lékaři léčící muže s takovými problémy měli považovat za příčinný faktor." Zdroj: Wiley, 2012-12-04; Journal of Sexual Medicine, publikovaný online 4. prosince 2012; doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02974.x

2012- **P-133 G**-ženské hormony, které během života ženy kolísají, mohou změnit podmínky v ústech. To umožňuje bakteriím růst, dostat se do krve a podporovat věci, jako je ztráta kostní hmoty, smrt plodu nebo předčasný porod. Existuje genderová souvislost mezi ženskými hormony, onemocněním dásní a zdravotními problémy, které jsou specifické pro ženy. Ačkoli ženy mají tendenci pečovat o své ústní zdraví lépe než muži, hlavním poselstvím je, že ženy musí být ještě ostražitější ohledně udržování zdravých zubů a dásní, aby předcházely nebo zmírňovaly závažnost zdravotních problémů specifických pro ženy. Je dobře známo, že hormony způsobují u některých těhotných žen problémy s dásněmi. Zdroj: prof. Charlene Krejci, Case Western Reserve University, 29. 5. 2012; Oral Health Prev Dent 10 (2012); 1:83-92

2012- **P-134 B, D21-B**akterie v ústech, které se dostanou do krevního řečiště, jsou schopny způsobit krevní sraženiny a život ohrožující endokarditidu. Streptococcus gordonii je ve skutečnosti považován za normálního obyvatele úst, který přispívá k tvorbě plaku. Pokud se však dostane do krve krvácejícími dásněmi, může způsobit zmatek tím, že se bude vydávat za lidské proteiny. S. gordonii je schopen produkovat molekulu na svém povrchu, díky které vypadá jako protein fibrinogen sražející krev. To aktivuje krevní destičky, takže se shlukují v krevních cévách. Tyto nežádoucí krevní sraženiny uzavírají bakterie a chrání je před imunitním systémem a antibiotiky, které by mohly být použity k léčbě infekce. Shlukování krevních destiček může způsobit vegetaci na srdečních chlopních (endokarditida) nebo zánět cév, blokující přívod krve do srdce nebo mozku.

Při rozvoji infekční endokarditidy je zásadním krokem připojení bakterií k srdeční chlopni a aktivace krevních destiček k vytvoření sraženiny. Tým také blíže zkoumá další bakterie plaku, které by mohly mít účinky podobné S. gordonii. „Snažíme se zjistit, jak rozšířený je tento jev, zkoumáním dalších bakterií příbuzných S. gordonii..“

Zdroj: Společnost pro obecnou mikrobiologii, Dublin, RCSI Uni. Bristol, Dr. Helen Petersen, Dr. Steve Kerrigan, 25. března 2012

2012- **P-135 D-A** : Parodontální terapie snižuje kardiovaskulární riziko u PD i Met. Syndromu - Hladina CRP klesá - V obou případech je systémový zánět - jak se vyskytuje u Metab. Sy. i parodontitidy - zodpovědný za to, že tato onemocnění jsou spojena s vyšším rizikem aterosklerózy. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění byly zaznamenány u všech účastníků studie: sérové koncentrace cholesterolu, glukózy, index tělesné hmotnosti (BMI), C-reaktivní protein (CRP), koncentrace fibrinogenu a klinické periodontální parametry, a to jak zpočátku, tak každé tři měsíce. dvanáct měsíců po terapii. Autoři definovali změny v hladinách CRP a fibrinogenu jako primární a sekundární cílové parametry.

„Snižování zánětu parodontu buď pomocí hoblování kořenů a systémovými antibiotiky nebo kontrolou plaku a subgingiválním škálováním významně snížilo hladiny CRP u pacientů s MetS po devíti měsících,“ uzavírají autoři. Zdroj: Journal of Periodontology 2012; 83(3):267-278

2012- **P-136 B-X34** -Dysbioza : Blokáda receptoru TLR 2 by mohla zastavit parodontózu - v pokusech na myších se podařilo zabránit rozvoji parodontitidy a zastavit progresi již existující parodontitidy zablokováním molekulárního receptoru, na který se bakterie způsobující onemocnění běžně zaměřují.

Porphyromonas gingivalis unáší receptor na bílých krvinkách zvaný C5aR. Receptor je součástí systému komplementu - součásti imunitního systému, který pomáhá bojovat s infekcí, ale může vyvolat škodlivý zánět, pokud není správně kontrolován. Únosem C5aR podkopává P. gingivalis systém komplementu a poškozuje imunitní buňky: jejich schopnost odstraňovat infekce v tkáni dásní je narušena. V důsledku toho se počet P. gingivalis a dalších mikrobů zvyšuje, což vede k závažnému zánětu. Nicméně, když jsou myši chovány bez C5aR, nevyvine se u nich parodontitida.

Od té doby další studie ukázaly, že takzvané „toll-like“ receptory (TLR - soubor proteinů, které rovněž aktivují imunitní reakce) fungují v tandemu se systémem komplementu. Navíc u myší postrádajících TLR2 se nevyvine ztráta kostní hmoty spojená s parodontitidou - stejně jako u myší s deficitem C5aR. V nové studii chtěli autoři zjistit, zda synergický efekt pozorovaný jinými vědci mezi systémem komplementu a TLR také hraje roli v PD. Proto vědci vstříkli do dásní myši dva typy molekul: jedna aktivovala C5aR a druhá TLR2.

Když byl podán pouze jeden typ molekuly, byla o den později evidentní středně závažná zánětlivá reakce. Ale když byly oba injikovány společně, zánětlivé molekuly se dramaticky zvýšily - na úroveň vyšší, než by se dalo očekávat, kdyby byl účinek čistě aditivní.

Zdá se, že toto zjištění naznačuje, že signalizace TLR je nějakým způsobem zapojena do „přeslechu“ se systémem komplementu a slouží ke zvýšení zánětlivé reakce. Zajímalo je tedy, zda zablokování pouze jednoho receptoru může zastavit zánět, který umožňuje P. gingivalis a dalším bakteriím prospívat a způsobovat onemocnění. K ověření této hypotézy vědci syntetizovali molekulu, která blokuje aktivitu C5aR a podali tohoto antagonistu receptoru, nazývaného C5aRA, myším, které byly poté infikovány P. gingivalis.

Injekce C5aRA byly schopny do značné míry způsobit ústup zánětu, snížit zánětlivé molekuly o 80 procent ve srovnání s kontrolami a zcela zastavit ztrátu kostní hmoty. Když byl myším po infekci P. gingivalis podán antagonist, léčba byla stále účinná, redukovala známky zánětu o 70 procent a inhibovala ztrátu kostní hmoty téměř o 70 procent. "Bez ohledu na to, zda podáváme antagonistu receptoru C5a před rozvojem onemocnění, nebo když již progreduje, naše výsledky ukazují, že onemocnění lze inhibovat buď preventivním, nebo terapeutickým způsobem," řekl George Hajishengallis. To je důležité pro rozšíření těchto zjištění na potenciální humánní terapii, protože taková terapie by byla s největší pravděpodobností nabízena pacientům, kteří již mají onemocnění dásní. Vzhledem k tomu, že ne všechny případy parodontitidy jsou způsobeny P. gingivalis, výzkumný tým chtěl také zjistit, zda C5aRA může také zabránit nebo zvrátit onemocnění, když vzniká z jiných faktorů. Aby to udělali, umístili obvaz z hedvábí kolem jediného moláru u myši. To nejenom bránilo přirozenému čistícímu účinku slin, ale také to umožnilo bakteriím přichytit se k samotné podložce, což vedlo k masivnímu nahromadění bakterií. Parodontóza a úbytek kostní hmoty se projeví za pouhých pět dní. Vědci pak některým z těchto myší vstříkli C5aRA do dásní vedle obvázaného zubu, zatímco ostatní myši dostaly kontrolní látku. "U myši, které dostaly antagonistu receptoru C5a, se vyvinul o 50 procent menší zánět a ztráta

kostní hmoty ve srovnání s neaktivním analogem antagonisty receptoru C5a," řekl Hajishengallis. Toto zjištění naznačuje, že terapie C5aRA může být účinná u parodontitidy obecně, nejen v případech způsobených *P. gingivalis*. Konečným cílem je přinést doplňková terapeutika do praxe pro léčbu onemocnění parodontu," řekl John D. Lambris. "Nyní testujeme inhibitory komplementu vyvinuté mou skupinou, z nichž některé jsou v klinických studiích, na různých zvířecích modelech periodontálního onemocnění a doufáme, že brzy zahájíme klinické zkoušky na lidech." Zdroj: University of Pennsylvania, 2012-12-07; The Journal of Immunology 2012; 189(11):5442-5448; dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1202339 /

2012- **P-137 D,DM** : Nechirurgická parodontologická léčba má za následek snížení hladin některých cirkulujících prozánětlivých cytokinů u obézních pacientů a může být spojena se snížením inzulínové rezistence. Východiska této studie: Nechirurgická parodontologická léčba snižuje sérové hladiny zánětlivých cytokinů u pacientů s obezitou i bez ní. Cílem autorů bylo zhodnotit krátkodobé změny systémových parametrů zánětu, lipidů a glukózy po parodontální léčbě v přítomnosti obezity. Zaznamenali parodontální parametry, antropometrická měření a sérové hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, lipoproteinu-a, vysoce citlivého C-reaktivního proteinu, glukózy nalačno, inzulínu, interleukinu-6 (IL-6), nádoru nekrotický faktor-a (TNF-a) a leptin. Hodnocení inzulínové rezistence pomocí skóre Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) bylo provedeno před a tři měsíce po nechirurgické periodontální léčbě. Léčba byla také spojena se snížením sérových hladin TNF-a a IL-6 a skóre HOMA-I u obézních pacientů a snížením hladin IL-6 u neobézních kontrol. Naopak došlo k nesignifikantnímu poklesu lipidových profilů a glukózy nalačno. Zdroj: Journal of Periodontology 2013; 84(1):13-23; (doi:10.1902/jop.2012.110646)

2013

2013- **P-138 D,F 26- Statiny** -Studie ukazuje snížení zánětu dásní pomocí léků na snížení cholesterolu - Statiny jsou běžně předepisovány ke snížení LDL cholesterolu, ale také se ukázaly jako užitečné proti zánětu, který se vyskytuje při parodontóze. Tato studie naznačuje, že kroky ke zlepšení onemocnění dásní také snižují zánět v tepnách a naopak. "Parodontitida a ateroskleróza jsou primárně poháněny zánětlivými procesy. Tato zánětlivá onemocnění vykazují tendenci koexistovat u pacientů a jejich biologie může být propojena." Ve dvojité zaslepené studii byli pacienti se srdečním onemocněním nebo s vysokým kardiálním rizikem randomizováni k podávání buď 80 mg nebo 10 mg statinu denně po dobu 12 týdnů. PET/CT skeny byly provedeny ve čtyřech a 12 týdnech a porovnány se skeny provedenými před zahájením terapie. 59 pacientů zahrnutých do konečné analýzy prokázalo významné snížení zánětu dásní již po čtyřech týdnech na vysokých dávkách statinu. Je zajímavé, že zlepšení u gingivitidy těsně následovalo po zlepšení aterosklerotického onemocnění. Tyto výsledky studie poskytly další důkaz o souvislosti mezi periodontálním onemocněním a aterosklerózou, uzavírají autoři. Ukázali také, že léčba zaměřená na snížení zánětu u jednoho z těchto stavů by mohla přinést zlepšení u druhého. "Statiny mají příznivé účinky nad rámec jejich vlastností snižujících lipidy," Zdroj: American College of Cardiology, 10.2.2013

2013- **P-139 A5,D** : Genové spojení mezi infarktem myokardu a parodontitidou - Rizikový gen ANRIL řídí geny metabolismu tuků a cukrů. Gen ANRIL je považován za nejvýznamnější genetický rizikový faktor srdečního infarktu a parodontitidy, ale jeho funkce v kauzální teorii obou onemocnění byla dosud zcela nejasná. Gen má 208 důležitých funkcí. Výsledky byly nedávno publikovány v "Human Molecular Genetics". Po jeho vypnutí vynikly zejména tři geny, u kterých byla snížena jejich funkce: ADIPOR1, VAMP3 a C11ORF10, které významně souvisí s metabolismem tuků a cukrů. Byla nalezena další genetická riziková varianta. Úsek DNA, ve kterém se tato varianta nachází (VAMP3/CAMTA1), byl dříve spojován s významně zvýšeným výskytem choroboplodných zárodků parodontu a byly identifikovány nové rizikové genové varianty pro parodontitidu, které leží v genovém klastru C11ORF10/FADS (desaturáza mastných kyselin). Dlouho byly spojovány s metabolickým syndromem a zánětlivým onemocněním střev. Zdá se, že parodontitida a arterioskleróza, které často vedou k infarktu myokardu, mají společnou příčinnou souvislost, kterou lze nalézt také v procesech metabolismu lipidů. Původní publikace: Hum. Mol. Genet. 2013; dx.doi.org/10.1093/hmg/ddt299 Zdroj: Christian-Albrechts-University of Kiel, 23.7.2013

2013- **P-140 F,A, X36** -Nový přístup k léčbě parodontitidy – zastavení zánětu regulačními T buňkami - hlavní příčina problému PD je přehnanou reakcí imunitního systému vedoucí ke zbytečně agresivní reakci na přítomnost ústních bakterií. Ve zdravých ústech existuje rovnováha mezi bakteriemi a reakcí imunitního systému, aby se zabránilo infekci bez vytvoření zánětu, řekl Dr. Steven Little z Pitt's Swanson School of Engineering. Ale u mnoha lidí chronické bakteriální přetížení způsobuje, že imunitní systém zůstává v pohotovosti, poškozuje ústní tkáň a snaží se odstranit choroboplodné zárodky. "Existuje mnoho důkazů, které ukazují, že těmto nemocným tkáním chybí podskupina imunitních buněk - regulačních T buněk - které říkají útočícím imunitním buňkám, aby se zdržely, a tím zastavily zánětlivou reakci," řekl Dr. Málo. "Chtěli jsme vidět, co se stane, když dostaneme tyto regulační T buňky zpět do dásně." Za tímto účelem vědci zkonstruovali systém polymerních mikrokuliček, které pomalu uvolňují chemokin zvaný CCL22, který přitahuje regulační T buňky, a umístili malá množství této pastovité látky mezi dásně a zuby zvířat s parodontózou. Výsledek: Přestože množství bakterií zůstalo nezměněno, léčba vedla ke zlepšení standardních měření parodontitidy, včetně snížení hloubky kapsy a menšího krvácení dásní, což odráží snížení zánětu v důsledku zvýšeného počtu regulačních T buněk. Mikro-CT skeny ukázaly nižší míru úbytku kostní hmoty. Celá studie byla nedávno zveřejněna online v časopise Proceedings of the National Academy of Sciences. Další kroky zahrnují vývoj imunomodulační strategie pro studie na lidech. Zdroj: University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences, 11. 1. 2013

2014

2014- **P-141- A-7** : Aktivátor receptoru NF kappa B-ligandu (RANKL), Granulocytové kolonie stimulující faktor G-CSF, a Matrixmetaloproteinazy MMPs vedou aktivaci osteoklastů k metabolickým změnám pojivové a kostní tkáně. (Thorheyden et al. 2014 - popis a vizualizace) **Klíčová slova** : RANKL, G-CSF, MMP, osteoklasty

J) Paradigma: PD není infekční onemocnění ani není způsobena zánětlivou stimulací imunitních buněk, nýbrž nesprávnou produkcí zánětlivých mediátorů, z nichž RANKL, G-CSF a MMPs aktivují osteoklasty.

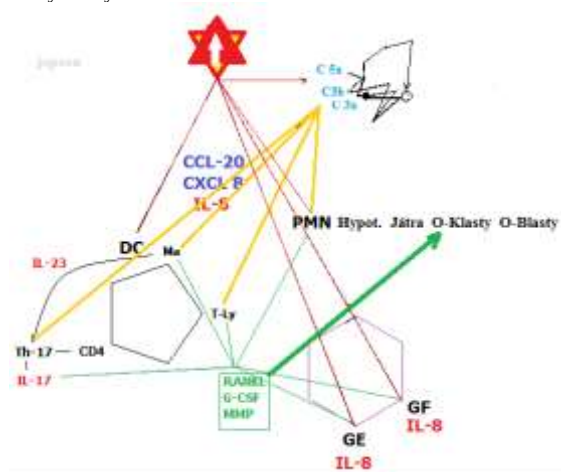
2013-2014-**P-142-B,D**-dysbioza : Barthold van Dyke a Hajishengallis zjistili, že zánětlivé prostředí v parodontálním chobotu je výhodné pro růst a množení dysbiotické komunity biofilmu a protizánětlivou terapií lze způsobit záměnu dysbiotické mikrobiální komunity zaměnit /tedy zrušení homeostasy mezi hostitelem a bakteriemi vzniklé při chron.gingivitis/ za bakteriální komunitu asociovanou se zdravím. Tento koncept užívá pojmů-Polymikrobiální synergie,Dysbioza (Hajishengallis Lamont 2012),Keystone- patogeny,Patobionty,PRRs a prozánětlivé mediátory doplněné o individuální variace jako je DM,kuřáctví,stres,genetická dispozice.

2014- Jepsen-Domischova hypoteza - přijímá představu, že : a) modely „polymikrobiální synergie“ a „dysbiózy“ s tzv. „Klíčovými patogeny“ a „pathobionty“, „receptory rozpoznávání vzorů (PRR)“ a s prozánětlivými mediátory hrají důležitou roli .

b)faktory jako individuální rozdíly v imunologické kompetenci - systémová onemocnění ((Diabetes mellitus), genetická predispozice, kouření, stres a další - významně ovlivňují patogenní změnu v zubním biofilmu.

a tvrdí, že :

Nárůst patogenních mikroorganismů a odpovídajících virulencních faktorů vede ke zvýšené buněčné signalizaci prostřednictvím sekrece zánětlivých mediátorů, jako jsou CC a CXC chemokiny (CC chemokinový ligand 20, CCL20; interleukin-8, IL-8 nebo CXCL8) .Tyto signální molekuly mohou být syntetizovány gingiválními epitelovými buňkami (GEC) a gingiválními fibroblasty (HGF), dendritickými buňkami (DC) a plynofonukleárními neutrofilními granulocyty (PMN). Posun v biotické rovnováze dále vede k aktivaci systému komplementu (důležité faktory: C3a, C3b, C5a). Na základě těchto molekul jsou z krevního řečiště získávány další imunologicky kompetentní buňky, jako jsou makrofágy, PMN, T-Lymfocyty (zejména Th17) a B-Lymfocyty . Konečně, syntéza dalších mediátorů - jako jsou cytokiny IL-17 a IL-23 receptorový aktivátor pro NFkappaB ligand (RANKL), faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) a proteinázy (matrixové metaloproteinázy, MMP) - ke změnám metabolismu pojivové tkáně a kostí (aktivace osteoklastů) v důsledku zánětlivé ztráty vazby.



Výrazy a pojmy Jepsen-Domischovy hypotézy:

a)-zánětlivá látka- „, že nárůst parodontálních patogenních bakterií s rozvojem tzv. "Dysbiotických" mikrobiálních komunit v parodontálním chobotu je do značné míry podporován zánětlivou látkou. Protizánětlivá terapie dokázala změnit patologickou mikrobiotu na mikrobiotu spojenou se zdravím [Barthold van Dyke, 2013; Hajishengallis, 2014a].“ Tento koncept užívá pojmů-Polymikrobiální synergie,Dysbioza (Hajishengallis Lamont 2012),Keystone- patogeny,Patobionty,PRRs a prozánětlivé mediátory doplněné o individuální variace jako je DM,kuřáctví,stres,genetická dispozice

b)-ztráta vazby-„, ke změnám metabolismu pojivové tkáně a kostí (aktivace osteoklastů) v důsledku zánětlivé ztráty vazby“.

c) –komplement-Inhibice komponenty C3 komplementového systému zabránila rozvoji parodontitis v

pokusech na zvířatech [Maekawa et al., 2014]

Klíčová slova: Dysbioza,polymikrobiální symbioza,homeostáza, zánětlivá látka, Keystone- patogeny,Patobionty,PRRs a prozánětlivé mediátory,DM,kuřáctví,stres,genetická dispozice.

K)Paradigma: PD dysbiotická mikroflora je důsledkem zánětlivého prostředí k němuž přispívá a může být léčena záměnou dysbiotické mikroflory jinou,fyziologickou mikroflorou prostřednictvím protizánětlivé terapie.

2014- **P-143-B,X34** :Dysbioza a PoGi –Nové poznatky o vývoji parodontitidy-Jak Porphyromonas gingivalis selektivně odzbrojuje imunitní systém-PHILADELPHIA (Biermann) - Lidské tělo obsahuje asi desetkrát více bakteriálních buněk než lidských buněk. U zdravých lidí jsou tyto bakterie obvykle neškodné a často pomáhají tím, že udržují mikroby způsobující nemoci pod kontrolou. Pokud se však tyto bakteriální populace v důsledku poruch vyrovnají, mohou se rozvinout onemocnění – například parodontóza.V nové studii výzkumníci University of Pennsylvania ukazují, že bakterie zodpovědné za mnoho případů onemocnění parodontu způsobují tuto nerovnováhu známou jako dysbióza tím, že manipulují imunitní systém ve dvou bodech.Jejich zjištění ukazují, že Porphyromonas gingivalis působí na dvě molekulární signální dráhy, aby současně blokovaly schopnost imunitních buněk zabít a zároveň zachovávaly schopnost buněk spouštět zánět. Tato selektivní strategie chrání "okolí" bakterie dásní - před eliminací imunitním systémem; výsledkem je dysbióza a ztráta kostní hmoty a zánět, které charakterizují parodontitidu.

Zároveň produkty zánětlivého rozkladu produkují základní živiny, které živí dysbiotickou mikrobiální komunitu. Výsledkem je začarovaný kruh, ve kterém se zánět a dysbióza vzájemně posilují a tím zhoršují parodontózu.V předchozím výzkumu hlavní autor George Hajishengallis, profesor na Penn School of Dental Medicine, a jeho tým identifikovali P. gingivalis jako klíčový patogen. Znamená to, že ačkoli se P. gingivalis vyskytuje v ústech v malém množství, přítomnost tohoto druhu má mimořádný dopad na celkový mikrobiální ekosystém. Ve skutečnosti tým ukázal, že zatímco P. gingivalis je zodpovědný za zahájení procesu, který vede k parodontóze, nemůže spustit samotnou nemoc."Vědci stále více předpokládají, že klíčové patogeny mohou hrát roli u nemocí, jako je syndrom dráždivého tračníku,

rakovina tlustého střeva a další zánětlivá onemocnění," řekl Hajishengallis. „Jsou to zárodky, které samy o sobě nemohou způsobit nemoc; k vyvolání zánětu potřebují jiné, normálně nepatogenní bakterie.“ V této studii se vědci snažili plně porozumět molekulám zapojeným do procesu, kterým *P. gingivalis* vede k onemocnění. "Ptali jsme se, jak by se bakterie mohly vyhnout zabíjení, aniž by vypnuly zánět potřebný k tomu, aby nacházely potravu," řekl Hajishengallis. Vědci se zaměřili na neutrofile, které nesou největší odpovědnost za poškození parodontu. Na základě předchozích studií zkoumali roli dvou proteinových receptorů: C5aR a Toll-like Receptor-2 (TLR2).

Když naočkovali myši *P. gingivalis*, pozorovali, že zvířata buď postrádající tyto receptory nebo léčená blokátory těchto receptorů, měla nižší hladiny bakterií než neléčené normální myši. Blokáda kteréhokoli receptoru na lidských neutrofilech v kultuře také významně zvýšila schopnost buněk zabíjet bakterie. Mikroskopické studie odhalily, že ***P. gingivalis* způsobuje fyzické spojení TLR2 a C5aR**. "Tato zjištění naznačují, že mezi TLR2 a C5aR probíhá nějaká slovní bitva," řekl Hajishengallis. "Bez jednoho z nich nebyly bakterie tak účinné při kolonizaci dásní, jak by normálně byly." Další experimenty na myších a kultivovaných lidských neutrofilech pomohly vědcům identifikovat další prvky způsobu, jakým *P. gingivalis* působí při podvracení imunitního systému. **Pozorovali, že „bitva slov“ TLR2-C5aR vede k rozpadu proteinu MyD88, který se normálně podílí na odstraňování infekcí.** V další signální dráze objevili, že *P. gingivalis* aktivuje enzym PI3K prostřednictvím „schránky“ C5aR-TLR2, čímž podporuje zánět a inhibuje schopnost neutrofilů fagocytovat napadající bakterie. Inhibice aktivity buď PI3K nebo molekuly zvané Mal, která působí proti proudu PI3K, obnovila schopnost neutrofilů vyčistit *P. gingivalis* z dásní. "P. gingivalis využívá spojení mezi C5aR a TLR2 k deaktivaci a oddělení cesty MyD88, která normálně chrání hostitele před infekcí, od prozánětlivé a imunovazivní dráhy zprostředkované Mal a PI3K," řekl Hajishengallis. Objev výzkumného týmu nejen otvírá nové cíle pro léčbu parodontitidy, ale také poukazuje na bakteriální strategii, která by mohla mít dopad na další onemocnění, ve kterých hraje roli dysbióza. Zdroj: University of Pennsylvania, 6. 11. 2014; Cell Host & Microbe 2014;15(6):768-778. [www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128\(14\)00183-8](http://www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128(14)00183-8)

2014- **P-144-A,X34-** Inhibice komponenty C3 komplementového systému zabránila rozvoji parodontitis v pokusech na zvířatech [Maekawa et al., 2014]

2015

2015- **P-145 A3** „A-Zkoumán dlouhodobý vliv hodnot zánětu na parodontitidu – Široká škála onemocnění může mít za následek chronicky zvýšené hladiny zánětu. Naopak mohou také podporovat rozvoj řady onemocnění. V případě parodontitidy je vliv zánětlivých hodnot na rozvoj a progresi tohoto onemocnění myslitelný, ale zatím není s jistotou prokázán.

Dlouhodobý vliv fibrinogenu a leukocytů na vznik a progresi parodontitidy. Celkem byla vyhodnocena lékařská data od 1784 účastníků, kteří byli znovu vyšetřeni na začátku studie a přibližně o jedenáct let později. Bylo prokázáno, že zvýšené hladiny zánětu byly spojeny s mírnou progresí parodontitidy v průběhu studie. Tento vliv hodnot zánětu se vyskytoval nezávisle na dalších faktorech, jako je věk, pohlaví, vzdělání, kuřácké chování, fyzická aktivita, konzumace alkoholu, obezita nebo cukrovka. Samotné zvýšené zánětlivé hodnoty však nejsou příčinou, ale spíše mechanismem, kterým ostatní rizikové faktory ovlivňují parodontitidu. Pro zlepšení prevence a léčby parodontitidy má však smysl věnovat do budoucna větší pozornost roli hodnot zánětu. Publikace: J Clin Periodontol. 2015 16. října [Epub před tiskem]; dx.doi.org/10.1111/jcpe.12473 Pink C1, Kocher T1, Meisel P1, Dörr M2,3, Markus MR2,3,4,5, Jablonowski L1, Grotevendt A6, Nauck M6, Holtfreter B1. Podélné účinky markerů systémového zánětu na parodontitidu. Zdroj: Ernst Moritz Arndt University of Greifswald, 3.11.2015

2015- **P-146 B-** mikrobiom chobotů-Patogeny se mohou stát údajně neškodné mikroorganismy. Mikroorganismy chobotů jsou jak dobře prostudované patogeny, tak patogeny, které byly dříve považovány za doprovodnou flóru a považovány za neškodné. Bylo prokázáno, že typický obyvatel zubní kapsy, bakterie *Prevotella nigrescens*, mění svou roli v závislosti na tom, zda je přítomna parodontitida nebo ne. "Jakmile je přítomna parodontitida, normálně neškodný *P. nigrescens* se stane tzv. „doplňkovým patogenem“ a napadá hostitele, stejně jako již známé patogeny. Tím se onemocnění zhoršuje a je obtížnější ho léčit. Až dosud se předpokládalo, že k porážení nemoci stačí odstranit hlavní zárodky infekce, ale výsledky naznačují, že to nebude stačit. Další nový zpronek se týká úlohy orální bakterie *Fusobacterium nucleatum*, která se běžně vyskytuje v parodontálních kapsách. Předpokládalo se, že *F. nucleatum* produkuje toxickou kyselinu máselnou v záníceném parodontu a tím přispívá k PD. Analýza genové exprese však ukázala, že *F. nucleatum* vždy produkuje kyselinu máselnou, a to jak u zdravých, tak u nemocných jedinců. U pacientů se však na produkci butyrátu podílí i řada dalších druhů bakterií, které s tím dříve nebyly spojovány. Kromě toho se vědcům podařilo identifikovat biomarkery parodontitidy. "Našli jsme tři geny, které pravidelně vykazovaly zvláště vysokou úroveň genové exprese, když pacienti trpěli parodontitidou," říká Wagner-Döbler. Tyto tři biomarkery by nyní mohly být validovány ve velké kohortě pacientů a v konečném důsledku by umožnily diagnostikovat parodontitidu v raném stadiu, díky čemuž je terapie mnohem úspěšnější. Původní publikace:

Szymon P Szafranski, Zhi-Luo Deng, Jürgen Tomasch, Michael Jarek, Sabin Bhuj, Christa Meisinger, Jan Kühnisch, Helena Sztajer, Irene Wagner-Döbler. Funkční intraoseální defekty byla analyzována pomocí softwaru na začátku a po šesti měsících; metatranskriptomová analýza. Biofilm a mikrobiomy. 23. září 2015 1:15017. dx.doi.org/10.1038/npjbiofilms.2015.17 Zdroj: Helmholtzovo centrum pro výzkum infekcí, 28.09.2015

2015- **P-147 F-** Chronická parodontitida a rosuvastatin – V nedávné studii byl in situ gel obsahující 1,2 % rosuvastatinu aplikovaný lokálně na intraoseální defekty a periodontální kapsy schopen snížit hloubku sondování a gingivální index více než placebo. Přitom autoři kolem Dr. A. R. Pradeep z Government Dental College and Research Institute, Bangalore, oznámil zesílený nárůst úrovně klinického připojení (CAL). Pro pozadí autoři vysvětlují, že v literatuře některé farmakologické látky, které byly aplikovány lokálně přímo na postižená místa, zlepšily stav parodontu. Pradeep a jeho kolegové proto zkoumali klinickou účinnost subgingiválně aplikovaného 1,25% gelu rosuvastatinu (RSV) – zabaleného v methylecelulózovém vehikulu pro řízení uvolňování – v místech s intraboniárními defekty jako doplněk k odlupování a hoblování kořenů (SRP). Účastníky studie byli pacienti s chronickou parodontitidou. Výzkumný tým rozdělil 65 pacientů do dvou terapeutických skupin: Skupina 1: SRP plus 1,2 mg RSV; Skupina 2: SRP plus placebo. Klinické parametry včetně modifikovaného indexu krvácení ze sulcus (mSBI), hloubky sondy (PD) a CAL byly zaznamenány na začátku (před SRP) a po 1, 3, 4 a 6 měsících. Radiologická hodnocení kostní výplně intraoseálních defektů byla analyzována pomocí softwaru na začátku a po šesti měsících. Pradeep a kolegové pozorovali významné zlepšení v obou studijních skupinách. Po šesti měsících zjistili větší pokles skóre mSBI ve skupině 1 ($3,71 \pm 0,24$) ve srovnání se skupinou 2 ($1,48 \pm 0,33$). Kromě toho vypočítali, že průměrné snížení PD po šesti měsících od výchozí hodnoty bylo $4,04 \pm 0,34$ mm ve skupině 1 a $1,31 \pm 0,24$ mm ve skupině 2. Navíc po šesti měsících došlo k průměrnému zvýšení CAL od výchozí hodnoty o $4,2 \pm 0,17$ mm ve skupině 1 a $1,4 \pm 0,15$ mm ve skupině 2. Ve skupině 1 pokles průměrných intraoseálních defektů ($2,23$

$\pm 0,32$ mm, 48,58 %) vyšší než ve skupině 2 ($0,46 \pm 0,02$ mm, 10,02 %). Podle autorů všichni pacienti preparát tolerovali bez vedlejších účinků. Zdroj: Journal of Periodontology 2015; 86(6):738-745; dx.doi.org/10.1902/jop.2015.140631

2015- **P-148 D**-Vliv obezity na onemocnění dásní- Obezita a onemocnění dásní patří mezi nejčastější chronické zdravotní problémy. Nedávné recenze již naznačovaly potenciální souvislost, ale byly většinou založeny na průřezových studiích. Dánský výzkumný tým pod vedením Amélie Kellerové z Institutu preventivního lékařství v kodaňské nemocnici Bispebjerg a Frederiksberg Hospital nyní zkoumal časově závislou souvislost mezi obezitou a parodontózou. Kromě toho chtěli vědci pomocí svého přehledu objasnit, jak mohou změny hmotnosti ovlivnit vývoj parodontitidy v běžné populaci. Vědci do svého přehledu zahrnuli osm longitudinálních a pět intervenčních studií. Z longitudinálních studií dvě zjistily přímou souvislost mezi stupněm počáteční obezity a následným rizikem rozvoje parodontitidy a tři další studie našly přímou souvislost mezi obezitou a rozvojem parodontitidy u dospělých. Kromě toho Kellerův výzkumný tým uvádí, že dvě studie o vlivu obezity na léčbu parodontu ukázaly, že reakce na nechirurgickou parodontální léčbu byla u štíhlých pacientů lepší než u pacientů obézních. Další tři studie nepopisovaly žádné rozdíly v léčbě mezi obezními a štíhlými pacienty. Z osmi longitudinálních studií byla jedna studie upravená pro CRP a biologické markery zánětu, jako je CRP, IL-6 a TNF α , a markery zánětu analyzovány jednotlivě ve třech z pěti intervenčních studií. Autoři dospěli k závěru, že tento systematický přehled naznačuje, že nadváha, obezita, přírůstek hmotnosti a zvýšený obvod pasu mohou být rizikovými faktory pro rozvoj nebo zhoršení problémů s dásněmi. Zdroj: Journal of Periodontology, zveřejněno online 12. února 2015. dx.doi.org/10.1902/jop.2015.140589

2015- **P-149 F**-Odanacatib jako inhibitor katepsinu K inhibuje zánět a ztrátu kostní hmoty způsobené PD. Novější studie ukázaly, že katepsin K (CTSK) může mít kromě své role v osteoklastech i funkce v imunitním systému. Cílení na CTSK by tedy mohlo mít potenciální terapeutický účinek na kostní i imunitní systém při progresi parodontitidy. Hlavní překážkou účinné terapie parodontitidy je nalezení cíle, který současně inhibuje ztrátu kostní hmoty a zánět. V současné studii Liang Hao z University of Alabama v Birminghamu a kolegové zkoumali malou molekulu inhibitoru katepsinu K odanacatib na myším modelu parodontitidy vyvolané bakteriemi. Tato sloučenina je v současné době hodnocena v dlouhodobé studii zlomenin odanacatibu (studie LOFT) pro použití při osteoporóze, přičemž regulační předložení je plánováno na rok 2015.1

Jak je vidět z výsledků z časopise „Journal of Periodontology“, aplikace odanacatibu snížila počet osteoklastů, makrofágů a T buněk a také expresi toll-like receptorů (TLR) v oblasti parodontózy. Kromě toho nedostatek CTSK inhiboval expresi TLR4, TLR5 a TLR9 a jejich downstream cytokinovou signalizaci v gingiválních epitelálních buňkách v lézích parodontitidy, což ukazuje, že vrozená imunitní odpověď u parodontitidy byla inhibována. Současné výsledky ukazují, že inhibice CTSK může zabránit ztrátě kostní hmoty a imunitní odpovědi během progresu parodontitidy, uzavírají vědci. To ukazuje, že CTSK je slibným cílem pro léčbu zánětlivých onemocnění, jako je parodontitida, ovlivněním jak osteoklastů, tak imunitního systému. Zdroj: Journal of Periodontology 2015;86(8):972-983; dx.doi.org/10.1902/jop.2015.140643 www.presseportal.de/pm/6603/2837888

2015- **P-150 32**- Bezzubí pacienti, kteří také trpí onemocněním koronárních tepen (CAD), mají téměř dvojnásobné riziko úmrtí než ti, kteří mají stále všechny zuby, uvedli švédští vědci v „European Journal of Preventive Cardiology“. A co víc, studie na více než 15 000 pacientech z 39 zemí ukázala, že stupeň ztráty zubů byl lineárně spojen s rostoucí úmrtností. „Vztahu mezi zubním zdravím – zejména onemocněním parodontu – a kardiovaskulárním onemocněním se v posledních 20 letech věnuje stále větší pozornost,“ řekl hlavní autor Dr. Ola Vedin, kardiolog z univerzitní nemocnice v Uppsale a Uppsala Clinical Research Center. "Bylo však nedostatečně studováno u pacientů se známou CAD, kteří jsou vystaveni zvláště vysokému riziku nežádoucích účinků a úmrtí a vyžadují intenzivní preventivní opatření." Tato studie byla proto první, která prospektivně zkoumala vztah mezi ztrátou zubů a progresí onemocnění u pacientů s ICHS. Ze studie STABILITY bylo zahrnuto 15 456 pacientů z 39 zemí na pěti kontinentech. Na začátku vyplnili účastníci dotazník týkající se faktorů životního stylu (kouření, fyzická aktivita atd.), psychosociálních faktorů a počtu zubů v pěti kategoriích (26–32 [považováno za „přítomnost všech zubů“], 20–25, 15–19, 1–14 a žádný). Sledování bylo v průměru 3,7 roku. Vedin a jeho kolegové vypočetli souvislosti mezi ztrátou zubů a výsledky po úpravě o kardiovaskulární rizikové faktory a socioekonomický stav. Primárním cílovým parametrem byly velké kardiovaskulární příhody (kompozit kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody). Pacienti s těžkou ztrátou zubů byli starší, kuřáci, ženy, méně aktivní a vzdělaní, měli vyšší index tělesné hmotnosti a častěji měli cukrovku a hypertenzi. Během sledování došlo k 1543 závažným kardiovaskulárním příhodám, 705 kardiovaskulárním úmrtím, 1120 úmrtím ze všech příčin a 301 mrtvicím. Po úpravě o kardiovaskulární rizikové faktory a socioekonomický stav bylo každé zvýšení v kategorii ztráty zubů spojeno s 6% zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních příhod, 17% zvýšeným rizikem kardiovaskulární smrti, 16% zvýšeným rizikem úmrtí ze všech příčin, a o 14 procent zvýšené riziko mrtvice. Ve srovnání s účastníky studie se všemi zuby a po úpravě o rizikové faktory a socioekonomický stav měla bezzubá skupina o 27 procent zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod, o 85 procent zvýšené riziko kardiovaskulární smrti a o 81 procent zvýšené riziko všech úmrtí. Příčiny a o 67 procent zvýšené riziko mrtvice. "Nárůst rizika byl postupný, přičemž nejvyšší riziko měli ti bez zubů," řekl Vedin. "Onemocnění srdce a parodontu sdílejí mnoho společných rizikových faktorů - jako je kouření a cukrovka - ale v naší analýze jsme to vzali v úvahu a našli jsme zjevně nezávislou souvislost mezi těmito dvěma chorobami." "Mnoho pacientů ve studii ztratilo zuby - nemluvíme zde o několika," pokračoval Vedin. "Přibližně 16 procent pacientů nemělo žádné zuby a asi 40 procentům chyběla polovina." Během sledovaného období utrpělo srdeční infarkt 746 pacientů. Při každém zvýšení ztráty zubů se zvýšilo riziko srdečního infarktu o sedm procent, ale po úpravě o rizikové faktory a socioekonomický stav to nebylo významné. „Nenašli jsme žádnou souvislost mezi počtem zubů a rizikem infarktu. Bylo to záhadné, protože jsme viděli silné souvislosti s jinými kardiovaskulárními výsledky včetně mrtvice. Předpokládá se, že zánět z periodontálního onemocnění spouští aterosklerotický proces a mohl by vysvětlit asociace pozorované ve studii." Vzhledem k tomu, že se jedná o pozorovací studii, nemůžeme dojít k závěru, že onemocnění parodontu přímo způsobuje nežádoucí příhody u kardiaků," řekl Vedin. „Ztráta zubů by však mohla být snadným a levným způsobem, jak identifikovat pacienty, kteří potřebují intenzivnější preventivní opatření. I když v tuto chvíli nemůžeme pacientům radit, aby si zuby nechávali, aby se snížilo jejich kardiovaskulární riziko, pozitivní účinky čištění zubů a používání zubní nitě jsou dobře známy. Bonusem by byl potenciál pro další příznivé účinky na kardiovaskulární zdraví.“ Původní zprávu naleznete zde. Zdroj: Evropská kardiologická společnost, 16. 9. 2015;

2015- **P-151 14**-Parodontální onemocnění u postmenopauzálních žen spojené s rizikem rakoviny prsu a kouřením. U žen po menopauze s periodontálním onemocněním je pravděpodobnější, že se u nich rozvine rakovina prsu než u žen bez takového chronického zánětlivého onemocnění, podle nové analýzy velké observační studie Women's Health Initiative (WHI). Studie publikovaná v „Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention“ také ukazuje, že kouření v minulosti významně ovlivňovalo riziko. Byly prokázány souvislosti mezi onemocněním parodontu a srdečními chorobami, mrtvicí, cukrovkou, rakovinou dutiny ústní, rakovinou hlavy a krku, karcinomem jícnu, slinivky a průdušek. V pozadí studie se navíc uvádí, že v nádorech prsu byly zjištěny bakterie spojené s dutinou ústní. Prof. Jo L. Freudenheim z Buffalo's School of Public Health and Health Professions nyní sledoval riziko rakoviny prsu u 73 737 účastníků WHI, kteří na začátku neměli rakovinu prsu. Onemocnění parodontu hlásilo 26,1 procenta žen. Vzhledem k tomu, že předchozí studie ukázaly, že účinky onemocnění parodontu závisí na tom, zda někdo kouří, vědci zkoumali asociace stratifikované podle stavu kouření. Po průměrné době sledování 6,7 roku byla rakovina prsu diagnostikována u 2 124 žen. Freudenheim a kolegové pozorovali, že mezi všemi ženami měly ženy s periodontálním onemocněním o 14 procent vyšší riziko rakoviny prsu. Mezi ženami, které přestaly kouřit v posledních 20 letech, měly ženy s onemocněním parodontu o 36 procent vyšší riziko rakoviny prsu. Ženy, které kouřily v době současné

studie, měly o 32 procent vyšší riziko, pokud měly paradentózu, ale souvislost nebyla statisticky významná. U žen, které nikdy nekouřily nebo které přestaly před více než 20 lety, bylo riziko o 6 a 8 procent vyšší, pokud měly parodontální onemocnění. "Víme, že bakterie v ústech současných a bývalých kuřáků, kteří nedávno přestali kouřit, jsou zcela odlišné od bakterií v ústech nekuřáků," řekl Freudenheim. Vidí potenciální vysvětlení spojitosti mezi periodontálním onemocněním a rakovinou prsu, protože bakterie vstupují do oběhového systému a nakonec ovlivňují prsní tkáň. K prokázání příčinné souvislosti jsou však zapotřebí další studie. Jedním z omezení studie je, že ženy samy hlásily svůj stav parodontu poté, co byly dotázány, zda jim zubař někdy řekl, že ho mají. Kromě toho mají tito účastníci dlouhodobé studie tendenci dostávat pravidelnou (zubní) lékařskou péči a jsou pravděpodobně více ohleduplní ke zdraví než běžná populace.

Zdroj: Americká asociace pro výzkum rakoviny, 21.12.2015; Biomarkery epidemie rakoviny Předchozí; 25(1); 43-50. dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0750

2016

2016- P-152 D- Chronická parodontitida a lakunární mozkový infarkt- souvislost mezi chronickou parodontitidou a lakunárním mozkovým infarktem (LI). Ty jsou spouštěny uzavřenými nejmenšími mozkovými cévami. Často zůstávají zpočátku bez povšimnutí, dokud se neobjeví první příznaky, většinou v důsledku několika malých infarktů. Vědci předpokládali, že parodontitida vede k systémovému zánětu, který by mohl ovlivnit zdraví cév. Na druhé straně chronická parodontitida a lakunární infarkt mají společné vaskulární rizikové faktory, jako je hypertenze, cukrovka a vysoký cholesterol. „Viděli jsme, že lidé s diagnózou parodontitidy měli přibližně čtyřnásobně zvýšené riziko vzniku lakunárního infarktu ve srovnání s těmi, kteří parodontitidu neměli. Pokud další prospektivní kohortové studie potvrdí tato zjištění, měly by být provedeny intervenční studie k posouzení potenciálního přínosu parodontologické léčby u pacientů s lakunární cévní mozkovou příhodou a parodontitidou,“ uvedl první autor Dr. Yago Leira z univerzity v Santiagu de Compostela. "Parodontální léčba může také snížit systémový zánět a tím snížit riziko vzniku lakunárního infarktu." Autoři provedli případovou a kontrolní studii odpovídající věku a pohlaví u 62 případů (osob s diagnózou LI) a 60 kontrol. Za tímto účelem hodnotili klinické parametry parodontu (hloubku sondování, ústup dásní, úroveň klinického přírůstku, skóre plaku a skóre krvácení z dásní při celoustní sondě). Rizikové faktory parodontitidy a lakunární cévní mozkové příhody byly stanoveny pomocí strukturovaného dotazníku. Leira a jeho kolegové zjistili silnou souvislost mezi chronickou parodontitidou a LI po úpravě o běžné vaskulární rizikové faktory (poměr pravděpodobnosti 4,20; 95% interval spolehlivosti 1,81-10,20; P=0,001). Podobně těžká chronická parodontitida a LI také měly tendenci být významně spojeny, nezávisle na jiných vaskulárních kovariátech (poměr šancí 3,53; 95% interval spolehlivosti 1,07-12,77; P=0,04). Zdroj: European Journal of Neurology 2016;23(10):1572-1579.

2016- P-153-A- Dusičnany- Zeleninová šťáva vyrobená z rukoly a špenátu podporuje zdraví dásní- Studie na lidech publikovaná v Journal of Clinical Periodontology- WÜRZBURG (Biermann) – Listová zelenina bohatá na dusičnany byla po dlouhou dobu vnímána spíše kriticky, ale nyní se stále více uznávají její zdraví prospěšné vlastnosti. V nové studii dusičnany z komerčně dostupné zeleninové šťávy znatelně zlepšily průběh chronické gingivitidy již po dvou týdnech. Konzumace potravin bohatých na dusičnany byla dosud považována za kritickou, protože za určitých okolností trávící procesy přeměňují dusičnany na dusitany, oxidy dusíku a nitrosaminy, vysvětluje potravinářský vědec Prof. Dr. Reinhold Carle z univerzity v Hohenheimu. "Zejména nitrosaminy jsou považovány za vysoce karcinogenní a jsou spojovány se vznikem rakoviny jícnu a žaludku." Studie z posledních let však stále častěji pozorují zdraví prospěšné účinky při konzumaci listové zeleniny bohaté na dusičnany. "Pokud je spolu s dusičnany požíván také vitamín C, nedochází k tvorbě nitrosaminu," vysvětluje Dr. Ralf Schweiggert z univerzity v Hohenheimu. "Rostlinné potraviny obvykle obsahují dostatečné množství přírodního vitamínu C. Proto musíme příjem dusičnanů z listové zeleniny hodnotit úplně jinak než z uzenin, do kterých se přidávají aditiva dusičnany nebo dusitany." Carleho tým spolu s parodontologem prof. Ulrichem Schlagenhaufem z Fakultní nemocnice Würzburg rozdělil celkem 44 účastníků s chronickým zánětem dásní do dvou skupin. První skupina 21 lidí konzumovala placebo salátový džus vyvinutý Carlem a jeho týmem třikrát denně po dobu dvou týdnů. Přirozeně se vyskytující dusičnany byly z placebo odstraněny speciálním procesem. Druhá skupina 23 osob dostávala ve stejných časových intervalech identický testovací nápoj s původně obsaženým množstvím dusičnanů. Schlagenhauf a zubař Dr. Yvonne Jockel-Schneider z Fakultní nemocnice ve Würzburgu zkoumala subjekty před zahájením studie a poprvé po 14 dnech. "Byli jsme ohromeni rozdíly," prohlásil Schlagenhauf. „Po pouhých dvou týdnech bylo možné pozorovat jasné a statisticky významné zlepšení zánětu dásní u našich pacientů. Ve skupině s placebem, tedy ve skupině, ve které byly odstraněny dusičnany v testovaném nápoji, jsme žádné zlepšení nezaznamenali.“ Předpokládaný mechanismus účinku: Dusičnany požití s jídlem se rychle vstřebávají v žaludku a horní části tenkého střeva a poté jsou krví transportovány do slinných žláz. Dobrá čtvrtina absorbovaného dusičnanu se uvolní do slin. Některé bakterie, které se nacházejí v celém krku a zejména v mezizubních prostorech, přeměňují dusičnany na dusitany. Na jedné straně to samo o sobě má antimikrobiální účinek a mohlo by přímo přispět ke zmírnění zánětu dásní inhibicí škodlivých bakterií. Na druhé straně se přeměňuje na oxid dusnatý (NO). Ten je považován za prostředek snižující krevní tlak, podporující krevní oběh a může v těle spouštět protizánětlivé procesy. „Výsledky studie by také měly podnítit zdravotní debatu o dusičnanech z rostlinných potravin,“ spekuluje Carle. „Mimochodem ani Světová zdravotnická organizace, ani Evropský úřad pro bezpečnost potravin nedoporučují konzumaci listové zeleniny, zvláště pokud se neomezíte jen na rukolu, která je obzvláště bohatá na dusičnany, ale raději poskládáte a připravíte různé listové saláty a zelenina vyváženým způsobem.“ Název

Jockel-Schneider, Y., Goßner, SK, Petersen, N., Stölzel, P., Hägele, F., Schweiggert, RM, Haubitz, I., Eigenthaler, M., Carle, R., Schlagenhauf, U. (2016). Stimulace metabolismu dusičnanů-dusitanů-NO opakovanou konzumací hlávkového salátu snižuje zánět dásní u pacientů s periodontálním onemocněním: randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie; v: "The Journal of Clinical Periodontology", doi: 10.1111/jcpe.12542. Zdroj: Univerzita v Hohenheimu, 26.07.2016

2016- P-154-B- D- Obezita a změněné složení subgingiválního mikrobiomu- obezita je spojena se zvýšenými hladinami a procenty parodontálních patogenů, zejména u pacientů s chronickou parodontitidou. Na základě parodontálních parametrů, indexu tělesné hmotnosti a poměru pasu k bokům bylo 166 pacientů zařazeno do jedné z následujících skupin: pacienti s normální hmotností (NW) se zdravými dásněmi (n=44), pacienti NW s chronickou parodontitidou (n=40), obézní pacienti se zdravými dásněmi (n=42) a obézní pacienti s chronickou parodontitidou (n=42). U každého pacienta vědci analyzovali šest vzorků subgingiválního biofilmu na obsah 40 druhů bakterií. Byla použita šachovnicová DNA-DNA hybridizace. Jak zjistil výzkumný tým vedený Suellen Silvou Maciel z Guarulhos University v São Paulu, obézní pacienti s CP měli vyšší hladiny a/nebo vyšší podíl některých parodontálních patogenů než pacienti s normální hmotností CP, včetně Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Eubacterium nodatum, Fusobacterium nucleatum s. vincentii, Parvimonas micra, Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Prevotella melaninogenica a Treponema socranskii. Procentuální zastoupení většiny těchto patogenů – stejně jako Campylobacter rectus a Eikenella corrodens – bylo u obézních pacientů vyšší v místech onemocnění než u pacientů s normální hmotností. Kromě toho vědci zjistili, že zdravá místa obézních pacientů – ať už s chronickou parodontitidou nebo bez ní – také vykazovala vyšší procento některých z těchto patogenů než pacienti s normální hmotností. Autoři k tomu bohužel ve shrnutí nenabízejí vysvětlení. Zdroj: Journal of Clinical Parodontology 2016;43(12):1003-1012.

2016- **P-155 F** - Regenerační parodontální terapie vs. operace lalokové operace u lidských nitrokostních defektů – Podle nové studie vede regenerační parodontologická terapie po 20 letech k lepším výsledkům než samotná operace laloku: žádná ztráta zubů, menší progresse parodontitidy a nižší náklady na opakované zákroky. Tyto přínosy je třeba interpretovat v kontextu vyšších okamžitých nákladů spojených s regenerační terapií. Zdroj: Journal of Clinical Parodontology, zveřejněno online 22.11.2016

Klíčová slova: Dysbioza, RANTES/CCL-5

2017

2017-**P-156-B,K,CZ**,-Diabetes mění ústní flóru- cukrovka může mít důsledky i pro ústní flóru a zvyšuje pravděpodobnost zánětu a dalších onemocnění. 2013 zveřejnila Evropská a Americká parodontologická společnost zprávu, která uvádí, že neexistují žádné přesvědčivé důkazy o tom, že by diabetes byl přímo spojen se změnami v ústním mikrobiomu.

Nejprve vědci analyzovali mikrobiom v ústní dutině myši s diabetem a porovnávali jej s mikrobiomem zdravých myši. Než se u diabetických myši vyvinula hyperglykémie, jejich mikrobiom se nelišil od mikrobiomu zdravých kontrol. Ale to se změnilo, jakmile byly hladiny cukru v krvi vyšší než u zdravých myši: pak se bakteriální diverzita v ústní dutině snížila. Diabetické myši navíc trpěly parodontózou spojenou s úbytkem kostní hmoty. Kromě toho byly zvýšené hodnoty interleukinu 17 (IL-17). Jde o signální molekulu, která se účastní zánětu a reakce imunitního systému na něj. Zvýšené hladiny IL-17 jsou u lidí spojeny s onemocněním parodontu. "Diabetické myši se chovaly podobně jako lidé s periodontálním úbytkem kostní hmoty a zvýšenými hladinami IL-17 v důsledku genetického onemocnění".

Výsledky sice potvrdily, že existuje souvislost mezi změnami v mikrobiomu a parodontitidou, ale neposkytly žádný důkaz, že by příčinou bylo změněné složení bakteriální komunity v dutině ústní. Aby to vědci dále studovali, přenesli mikroorganismy z úst diabetických myši na hlodavce, kteří byli vyšlechtěni tak, aby postrádali vlastní bakterie. Posledně jmenované myši také utrpěly ztrátu kostní hmoty po přenosu bakterií: měly o 42 procent méně kostní hmoty než dříve také "bezmikrobní" příbuzní, do kterých byl přenesen mikrobiom myši bez diabetu. Zánětlivé markery se také zvýšily u zvířat, která dostávala bakterie od diabetických myši. Zdá se proto, že orální mikrobiom hraje kauzální roli při parodontóze. Patně proto, že roli hrají zánětlivé cytokiny a zejména IL-17. Pokud se před odběrem a přenosem mikrobiomu vstříkla diabetickým myším protilátka IL-17, ukázalo se, že příjemci mikrobiomu takto ošetřených myši ztratili mnohem méně kostní hmoty než ti, kteří dostali bakterie od neléčených diabetických příbuzných. Podle autorů tyto výsledky „jasně ukazují“, že změny v ústním mikrobiomu způsobené cukrovkou vedou k zánětlivým změnám, které podporují úbytek kostní hmoty při parodontóze. Ačkoli léčba protilátkou IL-17 způsobila snížení ztráty kostní hmoty u testovaných zvířat, pravděpodobně to není užitečná terapeutická strategie u lidí, protože IL-17 hraje tak důležitou roli v imunitní ochraně.

Zdroj: University of Pennsylvania, 2017-07-12; Cell Host & Microbe 2017;22(1):120-128.

2017- **P-157-Z9**-Nalezeny genetické rizikové faktory pro parodontózu- Mezinárodní výzkumná skupina vedená vědci z Charité – Universitätsmedizin Berlin identifikovala různé varianty sekvencí DNA, které jsou jednoznačně spojeny se zvýšeným rizikem různých forem parodontitidy. Výsledky v současnosti největší světové studie o genetice parodontitidy byly zveřejněny v aktuálním čísle časopisu „Human Molecular Genetics“. Cílem studie bylo přímo identifikovat geny, které ovlivňují příslušné riziko onemocnění, tedy bez předem vytvořené hypotézy. Vědci našli dvě genové oblasti, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem různých projevů parodontózy. Jedna ze dvou oblastí- DEFA1A3- je zodpovědná za syntézu alfa-defensinů (antimikrobiálních peptidů), které se tvoří v neutrofilních granulocytech – jsou součástí vrozeného imunitního systému a slouží k identifikaci a ničení mikroorganismů. Druhá oblast genu -Siglec-5-, kterou vědci lokalizovali, zase inhibuje aktivaci těchto imunitních buněk.

Výsledky ukázaly, že různé formy parodontitidy mají společný genetický základ. Existují skupiny pacientů, u kterých může existovat predispozice ke vzniku parodontitidy, která je zcela nezávislá na dalších rizikových faktorech, jako je kouření, ústní hygiena nebo věk. Publikace: Munz M et al. Celogenomová asociační studie identifikuje nukleotidové varianty na SIGLEC5 a DEFA1A3 jako rizikové lokusy pro parodontitidu. Hummol Genet. 25. dubna 2017 [Epub před tiskem]. K původní zprávě Zdroj: Charité - Universitätsmedizin Berlin, 15.06.2017, vedoucí výzkumu Arne Schäffer.

2017-**P-158-J,F**-Fibrin je považován za přirozený iniciátor angiogeneze a tím, že přitahuje cirkulující kmenové buňky, poskytuje živnou půdu pro epiteliálně optimalizované hojení ran [Faot et al., 2017]. V důsledku toho má fibrinová síť zvláštní postavení: zatímco u preparátů první generace dochází k jednorázovému „výbuchu“ růstových faktorů, fibrinová síť umožňuje prostorovou interakci buňka-buňka a je rozhodující pro (ve srovnání s PRP) pomalejší a kontinuální (fyziologičtější) uvolňování růstového faktoru z alfa granúl krevních destiček [Miron et al., 2019]. Cytokiny obsažené v PRF a důležité pro angiogenezi jsou primárně TGFp-1, VEGF, PDGF, IGF I a II, IL-1p, IL-4, IL-6 a TNF-a [Dohan et al., 2006a; 2006b; Miron a kol., 2017]. V kombinaci může přidání PRF optimalizovat komplexní proces hojení ran měkkých tkání.

2017-**P-159-J,F**- „low speed centrifugation concept“ (LSCC), který může vést k výraznému a především dlouhodobému zvýšení počtu leukocytů a trombocytů i koncentrace růstových faktorů v autologní PRF. matrice na bázi [Choukroun a Ghanaati, 2018]. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že růstové faktory detekované v experimentech in vitro také vedou ke zvýšené tvorbě nových krevních cév a rychlejší regeneraci měkkých tkání in vivo [Miron et al., 2017].

???- **P-160- B,X4**- Vznik a projev Parodontitidy jsou interakce různých mikrobiologických a hostitelsky specifických smykových faktorů, kde ústřední význam mají vrozené imunitní procesy. Skupina Toll-like receptorů je zodpovědná za rozpoznávání mikrobiologických struktur. LPS některých gramnegativních parodontálních bakterií vede přes Toll-like receptor 4 pro indukci prozánětlivých cytokinů, např. IL-1 a

TNF- α , které jsou spojeny se zhoršením zánětu. Zkoumá se role polymorfismů TLR4 Asp299Gly a Thr399Ile jako faktorů rizika parodontitidy. Prakticky : Do statistické analýzy bylo zařazeno 197 pacientů, z toho 116 s chronickou parodontitidou a 81 s agresivní parodontitidou . Ve skupině CP byl nalezen vztah mezi uvedenými polymorfismy ,ale ne ve skupině AP. Výsledky studie ukazují na možné role těchto polymorfismů TLR4 jako rizikového faktoru pro chronické formy parodontitidy . V patogenезi zánětlivých onemocnění parodontu kromě spec. mikrobiologických podmínek hrají roli určité genetické vady úzce souvisí s průběhem onemocnění (Michalowicz, 1994). Ale jsou mnohá podezření na neznámé dědičné faktory. Toll-like receptor 4 bere jeden Klíčová funkce při rozpoznávání bakteriálních struktur, zejména lipopolysacharidy gramnegativních bakteriálních kmenů. Aktivace tohoto transmembránového receptoru aktivuje různé signální dráhy a transkripční procesy v buněčném jádře. Hlavním faktorem parodontitidy je Syntéza tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α) a různých interleukinů . LPS patogenů asociovaných s parodontitidou je považován za zásadní Faktor patogenезe parodontitidy. Takže role TLR4 v patogenезi parodontitidy je zásadní . Dva polymorfismy TLR4 = Asp299Gly a Thr399Ile už byly zkoumány a korelovaly s různými patol.procesy. Zkoumání Hypotézy o jejich vlivu na PD byly hodnoceny jako rizikové markery PD.https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/9867/Dissertation_Daniela_Meister.pdf;jsessionid=93AA5F7DEC842ABC2DC738D60280B16E?sequence=1

2017-P-161- D- dysbioza

10. října 2017Dysbióza a její nesrovnalosti : <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.01492-17>

ABSTRAKTNÍ

Dysbióza je klíčovým pojmem ve výzkumu lidských mikrobiomů, zejména pokud jsou mikrobiální vzorce spojeny s chorobnými stavy. Ačkoli byly vzneseny některé otázky o tom, jak se tento termín používá, jeho použití v literatuře stále nezměňuje. Zkoumáme způsoby, kterými výzkumníci mikrobiomů diskutují o dysbióze, a poté hodnotíme dopad různých koncepcí dysbiózy na výzkum mikrobiomů. Po přehledu historických kořenů tohoto termínu provádíme kvantitativní a kvalitativní analýzy velkého výběru současných výroků o dysbióze. Kategorizujeme je jako krátké definice, tak delší koncepční prohlášení o dysbióze. Další analýza nám umožňuje identifikovat problematické důsledky toho, jak se dysbióza používá, zejména s ohledem na kauzální hypotézy a normální a abnormální rozdíly. Navrhujeme, aby vědci pečlivě uvažovali o způsobech, kterými diskutují o dysbióze, aby se v této oblasti nadále rozvíjel větší prediktivní rozsah a hloubka vysvětlení.

PERSPEKTIVNÍ

S rozmachem výzkumu mikrobiomu vzkvétalo i používání termínu „dysbióza“. Zejména pokud jsou vzorce v mikrobiotě spojeny s lidským zdravím a chorobnými stavy, je dysbióza často uváděna jako stav, který tyto asociace zprostředkovává. Ačkoli několik komentátorů zaznamenalo uvolněnost toho, co dysbióza znamená a dělá vědecky (např. odkazy 1 a 2), její použití nevykazuje žádné známky poklesu. Snažili jsme se přesněji porozumět tomu, jak výzkumníci mikrobiomů používají tento termín a pro jaké účely. Přesněji řečeno, chtěli jsme zjistit, zda dysbióza pomáhá nebo poškozuje výzkum mikrobiomu. Abychom toho dosáhli, nejprve odhalíme historické kořeny tohoto termínu. Poté provedeme analýzu současných výroků o dysbióze, abychom pochopili, jak často se tento termín objevuje a v jakých významech. Zkoumáme jak široká použití, tak některé konkrétní příklady, abychom identifikovali řadu problémů. Tvrdíme, že tyto problémy mohou ovlivnit, jak se výzkum mikrobioty vyvine z vědy zaměřené na asociace na jemnější vysvětlující vědu.

RANÉ HISTORICKÉ POZADÍ

Dysbióza má dlouhou historii, která začíná prvními analýzami „mikroflóry“ lidského střeva koncem 19. a začátkem 20. století. Ačkoli některé současné zdroje uvádějí, že Élie Metchnikoff (obr. 1) byl zdrojem dnešního použití dysbiózy (např. odkazy 3 a 4), není tomu tak přímo. Metchnikoff, nositel Nobelovy ceny zoolog-imunolog a výzkumník dlouhověkosti, nikdy nezmínil slovo dysbióza. Upozornil však na rezidentní mikroorganismy a jejich různé účinky na lidské tělo, o kterých si myslel, že by mohly být „normální“ nebo „patologické“ (5). Metchnikoff byl velmi znepokojen tím, že lidé zdědili tlusté střevo, které jim bylo málo užitečné. Fungovalo „pouze“ k zajištění podmínek příznivých pro bakterie, z nichž mnohé podle něj nemohly být užitečné a pravděpodobně zkracovaly lidský život (6, 7). Představoval si, že jednoho dne chirurgie umožní rutinní chirurgické odstranění „nežitečného“ tlustého střeva. Mezitím by jogurtové bakterie a vyhýbání se syrové stravě potlačily bujení škodlivých „hnílobných“ bakterií.

Lékař a romanopisec ze stejné doby, Elliott Furney (obr. 1), použil ve svém sci-fi popisu klonování a regenerace zvířat jak „eubiózu“, tak „dysbiózu“ (8). Tyto termíny však použil ve velmi odlišném smyslu, než je relevantní pro mikrobiologii. Furney obhajoval formu pozitivní eugeniky a byl také nadšený myšlenkou pěstování chimérických organismů jako služebníků (např. směsi šimpanzů a lidských buněk). Jeho poněkud přitažený pohled na kultivaci byl ten, že klonované buňky měly paměti a naučené schopnosti původního organismu. Uvádět jej jako zdroj konceptu dysbiózy je tedy zavádějící.

Trvalo, než německá lékařská a veterinární literatura na počátku 20. století nalezla první diskuse o dysbióze, které rezonují s dnešním pojetím, obvykle ve frázi „Dysbiose der Darmflora“ (druhá znamená střevní „flóra“, což byla terminologie čas). První mikrobiologické použití tohoto termínu se objevuje v práci C. Arthura Scheunerta z roku 1920 o vztahu mezi střevní „flórou“ a zánětem kostí u koní (9) (obr. 1). Tvrdil, že střevní dysbióza se podílí na nemoci koní a že ji lze předejít hygieničtějšími stáji a vodou. Scheunert navrhl, že on sám vymyslel slovo „dysbióza“: „Ich glaube, daß hier weitgehende Erkenntnisse zu erwarten sind und jener Dysbiose der Darmflora, wie ich sie bezeichnen möchte, dabei vielleicht: den mudeßrieges entreschetransi věří, že zde lze očekávat rozsáhlé znalosti a že dysbióza střevní flóry, jak ji budu nazývat, může hrát rozhodující roli“ (zvýraznění přidáno) (9). Později ve své kariéře se Scheunert zapojil do výzkumu trávení u lidí, zejména u vězňů během druhé světové války, ale hlavním odkazem tohoto projektu je silná etická kritika (10).

Navrhujeme, že ačkoli tyto tři autoři poskytují velmi odlišné zdroje pro uvažování o dysbióze, jejich příspěvky se nakonec historicky spojily: Metchnikoff nabádal vědce, aby přemýšleli o normálních a abnormálních účincích mikroorganismů na hostitele, Furney propagoval slova dysbióza a eubióza, ale dal jim poněkud pochybný fiktivní kontext a Scheunert spojil terminologii a relevantní výzkum mikrob-hostitel (obr. 1).

HISTORICKÝ MOST: HELMUT HAENEL

Bez ohledu na přesné detaily starší historie došlo k oživení dysbiózy ve vědecké literatuře v angličtině prostřednictvím plodné práce Helmuta Haenela, „mikroekologa“ poválečné éry v Postupimi v Německu (historický kontext viz odkaz 11). Haenel se opakovaně zmínil o dysbióze a dal jí současný lesk změny a nerovnováhy, což by se dalo přirovnat k pozitivnímu „normálnímu“ stavu, který nazval eubiózou (12) (obr. 2). Jako zdroj svého konceptu dysbiózy uvádí Scheunerta, který byl ředitelem Institutu pro výživu v Postupimi. Řada dalších současných východoevropských výzkumníků také rozpracovala dysbiotické nebo „dysbakteriotické“ stavy střev (např. 13 a 14).

Haenel provedl rozsáhlé analýzy lidského střevního obsahu a stolice, aby charakterizoval mikroorganismy v lidském střevě v různém věku. Zjistil, že děti v rekonvalescenci, ačkoli byly považovány za „klinicky zdravé“, měly „fekální mikrobiocenózu [mikrobiotu] ... tak pozmeněnou, že by neměla být chápána jako eubióza s normálním složením, ale jako dysbióza s narušenými vztahy“ (15). Haenel poté navrhl kritéria pro detekci těchto narušených vztahů kvantifikací odchylek od typického počtu bakterií ve střevech a stolici (16) (obr. 2). Eubióza byla inverzní stav „normální, přirozeně se vyskytující, reprodukovatelné složené mikrobiocenózy zdravého orgánu“ (12). Ke konci svého pracovního života se Haenel začal zajímat o to, jak moc se toho skutečně ví o dysbióze a zejména o populárnějším pozitivním slově „homeostáza“ (17). Jeho podezření ohledně prospěšného stavu mohlo vzhlídnout proto, že se stejně jako Metchnikoff domníval, že „střevní mikroflóra nemá žádný obecně důležitý přínos“ (12) a existuje pouze jako evoluční důsledek selekce „snížení frekvence vyprazdňování střev“ (12). 16).

Haenel uznal, že kultivace nemohla odhalit celkové složení mikroflóry (např. 12), ale domníval se, že jeho počty organismů fungují jako účinné indikátory stavu globální „mikroflóry“. Varoval také před přesvědčením, že výsledky dosažené s gnotobiotickými zvířecími modely lze přímo převést do lidské biologie (18). Jeho výzkum vyvolal otázky o stabilitě hostitele a mikrobioty, nerovnováze a reakcích na poruchy, jako jsou účinky stravy (včetně mateřského mléka), císařských řezů a antimikrobiální léčby na komunity střevních mikrobů (např. 17 a 18). Tyto stejné obavy spolu s jazykem dysbiózy (a poněkud méně často eubiózy) se dostaly do dnešní současné literatury o mikrobiomu – termín sám o sobě má mnohem starší dědictví, než se obvykle uznává (19). V některé dnešní mikrobiomové literatuře (plus, což je více zavádějící, k Furneymu) je uvedeno několik explicitních atributů Haenelovi pro slovo dysbióza. Nicméně jen velmi málo z této nedávné literatury se snaží být propracovanější nebo přesnější, když se diskutuje o dysbióze, než byli Haenel a další spisovatelé ze 70. let. Navzdory tomu se tento termín nyní zdá konkrétnější, než kdy byl, a není jasné, zda je to oprávněné. Abychom se dozvěděli více o současném využití dysbiózy, systematicky jsme prozkoumali dnešní literaturu o mikrobiomu.

SOUČASNÉ DEFINICE DYSBIÓZY

Naše analýza se zaměřila na více než 9 000 abstraktů PubMed, ve kterých se objevuje termín MeSH „mikrobiota“ (tento termín také zachycuje „mikrobiom“ [viz text S1 v doplňkovém materiálu]). Přibližně 5 % těchto článků používá termín „dysbióza“. Ačkoli články o mikrobiotě pokrývají jak lékařské, tak environmentální časopisy (Text S1), dysbióza je diskutována téměř výhradně v kontextu lidského zdraví (nebo zvířecích modelů lidského zdraví). Hlavními medicínskými souvislostmi dysbiózy jsou zánětlivé onemocnění střev, infekce *Clostridium difficile* a autoimunitní poruchy. Poloaautomatická analýza všech použití dysbiózy.

Po identifikaci 554 zdrojů dysbiózy jsme kategorizovali jejich explicitní a semiexplicitní definice dysbiózy do tří kategorií. Podobně jako v práci Olesena a Alma (1) jsme našli tři hlavní použití dysbiózy: jako obecnou změnu ve složení mikrobioty (např. změna, narušení, abnormální složení a ztráta diverzity), jako nerovnováhu ve složení (téměř vždy považovány za mající negativní účinky) a jako změny konkrétních linií v tomto složení (jakákoli změna pojmenovaného taxonu). Koncepčně tyto kategorie představujeme jako částečně se překrývající, ale lišící se důrazem (obr. 3A). „Nerovnováha“ je nejběžnější definice v téměř polovině celkových abstraktů. Podrobnosti o povaze této „nerovnováhy“ jsou uváděny jen někdy. Většinou se odkazuje na širokou kompoziční změnu, ale někdy jsou vyžadovány specifitější úpravy poměrů organismů. Více než jedna z pěti definic patří do obecné kategorie „změny“, která zahrnuje velmi široká porovnávání „změn“ a také specifikace, že tyto změny jsou spojeny s onemocněním. Nejužší definice, „konkrétní“, se vyskytuje téměř ve čtvrtině abstraktů. Dokud byly změny pojmenovány taxonomicky, zahrnuli jsme je do této kategorie, zatímco blíže nespecifikované kompoziční nebo funkční nárůsty a poklesy jsme ponechali ve „změně“. Specifické změny se týkají posunů taxonů, které mohou být tak jemnozrné jako zvýšení různých kmenů *Escherichia coli* nebo mohou zahrnovat jako změněné proporce jejího kmene *Proteobakterie*. Jsou také zmíněny nárůsty na úrovni rodu (např. *Staphylococcus*, včetně methicilin-rezistentního *S. aureus* [MRSA]), spolu s rodinami, řády a třídami. Nakonec asi 1 z 12 definic nevyhovovala našemu kategorizačnímu schématu (obr. 3B), protože buď odkazovaly na více aspektů dysbiózy, nebo dělaly atypické výroky (viz tabulka S1 v doplňkovém materiálu). Tyto jsme označili jako „jiné“ a nebudeme je dále analyzovat. Kvalitativní analýza dlouhých definic dysbiózy.

Abychom získali další pohled na často útržkovité definice, vybrali jsme portfolio 100 článků s delšími definicemi pomocí několika vyhledávacích mechanismů (tabulka S2). Tyto definice jsme pak kvalitativně analyzovali a kategorizovali. Také vyhovovaly našim třem kategoriím, ale každé přidaly další rozměry. Díky těmto delším definicím se „změna“ a „nerovnováha“ téměř vyrovnají, pokud jde o to, kolikrát byly takové definice použity (48 a 44 případů). „Změna“ nebo úprava je často spojena s tvrzeními o negativních důsledcích pro hostitele. „Nerovnováha“ je velmi běžně definována jako „ztráta homeostázy“, ale samotná homeostáza je zřídka propracovaná. Když je, stává se součástí kruhové definice: nerovnováha je ztráta homeostázy a homeostáza je rovnovážný stav. „Specifická“ kategorie (pouze sedm z našich dlouhých definic) je vypracována jako rozkvět specifikovaných patogenů a/nebo ztráta komenzálních linií (ne vždy specifikováno). Definice tohoto třetího druhu jsou pak někdy podřízeny kategoriím „změna“ nebo „nevyváženost“. Naše kvalitativní analýza těchto 100 delších definic neodhalila téměř žádné odlehle definice (jen jednu) ve srovnání s poloaautomatickou analýzou 554 abstraktů. Je to pravděpodobně proto, že jsme vyřadili velké množství textů z našeho dlouhodobého vyhledávání kvůli tomu, že články neměly vůbec žádnou definici (dysbióza je považována za samozřejmost, i když se o ní mluví jako o hlavním příčinném faktoru nemoci) nebo mají jen extrémně zkrácená definice (např. „změna v mikrobiotě“ nebo „nerovnováha v mikrobiotě“).

Několik článků z našich publikačních zdrojů pro 100 dlouhých definic shrnuje různé významy dysbiózy (viz také tabulka S3). Například Levy et al. (2) objevit „tři typy dysbiózy: rozkvět patobiontů, ztrátu komenzálů, ztrátu diverzity“. Petersen a Round (20) také diskutují o třech typech, které se mohou vyskytovat společně: ztráta prospěšných mikroorganismů, expanze škodlivých skupin a obecná ztráta diverzity. Vangay a kol. (21) najít čtyři typy dysbiózy: „ztráta základních taxonů, ztráta diverzity, posuny v metabolické kapacitě a rozkvět patogenů“. „Rozkvět patobiontů“ a „ztráta základních taxonů“ považujeme za vhodné pro jemnější definice v naší „specifické“ kategorii, zatímco ztráta komenzálů a ztráta diverzity jsou součástí široké kategorie „změny“. Žádné z těchto tří shrnutí jasně neodděluje kategorii „nerovnováha“, kterou jsme shledali jako kvantitativně i kvalitativně důležitou. Olesen a Alm (1), jejichž komentář k dysbióze nebyl součástí naší analýzy, také identifikují tuto kategorii a považují ji za ústřední téma.

Kromě toho Vangay a spol. (21) konstruovat novou kategorii metabolických změn. Ačkoli většina použití dysbiózy odkazuje na změnu složení, několik článků zmiňuje také funkční změny (např. 22). A zejména starší překlenovací článek z konce 90. let, který přináší Haenelův odkaz do éry mikrobiomů, konkrétně zdůrazňuje metabolické změny jako součást dysbiózy (23) (tabulka S3). Holzapfel a kol. tvrdí, že „metabolická aktivita a určitá míra obratu mohou být důležitější než skutečný počet bakteriálních druhů“ (23). V části níže se vrátíme k funkčním popisům dysbiózy, když se podíváme na důsledky těchto různých definic.

DŮSLEDKY TĚCHTO KATEGORIÍ

Vzhledem k tomu, že se výzkum mikrobiomů snaží být více vysvětlující, několik autorů začalo zpochybňovat koncept dysbiózy. Olesen a Alm (1) poskytují krátký, ale zasvěcený výslech svých dojmů o tom, jak se tento termín používá. Naše kvantitativní a kvalitativní bibliometrická analýza nám umožňuje proměnit řadu kritik v konstruktivní návrhy pro budoucnost výzkumu mikrobiomů.

(i) Je dysbióza tak široká, že může znamenat téměř jakoukoli změnu ve složení mikrobioty?

Široké obecné definice nejsou ve vědecké praxi běžně uznávány. Příliš mnoho případů spadá pod tyto termíny a nemohou tak rozlišovat mezi různými a potenciálně smysluplnými situacemi. Vzhledem ke známé variabilitě mezi mikrobiotou každého člověka a mikroflórou ostatních a omezeným vzorkům zdravých a nemocných hostitelů je snadné najít dysbiózu. Čím širší je definice, tím snáze je detekována. Určitě jsme našli dysbiózu identifikovanou tímto způsobem a nebylo neobvyklé, že jakákoli změna ve složení mikrobioty byla hlavním zjištěním analýzy mikrobiomu, pokud byla spojena s onemocněním. Některé práce se pokoušejí být více diskriminační tím, že omezují dysbiózu na velké změny. Například Antharam et al. (24) klasifikovat mikroflóru jako dysbiotickou, pokud vykazuje „hlubokou změnu střevní mikroflóry nebo dysbiózu... charakterizovanou výrazně sníženou biodiverzitou a druhovou bohatostí“ (další příklady viz tabulky S1 a S2).

Mnoho z našich 100 dlouhých definic uvádí, že aby byla změněná mikroflóra považována za dysbiotickou, musel by mít změněný stav negativní vliv na hostitele. Petersen a Round (20) zastupují tento postoj uvádějí, že „dysbióza je jakákoli změna ve složení rezidentních komenzálních komunit ve vztahu ke komunitě nalezené u zdravých jedinců“ (mnoho podobných definic viz tabulka S2). Někdy tento požadavek není uveden, ale je implikován buď použitím pejorativních popisů změny („aberantní“, „narušení“ nebo „nepříznivé“), nebo okamžitým spojením „zjištění“ dysbiózy s výsledkem onemocnění. Požadavek onemocnění je také specifikován navržením změn, které zahrnují nárůst patogenů (např. odkazy 25 a 26), které jsou potom samozřejmé jako původci onemocnění.

S tak širokými nemocemi spojenými popisy dysbiózy jsou některé základní problémy. Jedním z nich, jak tvrdí Olesen a Alm (1), je, že „skutečnost, že zdraví a nemocní lidé mají různé mikrobiomy, již není novým nebo užitečným pozorováním“, zvláště když se jakýkoli rozdíl

počítá jako dysbióza. Levy a kol. (2) naznačují, že jednoduchá srovnání zdravých a nemocných lidí jsou nedostatečná a že jsou nezbytná srovnání v širším měřítku (pro různé formy stejné nemoci a různé nemoci dohromady). Spolu s širším průřezovým vzorkováním jsou pro pochopení těchto vztahů nepostradatelné údaje z časových řad (27).

Ale obecněji, v těchto atributech dysbiózy existuje zastřešující metodologický problém: hledáním změny mikrobioty u nemocných lidí je dysbiotický stav cirkulárně potvrzen jako způsobující nemoc. Jak Bäckhed a kol. (28) poznamenávají, že „aktuální důkazy nestačí k rozlišení mezi dysbiózou jako příčinou nebo důsledkem nemoci“. Navzdory nejisté roli, kterou dysbióza hraje v nemoci, se o ní často diskutuje, jako by její přínos byl přímocárý, i když mechanismy nejsou známy.

(ii) Brání tato široká a někdy kruhová použití dysbiózy jemnozrnné mechanistické analýze?

Když se výzkumníci mikrobiomů odvolávají na dysbiózu, mohou naznačovat dva různé scénáře: jeden, ve kterém je dysbióza spolehlivě koprodukována čimkoli, co nemoc způsobuje (nebo nemocí samotnou), a další, ve kterém je sama dysbióza hlavním kauzálním faktorem při vzniku nemoci. Pokud platí první, je dysbióza nanejvýš diagnostická. Pokud je to druhé, nemoc vysvětluje dysbióza. Identifikace dysbiózy by tedy mohla vést přímo k účinné léčbě. Diagnostické i vysvětlující použití dysbiózy jsou běžné, někdy ve stejné definici: například „nerovnováha ve složení mikroflóry a posun jejich funkce od normální k chorobě“ (29) a „změněná mikroflóra ... postačující k vyvolání onemocnění“ (30) (další příklady viz tabulky S1 a S2)

Ve výzkumu mikrobioty panuje široká shoda, že pole se musí posunout od asociací k přesnějším kauzálním faktorům. Asociace mohou poskytovat hypotézy o kauzálních vztazích, což znamená, že první jsou cenným počátečním zdrojem vzhledu pro vysvětlení a intervenci. Když je však dysbióza uváděna jako něco podstatného, může to vyvolat dojem, že mechanismus samotné nemoci byl objeven. Doposud bylo mechanistických objevů ve výzkumu mikrobiomů velmi málo. Tvzení o „dysbióze“ mají tendenci fungovat jako zástupné symboly, což naznačuje, že výsledky mikrobiomu mohou být relevantní pro onemocnění. Ačkoli kompoziční změna může být pojímána jako „mechanismus“, mechanismy obvykle musí být specifitější a manipulovatelnější, aby byly testovatelné. Právě zjištění vysvětlujícího „místa“, které dysbióza zaujímá, je konečným cílem výzkumu mikrobiomu souvisejícího se zdravím.

Ale pokud jsou mechanismy onemocnění žádoucí, je taxonomické složení tím správným zaměřením? Má to být fyziologická funkce?

Microbiota nejsou efektivně navržené fyziologické stroje. Skládají se jak stochasticky, tak deterministicky. Druhé sestavení je diktováno prostředím, včetně procesů výběru hostitele. Je nepravděpodobné, že se výběr zaměří na taxony; pracuje na vlastnostech, jako je funkce. Z tohoto důvodu jsou dysbióza a nedysbióza pravděpodobně efektivněji chápána ve funkčních termínech (2, 31). Vysoká interindividuální variabilita mikrobiomů může být podpořena stabilními „jádrovými“ funkcemi, na kterých se díky selekci sbíhají různé organismy (32). Taxonomické analýzy napříč skupinami nemocí často nejsou schopny odhalit společné vzorce variací, ale funkční analýzou toho lze dosáhnout, zvláště pokud jsou k dispozici údaje z časových řad (31, 33).

Ačkoli cílené mechanistické chápání interakcí hostitel-mikrobiota bude pravděpodobně záviset na taxonomických i funkčních analýzách mikrobiomů, extrahování mechanismů z nálezu dysbiózy nebude snadné – zvláště pokud je vyžadována kultivace k pochopení toho, jak cesty přinášejí konkrétní účinky. Co může pomoci při zefektivnění tohoto přechodu, je lepší porozumění nedysbióze. Protože jakýkoli popis dysbiózy se koncepčně opírá o narušený pozitivní stav, má to důsledky pro to, jak se mechanismy a vysvětlení mohou objevit z výzkumu mikrobioty.

(iii) Homeostáza, eubióza a normobióza: jaké jsou důsledky pojmů používaných jako protiklady dysbiózy?

Homeostáza je předním pojmem ve výzkumu mikrobioty pro požadovaný nedysbiotický stav. Klasicky homeostáza implikuje dynamický proces, který má mechanismy pro návrat systému do rovnovážného stavu po narušení (např. 34). Je však mimořádně vzácné, aby články, které odkazují na homeostázu vis-à-vis mikrobiota, specifikovaly mechanismy, kterými se této domnělé obnovy rovnováhy dosahuje, ačkoli imunitní systém je často obecně uplatňován (např. 35 a 36). Někteří výzkumníci naznačují, že střevní mikroflóra a lidsí hostitelé se symbioticky a kooperativně vyvíjeli (37), což „vedlo k fyziologické homeostáze“ (35, 38). O něco dále se říká, že taková evoluční tvrzení zakládá, i když se tvrdí, že evoluce vytvoří optimální stav pro hostitele a mikrobiotu. Na ekologičtějších základech Iebba a spol. (39) argumentují pro „Nashovu rovnováhu“, kdy žádný člen komunity na tom není lépe, když dělá něco jinak. „Jakákoli forma života, která je mimo [tato] pravidla nebo se odchyluje od rovnováhy, je nevyhnutelně znevýhodněna“ (39). Reid a kol. (34) naznačují, že kompetitivní vyloučení může být ekologickým mechanismem pro „obnovu normální homeostázy“ v případech transplantací fekální mikroflóry k léčbě infekcí *Clostridium difficile*.

Po této ekologické linii myšlení mohou být myšlenky o stabilitě – klíčový teoretický koncept v ekologii – relevantní, když se diskutuje o pozitivním „vyvážením“ nebo „homeostatickým“ stavu mikrobioty (32, 40). Diverzita se často tvrdí, že je klíčem ke stabilitě, rovnováze a zdraví. Výzkumníci mikrobiomů různými způsoby navrhuji, že když je „jemná rovnováha“ mikrobioty narušena zejména ztrátou diverzity ve velkém měřítku, může to vést k „chronické nerovnováze označované jako dysbióza“ (38) (viz tabulky S1 a S2). Více příkladů). Jedním z obecných vysvětlení je, že nižší diverzita může způsobit, že hostitelé jsou v některých kontextech zranitelnější vůči rozsáhlým změnám mikroflóry, které jsou spojeny s nemocí (41).

Větší rozmanitost však není vždy klíčem ke zdraví. Jak zdůrazňuje Shade (42), „existuje bezpočet příkladů ekosystémů, ve kterých není vyšší diverzita záslužnější“, včetně ekosystémů člověka a mikrobioty (viz také 43). I když se zdá, že zvýšení diverzity prostřednictvím transplantací fekální mikrobioty u pacientů s *C. difficile* je „léčí“, úspěch takových přenosů pravděpodobně spočívá ve velmi úzkých funkčních skupinách (44). Hlubší pochopení dynamiky, která vytváří nebo podkopává stabilitu, bude pravděpodobně vyžadovat modelování méně složitých komunit (45).

Moya a Ferrer (31) argumentují nejen tím, že dysbióza by měla být chápána jako „narušení robustnosti“ – což znamená, že mikrobiota se nemůže vrátit do stabilního stavu – ale také že stabilita a nestabilita potřebují funkční interpretace, které přesahují taxonomické interpretace (31, 46). Je to proto, že i když se složení mikroflóry může značně změnit i v krátkém časovém horizontu, funkční příspěvky komunity mohou zůstat stabilní (22, 28). Jiní badatelé však poznamenávají, že samotnou dysbiózu lze chápat jako stabilní stav (např. 32 a 47). Některá zpracování tohoto pohledu jdou dokonce tak daleko, že říkají, že stabilní mikrobiomy u většiny zdravých lidí jsou dnes pravděpodobně dysbiotické, protože neodpovídají dřívějšímu „optimálně“ vyvinutému stavu lidské mikrobioty (např. 48).

Celkově je zapotřebí více časových řad, aby se usnadnilo ekologické vysvětlení toho, jak vzniká stabilita mikrobioty nebo „homeostáza“ a její vztah k fyziologii hostitele v průběhu času (27, 45, 49–51). Důležité je, že stabilita není nutně vysvětlována kooperativními vztahy. Ve skutečnosti konkurenční dynamika mezi všemi zapojenými organismy velmi pravděpodobně vysvětluje stabilní společenství hostitele a mikrobioty (52, 53). Jakékoli teoretické rozpracování rovnováhy nebo homeostázy ve výzkumu mikrobiomu by muselo vzít tato vysvětlení v úvahu.

Eubióza, pozitivní termín, který upřednostňovali Scheunert a Haenel, se používá ve skromném, ale rostoucím počtu článků. Obvykle eubióza znamená pouze mikrobiotu v hostiteli bez onemocnění (např. 54). Eubiotický stav lze navíc charakterizovat jako „vyvážený“ mezi prospěšnými a škodlivými bakteriemi (např. 39 a 55). Určité podíly taxonů mohou být konzistentně spojeny s tímto nedostatkem onemocnění, což pak dává důvod se domnívat – stejně jako Haenel –, že lze vyvinout kvantitativní měřítko normality. To je však komplikováno rostoucím poznáním, že složení nemusí být tak důležitě jako robustní funkce při udržování zdraví hostitele.

Normobióza je na terminologické scéně relativním nováčkem, ale prosazuje se u ostatních dvou termínů. Vztahuje se jednoduše na vzorec mikrobioty nalezené u zdravého hostitele; když hostitel onemocní, očekává se, že se normobióza přemění v dysbiózu (např. 56 a 57).

Onemocnění je tedy spojeno se ztrátou normobiózy a často se tato ztráta měří s odkazem na konkrétní taxony biomarkerů (např. 58).

Všechny tyto tři termíny (homeostáza, eubióza a normobióza) spoléhají na myšlenku normálního zdravého mikrobiomu a mikrobioty.

Koncept homeostázy implikuje vysvětlení tohoto dynamického normálního stavu, ale je poskytnut jen zřídka; eubióza a normobióza jsou

obvykle zamýšleny jako statické popisné termíny, což je místo, kde se hodí většina nepropracovaných použití homeostázy. Otázkou, kterou všechny tři pojmy vyvolávají, je tedy to, jak je „normálnost“ definována a detekována.

(iv) Jak jsou definovány rozdíly mezi normální a abnormální mikrobiotou?

Dřívější střešní mikrobiologové věřili, že kvantifikace rozdílů v mikrobiotě odhalí, co způsobuje dysbiózu. Snažili se proto statisticky vypočítat „normální“ mikroflóru (např. 18 a 59). Řada současných výzkumníků mikrobioty se také pokusila vyvinout indexy dysbiózy, které mohou kvantifikovat bakteriální příspěvky k nezdravému stavu (např. 56 a 60; viz také text S1). Všechny tyto indexy mohou být statisticky poddimenzované vzhledem k malé velikosti vzorků a variabilitě lidí a mikroorganismů. Nedávná vysoce výkonná studie hodnotící základní mikroflóru ve velkém lidském vzorku (4 000 evropských vzorků a 308 mimoevropských vzorků) zjistila, že souvislosti mezi mnoha zdravotními stavy a variacemi mikrobiomu byly méně silné, než se očekávalo (61). Občas se zjistí, že dysbiotická mikrobiota má pozitivní účinky na zdraví hostitele (např. 62).

Obecně platí, že protože indexy mikrobioty nejsou konstruovány na základě dat z časových řad, nemohou zachytit reakce na poruchu – právě ten jev, který se dysbióza pokouší popsat. Navíc i to nejlepší indexování s většími vzorky (např. 60) je velmi úzce spojeno s jednotlivými nemocemi, zatímco to, co se obvykle od takového indexu požaduje, jsou obecnější předpovědi o zdraví a nemoci. Vzhledem k druhým srovnání, které většina studií provádí, se schopnost rozlišovat normální od abnormální mikrobioty velmi brzy neobjeví. Stručně řečeno, dysbióza, ať už kvantifikovaná nebo ne, zůstává směnkou pro budoucí práci. Stejně jako se Haenel obával v 80. letech 20. století, není vůbec jasné, jak velkou práci mají tvrzení o dysbióze (nebo jejím opaku).

ZÁVĚRY A VÝHLEDY

Řada dokumentů, které jsme analyzovali, vyvolala obavy z dysbiózy a koncepční role, kterou hraje v analýzách mikrobiomů (např. 2 a 22; viz také odkaz 1). Mnoho dalších prací poznamenalo, že dysbióza, ačkoli je vnímána jako skutečný jev, není jasně stanovena jako příčina nebo následek (např. 2, 28 a 63 až 65). Objevující se téma v malém souboru kritičtější literatury zpochybňuje, zda jsou definice složení adekvátní k úkolu stanovit kauzalitu mikrobioty u onemocnění. Jak bylo vysvětleno výše, rostoucí počet autorů věří, že posun k funkčním definicím dysbiózy bude ústředním prvkem specifitějších kauzálních atributů ve výzkumu mikrobioty (např. 22, 31 a 33). Ať už jde o taxonomické nebo funkční, skutečné vhledy do dysbiózy budou vyžadovat větší vzorky odebrané v různých časových bodech. Všechny tyto problémy, které v naší analýze vystupují do popředí, vyvolávají pochybnosti o současné užitečnosti dysbiózy pro popis a vysvětlení výsledků výzkumu. V žádném případě nenavrhujeme, aby byla dysbióza ve výzkumu mikrobiomu opuštěna, ale naléhali bychom na to, aby její použití bylo reflektováno a rozpracováno, aby bylo jasné, co dělá.

Pokračující používání termínu dysbióza lze chápat dvěma způsoby: jako součást vědecké analýzy (vyžadující tedy větší přesnost) nebo jako široký komunikační nástroj (kdy uvolněnost a šíře mohou být funkční pro komunikační účely). Problémy nastanou, když se tyto dva způsoby používání jazyka spojí. Naš přehled naznačuje, že k tomu může docházet častěji než ne. Jako široký popisný zástupný symbol (tj. „něco je zde jinak a může to naznačovat něco kauzálního“) funguje dysbióza jako příznak pro budoucí práci. Ale pokud je volný popis, jako je tento, vnímán jako závěrečný nálezní sám o sobě, pak je možné předejít jemnějšímu objevu.

Zajímavý je zde historický odkaz dysbiózy. Již v 60. a 70. letech 20. století spatřili výzkumníci střevních mikroorganismů jako Haenel potřebu kvantifikovat tvrzení o dysbióze a eubióze u onemocnění (obr. 2). Navzdory rostoucí frekvenci, s jakou dnešní výzkumníci mikrobioty odkazují na dysbiózu, jen několik z nich následuje Haenelův kvantifikační pokyn. Při dalším zkoumání toho, co koncept dysbiózy dělá a může dělat, je jasné, že pouhá kvantifikace taxonů má svá omezení. Skutečným zapojením se do dysbiózy jako koncepčního zdroje může výzkum mikrobiomu najít způsob, jak stavět na svých historických předchůdcích a překračovat je.

2018

2017/18-P-162- D- Klasifikace –definuje PD jako následek dysbiozy a určuje parodontologického pacienta jako parodontologického pacienta navždy.(což je uplatnění poznatku Fokkema et al.2003 viz výše,že osoby s parodontitidou produkují i po vyléčení vysoké hladiny RANTES/CCL-5,což značí vnitřní náchylnost k vývoji parodontitis.)

K 2018 - Grading :1.počínající 2.mírná 3.pokročilá 4.vážná parodontitis

Staging :A-pomalá progresse B-mírná progresse C-rychlá progresse

Stage I.-počínající PD = interdentalní ztráta attachmentu je max.1-2 mm

Hloubka sondy je max. 3-4 mm

RTG ztráta kosti je pod 15% v kor./3

Ztráta zubu kvůli PD žádná

Škach uvádí putování zubu labiodistálně /v K2018 jde o Grade IV./

II.-mírná PD =interdentalní ztráta attachmentu je max.3-4 mm

Hloubka sondy je max. 4-5 mm

RTG ztráta kosti je 15% až 30% v kor./3

Ztráta zubu kvůli PD žádná

III.- pokročilá PD=interdentalní ztráta attachmentu je max. 5 mm

Hloubka sondy je max. 6 mm

RTG ztráta kosti je až do apikální třetiny kořene

Ztráta zubu kvůli PD je méně než 4 zuby

+

Furkace II a III

Vertikální resorbce kosti 3 a více mm

Střední hřebenový defekt

IV.- vážná PD = interdentalní ztráta attachmentu je 5 a víc mm

Hloubka sondy ?

RTG ztráta kosti je do apik.třetiny kořene

Ztráta zubu kvůli PD 5 a více zubů

+

Mastikatorní dysfunkce

Sekundární okluzní trauma,pohyblivost 2.st. a víc

Putování zubů

Hřebenový defekt

Grade A =pomalá progresa=RTG/RTG:žádná ztráta kosti za 5 let

Ztráta kosti:věk=0,25
Biofilm/ztráta par.:malá
Normoglykemie
nekuřák

B = mírná progresa= RTG/RTG: ztráta pod 2mm /5 let

Ztráta kosti : věk=0,25až 1,0
Biofilm/ztráta par.: odpovídá
HbA1C pod 7,Diabetik
Kuřák pod 10 cig.denně

C = rychlá progresa= RTG/RTG: ztráta 2mm a víc /5 let

Ztráta kosti : věk=větší než 1,0
Biofilm/ztráta par.: přesahuje očekávání
HbA1C je 7 a víc,Diabetik
Kuřák přes 10 cig.denně

2018-/1993-2018/-**P-163**-existují poznatky o větší účinnosti parodontologické terapie současně s ortodontickou terapií.

- Ortodontické pohyby zubů jsou výsledkem modelování alveolárního výběžku a parodontu zprostředkované mechanotransdukci. V přítomnosti mediátorů zánětu a růstových faktorů dochází k procesům resorpce a regenerace. Mechanická stimulace podpůrných tkání může mít proliferaci a anabolické účinky na jejich buněčné systémy a extracelulární matrix. Například ortodontický pohyb zubů může být použit k vytvoření pozitivní rovnováhy při modelování kostí a měkkých tkání [Galli et al., 2010; Danciu a kol., 2004; Diedrich a kol., 1996].

- raný pohyb zubů může mít dokonce pozitivní dopad na hojení parodontálních ran. Stanovení optimálního časového bodu pro zahájení ortodontického pohybu zubu po regenerační PAR terapii je v současnosti předmětem randomizovaných klinických multicentrických studií. v některých studiích byla ortodontická terapie prováděna pouze šest až dvanáct měsíců po regenerační operaci, aby nedošlo k narušení hojení parodontálních ran [Rocuzzo et al., 2018; Jepsen a kol., 2015; Ghezzi et al., 2008], jiní autoři uvedli příznivé výsledky, když byl pohyb zubů zahájen okamžitě nebo během čtyř až dvanácti týdnů [Ghezzi et al., 2013; Tietmann a kol., 2013; Attia a kol., 2012; Ogihara & Wang, 2010; Cardaropoli a kol., 2006].

- Ortodontický pohyb zubů sám o sobě nevede ke ztrátě úponu parodontu [Fan & Caton, 2018; Jepsen a kol., 2018b; Re a kol., 2000]. Pokud je však současně s orto. pohybem přítomen zánět parodontu spojený s plakem, může vést k další nekontrolované degradaci parodontu. Proto musí být zánět parodontu před zahájením ortodontické terapie pod kontrolou [WENNström et al., 1993, 1987; Polson a kol., 1984; Ericsson a kol., 1977]. Aby se zabránilo zvýšené destrukci parodontu v důsledku nepříznivého překrývání zánětu parodontu spojeného s biofilmem s ortodonticky indukovaným zánětem, musí být zajištěna kontrola biofilmu.

- Některé klinické studie na pacientech s pokročilou parodontitidou prokázaly pozitivní efekt ortodontické terapie po chirurgické (neregenerativní) parodontální léčbě [Zasciurianskiene et al., 2018; Re a kol., 2004; Corrente a kol., 2003; Cardaropoli a kol., 2001; Re a kol., 2000]. Navzdory rozsáhlým důkazům o účinnosti regeneračních parodontálních chirurgických technik u vertikálních, intraoseálních defektů [Kao et al., 2015; Cortellini a kol., 2011, 2017; Brösel et al., 2017] existuje pouze několik kazuistik nebo kazuistik o jejich kombinaci s ortodontickou terapií [Rocuzzo et al., 2018; Cao a kol., 2015; Jepsen a kol., 2015; Ghezzi a kol., 2013; Tietmann a kol., 2013; Attia a kol., 2012; Ogihara & Wang, 2010; Ghezzi a kol., 2008; Cardaropoli a kol., 2006].

2018- **P-164-25**- PD a riziko rakoviny - Pokročilé onemocnění dásní zvyšuje riziko rakoviny . To je výsledek nedávné studie zveřejněné 12. ledna v „Journal of the National Cancer Institute“. V této studii výzkumný tým provedl komplexní vyšetření zubů u 7 466 lidí v rámci jejich účasti ve studii Atherosclerosis Risk in Communities (=ARIC). Účastníci studie byli poté sledováni od konce 90. let do roku 2012. Výzkumníci zjistili, že účastníci studie s těžkou parodontitidou měli 24procentní relativní riziko ve srovnání s těmi, kteří měli mírnou nebo žádnou parodontitidu. Nejvyšší zvýšené riziko bylo pozorováno u rakoviny plic, následované kolorektálním karcinomem. U bezzubých pacientů bylo zvýšení rizika o 28 procent. Asociace není dostatečně silná, aby doporučovala screening určitých druhů rakoviny na základě diagnózy parodontitidy, vidíme však mírné až střední zvýšení rizika rakoviny, které, jak se zdá, stojí napříč studiemi. Je možné zohlednit dopad kouření na pacienty (vzhledem k tomu, že u kuřáků je větší pravděpodobnost vzniku parodontitidy a kouření také zvyšuje riziko rakoviny plic a tlustého střeva). Přesto jsou u osob které nikdy nekouřily vidět důkazy, že závažnější parodontitida byla spojena se zvýšeným rizikem rakoviny plic a kolorektálního karcinomu. Když se vezmou v úvahu socioekonomické faktory a přístup k péči a její využívání, nezdá se, že by tyto faktory vysvětlovaly souvislosti mezi parodontitidou a rizikem rakoviny. Zvýšená rizika u rakoviny prsu, prostaty, krve a lymfatického systému však vědci nezjistili. To by mohlo poskytnout vodítka k mechanismům, kterými jsou rakovina a parodontitida spojeny. Je možné, že bakterie způsobující parodontitidu migrují z úst přímo do plic nebo tlustého střeva, pokud vyvolají zánětlivou reakci, mohlo by to zvýšit riziko karcinogeneze. Vědci navíc zjistili malé, ale statisticky nevýznamné zvýšení rizika karcinomu slinivky u pacientů s těžkou parodontitidou. Slinivka není otevřená ústí, ale existují i jiné způsoby, jak se bakterie mohou dostat do orgánu. Pokud se například dostanou do krevního oběhu při krvácení z dásní, mohou cirkulovat a poté se usadit v orgánu, kde způsobí zánětlivou reakci. U afroamerických pacientů byla souvislost mezi parodontitidou a zvýšeným rizikem rakoviny slabší nebo nebyla evidentní, s výjimkou případů rakoviny plic a tlustého střeva. "Nevíme, proč tomu tak je, a je to oblast, která si zaslouží více pozornosti,"
Zdroj: Journal of the National Cancer Institute, 01.12.2018

2019

2019-**P-165-K,F**--Potvrzení příčiny Alzheimerovy choroby. Převládající hypotéza pracuje s domněnkou, že za smrtícím šířením nemoci stojí chronické onemocnění dásní (parodontitida). Výzkum vedl mikrobiolog z Louisvillské univerzity Jan Potempa a vědci objevili v mozcích zemřelých pacientů *Porphyromonas gingivalis*. Našli ho u 51 z 53 Souvislost potvrdili na myších. U hodavců vedla ústní infekce patogenem *P. gingivalis* k osídlení mozku bakteriemi. Společně s tím se zvýšila i tvorba amyloidu beta (Aβ), lepivých proteinů, které se běžně spojují s Alzheimerovou chorobou.

kromě *P. gingivalis* identifikoval v mozku zemřelých pacientů toxické enzymy zvané gingipainy. Tyto bakterie také souvisejí hned se dvěma samostatnými indikátory nemoci. S proteinem tau a polypeptidem zvaným ubikvitin. Nález gingipainových antigenů v mozcích jedinců s Alzheimerem a i těch s nemocí, ale bez výskytu demence, svědčí o tom, že infekce mozku *P. gingivalis* není důsledkem špatné zubní péče po nástupu demence. Infekce dásní je počátečním příznakem, který může vysvětlit chování a vývoj nemoci u jedinců středního věku před poklesem kognitivních funkcí

sloučenina COR388, kterou společnost Cortexyme vyvinula, dokáže v myších snížit bakteriální zátěž infikovaného mozku a zároveň snížit i produkci amyloidu beta a zmenšit neurozánět.

hlavní vědec David Reynolds ze společnosti Alzheimer's Research, hlavní vědec Stephen Domini.

Zdroj: https://www.denik.cz/veda/alzheimer-je-infekce.html?utm_source=www.seznam.cz&utm_medium=sekce-z-internetu#dop_ab_variant=0&dop_source_zone_name=hpfeed.szhnp.box

2019-P-166-Pokyn S3 Evropské federace parodontologie (EFP) Léčba parodontitidy I. - III. Fáze z r. 2019 Tento Pokyn EFP byl vydán ve dnech 10. až 13. listopadu 2019 na XVI. Evropském workshopu v parodontologii v La Granja de San Ildefonso, Segovia, Španělsko. V Německu implementován pod názvem směrnice PAR na 5 let od 1.6.2021.

1- vynecháno

2- vynecháno

3.-**Diagnostika**

4.-**První fáze léčby**

5.-**Druhá fáze léčby**

6.-**Třetí fáze léčby**

7.-**UPT-udržovací podpůrná terapie**

Ad 3.-Diagnostika- viz Klasifikace 2018

Ad 4 - První fáze léčby ,týkájí se toho pokyny S3 „Domácí mechanický management biofilmu v prevenci a léčbě zánětu dásní“ a „Správa domácího chemického biofilmu v prevenci a léčbě zánětu dásní“

Kontrola rizikových faktorů (Ramseier et al., 2020), intervence pro odvykání kouření,intervence pro kontrolu diabetu.

4.4 kontrola rizikových faktorů-

Doporučení 1.5-Kontrola rizikových faktorů u parodontálních pacientů by měla být součástí první fáze parodontální terapie (Ramseier et al., 2020)

Doporučení 1.6-V parodontální terapii by měly být prováděny intervence pro odvykání kouření.(Ramseier et al., 2020)

Doporučení 1.7-V parodontální terapii je třeba provést intervence pro kontrolu diabetu.(Ramseier et al., 2020)

Doporučení 1.8-Nevíme, zda má zvýšená fyzická aktivita pozitivní vliv na parodontální terapii.

Doporučení 1.10 -Nevíme, zda mají intervence zaměřené na hubnutí změnou životního stylu pozitivní vliv na parodontální terapii,ani jestli se má fyzicky cvičit není známo a není známo nic o nutrici ani o hubnutí.

Ad 5 -Druhá fáze léčby

5.1 subgingivální instrumentace-

Doporučení 2.1

Subgingivální instrumentace je určena k léčbě parodontitis snížením hloubky sondáže chobotu , zánětu dásní a počtu nemocných oblastí / míst.(Suvan et al., 2020).

Doporučení 2.2

Subgingivální instrumentace by měla být prováděna ručně nebo strojně (sonickými / ultrazvukovými) nástroji, a to samostatně nebo v kombinaci.

Doporučení 2.3

Subgingivální instrumentace by měla být prováděna buď tradičně ve kvadrantem, nebo z celoústního přístupu (do 24 hodin), s přihlédnutím k individuálnímu rizikovému profilu pacienta.

Doporučení 2.4

Lasery by se neměly používat vedle subgingivální instrumentace (Salvi et al., 2020).

Doporučení 2.5

Adjuvantní antimikrobiální fotodynamická léčba v rozmezí vlnových délek 660–670 nm nebo 800–900 nm by neměla být používána u pacientů s periodontálním onemocněním.

Podpůrná literatura (Salvi et al., 2020) (. Jelikož jsou k dispozici fotodynamické metody s různými technickými, materiálovými a procesně specifickými koncepty, je situace studie s adjuvantní aplikací v periodontální terapii heterogenní, a proto není možné zevšeobecnit doporučení. Pokud jsou pro fotodynamickou metodu k dispozici studie s pozitivními klinickými výsledky, které jsou vědecky uznávány (peer review), měla by být použita jako adjuvantní metoda.)

5.3 Imunomodulační adjuvans (lokální nebo systémová) s subgingivální instrumentací

Doporučení 2.6

Kromě subgingivální instrumentace by se neměla používat lokální aplikace statinových gelů (atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin).(Donos et al., 2019)

Doporučení 2.7

Probiotika by se neměla používat vedle subgingivální instrumentace. (Donos et al., 2019)

Doporučení 2.8

Systémově aktivní subantimikrobiální doxycyklin (SDD) by se neměl podávat kromě subgingivální instrumentace.(Donos et al., 2019)(poznámka-Doxycyclin není v Německu povolen).

Doporučení 2.9

Kromě subgingivální instrumentace by se neměly používat lokální bisfosfonátové gely nebo systémový příjem bisfosfonátů. (Donos et al., 2019)

Doporučení 2.10

Kromě subgingivální instrumentace by se neměly používat systémové nebo lokální nesteroidní protizánětlivé léky. flurbiprofen; celecoxib, diklofenak draselný (Donos et al., 2019)

Doporučení 2.11

Omega-3 PUFA by se neměly používat mimo subgingivální instrumentaci. (Donos et al., 2019)

Doporučení 2.12

Topicky podávaný metforminový gel by neměl být používán mimo subgingivální instrumentaci (Donos et al., 2019)

5.4 adjuvantní chemická činidla pro subgingivální instrumentaci

Doporučení 2.13

Kromě subgingivální instrumentace lze v určitých případech použít adjuvantní antiseptika, zejména ústní vody obsahující chlorhexidin po omezenou dobu. (da Costa et al., 2017)

Adjuvantní antiseptika, zejména ústní vody s chlorhexidinem, mohou - zejména pokud je omezená nebo nemožná mechanická kontrola plaku - po omezenou dobu a lze použít navíc k subgingivální instrumentaci, dokud nebude plně obnovena mechanická kontrola plaku.

5.5 Adjuvans lokálně aplikovaná antiseptika s subgingivální instrumentací

Doporučení 2.14

Kromě subgingivální instrumentace lze u parodontálních pacientů uvažovat o místně aplikovaném chlorhexidinu s prodlouženým uvolňováním.

Podpůrná literatura (Herrera et al., 2020)

5.6 adjuvans lokálně aplikovaná antibiotika s subgingivální instrumentací

Doporučení 2.15

Některá topicky aplikovaná antibiotika s prodlouženým uvolňováním mohou být považována za doplněk k subgingivální instrumentaci u parodontálních pacientů. Atridox® (doxycyklin) Ligosan® (doxycyklin Arestin® (minocyklin). Podpůrná literatura (Herrera et al., 2020)

5.7 Adjuvantní systémová antibiotika s subgingivální instrumentací

Doporučení 2.16

(A) Systémová antibiotika by se neměla běžně používat k subgingivální instrumentaci u pacientů s parodontitis kvůli obavám o zdraví pacientů a dopadu systémových antibiotik na zdraví populace.

(B) U určitých skupin pacientů s rychlou progresí (např. Generalizovaná periodontální fáze III /IVu mladých dospělých) lze zvážit adjuvantní použití určitých systémových antibiotik.

Podpůrná literatura (Teughels et al., 2020)

Problémem, který dosud nebyl adekvátně pokryt, je zvyšující se počet pacientů s implantovanými srdečními, cévními a endoprotetickými pomůckami, kteří jsou ohroženi infekcemi spojenými s cizími tělesy v důsledku bakteriálních epizod po zubních zákrocích. Indikace pre- nebo peri-intervenční profylaxe antibiotiky je otevřená otázka

ad 6 - Třetí fáze léčby

6.1 - přístupový lalok

Doporučení 3.1

U pacientů s parodontitidou ve stadiu III, v případech s hlubokými zbytkovými choboty (TST ≥ 6 mm), by měla být operace přístupového laloku provedena po první a druhé fázi parodontální léčby. Pokud jsou zbývající choboty střední (4–5 mm), subgingivální instrumentace by se měla opakovat. (Sanz-Sanchez et al., 2020)

6.2 Různé operace přístupových laloků (zugangs Lappen)

Doporučení 3.2

Neexistují dostatečné důkazy pro doporučení ohledně volby mezi různými technikami přístupových laloků v případech s hlubokými zbytkovými choboty (TST ≥ 6 mm) a kostními choboty u pacientů s periodontitidou ve stadiu III po vhodné první a druhé fázi parodontální léčby. Přístupové laloky lze provádět s různými vzory laloků. (Sanz-Sanchez et al., 2020)

6.3 Resektivní parodontální chirurgie

Doporučení 3.3

V případech s hlubokými reziduálními choboty (TST ≥ 6 mm) u pacientů s periodontitidou ve stadiu III po adekvátní druhé fázi parodontální léčby je třeba provést resekční parodontální chirurgii. Je třeba vzít v úvahu riziko gingivální recese. (Polak et al., 2020)

6.4 Obecné doporučení pro parodontální chirurgii

Doporučení 3.4

Chirurgické terapeutické přístupy jsou účinné, ale často také složité. Proto by tyto zásahy měly být prováděny zubními lékaři s dalšími kvalifikacími nebo specialisty. Komentář k implementaci v Německu : Německý zákon o zubním lékařství nestanoví žádná omezení týkající se kvalifikace zubní praxe, tj. s povolením k výkonu lékařské praxe může zubař vykonávat celé spektrum stomatologie.

Doporučení 3.5

Jako minimum by mělo být prováděno po první a druhé terapeutické úrovni, opakované čištění povrchu kořenů (s přístupovým lalokem nebo bez něj) a pečlivé monitorování v rámci udržovací parodontální terapie (UPT) (Graziani et al., 2012; Graziani et al., 2015)]

Doporučení 3.6

Parodontální chirurgie (včetně implantací) by neměla být prováděna u pacientů, kteří nemají a / nebo nemohou udržovat odpovídající ústní hygienu.

—U parodontitidy ve stadiu III by u pacientů, kteří nemají odpovídající ústní hygienu, neměly být prováděny žádné chirurgické zákroky (včetně implantátů).

Mohou být provedeny nezbytné extrakce a v jednotlivých případech mohou být užitečné resekční periodontální chirurgie a / nebo zákroky na implantační chirurgii. 1. Extrakce a osteotomie jsou potenciálně nezbytnými chirurgickými zákroky v kontextu parodontální terapie. 2. Hluboké choboty samy o sobě zabraňují odpovídající ústní hygieně a jsou spojeny s obecnými lékařskými riziky. 3. Resektivní parodontální chirurgie zlepšuje hygienu a alespoň dočasně snižuje stupeň zánětu. 4. Existují důkazy o zvýšeném výskytu periimplantátových infekcí u pacientů s periodontální anamnézou, ale nedostatečné důkazy o tom, že implantáty mají u této skupiny pacientů horší výsledky než zuby.

Odborníci se domnívají, že je často pozorována **větší ztráta úponu** než ztráta kostní tkáně v okolí implantátu. S doporučením neimplantovat by této skupině pacientů mohl být odepřen rozumný koncept terapie. Tento aspekt vyžaduje další vyšetřování.

6.5 správa kostních chobotů

Doporučení 3.7

Zuby s hlubokými zbytkovými choboty a kostními choboty o průměru 3 mm nebo více by měly být léčeny regenerativně. (Nibali, Koidou a kol., 2019)

Doporučení 3.8

Při regenerativní parodontální chirurgii by se měly používat buď membrány, nebo proteiny matrice skloviny s přídavkem nebo bez přidání kostního náhradního materiálu (štěpy odvozené od kosti). (Nibali, Koidou a kol., 2019)

Literatura, na které je doporučení založeno, má vysoké riziko zaujatosti. Všechny studie jsou financovány průmyslovým odvětvím nebo neposkytují žádné informace. Dosažené účinky jsou relativně malé, jen něco málo přes milimetr. Zda to skutečně zlepšuje trvalou ochranu zubů, nebylo dosud prozkoumáno. To je však nutné, protože vysoké finanční výdaje lze ospravedlnit pouze na základě důkazu delší ochrany zubu. (Eickholz, 2014): „Pokud jde o frekvenci a stupeň obtížnosti, regenerační terapie kostních chobotů nemusí být nutně procedurou pro každou obecnou zubní ordinaci, ale většinou budou lepší výsledky z rukou speciálně vyškolených zubních lékařů“ (Kebuschull (Kebuschull, 2016): „U této studie je však třeba mít na paměti, že regenerační intervence jsou velmi citlivé na technologii a autoři studie, jako vynikající chirurgové, pravděpodobně dosáhnou lepších výsledků než průměrný střed.“

Doporučení 3.9

Vhodný tvar laloku pro regenerační terapii zbytkových chobotů v oblasti kostních chobotů by měl poskytovat maximální ochranu mezizubní tkáně, např. lze použít lalok pro zachování papily. Za určitých okolností by měla být mobilizace laloku omezena, aby se zlepšila stabilita rány a snížila morbidita. (Graziani et al., 2012; Nibali, Koidou, et al., 2019)

6.6 léčba furkací

Doporučení 3.10

(A) Moláry s furkačním stupněm II a III se zbytkovými choboty by měly být zahrnuty do parodontální terapie.

(B) Samotné napadení furkací nepředstavuje důvod pro extrakci (Domisch et al., 2020; Jepsen et al., 2019)

Doporučení 3.11

V případě zbytkových chobotů v oblasti maxilárních molárů s bukalní furkací stupně II by měla být provedena regenerativní periodontální chirurgická opatření.

Podpůrná literatura (Jepsen et al., 2019)

Doporučení 3.12

V případě zbytkových chobotů v oblasti molárů s bukalní furkací stupně II by měla být provedena regenerativní parodontální chirurgická opatření. (Jepsen et al., 2019)

Doporučení 3.13

Moláry se zbytkovými choboty a úrovní furkace II na dolních stoličkách a bukalní na horních stoličkách by měly být ošetřovány regenerativně pouze pomocí proteinů matrice skloviny nebo štěpů kostního původu s resorpčními membránami nebo bez nich.

Podpůrná literatura (Jepsen et al., 2019)

Doporučení 3.14

V případě zamoření mezizubní furkace stupně II se zbytkovými choboty na maxilárních stoličkách lze uvažovat o nechirurgické instrumentaci, instrumentaci za kontroly zraku s tvorbou chlopně, periodontální regeneraci, oddělení kořenů (trisekce / premolarizace) nebo amputaci kořenů (částečná extrakce). (Domisch et al., 2020; Huynh-Ba et al., 2009; Jepsen et al., 2002)

Doporučení 3.15

V případě napadení horního moláru furkací stupně III a víceúrovňovým stupněm furkace na horním moláru, lze považovat za adekvátní nechirurgické vybavení, instrumentace pod vizuální kontrolou s tvorbou chlopní, tunelováním, oddělením kořenů (premolarizace) nebo resekci kořene (částečná extrakce / amputace kořene / trisekce). (Domisch et al., 2020)

Doporučení 3.16

V případě napadení dolního moláru furkací III. Stupně a víceúrovňovou furkací II. Stupně lze považovat za adekvátní nechirurgické vybavení, vybavení pod vizuální kontrolou s tvorbou chlopní, tunelování, oddělení kořenů (premolarizace) nebo resekce kořenů (částečná extrakce / amputace kořene / hemisekce). (Domisch et al., 2020)

ad 7- Udržovací (Podpůrná) parodontální terapie (UPT)

Po ukončení aktivní parodontální terapie spadají úspěšně léčeni pacienti do jedné ze 2 diagnostických kategorií: parodontální pacienti se sníženým, ale zdravým periodontem nebo periodontální pacienti se zánětem dásní (Caton et al., 2018; Chapple et al., 2018). V těchto případech přetrvává vysoké riziko relapsu / progresu a pacienti vyžadují přizpůsobenou podpůrnou periodontální terapii (UPT). Skládá se z kombinace preventivních a terapeutických opatření, která by měla být prováděna v různých intervalech. Patří mezi ně hodnocení a sledování systémového a periodontálního zdraví, posílení pokynů pro hygienu ústní dutiny, motivace pacientů k neustálé kontrole rizikových faktorů, profesionální mechanická redukce plaků (PMPR) a lokalizovaná subgingivální instrumentace pro zbytkové choboty. Profesionální intervence, které se často označují jako periodontální údržba nebo podpůrná periodontální terapie (UPT), vyžadují strukturovaný systém odvolání s návštěvami kolem 45–60 minut, které jsou individuálně přizpůsobeny potřebám konkrétního pacienta. UPT zahrnuje také pokyny pro chování specifické pro pacienta, protože pacienti v UPT by měli dodržovat doporučená opatření ústní hygieny a zdravý životní styl.

7.1 Podpůrná parodontální léčba: předběžné úvahy

doporučení (4.1)

Podpůrná periodontální léčba (UPT) by měla být plánována v intervalech 3 až maximálně 12 měsíců a individuálně přizpůsobena rizikovému profilu a periodontálnímu stavu pacienta po aktivní terapii. (Polak et al., 2020; Ramseier et al., 2019; Sanz et al., 2015; Trombelli et al., 2020; Trombelli et al., 2015)

existuje řada důkazů pro koncepci terapie pro provádění UPT v definovaných intervalech 3–4 měsíců (Trombelli et al., 2020).

- Interval UPT v délce 3 měsíců je vhodný pro pacienty po operaci parodontu (Polak et al., 2020).

- Kromě toho se v roce 2014 uskutečnil Evropský workshop o prevenci na základě přezkumu Trombelli et al. (Trombelli et al., 2015) dospěli k závěru, že doporučený interval jsou 2–4 návštěvy ročně a lze jej upravit podle rizika jednotlivých pacientů (Sanz et al., 2015).

doporučení (4.2)

Mělo by být podporováno dodržování podpůrné parodontální terapie (UPT), protože to má zásadní význam pro dlouhodobou stabilitu parodontu a možná další zlepšení stavu parodontu.

(Costa et al., 2014; Sanz et al., 2015; Trombelli et al., 2015)

7.2 Domácí kontrola supragingiválního dentálního biofilmu

Doporučení 4.3

Měli byste provádět opakované, individuálně přizpůsobené pokyny pro mechanickou ústní hygienu doma, včetně čištění mezizubních prostor, aby byl u pacientů s UPT udržen zánět pod kontrolou a aby se předešlo nežádoucím vedlejším účinkům.

(Slot et al., 2020)

Všechny povrchy zubů, které jsou vystaveny tvorbě orálního biofilmu, musí být mechanicky vyčištěny. K některým se zubní kartáčky nedostanou ani za optimálních podmínek. Proto je mezizubní čištění nezbytné k udržení zdravé interproximální dásně - zejména jako součást sekundární prevence. Toho lze dosáhnout použitím různých pomocných nástrojů, zejména mezizubních kartáčků (které nejsou jednoplášťovými), gumových / elastomerových čistících tyčinek, zubních tyčinek, ústních zavlažovačů nebo zubních nití. Všechna zařízení však mají potenciál nežádoucích účinků, takže jejich použití by mělo být sledováno nejen z hlediska účinnosti, ale také z hlediska časných známek traumatu (např. cervikální léze).

Dostupné důkazy. Vzhledem k několika studiím, které splňovaly všechna vstupní kritéria pro každou z pomůcek pro ústní hygienu, a výsledné nízké úrovni důkazů nelze učinit žádné jasně podložené doporučení týkající se jednotlivých nástrojů pro domácí ústní hygienu.

Rozdíl mezi elektrickými a manuálními zubními kartáčky byl srovnáván v 5 studiích, pomůcky pro čištění mezizubního prostoru byly zkoumány jako doplněk k čištění zubů v 5 studiích, 7 studií zkoumalo různé pomůcky pro čištění mezizubního prostoru. Celkově bylo hodnoceno 607 pacientů.

Při nesprávném používání mezizubních čistících pomůcek existuje mírné riziko traumatu. Proto mají největší význam individuální pokyny a přizpůsobení se individuální situaci ošetřujícími zubními lékaři. Ve všech případech výhody jasně převažují nad riziky.

Doporučení 4.4

Při výběru optimálního designu ručních zubních kartáčků, elektrických zubních kartáčků a pomůcek pro čištění mezizubních prostor je třeba zohlednit potřeby a preference pacienta.

(Slot et al., 2020)

Zubní profesionálové v klinickém použití by si měli zvolit metody a nástroje, které odpovídají pacientovým dovednostem a preferencím, protože přijetí pacienta je zásadní pro trvalý prospěch (Steenackers et al., 2001). Klinické důkazy naznačují, že účinnost mezizubních kartáčků závisí na vztahu mezi velikostí kartáče a velikostí a tvarem mezizubního prostoru, který má být čištěn. Velikost a morfologie mezizubních prostorů se velmi liší, takže mezizubní kartáčky musí být vybrány konkrétně pro odpovídající mezizubní prostor. Počet pomůcek by měl být omezen na určitý počet na základě pacientovy schopnosti vypořádat se s touto odrůdou. K dosažení nejlepšího možného individuálního cíle je třeba učinit kompromisy.

Doporučení 4.5

Použití elektrického zubního kartáčku lze u pacientů s podpůrnou periodontální terapií (UPT) považovat za alternativu k manuálnímu zubnímu kartáčku. (Slot et al., 2020)

existuje rozsáhlá datová situace týkající se nadřazenosti elektrických zubních kartáčků, zejména těch s oscilačně-rotacími pohybovými charakteristikami, v redukci plaku a zánětu dásní v populacích pacientů se zánětem dásní.

Doporučení 4.6

Pokud je to anatomicky možné, mělo by být čištění zubů doplněno mezizubními kartáčky.

(Slot et al., 2020)

. Čistící účinek mezizubních kartáčků byl výrazně lepší než u dentální nitě. mezizubní kartáčky jsou první volbou pro pacienty v podpůrné periodontální terapii (UPT)

Při nesprávném použití mezizubních kartáčků existuje mírné riziko traumatického poranění. Proto je důležité individuální vedení a přizpůsobení se konkrétní situaci odborníkem. Ve všech případech výhody jasně převažují nad riziky.

Klinické důkazy ukazují, že pacienti s otevřenými mezizubními prostory preferují mezizubní kartáčky před niti.

Doporučení 4.7

Zubní nit by neměla být první volbou pro mezizubní čištění u pacientů s podpůrnou periodontální terapií (UPT). (Slot et al., 2020)

mezizubní kartáčky jsou první volbou pro pacienty v podpůrné periodontální terapii (UPT). Při nesprávném použití mezizubních kartáčků existuje mírné riziko traumatického poranění. Proto je důležité individuální vedení a přizpůsobení se konkrétní situaci odborníkem.

Klinické důkazy ukazují, že pacienti s otevřenými mezizubními prostory preferují mezizubní kartáčky před niti.

Doporučení 4.8

Protože zubní kartáčky nedosahují mezizubních prostor, měli by pacienti v podpůrné parodontální terapii (UPT) používat k čištění mezizubních prostor kromě čištění zubů i jiné pomůcky. (Slot et al., 2020)

V případě mezizubních prostor, které nejsou přístupné mezizubními kartáčky, další pomůcky jako guma / K čištění lze použít elastomerní tyčinky, zubní tyčinky, ústní zavlažovače nebo zubní nit.. Mezi další pomůcky pro čištění mezizubního prostoru patří gumové / elastomerové tyčinky, zubní tyčinky, ústní zavlažovače nebo zubní nit. I když existují také velmi jemné a malé IDB (interdentální kartáčky), je třeba poznamenat, že ne každý mezizubní prostor je přístupný pomocí IDB. Gumové / elastomerové tyčinky jsou na trhu relativně nové. Dosud existuje jen málo důkazů o tom, že tyto pomůcky jsou při snižování zánětu stejně účinné jako mezizubní kartáčky u pacientů s gingivitidou (Abouassi et al., 2014; Hennequin-Hoenderdos et al., 2018).

Doporučení 4.9

Při strategii motivace by se měla použít odpovídající doporučení v části o první fázi léčby.

(Carra et al., 2020)

7.3 Intervence: Adjuvantní terapie pro zánět dásní

Doporučení 4.10

Mechanické odstranění biofilmu doma tvoří základ léčby zánětu dásní, a doplňková opatření, včetně antimikrobiálních látek, mohou být v určitých případech považována za součást personalizovaného terapeutického přístupu. (Figuro, Roldan a kol., 2019)
U antimikrobiálních látek byla změna gingiválního indexu statisticky významná. U pacientů s léčenou periodontální chorobou byl vliv také statisticky významný. Rovnováha výhod a škod. Více než 30 studií identifikovalo potenciální vedlejší účinky a cílové parametry hodnocené pacientem (PROM), většinou šlo o změnu barvy. Bylo navrženo, že další použití některých přípravků by měli provádět pouze pacienti, kteří nejsou schopni účinně odstranit zubní biofilm mechanickým čištěním.

Doporučení 4.11

(A) Doporučení: Použití adjuvantních antimikrobiálních látek lze v určitých případech zvážit u pacientů v podpůrné periodontální terapii (UPT), aby bylo možné zvládnout zánět dásní.
(B) Stanovisko: Nevíme, zda jsou jiná adjuvantní činidla (jako jsou probiotika, prebiotika, protizánětlivá činidla, antioxidační mikroživiny) účinná při zánětu dásní u pacientů s podpůrnou periodontální terapií (UPT). (Figuro, Roldan a kol., 2019)

Za účelem zvládnutí zánětu dásní během fáze podpůrné periodontální terapie (UPT) bylo navrženo použití různých adjuvans. Patří sem hlavně antimikrobiální plak a / nebo regulovat zánět dásní čistě mechanickým čištěním, je rozhodnuto, zda by měli používat zubní pastu nebo ústní roztok se specifickou účinnou látkou (kromě fluoridu). Toto rozhodnutí by mělo být považováno za součást personalizovaného přístupu k péči o pacienta a mělo by zvážit 2 aspekty:

Současné použití antimikrobiálních látek bylo navrženo u pacientů, kteří nejsou schopni adekvátně a účinně odstranit supragingivální biofilm samotným mechanickým čištěním zubů. Ve skutečnosti v doporučeních XI. European Workshop in Periodontology (2014) zdůraznil: „Při léčbě zánětu dásní a v případech, kdy je nutné zlepšit správu biofilmu, je třeba zvážit další použití chemických látek snižujících biofilm. V takových situacích jsou řešení pro vyplachování úst vysoce účinná, ale představují také další opatření v rutinní ústní hygieny. “Podle (Chapple et al., 2015). Doporučení antimikrobiálních látek jako přísady k léčbě supragingiválního biofilmu u určité kohorty pacientů, ale ne u běžné populace, je zřejmé. Neexistují však žádné důkazy, které by toto tvrzení podporovaly nebo odporovaly. Většina studií hodnotících další přínos antimikrobiálních formulací byla prováděna u běžné populace se statisticky významným zlepšením indexů plaků a dásní (Serrano et al., 2015).

Je třeba poznamenat, že všichni pacienti by měli používat zubní pasty, které obsahují fluorid. U pacientů, kteří nemohou adekvátně odstranit supragingivální plak a / nebo regulovat zánět dásní čistě mechanickým čištěním, je rozhodnuto, zda by měli používat zubní pastu nebo ústní roztok se specifickou účinnou látkou (kromě fluoridu). Toto rozhodnutí by mělo být považováno za součást personalizovaného přístupu k péči o pacienta a mělo by zvážit 2 aspekty:

- Místní faktory: Vztah zánětu dásní k hromadění plaků, dostupnost čištění, anatomické faktory atd.
- Obecné faktory: systémové faktory, celkové zdraví, křehkost, zhoršená manuální zručnost - některé z nich mohou mít u starších osob větší obavy

Vyplachování úst naopak nabízí lepší distribuci v ústní dutině (Serrano et al., 2015) a také lepší farmakokinetické vlastnosti (Cummins & Creeth, 1992). Existují důkazy, že ústní vody poskytují lepší výsledky než zubní pasta. Tento důkaz si však odporuje a významné rozdíly byly prokázány pouze u sekundárních výsledků (Figuro, Roldan a kol., 2019). Přímé srovnání podobných účinných látek / formulací podávaných buď jako zubní pasta nebo ústní voda není k dispozici.

Rozhodnutí použít konkrétní řešení zubní pasty nebo ústní vody by mělo být založeno na kombinaci faktorů:

- Preference pacientů: včetně nákladů, vkusu atd.
- Nežádoucí vedlejší účinky: změna barvy zubů, pocit pálení při používání atd.
- V současných studiích byly diskutovány potenciální negativní účinky na orální mikrobiom (např. Vliv na signální dráhu oxidu dusnatého).
- Pokud byl zvolen prostředek nápravy, musí být rozhodnuto o frekvenci a době používání.

Doporučení 4.12

Pokud se antimikrobiální látky v zubní pastě používají jako adjuvans u pacientů s podpůrnou periodontální terapií (UPT), měly by být pro kontrolu zánětu dásní vybrány produkty, které obsahují chlorhexidin, triclosan / kopolymer nebo fluorid cínatý-hexametafosforečnan sodný. (Escribano et al., 2016; Figuro, Herrera, et al., 2019; Figuro, Roldan, et al., 2019; Serrano et al., 2015)

Pokud jde o odstraňování biofilmu, zubní pasty hrají pouze podřízenou roli. Přidáním antimikrobiálních látek lze kromě mechanického čištění dosáhnout snížení zánětu dásní.

Na trhu je pouze několik zubních past s těmito účinnými látkami, proto lze toto doporučení týkající se doporučených účinných látek uplatnit pouze v omezeném rozsahu. Je třeba také poznamenat, že nejen účinná složka, ale také formulace je rozhodující pro účinnost zubních past (Addy et al., 1990; Arweiler et al., 2006).

Doporučení EFP pro zubní pastu obsahující chlorhexidin je založeno na gelové formulaci s 1% chlorhexidinem (označované jako „vysoká dávka“), která je už léčivý přípravek. „Nízkodávková“ zubní pasta CHX (0,06% chlorhexidin) nemohla prokázat žádný významný účinek a nespadá pod doporučení. Na trhu v současné době neexistuje žádná zubní pasta obsahující kopolymer triclosanu.

Dostupné důkazy : Největší změna v gingiválním indexu byla zjištěna u látek, které byly zkoumány ve více než jedné studii tzn. na fluorid cínatý a hexametafosforečnan sodný. Následovaly přípravky s triclosanem a kopolymerem a chlorhexidinem. Účinek na hladinu plaku byl největší u látek s vysoce koncentrovaným chlorhexidinem a triklosanu s kopolymerem. Bylo prokázáno, že chlorhexidin a triclosan s kopolymerem se ukázaly jako nejúčinnější prostředky ke snížení plaku, ale nebyly pozorovány žádné jasné rozdíly v gingiválním indexu (Escribano et al., 2016; Figuro, Herrera, et al., 2019)

Doporučení 4.13

Pokud používáte antimikrobiální ústní vodu jako adjuvans u pacientů s podpůrnou periodontální terapií (UPT), měly by být vybrány přípravky obsahující chlorhexidin, éterické oleje nebo cetylpyridiniumchlorid pro kontrolu zánětu dásní. (Escribano et al., 2016; Figuro, Herrera, et al., 2019; Figuro, Roldan, et al., 2019; Serrano et al., 2015)

Ukázalo se, že neefektivnějším prostředkem ke snížení plaku a gingiválního indexu jsou ústní výplachy s chlorhexidinem nebo éterickými oleji (Escribano et al., 2016; Figuro, Herrera et al. 2019).

7.4 Profesionální mechanická redukce plaku (PMPR)

Doporučení 4,14

Profesionální mechanická redukce plaků (PMPR) by měla být součástí podpůrné parodontální terapie (UPT), aby omezila rychlost ztráty zubů a stabilizovala / zlepšila parodontální podmínky. (Trombelli et al., 2015)

Ukázalo se, že profesionální mechanická redukce plaku (PMPR), ve specifických, předem stanovených intervalech jako nedílná součást podpůrné periodontální léčby (UPT), vede k nižší míře ztráty zubů a nižším změnám úrovně attachmentu. (Trombelli et al., 2015).

Doporučení 4,15

Konvenční profesionální mechanická redukce plaků (PMPR) by neměla být nahrazena alternativními metodami (Er: YAG laserové ošetření) v podpůrné parodontální terapii (UPT).

(Trombelli et al., 2020)

Doporučení 4,16

V podpůrné parodontální terapii (UPT) by neměly být používány žádné adjuvantní metody (subantimikrobiální dávka doxycyklinů, fotodynamická léčba) pro profesionální redukci plaků (PMPR). (Trombelli et al., 2020)

Kromě hloubky sondování je třeba zohlednit i další cílové proměnné, jako je snížení parametrů zánětu. při hodnocení přínosu adjuvantních postupů. Pokud jsou pro fotodynamickou metodu k dispozici studie s pozitivními klinickými výsledky, které jsou vědecky uznávány (peer review), měla by být použita jako adjuvantní metoda.

Stav schválení barviv / fotosenzibilizátorů používaných v aPDT je nejasný. Subantimikrobiální doxycyklin (SDD) nemá v Německu schválení, v ČR ?.

7.5 kontrola rizikových faktorů

Doporučení 4,17

Intervence k řízení rizikových faktorů by měly být integrovány do podpůrné parodontální terapie (UPT). Podpůrná literatura (Ramseier et al., 2020)

Kouření a cukrovka jsou 2 hlavní rizikové faktory onemocnění parodontu a jsou proto zohledňovány při klasifikaci onemocnění parodontu (Papapanou et al., 2018). Kontrola těchto rizikových faktorů má proto zásadní význam pro dosažení terapeutického cíle a jeho dlouhodobé stability. Měly by být vzaty v úvahu další relevantní faktory - například podpora zdravého životního stylu, včetně nutričních doporučení, cvičení a hubnutí.

Doporučení 4,18

U pacientů s podpůrnou periodontální terapií (UPT) je třeba zavést intervence pro odvykání kouření. (Ramseier et al., 2020) Viz pokyn S3: Screening, diagnostika a léčba škodlivé a závislé konzumace tabáku (AWMF registr č. 076-006).

Doporučení 4,19

U pacientů s podpůrnou periodontální terapií (UPT) by měla být podporována kontrola diabetu.

Podpůrná literatura (Ramseier et al., 2020) *Nepřímé důkazy naznačují, že intervence při léčbě diabetu by měly být součástí podpůrné periodontální terapie (UPT).*

Doporučení 4,20

Jakou roli v UPT hrají fyzická aktivita, výživové poradenství nebo změny životního stylu s cílem hubnutí nevíme (Ramseier et al., 2020), ale Důkazy v lékařské literatuře celkově naznačují, že podpora fyzické aktivity zlepšuje jak terapii, tak dlouhodobou léčbu.

Předložený text je silně zredukovaný ze 150 stran na pouhých 11. Celý text má být implementován v členských zemích EFP a jednotlivá doporučení jsou míněna jako právně závazná, přičemž výrazy jako -mělo by se apod. - je třeba chápat jako různé stupně závaznosti s určitou vyšší či nižší validitou. Jde o výsledek urputných jednání popsaných v původním plném textu.

2020

2020-P-167-ZC,X6,Z8,7,- Chemokinové vzorce-journal of dental research –Silva,Garlet,Fukada,Cunha-
Buněčné populace, které v PD terénu exprimují chemokinové receptory tím přitahují různé buněčné subpopulace a vytváří vzorce chemokinů, podle kterých lze určit stabilní nebo progresivní povahu léze.

Chemokiny mohou být také exprimovány periopatogeny (bakteriemi) z několika typů buněk. Jejich úloha není příliš jasná. V průběhu kinetiky PD se mění vzorce chemokinů a cytokinů a údaje o výskytu Th-1 a Th-2 Lymfocytů jsou protichůdné. Podobně není zcela jasná role NK-T Lymfocytů, bylo zjištěno, že u :

Nejagresivnějších forem parodontitidy (PD) převládala exprese zánětlivých chemokinů Makrofágů-MIP-1a (makrofágový protein 1 alfa) a protein IP-10 indukovaný interferonem gama 10 (IFN γ 10) a jejich receptorů, tj. CCR 5 a CXCR 3 s vyšší expresí Interferonu gama (IFN γ) a s nižší expresí Interleukinu 10 (IL-10). Expres těchto cytokinů a jejich receptorů je zapojena v chemoatrakci Th-1 buněk.
chronická PD vykazovala vyšší expresi monocytového chemoatraktantního proteinu 1 (MCP-1) a jeho receptoru CCR4 a vyšší expresi IL-10.

Od MCP-1 vede cesta k Th-2 fenotypu s chemoatrakcí buněčných populací exprimujících CCR-4.
Pokud PD akutní a chronická rekrutuje odlišné podmožiny T-Lymfocytů, pak se jejich cytokinové vzorce budou lišit.

Expres IL-8 a jeho receptoru CXCR-1 jsou při PD zvýšené – mohou za nábor PMN.

Expres chemokinů MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, RANTES, IP-10 je zvýšená u PD.

cytokinů IFN-γ a IP-10 je u PD zvýšená.

chemokinových receptorů CCR-4, CCR-5, CXCR-3 je u PD zvýšená.

Selektivní nábor podskupin Lymfocytů vede k lokální diferenciální produkci cytokinů, podle které lze určit stabilní nebo progresivní povahu léze. Pro určení závažnosti onemocnění je třeba sledovat chemokiny coby atraktanty a aktivátory osteoklastů.

Pokud je imunitní odpověď polarizovaná ke vzorci s Th-1 je odpověď prozánětlivá buněčná, je-li polarizovaná ke vzorci Th-2, jde o humorální protizánětlivou odpověď - V obou případech jde o cytokinové vzorce, přesněji chemoatraktanty se selektivní přitažlivostí pro zánětlivé buňky, které dokážou aktivovat Makrofágy.

V kostní tkáni Th-1 cytokiny aktivují resorpci a Th-2 cytokiny ji potlačí.

O vyšší závažnosti svědčí vyšší hladiny cytokinu IFN- γ produkovaném T lymfocyty, totéž platí pro IL-2, protože oba cytokiny vykazují vyšší hladiny v parodont. chobotech a provází destruktivní roli Th-1 v parodontu.

Podobně závažně se hodnotí MIP-1 a RANTES. MIP-1 je považován za faktor diferenciacie osteoklastů a RANTES je považován za chemotaktický faktor osteoklastů.

O méně závažné formě PD svědčí přítomnost IL-10 a IL-2, neboť jsou spojeny s potlačováním resorpce kosti.

V Sulkální tekutině a v nemocném parodontu byly nalezeny IL-8= chemoatraktant pro PMN a

RANTES= atraktant T-Lymfocytů, Eosinofilů a Monocytů.

V zaníceném periodontiu byly nalezeny chemokinový receptor CCR5

monocytní chemoatraktantový protein 1 MCP-1=

přitahuje CCR-2 a CCR-4 pozitivní buňky a jsou spojené s reakcemi Th-2

zánětlivý protein makrofágů MIP-1a = přitahuje

CCR-1 a CCR-5 pozitivní buňky, spojen s reakcemi Th-1

interferon gama indukovaný protein 10 IP-10= přitahuje

CXCR-3 exprimující buňky= NK-T lymfocyty, jejich role je ale nejasná, mohou totiž tvořit jak IL-4, tak IFN- γ . Asi upravují rovnováhu mezi T lymfocyty.

exprese kombinace MIP-1a, MIP-1b, + RANTES a IP-10 přitahuje ve velkém počtu

cirkulující monocyty exprimující CCR 2 a CCR 5 do periodontia, kde vyzrají v makrofágy a ty vyjma fagocytozy patogenů produkují IL-1 a TNF- α , které kromě toho že jsou prozánětlivé indukují kostní resorpci.

Klíčová slova : Th1, Th2, NK-T, MIP-1a, MIP-1b, IP-10, IFN γ , IFN α , CCR5, CXCR3, IL-10, MCP-1/CCR4, IL-8/CXCR1, RANTES, CCR2, IL-4, TNF α

2020-P-168-ZC, X6 Cunha a kol. Brazílie --dysregulace T-lymfocytů a RANKL: PD jako důsledek dysregulace T-lymfocytů s uvolněním RANKL, který aktivuje osteoklasty.

Cytokiny způsobí dysregulaci T-lymfocytů s aktivací podtypů Th1, Th2, Th17, které vyprodukují cytokiny IL-1 β , IL-17E (IL-25), IL-17 a tyto aktivují imunitní buňky jako PMN, Dendrocyty a B-lymfocyty. Aktivované T a B-lymfocyty způsobí uvolnění RANKL=aktivátoru receptoru nukleárního faktoru κ B-ligandu. RANKL vyvolá osteoklasty a způsobí kostní resorpci alveolu, což vede ke ztrátě zubu.

Brazílská hypotéza 2020-

V Akutní fázi parodontitidy - První fáze: začíná aktivací rozpoznávání vzoru a jeho následné signalizace - přitom dochází k sekreci cytokinů IL-1, IL-6 a TNF, které způsobí aktivaci signálních drah a k diferenciaci buněk, které vypustí další cytokiny jako přímé efekторы nebo k rekrutování imunitních buněk a spouští poškození tkáně. Současně dochází ke zvýšení systémových cirkulujících chemokinů a cytokinů, takže v přítomnosti parodontitidy jsou zvýšené CRP (C reaktivní protein), Proteiny akutní fáze, Plasmatické hladiny protilátěk, Koagulační faktory, Celkový počet leukocytů, neutrofilů a cytokinů= TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, Interferon INF γ .

Chronická parodontitida je charakterizována hyperreaktivitou cytokinů ovlivňující systémové zánětlivě-imunitní reakce. Patogeneze parodontitidy zdůrazňuje rozhraní mezi zubním biofilmem, získané environmentální stresory a genetické prvky hostitele. Podstatou Chronické parodontitidy je trvalý intenzivní zánětlivý infiltrát v pojivové tkáni s aktivací T a B lymfocytů prostřednictvím výtoku cytokinů, určujících progresi choroby. Individuální reakci s uvolňováním lipidových a cytokinových mediátorů, stejně jako modifikací struktur parodontu jako je kost a pojivo lze kategorizovat podle specifického uspořádání genů, exprese metabolitů a proteinů. Cytokiny způsobí dysregulaci T-lymfocytů s aktivací podtypů Th1, Th2, Th17, které vyprodukují cytokiny IL-1 β , IL-17E (IL-25), IL-17 a tyto aktivují imunitní buňky jako PMN, Dendrocyty a B-lymfocyty. Aktivované T a B-lymfocyty způsobí uvolnění RANKL=aktivátoru receptoru nukleárního faktoru κ B-ligandu. RANKL vyvolá osteoklasty a způsobí kostní resorpci alveolu, což vede ke ztrátě zubu. T-lymfocyty aktivují B-lymfocyty ke klonální aktivaci B-lymfocytů s produkcí protilátek proti bakteriálním antigenům a ke tvorbě autoprotilátek proti Fibronektinu, kolagenu a lamininu a tím poškodit gingivo-dentální vazy. B-lymfocyty stimulují sekreci IL-8 a IL-1 β které přispívají k chronickému systémovému zánětu. Fibroblasty, Epitelové buňky a Fagocyty=PMN a Makrofágy (MoMa) produkují IL-6 a TNF α .

U pokročilých a zavedených parodontálních lézí - produkují cytokiny lymfocyty (Chron. PD) - brání účinku anti TNF při léčbě revmatoidní artritidy, - ovlivňuje hladiny glykosylovaného hemoglobinu při diabetu, - jako komorbidita u chron. kraniofaciální bolesti

Klíčová slova: dysregulace Th1, Th2, Th17, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-2, IL-17E (IL-25), IL-17, INF γ , CRP, RANKL, koagul. faktory,

2021

2021-P-169-B, F - Dosud se jako adjuvantní terapie v léčbě parodontitidy často používala antibiotika, která se aplikují buď lokálně, nebo systémově. To má nejen nevýhodu nežádoucích vedlejších účinků a rozvoje rezistence, ale také eliminuje choroboplodné zárodky spojené se zdravím v ústním mikrobiomu. Tým z Univerzity Martina Luthera Halle-Wittenberg, Fraunhoferův institut pro buněčnou terapii a imunologii a Periotrap Pharmaceuticals GmbH proto hledal způsob, jak specificky eliminovat parodontální patogenní bakterie v ústech. Vědci vyvinuli testovací látku, která v bakteriích inhibuje specifický enzym, který hraje zvláštní roli v metabolismu - glutaminylycklázu. Selektivní inhibice tohoto enzymu ničí parodontální patogeny [Taudte et al., 2021]. Laboratorní testy ukázaly, že nová látka skutečně potlačuje růst patogenních bakterií. Likvidují se pouze parodontální patogenní bakterie. Zvláštnost: Látka napadá pouze mikroorganismy, které jsou silně spojeny s onemocněním parodontu. Vědci to vysvětlují tím, že cíl útoku - glutaminylyckláza - existuje ve dvou různých variantách.

Bakterie *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* a *Prevotella intermedia* mají sekvenci glutaminylycklázy, která byla dosud pozorována pouze u rostlin nebo zvířat [Taudte et al., 2021]. Jejich struktura se výrazně liší od savčích sekvencí zbytku ústního mikrobiomu. Vědci se domnívají, že rozdíly jsou dostatečné, aby neovlivnily funkčnost lidských enzymů.

Svou studií nejprve poskytují důkazy, že tento přístup v zásadě funguje. To musí být nyní upřesněno v dalších studiích a ověřeno v pozdějších klinických studiích. Může trvat několik let, než se dosavadní výsledky výzkumu stanou obchodovatelným lékem. Původní publikace: Studie: Taudte N. et al. Glutaminylcyklázy typu II podobné savcům v *Porphyromonas gingivalis* a dalších orálních patogenních bakteriích jako cíle pro léčbu parodontitidy. *Journal of Biological Chemistry* (2021). Doi: 10.1016/j.jbc.2021.100263, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100263>, <https://www.zm-online.de/news/zahnmedizin/antibiotika-alternative-bei-parodontitis/>

2021- P-170-F- Parodontitis a inhibitory protonové pumpy-pacienti s parodontitidou vykazovali menší hloubky sondování než kontrolní skupina, když ji užívali pravidelně. Studie by jejich užívání souviset s nižší závažností parodontitidy byla nedávno publikována v časopise *Clinical and Experimental Dental Research*. Pouze 14 procent zubů pacientů s PPI mělo hloubku sondování 6 milimetrů nebo více ve srovnání s 24 procenty zubů v kontrolní skupině. Dvacet sedm procent zubů pacientů užívajících PPI mělo hloubku sondování pět milimetrů nebo více, ve srovnání se 40 procenty zubů pacientů, kteří PPI neužívali. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v indexech plaku obou skupin, což naznačuje, že ústní hygiena neměla rozhodující vliv na výsledky. Jedním z možných vysvětlení by bylo, že PPI by mohly zasahovat do metabolismu kostí. Lze si představit, že ovlivněním funkce osteoklastů pomocí PPI se sníží rychlost kostní resorpce, což by také mohlo vést k pomalejší degradaci parodontální kosti. Nebo se mění parodontální mikrobiom? Druhý přístup je založen na předpokladu, že pokud PPI změní střevní mikrobiom, mohou potenciálně ovlivnit i parodontální mikrobiom. Mohly by také ovlivnit regulaci zánětu. Výsledky studie otevírají nové perspektivy, i když existují dva závažné body kritiky: Na jedné straně je kohorta pacientů ve studii PPI velmi malá a informace o příjmu léků, které si sami uvádějí, jsou někdy nepřesné, což snižuje smysluplnost léčby. Výsledek. Na druhou stranu zůstává nejasné, kdy byly hloubky sondování zaznamenávány a zda byla doba vyšetření stejná pro všechny zahrnuté pacienty, ačkoli různé doby vyšetření by výsledky zkreslovaly. Inhibitory protonové pumpy jsou léky, které se používají mimo jiné k léčbě žaludečních problémů souvisejících s kyselinou, jako je pálení žáhy nebo gastroezofageální refluxní choroba. Dále je lze použít v terapii nesteroidními antiflogistiky nebo ASA pro sekundární profylaxi gastroduodenálních lézí. Mezi nejznámější přípravky patří pantoprazol a omeprazol. Mají redukční účinek na produkci žaludeční kyseliny inhibicí H⁺/K⁺-ATPázy. Vlivem změny pH se mění i gastrointestinální mikrobiom. Jako nežádoucí účinky léků je diskutován snížený příjem vápníku a vitamínu D a z toho vyplývající zvýšené riziko osteoporózy. Ve Spojených státech patří inhibitory protonové pumpy mezi deset nejčastěji předepisovaných léků. <https://www.zm-online.de/news/zahnmedizin/weniger-schwere-parodontitis-durch-protonenpumpeninhibitoren/>

2021- P-171- ZC,F- Lipoxiny a resolviny, přírodní metabolity kyseliny arachidonové, jsou syntetizovány v pozdních fázích zánětu. Oba napomáhají regeneraci poškozených tkání a napomáhají k řešení zánětu, neboť urychlují metabolismus a clearance apoptotických polymorfonukleárních neutrofilů, inhibují sekreci prozánětlivých a proteolytických molekul, inhibují růst a diferenciaci osteoklastů, podporují diferenciaci osteoblastů a tvorbu kostí.

Lipoxiny a resolviny spouštěné aspirinem jsou silnější a stabilnější než jejich přírodní analogy. Jejich syntéza může být urychlena **omega-3 mastnými kyselinami přítomnými v rybím oleji**. Navrhuje se nový terapeutický přístup využívající pro-rozlišovací potenciál granulační tkáně (GT). Obvykle je GT extrahován a vyřazen během periodontální debridementu s otevřenou klapkou. Pokud jsou obohaceny aspirinem a omega-3 polynenasycenými mastnými kyselinami (EPA a DHA), mohou buňky GT syntetizovat lipoxiny spouštěné aspirinem a resolviny. Enhanced GT nahradil zpět do defektu může pomoci vyřešit periodontitis rychleji. Periodontitida indukovaná ligaturou a experimentální léčba U každého z dvaceti čtyř použitých králíků byly vytvořeny dvě experimentální periodontální vady. Parodontitida byla indukována bilaterálně s ligaturami drátu (0,012 palce), zpřísněna kolem obou mandibulárních prvních premolárů a suspenze *Porphyromonas gingivalis* (4,5-6,5 x 10⁸ CFU / ml) aplikovaná lokálně dvakrát týdně. Ligatury byly odstraněny šest týdnů po umístění, byly vyhodnoceny periodontální defekty (PPD a CAL) a králík podstoupil druhý zásah. Operace s otevřenou chlopní byla provedena pro extrakci granulační tkáně (GT) z mezizubního prostoru mezi prvním a druhým mandibulárním premolárem. Při losování byla provedena jedna ze tří možností léčby: ASA + OMEGA3 GROUP - granulační tkáň byla nasáklá aspirinem a omega 3 mastnými kyselinami (kyselina eikosapentaenová a dokosahexaenová) PLACEBO GROUP (PL) - granulační tkáň byla nasáknuta pouze fyziologickým roztokem CONTROL GROUP (CO) - granulační tkáň byla ponechána neošetřená Pak byla GT nahrazena zpět v původním mezizubním prostoru. Hodnocení Nekropsie byly sklizeny 2, 6 a 12 týdnů po operaci. Poruchy byly hodnoceny klinicky (měřeno PPD a CAL) a vzorky byly uchovány pro histopatologické a molekulárně biologické hodnocení. (autor Horňák ,MU)

// poznámka autora : Smyslem debridementu je snížit nálož noxy. Zde se noxa, tedy etiologické agens vrací i s patogeny zpět promaštěná olejem ve kterém možná jsou EPA a DHA (rybí tuk není ani totéž ani to není chem. individuum) k tomu přidá se Aspirin v očekávání, že dojde k mezibuněčné syntéze lipoxinů, za stavu, kdy poškozené a výživy zbavené fibroblasty granulační tkáň bojují o holý život. (odkud se bere přesvědčení, že fibroblasty granulační tkáň jsou schopny syntézy lipoxinů? V původní práci o lipoxinech z r.2008 se ani neuvádí jaké buňky jsou toho schopny , možná že i fibroblasty to dokážou, ale které? zde nejde o HPDLF ani o DPDLF) . Takže k bakteriím přibude nekrotická tkáň, ale když je přání otcem myšlenky, musí tomu výsledky odpovídat. //

2021-P-172-ZC,F –Lipoxiny, Resolviny-Front. Immunol., 13 September 2021, Sec. Inflammation ,Volume 12 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704163> Safety and Preliminary Efficacy of a Novel Host-Modulatory Therapy for Reducing Gingival Inflammation ,Haticc Hasturk^{1,2*}, Fabian Schulte^{2,3,4}, Melissa Martins^{1,2}, Homa Sherzai^{1,2}, Constantinos Floros^{1,2}, MaryAnn Cugini^{1,2}, Chung-Jung Chiu⁵, Markus Hardt^{2,3,4} and Thomas Van Dyke¹. Selhání aktivního řešení zánětlivých cest se podílí na patogenезi periodontálních onemocnění, včetně gingivitidy. Lipoxin A4 (LXA4), člen specializovaných pro-rozlišovacích lipidových mediátorů (SPM), které řídí řešení zánětu prostřednictvím drah zprostředkovaných GPC-receptory, nabídl terapeutické výhody v preklinických modelech parodontitidy.

jako analog LXA4 bylo použito mimetikum LXA4, methylester-benzo-lipoxin A4 (BLXA4), k výplachům . Sekundární výsledky zahrnovaly změnu úrovně zánětu dásní a hloubky periodontální kapsy (PD). SPM SPM byly monitorovány pomocí cílené lipidomiky mediátoru lipidů, aby se vyhodnotil potenciální systémový dopad BLXA4. Závěr: Léčba BLXA4 redukuje lokální zánět a systémově zvyšuje množství pro-rozlišovacích molekul, což může tlumit zánět, který může zprostředkovat progresi a průběh zánětlivých onemocnění po parodontóze.

Registrace klinické studie: ClinicalTrials.gov, identifikátor (NCT02342691).

Úvod

Zánět je normální reakce hostitelské tkáně na infekci a poranění. Nekontrolovaný a neřešený zánět však přispívá k řadě chronických lidských stavů, jako je artritida, kardiovaskulární onemocnění a parodontitida (1–3). Parodontitida s celkovou prevalencí 45–50 % v populaci je šestým nejčastějším lidským onemocněním (4, 5). Parodontitida je progresivní onemocnění, při kterém mikrobiální etiologické faktory indukují zánětlivou kaskádu, která vede k destrukci podpůrných orgánů zubů, parodontu (6–9). Stejně jako u všech zánětlivých onemocnění

hrají eikosanoidy odvozené od arachidonátu klíčovou roli v iniciaci a patogenezí parodontitidy (10–12). Přidružené gramnegativní bakterie dysbiotického biofilmu na zubech a kolem nich, jako jsou *Porphyromonas gingivalis* a *Tannerella Forsythia*, iniciují příliv neutrofilů a aktivaci neutrofilní cyklooxygenázy-2, což vede ke zvýšení lipidových mediátorů, jako je prostaglandin E2 in situ (13). Prostaglandin E2 je silným aktivátorem kostní resorpce zprostředkované osteoklasty, která je charakteristickým znakem onemocnění parodontu (12, 14, 15). Jiné lipidové mediátory, jako je leukotrien B4, produkovaný hlavně aktivovanými leukocyty, iniciují akumulaci a tvorbu superoxidu neutrofilů v zanícených místech, čímž stimulují uvolňování enzymů spojených s granulemi a kostní resorpcí (16–18). Spolu s dalšími eikosanoidy zprostředkovává PGE2 zánět a destrukci periodontální tkáně (19, 20).

Nyní je široce uznáváno, že endogenní pro-řešící lipidové mediátory se aktivně podílejí na regulaci reakcí hostitele a organizují řešení zánětu (21, 22). Lipoxiny, produkt interakcí lipoxygenáza-lipoxigenáza, jsou trihydroxy produkty kyseliny arachidonové, které aktivně řídí řešení zánětu; je pro ně typický lipoxin A4 (LXA4). Kromě toho dříve nedoceněná role transformačních obvodů spouštěných aspirinem při výrobě endogenních protizánětlivých 15R-epimerů LXA4 vedla k lepšímu pochopení signálních sítí podporujících rozlišení, včetně řady složitých buněčných a chemických reakcí a obchodování s tkáněmi. události (23). Například lipoxiny nejen snižují příliv neutrofilů, ale také stimulují neflogistický příjem apoptotických neutrofilů tkáňovými makrofágy, což je předpoklad pro vyřešení zánětu (24, 25).

Současné terapie zánětu dásní a parodontitidy jsou stále nedostatečné. Na zvířecích modelech parodontitidy jsme prokázali, že SPM, včetně lipoxinů a resolvinů (tj. LXA4, RvE1), jsou schopny předcházet a léčit periodontální onemocnění tím, že řeší lokální zánět, který umožňuje regeneraci měkkých a kostních tkání, a také tlumí systémový zánět vyvolaný lokální onemocnění a rebióza ústního mikrobiomu (26–29).

Tato randomizovaná klinická studie fáze 1 byla navržena tak, aby u lidí určila vliv stabilního analogového mimetika lipoxinu A4 označeného BLXA4 na zánětlivé periodontální onemocnění. Ve srovnání s nativním LXA4 bylo zjištěno, že methylester BLXA4 je stabilní in vitro testovacím systémem stability obsahujícím eikosanoid oxidoreduktázu a tento konkrétní analog byl neúčinnější při inhibici infiltrace polymorfonukleárních neutrofilů v modelu myši peritonitidy (přibližně 32% snížení). Ve stejném modelovém systému vedla srovnávací sloučenina, aspirin-spouštěcí lipoxin A4 (ATLa), ke 40% snížení infiltrace polymorfonukleárními neutrofilů (30).

SPM ve své čisté formě jsou hydrofobní molekuly s nízkou molekulovou hmotností, které snadno pronikají sliznicí, což je činí ideálními pro topickou aplikaci. Tyto fyzikální vlastnosti také naznačují, že topické SPM budou snadno absorbovány do oběhu a budou mít systémový dopad. Důležitou otázkou, kterou se zde také řeší, je tedy profil zánětlivého mediátoru v séru po orálním topickém podání BLXA4; nejen hladiny BLXA4 v séru, ale celkově zánětlivý lipidový mediátorový lipidom.

Na základě těchto in vitro a preklinických in vivo pozorování jsme se zaměřili na posouzení bezpečnosti a předběžné účinnosti použití proresolujícího činidla, BLXA4, ve formulaci ústní vody u pacientů se zánětem dásní.

Opical Oral BLXA4 Léčba zánětu dásní posouvá profil LM-SPM z prozánětlivého na pro-resolution

Pro explorativní sekundární biomarkerové koncové body jsme analyzovali sérovou koncentraci hladin lipidového mediátoru, abychom určili potenciální dopad lokálního podávání BLXA4 na celkové systémové zdraví. Sérové hladiny specializovaných pro-rozlišovacích lipidových mediátorů (SPM) byly měřeny pomocí cílené lipidomiky lipidových mediátorů monitorováním 18 eikosanoidů, SPM a příbuzných markerů dráhy, včetně leukotrienu B4 (LTB4), prostaglandinů (PGD2, PGE2), lipoxinů (9, 12-Benzo Markery dráhy LXA4, LXA4, LXB4, LX), resolvinů řady E (RvE1), resolvinů řady D (RvD1-RvD5), protektiny (PD1) a maresiny (MaR1, MaR2) (tabulka 3 a obrázek 5). Všechny cíle kromě BLXA4 byly detekovány ve všech vzorcích séra s různými hladinami. Analýza hlavní složky (PCA) byla provedena pro klasifikaci pozorování (změna ve skupinách BLXA4 a placebo) na základě hladin lipidového mediátoru. Lokální léčba topickým BLXA4-ME výrazně upregulovala systémovou produkci několika pro-řešících mediátorů, o kterých je známo, že řídí řešení zánětu na zvířecích modelech (obrázek 6A). Zjevně byly zvýšeny mediátory odvozené od kyseliny arachidonové (ω -6) a ω -3 polynenasycených mastných kyselin, mezi ně patřily endogenní lipoxiny (LXA4, LXB4) a resolvin (RvD1), protektiny (PD1) a maresiny (MaR1, MaR2), v tomto pořadí, jak je znázorněno na obrázku 6B a tabulce 4. Lokální léčba BLXA4 významně zvýšila množství SPM v séru a zřetelně oddělila skupinu léčenou BLXA4 od skupiny s placebem ve složení lipidových mediátorů, což naznačuje posun v systémové zánětlivé odpovědi směrem k vyřešení korelující s klinickými nálezy.

Diskuse

Toto je první studie perorální léčby u lidí, která zkoumala perorální výplach BLXA4 jako potenciální novou terapii u pacientů se zánětem parodontu. Ukázali jsme, že místní podávání lipidového mediátoru podporujícího rozklad podávaného prostřednictvím denní ústní vody je proveditelné, dobře tolerované a účinné pro snížení zánětu v ústech. Kromě toho dokumentujeme první signatury eikosanoidů-SPM v séru periferní krve výrazně upregulované v důsledku 28denní perorální topické aplikace BLXA4. Bezpečnost byla hodnocena pomocí přechodných nežádoucích účinků v průběhu studie jako primárního výsledku. Během studie nebyly zaznamenány žádné nepříznivé bezpečnostní signály. Několik hlášených nežádoucích účinků nebylo závažných a jedinou potenciálně související událostí s vyplachováním úst bylo mírné podráždění úst, které bylo rovnoměrně rozloženo mezi skupiny. Podráždění úst bylo pravděpodobně způsobeno laurylsulfátem sodným v přípravku na vyplachování úst.

Lipoxiny jsou třídou endogenně biosyntetizovaných mediátorů, které podporují vyřešení zánětu (38). Biologické účinky lipoxinů zahrnují omezení infiltrace neutrofilů, podporu polarizace makrofágů, zvýšení efferocytózy makrofágů a obnovení tkáňové homeostázy (39). Mechanismus zahrnuje down-regulaci prozánětlivých cytokinů a chemokinů, inhibici aktivace hlavních prozánětlivých drah a zvýšené uvolňování pro-rozlišujících cytokinů (např. interleukin-10) (39). Hromadné důkazy z naší laboratoře (29, 40–42) a mnoha dalších (24, 43–48) prokázaly, že lipoxiny a syntetické analogy chrání tkáň před poškozením z nadměrného zánětu a zvrátí chronický zánět a podporují návrat do tkáňové homeostázy. Již dříve jsme na zvířecích modelech parodontitidy prokázali, že orální topická aplikace lipoxinu A4 (29) a resolvinu E1 (26–28, 49) významně chrání před destrukcí měkkých tkání a alveolární kosti způsobenou lokálním zánětem parodontu a indukují regeneraci zničených periodontálních tkání. včetně gingivy, periodontálního vazu a alveolární kosti. Kromě lokálního zánětu lokální aplikace LXA4 a RvE1 významně tlumila systémovou zánětlivou zátěž, jak bylo prokázáno sníženými hladinami sérového C-reaktivního proteinu a interleukinu 1 β (26, 29, 49).

Parodontální onemocnění je chronické zánětlivé onemocnění vyvolané bakteriálním biofilmem, které má za následek ztrátu připojení pojivové tkáně k zubům a osteoklasty zprostředkovanou resorpci alveolární kosti (50). Leukocyty hrají více rolí v progresi periodontálního onemocnění, včetně fagocytózy a zabíjení bakterií, sekrece zánětlivých cytokinů, zvýšení specifické imunitní odpovědi a aktivace osteoklastů (51). Leukocyty jsou nezbytné v obraně hostitele proti orálním patogenům; u citlivých jedinců, kteří nejsou schopni vyřešit zánětlivou lézi, však chronický zánět v parodontu způsobuje periodontální úbytek kostní hmoty (52)

Tato klinická studie fáze 1 je první studií na lidech, která hodnotí terapeutickou příležitost, kterou poskytuje lipoxin A4 jako nový přístup k léčbě chronických zánětlivých onemocnění dutiny ústní, se zaměřením na periodontální onemocnění. Parodontitida je příkladem hostitelského onemocnění zprostředkovaného leukocyty. Současná parodontologická terapie se zaměřuje na kontrolu bakteriální zátěže, ale tyto přístupy mají omezený úspěch a častým problémem je recidiva onemocnění. Navíc regenerace periodontální tkáně není možná pouze pomocí antimikrobiálních přístupů. Slib ukázaný pro přístupy modulace hostitele, které regulují zánětlivé imunitní reakce bez farmakologické inhibice prozánětlivých drah, které jsou spojeny s významnými vedlejšími účinky, podnítil vývoj léčiv v této oblasti.

Fáze 1 klinické studie byla zaměřena na bezpečnost a proměnné účinnosti byly hodnoceny sekundárně. Při nedostatečné síle vyšetření změn v zánětu dásní odhalilo, že BLXA4 topicky aplikovaný v ústní vodě na zanícené orální/parodontální tkáň prokázal významné klinické výhody. Zánět dásně měřený dvěma samostatnými metodami (modifikovaný gingivální index a krvácení při sondování) byl výrazně snížen, stejně jako hloubka kapsy. Abychom získali přehled o dopadu léčby na parodontitidu, byla provedena dílčí analýza malého souboru subjektů, které vykazovaly klinickou parodontitidu. Subjekty s hloubkou kapsy ≥ 6 mm vykázaly větší redukci ($-1,23 \pm 0,4$ mm) s $1,22 \pm 0,6$ mm zesílením klinického připojení ve skupině BLXA4 ve srovnání se skupinou s placebem ($-0,71 \pm 0,3$ mm u PD se získkem CAL $0,72 \pm 0,3$ mm). Toto je zvláště zajímavý klinický nálezný, protože u konvenčních a robustních terapeutických přístupů zahrnujících standardní péči (škálování a plánování kořenů ve spojení se systémovými antibiotiky) je klinicky významné průměrné snížení hloubky kapsy $-0,86$ mm s klinickým zesílením připojení $0,75$ mm (53). Snížení gingiválního indexu, krvácení při sondování a hloubka periodontální kapsy naznačují, že BLXA4 je slibný neinvazivní terapeutický přístup pro léčbu zánětlivých periodontálních onemocnění.

Na základě těchto dřívějších předklinických výsledků na zvířatech jsme zde poprvé v této klinické studii fáze 1 stanovili, že BLXA4 v dávce $1,0 \mu\text{M}$ ($284 \mu\text{g/ml}$) (minimální účinná dávka, o které se dříve ukázalo, že má dopad na králičí model parodontitidy) demonstruje významný klinický potenciál při zvyšování endogenních hladin SPM kritických pro silnou ochrannou a pro-řešící vrozenou imunitní odpověď. Konkrétně specifické SPM včetně lipoxinů (LXA4, LXB4), resolvinů (RvE1, RvD1-RvD6), protektinů (PD1) a maresinů (MaR1, MaR2) odpovědných za řadu buněčných a biochemických dějů při řešení zánětu a jejich prekurzory (15-HETE, 18-HEPE, 17-HDHA), byly rozdílně exprimovány v séru účastníků léčených BLXA4. Tato zjištění jsou v souladu s dřívějšími výsledky ze zvířecích modelů, které naznačují potenciál pro-resolujících agonistů pro léčbu orálních/periodontálních onemocnění spojených s infekcí, zánětem a změnami funkcí fagocytů (3, 26–28, 54). Ještě důležitější je, že robustní účinky lokálně aplikovaného BLXA4 na systémové hladiny SPM naznačují, že orální tkáň mohou sloužit jako snadno přístupná aplikační cesta pro potenciální léčbu široké škály zánětlivých onemocnění (55–58). BLXA4 nebyl detekován, pravděpodobně kvůli jeho clearance pod detekovatelné hladiny po podání. Farmakokinetické studie plánované pro studii fáze 2 jsou nezbytné pro stanovení kinetiky BLXA4 v oběhu.

Jako zkušební fáze 1 má tato studie několik nedostatků. Za prvé, studie byla primárně provedena pro testování bezpečnosti BLXA4 u lidí; studie tedy nebyla dostatečně silná pro detekci rozdílů v koncových bodech klinické účinnosti. Za druhé, studie zahrnovala skupinu subjektů (skupina bez oplachování), která nepoužívala žádné oplachování s cílem zjistit matoucí vliv mechanických účinků oplachování. Tato žádná oplachová skupina proto nemohla být dvojité zaslepena. Kromě toho studie předpokládala účinnou dávku BLXA4 pouze na základě studií na zvířecím modelu zánětu parodontu, takže velikost účinku BLXA4 ve srovnání s placebem mohla být podhodnocena. A konečně, studie nebyla přesně řízena tak, aby vyloučila potenciální Hawthorneův efekt (59, 60) (lepší výkon jednou v klinické studii bez ohledu na přidělenou studijní skupinu) v klinických studiích. Stojí však za zmínku, že navzdory malé velikosti vzorku a omezené síle byla studie dostatečně velká na to, aby detekovala dopad na klíčové zánětlivé parametry, GI a BOP, a systémové hladiny lipidových mediátorů podporujících rozlišení při minimální účinné dávce. BLXA4 stanovené ve studiích na zvířatech. Dále zjištění trendu ve větší redukci hloubky kapsy u podskupiny subjektů s parodontitidou s hlubšími kapsami v tak krátkém časovém rámci (28 dní) zdůrazňuje potenciální roli BLXA4 v léčbě onemocnění parodontu. Doba trvání 28 dnů by navíc mohla být omezujícím faktorem pro stanovení dlouhodobých účinků, především dopadu na dodržování předpisů. Nicméně jsou zapotřebí další studie závislosti odpovědi na dávce, které by umožnily testování klinicky významných rozdílů v klinických parodontálních endpointech.

Celkově vzato, v této randomizované kontrolované klinické studii fáze 1/2 bylo vyplachování silnou ústní vodou obsahující BLXA4 dobře tolerováno a nepředstavovalo žádné bezpečnostní obavy. Nebyly identifikovány žádné bezpečnostní signály kromě mírného orálního podráždění. Nežádoucí účinky, měřené jako přechodně se objevující nežádoucí účinky, byly vzácné, mírné a nesouvisely s lékem. Lokální aplikace BLXA4 s vyplachem úst jednou denně po dobu 28 dnů účinně redukovala zánět dásní bez další mechanické léčby podporující sílu hostitelsko-modulačních terapií. Je pozoruhodné, že studie poprvé odhalila, že topická aplikace BLXA4, nad rámec jeho lokálního dopadu, posunula lipidové mediátory v séru směrem k profilu pro-rozlišení s významnými změnami v hladinách SPM ve srovnání s placebem. Toto zjištění demonstruje účinnost BLXA4 v topicky aplikované mikromolární dávce, která je účinná při systémové regulaci cest rozlišení, jak jsme zjistili zvýšení specifických sérových SPM u jedinců léčených BLXA4. BLXA4 aplikovaný na lidské lokální orální tkáň v randomizované studii byl schopen posunout zánětlivou rovnováhu k vyřešení zánětu parodontu s potenciálními aplikacemi pro další zánětlivá onemocnění. Dále, stabilita BLXA4 ve vodných roztocích (alespoň 3 měsíce při teplotě místnosti) jej činí vhodným pro další vývoj jako terapeutické činidlo.

Poděkování

Děkujeme klinickému a administrativnímu týmu Centra pro klinický a translační výzkum Forsyth Institute, Elidě Salazar, Gay Torresyap, Marie Letteri, Molly Dunne, laboratorním technikům Danielu Nguyenovi, Danielle Stephens a Michele Patel za technickou podporu a spolupracovníkům v Brigham and Women's Hospital, Dr. Charlesi N. Serhanovi za cenný příspěvek k návrhu a výrobě BLXA4, preklinickým studiím a interpretaci lipidomických dat a Charlotte Jouvene za pomoc s analýzami PCA. Děkujeme také Dr. Katherine Lemon za pomoc při hodnocení bezpečnostních laboratorních testů a také Heather Jaredové a klinickému výzkumnému týmu ve společnosti Rho, Inc. za administrativní, regulační a analytickou pomoc. Odbornost a úsilí Dr. Walt Shaw a Steve Burgess (Avanti Polar Lipids, Inc.) a jejich tým za syntézu a výrobu ústní vody GMP a placebo používaných v této studii jsou vděčně uznávány. Děkujeme také účastníkům studie za čas

a odhodlání během studie a Dr. R. Dwayne Lunsford a týmu z NIDCR-NIH za pomoc v každém kroku potřebném před zahájením této lidské studie. Podporováno granty Národního ústavu pro zubní a kraniofaciální výzkum (Dr. Charles N. Serhan a TD, granty P50 DE016191 a PO1 DE13499 a TD a HH, grant U01 DE016191).

2021 -P-173-Z8 -IL-10 a B-10. Místní podpora funkce B10 zmírňuje experimentální úbytek kostní tkáně PD prostřednictvím antagonizace neutrofilů exprimujících RANKL. Trvalé imunitní reakce hostitele iniciované orálními bakteriemi chrání hostitele před infekcí, ale mohou také vyvolat proces trvalého parodontálního zánětu a následného úbytku alveolární kosti. Interleukin-10 (IL-10), protizánětlivý cytokin, může snižovat prozánětlivé cytokiny a inhibovat migraci neutrofilů při zánětu. Regulační B buňky exprimující IL-10 (B10) negativně regulují imunitní odpověď prostřednictvím IL-10 a lokálně přenesené mohou zmírnit úbytek alveolární kosti inhibicí prozánětlivé exprese cytokinů a neutrofilů exprimujících RANKL v myším modelu parodontitidy.

Metody-K vyvolání PD u myšího modelu byla použita ligace plus infekce *P. gingivalis* (Pg). CD19 + CD1dhiCD5 + B buňky byly tříděny průtokovou cytometrií a přeneseny do dásní bezprostředně pátý den po ligaci. Všechny myši byly usmrceny 14. den po ligaci. Výsledek-Barvení H&E ukázalo, že infiltrace zánětlivých buněk byla významně snížena CD19 + CD1dhiCD5 + B buňkami. Barvení toluidinovou modří ukázalo, že CD19 + CD1dhiCD5 + B buňky zmírňovaly úbytek alveolární kosti u periodontitidy vyvolané ligaturou / Pg u myši. Imunohistochemické barvení ukázalo, že aktivátor receptoru ligandu NF-KappaB (RANKL), interleukinu-1p (IL-1p) a interleukinu-17 (IL-17) byly po přenosu buněk CD19 + CD1dhiCD5 + B sníženy. Imunofluorescenční barvení ukázalo, že IL-10 byl zvýšen, zatímco počet Ly6G + neutrofilů a jeho produkce RANKL byly sníženy v gingivální tkáni. Jop 2021, vol. 92, issue 6

Klíčová slova : Regulační B10 buňky, IL-10, CD19, CD1dhiCD5, RANKL, IL-1, IL-17

2021- P-174-Z8-Sabine Schütte- Polymorfismy v klastru interleukinů-1 (IL1A, IL1B, IL1RN gen) predisponují k chronickým formám parodontitidy.

- **poměr IL-1 / IL-1RN-** v zanícené periodontální tkáni a v gingiválním krvácení je zvýšený poměr IL-1 / IL-1RN. Shluk genů interleukinu-1 na chromozomu 2 obsahuje geny pro IL-1a (IL1A), IL-1p (IL1B) a antagonistu receptoru IL-1 (IL1RN). U dvou polymorfismů v genu IL-1 je funkční význam prokázán. Jeden je v pozici -889 v promotorové oblasti genu IL1A (C / T), druhý je v poloze -3953 (C / T) genu IL1B. Pokud je alela T přítomna v obou polymorfismech, dochází ke zvýšené syntéze IL-1 a následně ke zvýšené zánětlivé kapacitě. Tato zánětlivá aktivita je dále posílena, když je polymorfismus T-2018C přítomen v genu IL1RN, což vede ke sníženému uvolňování protizánětlivého antagonisty IL1RN. Zmíněné genotypy úzce souvisejí s periodontitidou. Tak např. pozitivní genotyp IL-1 frekvence ztráty zubů u kuřáků faktorem 7,7. Ve stejné studii byl také prokázán význam polymorfismů IL-1 nezávisle na stavu kouření.

- **Polymorfismus IL-6 C / G** v místě -174 v promotoru genu pro chromozom 7 je spojen se zvýšeným uvolňováním IL-6. Prozánětlivý cytokin interleukin-6 je vylučovaný makrofágy, fibroblasty, epiteliálními buňkami a T buňkami. IL-6 zvyšuje uvolňování MMP-8 a resorpci kosti. Ukázalo se, že exprese IL-6 koreluje se ztrátou připojení. Zvýšená exprese IL-6 se nachází nejen u periodontitidy, ale také u jiných chronických zánětlivých onemocnění, např. revmatoidní artritidy. Úspěšná periodontální terapie významně snižuje sekreci IL-6. Polymorfismus C / G v místě -174 v promotoru genu pro chromozom 7 je spojen se zvýšeným uvolňováním IL-6. Ve studiích byla tedy alela G spojována s chronickou a agresivní periodontitidou. Skutečnost, že u nositelů polymorfismu IL-6-C / G (zvýšená sekrece IL-6) byla zjištěna zvýšená bakteriální zátěž *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a *Porphyromonas gingivalis*, ukazuje, že geneticky příliš silná zánětlivá odpověď není žádoucí a nekontrolovaný zvýšený zánět je náchylný k přetrvávání zárodků.

- Spouštěcím stimulem pro zánětlivou kaskádu je (kromě materiálního zánětu) subgingivální biofilm. Bakteriální mediátory difundující prostřednictvím junkčního epitelu, např. Lipopolysacharidy (LPS) aktivují periodontálně rezidentní makrofágy pro sekreci prozánětlivých cytokinů, zejména interleukinu-1 (IL-1), faktoru nekrózy nádorů alfa (TNFα) a interleukinu-6 (IL-6). Tyto cytokiny způsobují lokální aktivaci vaskulárního endotelu, což podporuje infiltraci dalších imunitních buněk v zánětlivé oblasti (chemotaxe). Pro periodontální zánětlivé procesy iniciované cytokiny mají zásadní význam destruktivní procesy tkáně. IL-1, TNFα a IL-6 aktivují osteoklasty zvýšením exprese RANKL, což je spojeno se zvýšenou resorpcí alveolární kosti. Kromě toho tyto cytokiny zvyšují uvolňování tkáňové degradující matricové metaloproteinázy 8 (MMP-8) fibroblasty a granulocyty, které jsou nyní měřitelné s vysokou přesností z chobotu a představují důležitý prognostický marker.

Aby se zabránilo chronickému zánětlivému procesu, je iniciovaná zánětlivá odpověď obvykle zpomalena uvolněním antagonisty IL1 receptoru protizánětlivých cytokinů (IL1RN) a IL-10. Oba cytokiny inhibují uvolňování IL-1, TNF-α a IL-6 a jejich související prozánětlivé účinky. IL-10 také chrání proti destruktivním zánětlivým procesům zpomalením degradace tkáně zvýšeným uvolňováním antagonisty MMP-8 TIMP (Tissue Inhibitor of MMPs). Kromě toho IL-10 inhibuje resorpci kostí indukci osteoproteginu (OPG), protože OPG inhibuje působení RANK na cílovou buňku, čímž inhibuje aktivaci osteoklastů.

Klíčová slova : polymorfismy IL-1a -889(C/T), IL-1b -3953(C/T), IL-1RN T-2018 C na Ch1, polymorfismus IL-6-174 C/G na Ch7, MMP-8, materiální zánět a biofilm, LPS difundující JE, IL-1a, TNFα, lokální aktivace endotelu, osteoklasty a RANKL, IL-10, OPG, RANK.

2021 -P-175-úloha tenkého gingiválního fenotypu a nepřiměřená šířka keratinizované sliznice (<2 mm) jako rizikové indikátory periimplantitidy a periimplantátové mukozitidy Jop 21-12-

2021-P-176- M-Parodontitida, hodnocená pomocí periodontální léčby jako náhradního markeru, nemá žádnou souvislost s prvním infarktem myokardu ve švédské populaci Jop 21-12-

2021-P-177-Okluzní trauma je spojeno s parodontitidou Jop 21-12-

2021-P-178- M-Cirkulující protilátky proti leukotoxinu A jako marker parodontitidy stupně B a C a orální infekce *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.Sérové proteiny spojené s relapsem parodontitidy po operaci: Pilotní studie Jop 21-12

-2021-P-179-Parodontitida a její vyšší úroveň závažnosti jsou spojeny s poměrem triglyceridů/lipoproteinů o vysoké hustotě a cholesterolu JOP 21-11-

2021-P-180-B,F-Dieta bohatá na nitráty mění složení orální mikroflóry u pacientů s periodontálním onemocněním JOP 21-11-

2021-**P-181-B**-Antimikrobiální citlivost a virulence *Enterococcus* spp. izolovaný ze subgingiválního biofilmu souvisejícího s parodontitidou JOP 21-11-

2021-**P-182-L**- účinnost Er:YAG laseru při dekontaminaci povrchů zubních implantátů: Studie in vitro JOP 21-11-

2021-**P-183-B**-Rekombinantní trombomodulinová doména podobná lektinu zeslabuje lipopolysacharidem indukovanou osteoklastogenezi a periodontální kostní resorpci způsobenou *Porphyromonas gingivalis* JOP 21-11-

2021-**P-184**-Hypoxie stimuluje hydroxylaci kolagenu v gingiválních fibroblastech a buňkách periodontálního vazu JOP 21-11-

2021-**P-185-F**-Spojení kyseliny hyaluronové s deproteinizovaným bovinním štěpem zlepšuje kostní obnovu a zvyšuje tvorbu kosti u kritických kostních defektů JOP 21-11-

2021-**P-186-10**-Faktor virulence GroEL řídí osteogenní a adipogenní diferenciaci lidských periodontálních ligamentálních kmenových buněk prostřednictvím zapojení JNK/MAPK a NF-κB signalizace JOP 21-11-

2021-**P-187-O**- kompresní síla reguluje migraci cementoblastů prostřednictvím downregulace autofagie JOP 21-11-

2021-**P-188-J**-Účinky neinvazivní aplikace fibrinu bohatého na krevní destičky na periodontální klinické parametry a hladiny růstového faktoru-β a kolagenu-1 transformujícího gingivální sulc.tekutinu: randomizovaná, kontrolovaná klinická studie JOP 21-9

2021-**P-189-M,DM,K22**-Biomarkery oxidačního stresu ve slinách a séru a konečné produkty pokročilé glykace u pacientů s parodontitidou s diabetem nebo bez něj: Průřezová studie JOP 21-9

2021-**P-190-K 16,17**-Koncentrace monocytového chemoatraktantu proteinu-1, makrofágového inhibičního faktoru a fraktalkinu ve slinách a v séru ve vztahu k revmatoidní artritidě a parodontitidě JOP 21-9

2021-**P-191-J**-Použití roztoku buněčného cytokinu odvozeného z amnia pro léčbu zánětu dásní: 2týdenní randomizovaná studie s bezpečností, rozsahem dávek a důkazem principu JOP 21-9

-2021-**P-192-K22**-Hladiny metalothioneinu v gingivální šterbinové tekutině, slinách a séru kuřáků a nekuřáků s chronickou parodontitidou JOP 21-9

-2021-**P-193****Dysbióza** revisited: Pochopení role orálního mikrobiomu v patogenezi gingivitidy a parodontitidy: kritické hodnocení JOP 21-8-

-2021- **P-194**-Mikrobiální **Dysbióza**: Základní příčina onemocnění parodontu JOP 21-8-

-2021-**P-195-B,K**-Parodontální stav matky, orální zánětlivá zátěž a systémový zánět jsou spojeny s nízkou porodní hmotností kojence JOP 21-8-

2021-**P-196-K**-Vizualizace dat vztahu mezi kouřením a periodontálními lokálně specifickými účinky v průběhu života v dospělé populaci USA JOP 21-8-

2021-**P-197-D**-Shlukování podle faktorů souvisejících s parodontitidou: Nová aplikace na data NHANES JOP 21-8-

2021-**P-198-F,A**-Antibiofilmový účinek ozonizovaného fyziologického roztoku na periimplantátový biofilm JOP 21-8-

2021-**P-199-Z9**-Role genu YAP1 v proliferaci, osteogenní diferenciaci a apoptóze lidských periodontálních ligamentálních kmenových buněk indukovaných TNF-α. JOP 21-8-

2021-**P-200-Z7**-Antagonista leukotrienového receptoru snižuje zánět a úbytek alveolární kosti u potkaního modelu experimentální parodontitidy JOP 21-8-

2021-**P-201-J**-Zisk interproximálního přilnutí: Výzva parodontální regenerace JOP 21-7-

2021- **P-202-M,H**-Využitelnost prokalcitoninu jako časného diagnostického markeru bakteriémie u jedinců s parodontózou II. a III. JOP 21-7

2021-**P-203-J**-Vliv doplňkových postupů na léčbu parodontální regenerace zprostředkovanou rekombinantním lidským fibroblastovým růstovým faktorem-2: retrospektivní studie JOP 21-7

2021-**P-204-J**-Klinické, radiografické výsledky a výsledky zaměřené na pacienta po použití proteinů matrice zubní skloviny k léčbě nitrokostních defektů u pacientů s agresivní parodontitidou: 12měsíční multicentrická klinická studie JOP 21-7

2021- **P-205**-Ovlivňují vady parodontu zánět a destrukci parodontu? Histologické/mikrobiologické změny a profily genové exprese pilotní studie u psů bíglů JOP 21-7

2021-**P-206- 10**-Proteináza kostní morfogenetický protein 1, ale ne podobný tolloidu 1, hraje dominantní roli při udržování periodontální homeostázy JOP 21-7

2021-**P-207-Z8**-Inhibice defosforylace proteinů zabraňuje zhoršení parodontitidy s okluzním traumatem JOP 21-7

2021- **P-208-Z 7,8**-Úloha PHF8 a TLR4 v osteogenní diferenciaci buněk parodontálního vazů v zánětlivém prostředí JOP 21-7

2021-**P-209**-Předpokládá se, že mikroRNA-146a a -155, upregulované parodontitidou a diabetem typu 2 v ústních tekutinách, regulují geny orálních receptorů SARS-CoV-2 JOP 21-7

2021- **P-210**-Rozšíření dráhy vitaminu D na vitamin D3 a CYP27A1 v buňkách parodontálních vazů JOP 21-7

2021- **P-211**-Infekce Porphyromonas gingivalis mění enzymy Nrf2 fáze II a oxid dusnatý v primárních lidských endoteliálních buňkách aorty JOP 21-7

2021-**P-212**-Hladiny C-reaktivního proteinu jsou spojeny s periodontitidou a periodontálním zánětem povrchu u dospělých s terminálním onemocněním ledvin JOP-21-6

2021-**P-213**-Asociace parodontitidy s délkou telomer leukocytů u dospělých v USA: Průřezová analýza NHANES 1999 až 2002 JOP-21-6

2021-**P-214**-Integrativní analýza exprese mRNA/miRNA při hojení lidské gingivy JOP-21-6

2021-**P-215**-Dekontaminace drsných povrchů implantátů kolonizovaných vícedruhovým orálním biofilmem aplikací fibrinu bohatého na leukocyty a krevní destičky JOP-21-6

2021- **P-216**-Lokální podpora funkce B10 zmírňuje úbytek kostní hmoty při experimentální parodontitidě prostřednictvím antagonizace neutrofilů exprimujících RANKL JOP-21-6 .Trvalé imunitní reakce hostitele iniciované orálními bakteriemi chrání hostitele před infekcí, ale mohou také vyvolat proces trvalého parodontálního zánětu a následného úbytku alveolární kosti. Interleukin-10 (IL-10), protizánětlivý cytokin, může snižovat prozánětlivý cytokin a inhibovat migraci neutrofilů při zánětu. Regulační B buňky exprimující IL-10 (B10) se nazývají negativně regulující imunitní odpověď prostřednictvím IL-10 a jsou omezeny hlavně u B1919 + CD1dhiCD5 + B buněk u myši. Naše současná studie byla zaměřena na prozkoumání účinku lokálně přenesených CD19 + CD1dhiCD5 + B buněk na zánět a úbytek alveolární kosti v experimentálním myším modelu parodontózy. K vyvolání parodontózy u myšiho modelu byla použita ligace plus infekce P. gingivalis (Pg). CD19 + CD1dhiCD5 + B buňky byly tříděny průtokovou cytometrií a přeneseny do dásní bezprostředně pátý den po ligaci. Všechny myši byly usmrceny 14. den po ligaci. Výsledek zbarvení H&E ukázalo, že infiltrace zánětlivých buněk byla významně snížena CD19 + CD1dhiCD5 + B buňkami. Barvení toluidinovou modří ukázalo, že CD19 + CD1dhiCD5 + B buňky zmírňovaly úbytek alveolární kosti u periodontitidy vyvolané ligaturou / Pg u myši. Imunohistochemické barvení ukázalo, že aktivátor receptoru ligandu NF-KappaB (RANKL), interleukinu-1p (IL-1p) a interleukinu-17 (IL-17) byly po přenosu buněk CD19 + CD1dhiCD5 + B sníženy. Imunofluorescenční barvení ukázalo, že IL-10 byl zvýšen, zatímco počet Ly6G + neutrofilů a jeho produkce RANKL byly sníženy v gingivální tkáni. Závěry :Tyto výsledky ukázaly, že lokálně přenesené CD19 + CD1dhiCD5 + B buňky mohou zmírnit úbytek alveolární kosti inhibicí prozánětlivé exprese cytokinů a neutrofilů exprimujících RANKL v myším modelu parodontózy.

2021- **P-217**-Diagnostický potenciál periimplantační krevikulární tekutiny microRNA-21-3p a microRNA-150-5p a extracelulárních vezikul u periimplantačních onemocnění JOP-21-6

2021-**P-218**-Melatonin zlepšuje poškození ledvin způsobené parodontitidou snížením zánětlivého stresu a apoptózy u potkanů JOP-21-6

2021-**P-219**-Aplikace derivátu matrix zubní skloviny ve spojení s nechirurgickou terapií k léčbě středně těžké až těžké parodontitidy JOP - 21-05

2021-**P-220**-Subgingivální mikrobiom je spojen s úbytkem alveolární kosti měřeným o 5 let později u postmenopauzálních žen JOP -21-05

2021-**P-221**-Kyselina citronová, ale ne tetracyklin, zlepšuje mikroskopický vzor hojení partikulárních autogenních kostních štěpů u defektů kritické velikosti JOP -21-05

2021-**P-222**-Validace genových markerů parodontitidy v brazilské populaci dříve zkoumaných GWAS a bioinformatickými studiemi JOP - 21-05

2021- **P-223**-LPCGF a EDTA úprava povrchu kořene podporuje adhezi, růst, migraci a diferenciaci buněk periodontálního vazů JOP -21-05

2021-**P-224**-Asociace resveratrolu a inzulinu snížila ztrátu alveolární kosti a vyvolala antioxidační účinek u diabetických potkanů JOP -21-05

2021-**P-225**-Zkušenosti pacientů s autogenním roubováním měkkých tkání mají důsledky pro budoucí léčbu: 10- až 15letá průřezová studie

JoP-21-05

2021- **P-226.....-A5,B**-<https://www.novinky.cz/koronavirus/clanek/proc-nekdo-umira-na-jip-zatimco-jiny-ani-nevi-ze-koronavirus-ma-rolu-hraje-genetika-40337570> : Zeberg a Pääbo z Okinawského institutu vědy a technologie v Japonsku zjistili, že určité genové varianty na chromozomu 3 se v populaci vyskytují častěji. tato varianta chromozomu 3 převládá v některých populacích, například v Bangladéši, kde ji má 63 procent lidí, ale v jiných, jako je Afrika, téměř chybí. To by také vysvětlovalo, proč je u lidí bangladéšského původu ve Velké Británii dvakrát větší pravděpodobnost úmrtí na COVID-19 ve srovnání se zbytkem populace.

2022

2022-P-227-A-V etiopatogenezi PD se uvádí autofagie

2022-P-228-Parodontální stavy a incidentní demence: JoP -1-2022

2022-P-229-Inhibiční faktor migrace makrofágů reguluje specifické reakce vrozených imunitních senzorů v gingiválních epitelálních buňkách JoP -1-2022

2022-P-230-Zrychlená ztráta alveolární kosti na myším modelu a její vztah se střevním zánětem JoP -1-2022

2022-P-231-Vliv nechirurgické periodontální léčby na slinné a sérové biomarkery u parodontózy stupně B a C stadia III JoP -1-2022

2022-P-232-Interakce biomu a mikrobiomu u periimplantitidy: Pilotní výzkum JoP -1-2022

2022-P-233-Gremlin zhoršuje parodontitidu prostřednictvím aktivace signální dráhy nukleárního faktoru-kappa B (NF-κB) JoP -1-2022

2022-P-234-Doba a délka spánku jsou u reprezentativního vzorku Korejců spojeny s parodontózou JoP -2-2022

2022-P-235-Bioaktivní sklo a argininové zubní pasty okamžitě zmírnily hypersenzitivitu dentinu po nechirurgické parodontální terapii: JoP -2-2022

2022-P-236-Metformin urychluje hojení ran Akt fosforylací gingiválních fibroblastů u myší s prediabetem rezistentních na inzulin JoP -2-2022

2022-P-237-Cytokiny regulují kmenovost mezenchymálních kmenových buněk prostřednictvím miR-628-5p během periodontální regenerace JoP -2-2022

2022-P-238-Mikrovezikuly, krvinky a endoteliální buňky zprostředkovávají protrombotický stav související s fosfatidylserinem u pacientů s parodontitidou JoP -2-2022

2022-P-239-Účinky laserové terapie infračerveným světlem na modely parodontitidy in vivo a in vitro JoP -2-2022

2022-P-240-Použití probiotik může snížit závažnost experimentální parodontitidy u potkanů s metabolickým syndromem: JoP -2-2022

2022-P-241-Osteopontin indukce osteogenní diferenciaci buněk lidských periodontálních vazů prostřednictvím interakce doména vázající vápník – ALK-1 JoP -2-2022

2022-P-242-Autofagie upreguluje zánětlivé cytokiny v gingivální tkáni pacientů s parodontitidou a lipopolysacharidy stimulovanými lidskými gingiválními fibroblasty JoP -3-2022

2022-P-243-Genderové rozdíly v imunologické odpovědi afroamerických juvenilů s parodontitidou typu C molárních řezáků JoP -3-2022

2022-P-244-Inhibiční účinek roflumilastu na experimentální parodontitidu JoP -3-2022

2022-P-245-Genomová DNA (hydroxy) methylace odhaluje individuální epigenetický význam krajiny při získávání osteogenního fenotypu v buňkách parodontálního vazů JoP -3-2022

2022-P-246-Lipopolysacharid Porphyromonas gingivalis a gingivální fibroblasty zvyšují expresi MMP-9 monocytárních buněk U937 prostřednictvím cyklofilinu A JoP -3-2022

2022-P-247-Nukleární faktor-kappa B návnada oligodeoxynukleotidové nanokuličky polymléčné-ko-glykolové kyseliny podporují hojení periodontální tkáně po replantaci zubů u potkanů JoP -3-2022

2022-P-248-Růstový faktor pojivové tkáně podporuje komunikaci mezi buňkami v kmenových buňkách lidských parodontálních vazů prostřednictvím MAPK a PI3K dráhy JoP -3-2022

2022-P-249-Vezikuly vnější membrány Porphyromonas gingivalis inhibují invazi Fusobacterium nucleatum do buněk ústního epitelu snížením regulace FadA a FomA JoP-4-2022

2022-P-250-studie o souvislosti mezi parodontózou a koronavirovým onemocněním (COVID-19) JoP-4-2022

2022-P-255-souvislosti příjmu ultrazpracované potravy a parodontitidy JoP-4-2022

2022-P-256-Gingivální tkáň jako rezervoár pro virus lidské imunodeficiency typu 1 JoP-4-2022

2022-P-257-Asociace mezi periimplantitidou a kardiovaskulárními chorobami JoP-5-2022-

2022-P-258-Účinnost parodontální terapie Nd:YAG laserem při léčbě parodontitidy JoP-5-2022-

2022-P-259-Podíl a závažnost parodontitidy a korelace parodontálního zánětlivého povrchu s glykemickým stavem u pacientů s diabetickou neuropatií 2. typu s diabetickou nohou a bez ní JoP-5-2022-

2022-**P-260**-Účinky kolagenových membrán a kostních náhrad se liší v mikrotkaních a monovrstvách parodontálních vazivových buněk JoP-5-2022-

2022-**P-261**-Tonzilektomie jako rizikový faktor parodontitidy: populační kohortová studie JoP-5-2022-

2022-**P-262**-Prevalence a závažnost parodontitidy v africké populaci JoP-5-2022-

2022-**P-263-A**sociace mezi gestačním diabetes mellitus a parodontitidou prostřednictvím účinku reaktivních forem kyslíku v buňkách periferní krve JoP-5-2022-

2022-**P-264**-Asociace zvýšeného cirkulujícího trimethylamin N-oxidu s vaskulární endotelální dysfunkcí u pacientů s parodontitidou JoP-5-2022-

2022- **P-265**-Americká akademie parodontologie nejlepší důkaz konsensuální prohlášení o použití biologických látek v klinické praxi JoP-12-22

Abstraktní-Biologická látka je terapeutická látka s biologickou aktivitou, která se podává za účelem dosažení zvýšeného regeneračního nebo reparativního účinku. Používání biologických přípravků se postupně stalo základní složkou současné parodontologické praxe. Některé otázky však přetrvávají ohledně jejich bezpečnosti, indikací a účinnosti ve specifických klinických scénářích. Vzhledem k jejich dostupnosti pro rutinní klinické použití a existujícímu množství souvisejících důkazů bylo cílem této Americké akademie parodontologie (AAP) nejlepšího důkazního konsenzu (BEC) poskytnout nejmodernější pohled na důkazy založené na důkazech. terapeutická aplikace autologních produktů odvozených z krve (ABP), derivátů matrice zubní skloviny (EMD), rekombinantního lidského růstového faktoru BB (rhPDGF-BB) a rekombinantního lidského kostního morfogenetického proteinu 2 (rhBMP-2). Byl svolán panel odborníků s rozsáhlými znalostmi o vědě a klinické aplikaci biologických látek. Byly a priori provedeny tři systematické přehledy pokrývající oblasti parodontální plastické chirurgie, léčby defektů infrabony a konzervace/rekonstrukce alveolárních výběžků a rozvoje místa implantátu, které poskytly základ pro úvahy. Panel odborníků diskutoval o výhodách publikovaných údajů a vyměňoval si zkušenosti ze zkušeností, aby formuloval konsensuální prohlášení a doporučení pro klinickou praxi a budoucí výzkum. Na základě analýzy současných důkazů a znaleckého posudku panel dospěl k závěru, že vhodné použití biologických přípravků v parodontologické praxi je obecně bezpečné a poskytuje další výhody oproti konvenčním léčebným přístupům. Terapeutické přínosy a rizika se však pohybují v závislosti na konkrétních použitých biologických látkách a místních a systémových faktorech souvisejících s pacientem. Vzhledem k omezeným dostupným důkazům pro některé indikace (např. terapie augmentace dásní, zachování/rekonstrukce alveolárních výběžků a vývoj místa implantátu) jsou opodstatněné budoucí klinické studie, které mohou rozšířit znalostní základnu o klinickém použití biologických látek v parodontální praxi.

2022- **P-266**-Účinnost biologických látek při krytí kořenů a terapii augmentace dásní: systematický přehled a síťová metaanalýza nejlepších důkazů American Academy of Periodontology JoP-12-22

Pozadí-Cílem tohoto systematického přehledu bylo posoudit účinnost tří biologických látek, jmenovitě autologních produktů odvozených z krve (ABP), derivátů matrice zubní skloviny (EMD) a rekombinantního lidského růstového faktoru BB (rhPDGF-BB), v pokrytí kořenů a terapie augmentace dásní.

Metody-Protokol tohoto systematického přezkoumání v souladu s PRISMA 2020 byl zaregistrován v PROSPERO (CRD42021285917). Po výběru studie byla extrahována požadovaná data. Byla provedena síťová metaanalýza (NMA) za účelem posouzení účinku různých chirurgických zákroků na hlavní klinické výsledky zájmu (tj. průměrné pokrytí kořene [MRC %], úplné pokrytí kořene [CRC %], šířka keratinizované tkáně [KTW], změna tloušťky dásně [GT] a snížení hloubky recese [RD]).

Výsledek-Bylo vybráno celkem 48 studií uvedených v 55 článcích. Všechny studie referovaly o léčbě defektů gingivální recese pro účely pokrytí kořenů. Do NMA bylo zahrnuto 46 léčebných ramen z 24 studií. Tato ramena sestávala z léčby samotným koronálně pokročilým lalokem (CAF), EMD + CAF, fibrinem bohatým na destičky (PRF) + CAF a subepiteliálním štěpem pojivové tkáně (SCTG) + CAF. Pokud jde o MRC %, SCTG+CAF byl spojen s významně vyšším odhadem (13,41 %, 95% CI [8,06–18,75], $P < 0,01$), zatímco EMD+CAF (6,68 %, 95 % CI [-0,03 až 13,4], $P = 0,061$) a PRF+CAF (1,03 %, 95% CI [-5,65 až 7,72], $P = 0,71$) neprokázaly statisticky významné rozdíly ve srovnání se samotným CAF (kontrolní skupina) ani mezi sebou navzájem. Podobně pouze SCTG+CAF vedl k významně vyššímu % CRC (14,41 %, 95 % CI [4,21 až 24,61], $P < 0,01$), zatímco léčebná ramena EMD + CAF (13,48 %, 95 % CI [-3,34 až 30,32], $P = 0,11$) a PRF+CAF (-0,91 %, 95 % CI [-15,38, 13,57], $p = 0,81$) nevykazovaly významné rozdíly ve srovnání s CAF samotným ani mezi sebou navzájem. Rozdíly v CI u PRF+CAF (symetrické kolem nulového přídavného účinku) a EMD+CAF (nesymetrické) naznačují, že EMD by mohla mít určitou přidanou hodnotu ve srovnání s PRF. Léčba SCTG+CAF vedla ke statisticky významně vyššímu snížení RD (-0,39 mm, 95% CI [-0,55 až 0,22], $P < 0,01$), nicméně EMD+CAF (-0,13 mm, 95% CI [-0,29 až 0,01], $P = 0,08$) a PRF+CAF (-0,06 mm, 95% CI [-0,23 až 0,09], $P = 0,39$) neprokázaly významné rozdíly ve srovnání s CAF ani mezi sebou navzájem. Zatímco SCTG+CAF bylo spojeno se statisticky významně vyšším ziskem KTW (0,71 mm, 95% CI [0,48 až 0,93], $P < 0,01$), EMD+CAF (0,24 mm, 95% CI [-0,02 až 0,51], $P = 0,08$) a PRF+CAF (0,08 mm, 95% CI [-0,23 až 0,41], $P = 0,58$) nevedly k významným změnám ve srovnání s CAF samotným nebo mezi sebou navzájem. Pokud jde o použití rhPDGF-BB+CAF, ačkoli dostupné studie uvádějí ekvivalentní výsledky ve srovnání s SCTG+CAF, důkazy jsou velmi omezené.

Závěry :Použití ABP, EMD nebo rhPDGF-BB ve spojení s CAF pro účely pokrytí kořenů je bezpečné a obecně podporuje významná zlepšení vzhledem k výchozím klinickým parametrům. Doplnkové použití ABP a EMD však neposkytuje podstatná další zlepšení, pokud jde o klinické výsledky a pacientem hlášená výsledná měření oproti těm, kterých bylo dosaženo použitím samotného CAF, když je výchozí hodnota KTW > 2 mm. Jak PRF+CAF, tak EMD+CAF poskytly nižší MRC%, CRC%, RD redukci a KTW zisk ve srovnání s SCTG+CAF, což by mělo být stále považováno za zlatý standard v terapii kořenového krytí. Ačkoli některé studie uvádějí ekvivalentní výsledky pro rhPDGF-BB+CAF ve srovnání s intervencí zlatého standardu, omezené důkazy znemožňují formální srovnání s CAF nebo SCTG+CAF, která by mohla být extrapolována jako vodítko pro klinickou praxi.

2022- **P-267**-Účinnost biologických přípravků pro léčbu parodontálních infrabony defektů: systematický přehled a síťová metaanalýza nejlepších důkazů American Academy of Periodontology JoP-12-22 Pozadí

V posledních 40 letech byla k regenerační léčbě parodontálních infrabony defektů použita široká škála biomateriálů, biologických látek a membrán. Biologická činidla si postupně získávají oblibu mezi lékaři a běžně se používají k regeneraci parodontu. V souladu s cíli Americké akademie parodontologie (AAP) Best Evidence Consensus (BEC) o použití biologických mediátorů v současné klinické praxi bylo

cílem tohoto systematického přehledu zhodnotit účinek biologických látek, konkrétně autogenních krevních odvozené produkty (ABP), derivát matrice zubní skloviny (EMD) a rekombinantní lidský krevní destičkový růstový faktor-BB (rhPDGF-BB), na regenerační výsledky infrabony defektů.

Metody

Bylo provedeno podrobné systematické vyhledávání za účelem identifikace vhodných randomizovaných kontrolních studií (RCT) uvádějících výsledky periodontální regenerační terapie s použitím biologických látek pro léčbu infrabony defektů. Frekvenční smíšený modelovací přístup k síťové metaanalýze (NMA), charakterizovaný hodnocením tří jednotlivých složek pro léčbu infrabony defektu (materiál kostního štěpu [BG], biologické činidlo, aplikace bariérové membrány) byla provedena za účelem vyhodnocení a srovnání relativní účinnosti různých složek na výsledky různých terapeutických modalit periodontální regenerace.

Výsledek-Celkem bylo zahrnuto 153 vhodných RCT, přičemž 150 studií přispělo k NMA. Kvantitativní analýza ukázala, že přidání biologických činidel do kostního štěpu významně zlepšuje klinické a radiografické výsledky ve srovnání se samotnými BG a lalokovými postupy. Bariérové membrány zlepšily regenerační výsledky BG, ale neposkytovaly další výhody v kombinaci s biologickými látkami. Typ BG (autogenní, alogenní, xenogenní nebo aloplastický) a biologické činidlo (EMD, fibrin bohatý na destičky [PRF], plazma bohatá na destičky [PRP] nebo rhPDGF-BB) hrály významnou roli na konečných výsledcích infrabony. vady. Alogenní a xenogenní BG vykazovaly statisticky významně vyšší klinický zisk než syntetické a autogenní BG ($p < 0,05$ ve všech srovnáních), zatímco rhPDGF-BB a PRF prokázaly významně vyšší stabilitu gingiválního okraje ($p < 0,01$) a rentgenovou výplň/zisk kosti ($p < 0,05$), spolu s větším, i když ne statisticky významným, ziskem úrovně klinického připojení a redukcí hloubky kapsy než EMD a PRP. Celkově rhPDGF-BB vykazoval největší velikost účinku pro většinu parametrů, včetně nárůstu úrovně klinického připojení, redukce hloubky kapsy, menší gingivální recese a radiografický lineární nárůst kosti. Vzhledem k relativně vysokému počtu studií představujících nejasné nebo vysoké riziko zkreslení byla síla doporučení podporujících použití PRP posouzena jako slabá, zatímco doporučení pro EMD, PRF a rhPDGF-BB bylo považováno za příznivé.

Závěry -Biologická léčiva zvyšují výsledky parodontální regenerační terapie. Ukázalo se, že kombinované terapie zahrnující BG + biologické látky nebo BG + bariérová membrána jsou lepší než monoterapie. Zdá se, že výběr typu BG a biologické látky má významný dopad na klinické a rentgenové výsledky infrabony defektů.

Klíčová slova : rhPDGF-BB = rekombinantní lidský krevní destičkový růstový faktor-BB : Nejúčinnější ve většině parametrů

ABP = autogenních krevních odvozené produkty (ABP), BG=materiál kostního štěpu

EMD = derivát matrice zubní skloviny : Příznivé doporučení

PRP = plazma bohatá na destičky : Slabé doporučení

PRF = fibrin bohatý na destičky : Příznivé doporučení

2022-P-268-Účinnost biologických přípravků pro zachování/rekonstrukci alveolárního výběžku a vývoj místa implantátu: systematický přehled nejlepších důkazů American Academy of Periodontology JoP-12-22 Pozadí

Použití biologických látek může být indikováno pro zachování a rekonstrukci alveolárního výběžku (ARP) a vývoj místa implantátu (ISD). Cílem tohoto systematického přehledu bylo analyzovat účinek produktů autologních krevních derivátů (ABP), derivátů matrice zubní skloviny (EMD), rekombinantního lidského krevního destičkového růstového faktoru-BB (rhPDGF-BB) a rekombinantního lidského kostního morfogenetického proteinu-2 (rhBMP-2), na výsledcích terapie ARP/ARR a ISD (tj. augmentace alveolárního hřebene [ARA] a augmentace dna maxilárního sinu [MSFA]).

Metody

Bylo provedeno elektronické vyhledávání vhodných článků publikovaných od ledna 2000 do října 2021. Randomizované klinické studie hodnotící účinnost ABP, EMD, rhBMP-2 a rhPDGF-BB pro ARP/ARR a ISD byly zahrnuty podle předem stanovených kritérií způsobilosti. Data o lineárních a volumetrických rozměrových změnách, histomorfometrických nálezech a různých sekundárních výsledcích (tj. klinické, implantáty, digitální zobrazování, bezpečnost a pacientem hlášená výsledná měření [PROM]) byla extrahována a kriticky analyzována. Bylo také provedeno posouzení rizika zkreslení vybraných šetření.

Výsledek

Celkem bylo zahrnuto a kvalitativně analyzováno 39 článků. Vzhledem k vysoké úrovni heterogenity mezi studiemi nebyly kvantitativní analýzy proveditelné. Většina studií na téma ARP/ARR odhalila, že použití biologických látek přineslo podobné výsledky ve srovnání s konvenčními protokoly. Když se však vedle neasistovaného hojení nebo vyplňování jamek pomocí kolagenových houbiček, aplikace biologických látek ve většině výzkumů podílela na zmírnění poextrakční atrofie alveolárního výběžku. Navíc byly histomorfometrické výsledky pozitivně ovlivněny aplikací biologických látek. Použití biologických látek v intervencích ARA nepřineslo lepší klinické nebo radiografické výsledky ve srovnání s kontrolními terapiemi. Přesto ABP zvýšily novotvorbu kosti a snížily pravděpodobnost časně dehiscence rány. Použití biologických látek v intervencích MSFA se nepromítlo do lepších klinických nebo radiografických výsledků. Bylo však pozorováno, že použití některých biologických látek může podporovat tvorbu kosti v dřívějších fázích hojení. Pouze čtyři klinické studie hodnotily PROM a uvedly mírný příznivý dopad použití biologických látek na bolest a otoky. Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky v souvislosti s používáním biologických látek hodnocených v tomto systematickém přehledu.

Závěry

Výsledky terapie po postextrakci ARP/ARR a ARA u bezzubých hřebenů byly srovnatelné mezi různými terapeutickými modalitami hodnocenými v tomto systematickém přehledu. Nicméně použití biologických látek (tj. PRF, EMD, rhPDGF-BB a rhBMP-2) v kombinaci s materiálem kostního štěpu obecně vede k lepším histomorfometrickým výsledkům a rychlejšímu hojení ran ve srovnání s kontrolními skupinami.

2022-P-269-Parodontitida je potenciální rizikový faktor pro tranzitorní ischemickou ataku (TIA) a menší ischemickou cévní mozkovou příhodu u mladých dospělých: Celostátní populační kohortová studie JoP-12-22 Výsledek

Po úpravě o matoucí faktory bylo vypočítáno, že riziko rozvoje TIA/malé ischemické cévní mozkové příhody je vyšší u účastníků s parodontitidou (HR, 1,24; 95% interval spolehlivosti, 1,15–1,32; $P < 0,001$) než u pacientů bez. HR byla mírně vyšší u lidí ve věku 20 až 40 let než u lidí ve věku 40 až 53 let.

Závěr

Parodontitida je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje TIA/malé ischemické cévní mozkové příhody. Parodontitida může být modifikovatelným rizikovým faktorem mozkové mrtvice u mladých dospělých. Klinici musí této potenciální asociaci věnovat větší pozornost, aby vyvinuli nové preventivní a terapeutické strategie pro mrtvici u mladých dospělých.

2022-P-270-Prevalence onemocnění parodontu u mladých Maročanů: Národní průzkum JoP-12-22

Závěry -Děti a mladí dospělí navštěvující veřejné školy v Maroku mají vysokou prevalenci a závažnost onemocnění parodontu ve srovnání s jinými populacemi podobného věku. Míra výskytu onemocnění parodontu zde uvedená může být použita jako základní odhady populace při sledování stavu onemocnění v této populaci.

2022-P-271-Srovnávací hodnocení 1% melatoninového gelu v léčbě nitrokostního defektu: Randomizovaná kontrolovaná klinická studie JoP-12-22

Pozadí-Tato studie si klade za cíl vyhodnotit a porovnat účinnost lokálně podávaného 1% melatoninového gelu jako doplňku k nechirurgické periodontální terapii (NSPT) při léčbě nitrokostního defektu u parodontitidy stadia III, klinicky a rentgenově pomocí počítačové tomografie s kuželovým paprskem (CBCT).

Metody-Tato klinická studie s rozdělenými ústy náhodně rozdělila 44 bilaterálních nitrokostních defektů (u 22 pacientů) do dvou skupin, kde skupina I byla léčena NSPT lokálně podávaným placebem gelem, zatímco skupina II byla léčena NSPT s 1% melatoninovým gelem. Výplň intraboniálního defektu měřená od cemento-smaltové junctce (CEJ)-báze defektu (BD) a rozdíl hodnot měření CEJ-BD od výchozí hodnoty do 6 měsíců označující kostní výplň a kostní objem hodnocený po 6 měsících pomocí CBCT byla primární výsledná měřítka. Sekundárními výslednými ukazateli byla změna hloubky sondování (PD), úroveň klinického připojení (CAL), index plaku a modifikovaný index krvácení ze sulcus zaznamenaný na začátku, 3 měsíce a 6 měsíců.

Výsledek-Obě studijní skupiny vykázaly zlepšení v hodnocených parametrech, nicméně významný nárůst ve výplni nitrokostního defektu byl pozorován ve skupině II ($1,46 \pm 0,58$) ve srovnání se skupinou I ($0,50 \pm 0,38$) a změna objemu kosti u skupiny I byla $21,4645 \pm 8,8980$ mm³ a pro skupinu II bylo $51,8418 \pm 30,2329$ mm³ s $P < 0,0001$. Průměrné snížení PD a zisk v CAL bylo $3,90 \pm 0,78$ a $2,94 \pm 0,80$ ve skupině II a ve skupině I to bylo $3,90 \pm 0,6$ $P < 0,0001$).

Závěr-Použití 1% melatoninového gelu jako doplňku k NSPT je prospěšnější při dosahování lepších klinických a radiografických výsledků po 6 měsících, což ukazuje, že doplňkové použití melatoninového gelu k NSPT jako lokální aplikace léku je preferováno ve srovnání se samotným NSPT a placebo gelem.

2022-P-272-Špatný orální zdravotní stav a nepříznivé výsledky COVID-19: Předběžná studie u hospitalizovaných pacientů JoP-12-22

Pozadí-Většina běžných rizikových faktorů závažných následků koronavirového onemocnění 2019 (COVID-19) souvisí se špatným orálním zdravím, ztrátou zubů a paradontózou. To poukázalo na možný vztah mezi orálním a systémovým zdravím u pacientů s COVID-19. Cílem této studie bylo posoudit stav chrupu a parodontu hospitalizovaných pacientů s COVID-19 a jejich souvislost s výskytem nepříznivých výsledků COVID-19.

Metody-Do této prospektivní observační studie jsme zahrnuli 128 nemocničních pacientů ve věku od 20 do 97 let s diagnózou COVID-19. Stav chrupu a parodontu byl hodnocen pomocí nemocničních klinických vyšetření, včetně indexu zkažených, chybějících a plných zubů, stavu parodontu a vzorců ztráty zubů (Eichnerův index). Asociace mezi měřením orálního zdraví, závažností příznaků COVID-19 a koncovými body hospitalizace byly testovány pomocí chí-kvadrát testu a odhadu poměru incidence (IRR) pomocí zobecněného lineárního modelu s log-Poissonovou regresí. Regresní modely využívaly blokový výběr prediktorů pro proměnné související s orálním zdravím, komorbidit a věk pacientů.

Výsledek-Celkově byly špatné stavy ústní dutiny vysoce převládající a spojené s kritickými příznaky COVID-19, vyšším rizikem přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) a úmrtím. Parodontitida byla významně spojena s přijetím na JIP (IRR = 1,44; 95% interval spolehlivosti [95% CI] = 1,07–1,95; $P = 0,017$), kritickými příznaky (IRR = 2,56; 95 % CI = 1,44–4,55; $P = 0,001$) a riziko úmrtí (IRR = 2,05; 95% CI = 1,12–3,76; $P = 0,020$) po úpravě podle věku a komorbidit. Eichnerův index (třídy B a C) byl spojen s přijetím na JIP.

Závěr-U hospitalizovaných pacientů s COVID-19 existovala pozitivní souvislost mezi škodlivými stavy souvisejícími s ústním zdravím, zejména parodontitidou, a závažnými výsledky COVID-19.

2022-P-273-Cirkulující malé extracelulární váčky od pacientů s parodontitidou přispívají k rozvoji inzulinové rezistence JoP-12-22

Pozadí-Epidemiologické studie identifikovaly roli parodontitidy v patogenezi diabetu 2. typu, ale základní mechanismus je špatně pochopen. Je dobře známo, že malé extracelulární vezikuly jsou lipidové dvouvrstvé vezikuly odvozené z buněk o průměru kolem 30 až 200 nm.

Účelem této studie bylo zjistit, zda parodontitida indukuje nebo zhoršuje inzulinovou rezistenci prostřednictvím cirkulujících malých extracelulárních váček.

Metody-Plazmatické malé extracelulární vezikuly z kontrolních potkanů a potkanů s periodontitidou byly intravenózně injikovány krysám s cukrovkou 2. typu. Byly měřeny inzulinové toleranční testy, glukózové toleranční testy a aktivace signální dráhy inzulinu, aby se detekoval účinek malých extracelulárních vezikul v plazmě na citlivost na inzulin. Kromě toho byly izolovány cirkulující malé extracelulární vezikuly od pacientů s parodontitidou s diabetem nebo bez něj a společně kultivovány s buňkami HepG2. Schopnost absorpce glukózy byla hodnocena pomocí fluorescence 2-NBDG pomocí průtokové cytometrie. Aktivace inzulinové signální dráhy byla zkoumána pomocí Western blotu. K detekci exprese enzymu souvisejícího s glykolýzou a glukoneogenezí byla použita kvantitativní polymerázová řetězová reakce v reálném čase (RT-qPCR).

Výsledek-Malé extracelulární vezikuly pocházející z plazmy potkanů s periodontitidou dále zhoršovaly glukózovou toleranci a inzulinovou toleranci u diabetických potkanů a významně snižovaly aktivaci inzulinové signální dráhy v jaterních tkáních, o čemž svědčí snížené hladiny p-AKT a p-GSK3 β a snížený obsah jaterního glykogenu. U malých extracelulárních vezikul izolovaných z lidské plazmy byla koncentrace malých extracelulárních vezikul u pacientů s diabetem 2. typu v kombinaci s parodontitidou vyšší než u zdravé kontroly a samotné parodontitidy. Kromě toho cirkulující malé extracelulární vezikuly od pacientů s periodontitidou významně inhibovaly kapacitu příjmu glukózy a inhibovaly inzulinovou signalizaci buněk HepG2.

Závěr-Parodontitida působila jako faktor přispívající k exacerbaci inzulinové rezistence u potkanů s diabetem 2. typu. Malé extracelulární vezikuly v plazmě hrály kritickou roli u parodontitidy zhoršující inzulinovou rezistenci.

2022-P-274-Ramanova mikrospektroskopie/mikrooptická koherentní tomografie pro diagnostiku parodontálních onemocnění: pilotní studie JoP-12-22 Pozadí -Naším cílem bylo vyvinout a otestovat kombinovaný přístup Ramanovy mikrospektroskopie (RMS) a mikrooptické koherentní tomografie (μ OCT) pro kvantifikaci gingiválního kolagenu, DNA, epitelu a pojivové tkáně na židli. Předpokládali jsme, že RMS/ μ OCT s vysokým rozlišením může charakterizovat zdravé a zanícené periodontální tkáň pro diagnostiku a monitorování aktivity onemocnění.

Metody-Byl vyvinut prototyp přístroje, testován ex vivo na gingiválních vzorcích a optimalizován pro intraorální použití in vivo. Primárními výslednými měřítky byly poměry orálního epitelu k tloušťce pojivové tkáně (OE:CT) a množství DNA ke kolagenu typu I (DNA/Col I) a tloušťka kulkulárního epitelu (SE). Pro testování ex vivo bylo do studie zahrnuto osm subjektů se zdravými periodontálními tkáněmi nebo s periodontitidou stadia II až IV a podstoupilo procedury prodlužování korunky nebo periodontální chirurgické zákroky. Gingivální biopsie byly skenovány pomocí RMS/ μ OCT a byly provedeny histometrické analýzy. Studie proof-of-concept zahrnovala OE/CT, DNA/Col I a SE hodnocené u šesti dobrovolníků se známkami zánětu dásní nebo bez nich ($n = 3/\text{skupina}$).

Výsledek-Prostorově společně registrovaná RMS spektra odhalila protichůdné změny v kolagenových a DNA vrcholech u zanícených ve srovnání se zdravými tkáněmi ($P < 0,05$). Kombinovaná analýza RMS/ μ OCT ukázala, že OE/CT, DNA/Col a SE se významně liší mezi zdravými a zanícenými místy ($P < 0,05$). Histologická hodnocení potvrdila rozdíly zjištěné pomocí RMS/ μ OCT. Kvalitativní analýza poměrů DNA/Col I ukázala obsah Col I jako hlavní rozlišovací znak pro zdraví a obsah DNA pro parodontózu.

Závěr-Výsledky naznačují, že kombinované zobrazování RMS/ μ OCT u křesla může rozlišovat mezi zdravými a nemocnými místy vyhodnocením marginálních morfologických a biochemických vlastností parodontu.

2022-P-275-Inhibiční faktor migrace makrofágů reguluje specifické reakce vrozených imunitních senzorů v gingiválních epitelálních buňkách JoP-12-22 Pozadí-Gingivální epitel chrání periodontální tkáň a alveolární kost tím, že udržuje stabilní stav regulovaného sledování zánětu, známého také jako zdravá homeostáza. V souladu s tím repertoár receptorů přítomných v gingiválním epitelu ukazuje jeho schopnost rozpoznat mikrobiální kolonizaci a přispívat k bakteriálnímu snímání. Inhibiční faktor migrace makrofágů (MIF) je jedním z mnoha cytokinů, které jsou exprimovány v tomto ochranném stavu a podílí se na regulaci neutrofilů. Jeho role v udržování zdravé gingivální tkáně však nebyla popsána.-Metody-Gingivální tkáň od myši divokého typu (WT) a Mif knock-out (KO) myši byly obarveny na neutrofile a tři klíčové chemoatraktanty neutrofilů: MIF, Gro- α /CXCL1 a Gro- β /CXCL2 v junkčním epitelu (JE). Kromě toho byly provedeny studie umlčování genů pomocí gingiválních epitelálních buněk (GEC), aby se prozkoumala úloha MIF na transkripci klíčových bakteriálních receptorů pro rozpoznávání Toll-like receptorů (TLR)-1, -2, -4, -6, -9 a receptory interleukinu-1 (IL-1R1 a IL-1R2) v reakci na orální bakteriální stimulaci.-Výsledek-WT myši gingivální tkáň vykazovaly vysokou expresi MIF v JE. U Mif KO myši, navzdory významnému snížení Gro- α /CXCL1 a Gro- β /CXCL2, došlo k mírnému zvýšení počtu neutrofilů. Experimenty s umlčením genů ukázaly, že MIF down-reguloval expresi mRNA TLR4, IL-1R1 a IL-1R2 v GEC, navíc ke snížení secernovaného IL-8/CXCL8 v reakci na bakterie.-Závěry-MIF reguluje expresi TLR4, IL-1Rs a IL-8/CXCL8, složek, které se všechny podílejí na udržování zdraví ústní dutiny. Naše data ukazují, že MIF významně přispívá k udržení zdravé orální homeostázy.

2022-P-276-L-arginin chrání cementoblasty před apoptózou vyvolanou hypoxií prostřednictvím autofagie zesílené Sirt1 JoP-12-22-Pozadí-L-arginin (L-arg) může snížit apoptózu v různých buňkách. Apoptóza Cementoblastů souvisí s resorpcí kořenů během ortodontické léčby. V této studii jsme se zaměřili na studium regulačního účinku a potenciálního mechanismu L-arg na apoptózu cementoblastů a resorpci kořenů.-Metody-Po ošetření L-arg byla hodnocena mRNA a proteinová exprese myšního cementoblastu (OCCM-30) související s apoptózou. Ke zkoumání role Sirtuinu 1 (Sirt1) a autofagie v rezistenci L-arg vůči apoptóze cementoblastů a absorpci kořenů byly k aktivaci nebo inhibici Sirt1 použity resveratrol a EX527 a k inhibici autofagie byl použit chlorochin (CQ).-Výsledek-In vitro L-arg inhiboval hypoxií indukovanou apoptózu u OCCM-30. Dále L-arg zvýšil expresi Sirt1, zatímco suprese Sirt1 pomocí EX527 zvrátila inhibiční účinek L-arg na buněčnou apoptózu. Aktivátor Sirt1 resveratrol zvýšil poměr lehkého řetězce proteinu asociovaného s mikrotubuly 3 (LC3) II/I a snížil expresi SQSTM1/p62 (p62), což naznačuje aktivaci autofagie. Vylepšení autofagie by mohlo snížit apoptózu. Exprese kaspázy-3 a Bax byla snížena a exprese Bcl-2 byla zvýšena. Když byla autofagie inhibována CQ, pozitivní účinky Sirt1 byly oslabeny. In vivo aplikace L-arg snížila resorpci kořenů u potkanů, jak bylo prokázáno sníženým objemem absorpce kořenů. Podobně L-arg upreguloval Sirt1, který aktivoval autofagii v modelu kořenové resorpce, a ve skupině aktivace Sirt1 byla pozorována menší resorpce kořenů.-Závěr-L-arg redukoval apoptózu cementoblastů při hypoxii a redukoval resorpci kořenů indukovanou zátěžovou silou u potkanů, která může být částečně zprostředkována autofagií zesílenou Sirt1.JoP-1-23

2022-P-....-EFP vydala další S3 směrnici pro Parodontitis IV.(předchozí byly dvě ,obě pro Parodontitis I-III z let 2019 a 2020)
Definice-Parodontitida je charakterizována progresivní destrukcí nosného aparátu zubu (parodontu), přičemž primárními znaky jsou klinická ztráta úponu (CAL), radiograficky hodnocená alveolární kostní ztráta, přítomnost parodontálních kapes a krvácení (Papapanou et al., 2018). Parodontitida je dále charakterizována definováním stadia a stupně onemocnění: stadium zachycuje závažnost, rozsah a distribuci onemocnění, jakož i předpokládanou složitost jeho léčby; stupeň zachycuje další biologické dimenze onemocnění včetně pozorované a/nebo předpokládané míry progresu, předpokládaných výsledků léčby a rizika, že nemoc nebo její léčba nepříznivě ovlivní celkový zdravotní stav pacienta (Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018). Léčba parodontitidy stadia I–III již byla popsána v dříve publikovaných pokynech pro klinickou praxi (CPG) (Sanz, Herrera, et al., 2020). Tento CPG se zaměřuje na léčbu parodontitidy stadia IV.

Rozdíl mezi stadiem III a IV parodontitidy je primárně založen na společných následcích pokročilé ztráty podpory periodontální tkáně, které zahrnují: (i) ztrátu zubů, což má za následek <20 zbývajících zubů (<10 protichůdných párů); (ii) žvýkací dysfunkce; (iii) stupeň pohyblivosti zubů ≥ 2 ; (iv) závažné defekty alveolárního výběžku; a (v) okluzní kolaps (unášení zubů, rozšiřování zubů). Tyto jedinečné rysy parodontitidy stadia IV vyžadují léčbu vyšší úrovně složitosti, ale také vyžadují interdisciplinární přístup k rehabilitaci poškozeného chrupu (Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018; Tonetti & Sanz, 2019). Parodontitida představuje velký problém veřejného zdraví pro svou vysokou prevalenci a související morbiditu. Zejména těžká parodontitida může vést k invaliditě v důsledku zhoršené funkce žvýkání a estetiky nebo edentulismu, je zdrojem sociální nerovnosti a významně zhoršuje kvalitu života (Tonetti et al., 2017). Kromě toho má těžká parodontitida negativní dopad na celkový zdravotní stav a je spojena se značnými náklady na zubní péči (Tonetti et al., 2017). Hlavním rozdílem mezi léčbou parodontózy stadia III a IV je potřeba, aby pacient ve stadiu IV udržoval /obnovil nefunkční chrup a nutnost rigorózního podpůrného vozu

program před, v průběhu a po rehabilitační fázi péče. Ukázalo se, že pacienti s periodontitidou stadia IV ve srovnání se stadiem I mají vyšší riziko ztráty zubů související s parodontózou po dobu sledování 10–30 let (poměr rizika 3,73) (Ravida et al., 2020) a také vyšší riziko patologické migrace zubů a dalších funkčních následků (Kwok & Caton, 2007).1.1.2 |

PatofyziologieParodontitida je iniciována nahromaděním biofilmu zubního plaku na a pod okrajem dásně, který se stává stále více dysbiotickým (Meyle & Chapple, 2015) a má za následek dysregulaci imunitní-zánětlivé reakce hostitele, která dále pohání dysbiózu a vede k dysbióze. destrukce periodontálních tkání (Hajishengallis & Chavakis, 2021).1.1.3 |

Prevalence Parodontitida je nejčastější chronické zánětlivé neinfekční onemocnění člověka. Podle údajů pocházejících z databáze Global Burden of Disease (GBD) bylo v roce 2019 celosvětově 1,1 miliardy případů těžké parodontitidy a 8,44% (95% interval spolehlivosti – CI [6,62; 10,59]) nárůst míry prevalence standardizované podle věku. Těžká parodontitida byla pozorována v letech 1990 až 2019 (Chen et al., 2021)-----a dalších 56 stran

2023

2023- **P-277**-Asociace mezi parodontitidou a periferními markery aktivace přirozené imunity a zánětu-Pozadí-Imunitní odpověď vedoucí ke zvýšenému systémovému zánětu je jedním z mechanismů spojujících parodontitidu s chronickými zánětlivými onemocněními. Cílem této studie bylo porovnat expresi toll-like receptorů 2 a 4 v monocytech a neutrofilech (TLR2M, TLR2N, TLR4M a TLR4N) a jejich endogenních ligandů (buněčný fibronectin [cFN] a protein tepelného šoku 60 [HSP60]).) u pacientů s parodontitidou i bez ní. Kromě toho byl také hodnocen vztah mezi expresí cFN a HSP60 s aktivací přirozené imunity a systémovou zánětlivou odpovědí (interleukin 6 [IL-6]).-Metody-Byla navržena případem kontrolovaná studie, do které bylo zahrnuto 30 pacientů s parodontitidou (případy) a 30 účastníků stejného věku a pohlaví bez parodontitidy (kontroly). Byly odebrány vzorky krve nalačno pro stanovení: (1) exprese TLR2N, TLR2M, TLR4N a TLR4M průtokovou cytometrií; a (2) sérové koncentrace cFN, HSP60 a IL-6 technikou ELISA.-Výsledek-[Expres TLR2M (411,5 [314,2, 460,0] vs. 236,5 [204,0, 333,0] AFU), TLR2N (387,0 [332,0, 545,5] vs. 230,0 [166,2, 460,0] vs. 230,0 [166,7] A24s, 277,77,71 1274,5, 1951,2] AFU) a TLR4N (2791,0 [2306,7, 3226,2] vs. 1866,0 [1547,5, 2687,2] AFU), stejně jako sérové hladiny cFN (301,1, 51912,2 ng/ml) a IL-6 (10,4 [6,5, 11,5] vs. 3,5 [2,6, 4,9] pg/ml) byly významně vyšší u pacientů s parodontitidou než u pacientů bez parodontitidy. Pozitivní asociace byla nalezena mezi parodontitidou a cFN (poměr pravděpodobnosti [OR] = 1,028, $p < 0,001$), TLR2N (OR = 1,026, $p < 0,001$), TLR4M (OR = 1,001, $p = 0,002$) a IL-6 (OR = 1,774, $p < 0,001$).-Závěry-Pacienti s parodontitidou vykazovali vysokou expresi TLR, cFN a IL-6. JoP-1-23

2023-**P-278**-Vliv olupování a hoblování kořenů na expresi inhibitoru aktivátoru plasminogenu-1 ve slinách a séru u pacientů s parodontitidou s diabetes mellitus 2. typu a bez něj-Pozadí-Inhibitor aktivátoru plasminogenu-1 (PAI-1) je významně zesílen při inzulinové rezistenci a zánětu a je připisován jako prozánětlivý marker. Cílem této studie bylo porovnat a korelovat PAI-1 a alfa 2-makroglobulin ($\alpha 2$ MG) ve slinách a séru u pacientů s parodontitidou s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a bez ní a také zhodnotit důsledky parodontologické léčby na tyto biomarkery.-Výsledek-Analogické zlepšení klinických parodontálních markerů bylo pozorováno v obou skupinách po počáteční periodontální léčbě. Odhady PAI-1 a $\alpha 2$ MG ve slinách a v séru byly vyšší ve skupině PDM ve srovnání se samotnou parodontitidou na začátku. Významné snížení odhadů biomarkerů bylo zaznamenáno 3 měsíce po NSPT. Ve skupině PDM došlo také ke zlepšení kontroly glykémie.-Závěry-NSPT pozitivně ovlivnila obě skupiny. Pozoruhodná exprese PAI-1 ve slinách a séru u pacientů s parodontitidou a diabetem naznačuje možnou roli adipokinu při zánětu parodontu a regulaci hladiny glukózy. Slinný PAI-1 by tak mohl být použit jako diagnostický biomarker k detekci aktivity onemocnění a ke sledování odpovědi na periodontální terapii. JoP-1-23

2023- **P-279**-proporcionální vztah mezi parodontálním zánětem povrchu, klinickou ztrátou vazby a hladinou glykovaného hemoglobinu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu na inzulinové terapii a na perorální antidiabetické léčbě-Pozadí-Léčba diabetu zahrnuje perorální antidiabetika (OAD), inzulin nebo jejich kombinace. Inzulin může dosáhnout rychlejší kontroly glykémie a má anabolický účinek na kosti. Tato studie byla provedena s cílem posoudit prevalenci a závažnost parodontitidy a odhadnout proporcionální vztah mezi povrchem parodontálního zánětu, klinickou ztrátou vazby a hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA1c) u pacientů s diabetem 2. typu (T2DM) na terapii OAD a dále inzulinová terapie.-Metody-Tato průřezová studie zahrnovala 130 pacientů s T2DM na terapii OAD (skupina OAD) a 130 pacientů s T2DM na inzulinové terapii (skupina INSULIN). U všech pacientů byly hodnoceny sociodemografické, behaviorální charakteristiky, klinická anamnéza, periodontální parametry (krvácení při sondování, hloubka sondování, klinická ztráta přilnutí [klinická AL], index orální hygieny – zjednodušeně, index plaku a povrchová plocha periodontálního zánětu [PISA]), a biochemické proměnné (HbA1c, plazmatická glukóza nalačno, postprandiální plazmatická glukóza).-Výsledek-Prevalence, rozsah a závažnost parodontitidy a PISA byly nižší ve skupině užívající INZULÍN ve srovnání se skupinou s OAD. Byl pozorován proporcionální vztah mezi HbA1c a PISA a mezi HbA1c a klinickou AL. Jednotkové zvýšení HbA1c je spojeno se zvýšením PISA o 130,47 mm² a zvýšením klinické AL o 0,182 mm.-Závěr-Byl pozorován proporcionální vztah mezi PISA, klinickou ztrátou vazby a hladinou HbA1c u pacientů s diabetes mellitus 2. typu na inzulinové terapii a terapii OAD. Navzdory srovnatelnému stavu ústní hygieny a glykemické kontrole mezi těmito dvěma skupinami byly parodontální parametry nižší ve skupině s INZULÍNEM ve srovnání se skupinou s OAD. JoP-1-23

2023-**P-280**-Retrospektivní explorativní studie kouření a užívání elektronických cigaret s odpovědí na nechirurgickou parodontální terapii- Výsledek-Ve srovnání s nekuřáky měli uživatelé e-cigaret po PMPR méně příznivou léčebnou odpověď. To zahrnovalo statisticky významné zvýšení „potřeby chirurgického zákroku“, stejně jako zvýšený počet sextantů s PD ≥ 5 mm, počet míst s PD > 5 mm a průměrnou PD. Mezi uživateli e-cigaret a současnými kuřáky nebyly statisticky významné rozdíly. Bývalí kuřáci reagovali statisticky významně lépe než uživatelé e-cigaret na primární výsledek i na počet sextantů a míst s PD ≥ 5 mm a průměrnou PD.-Závěry-Celkově měli uživatelé e-cigaret statisticky významně méně příznivou odpověď na PMPR než nekuřáci; jejich odpověď nebyla statisticky významně odlišná od reakce současných kuřáků. To je však třeba ověřit dalším výzkumem v prospektivních klinických a observačních studiích u různých populací. JoP-1-23

2023-P-281-Vliv kontroly supragingiválního plaku na recidivující parodontitidu a klinickou stabilitu u jedinců s periodontální udržovací léčbou.-Pozadí-Cílem této studie bylo zhodnotit vliv kontroly supragingiválního plaku na recidivu parodontitidy (RP) a dosažení stabilního periodontálního klinického endpointu po 10 letech periodontální udržovací terapie (PMT).-Metody-Současná retrospektivní kohortová studie zahrnovala 225 jedinců v kontinuální PMT. Plaque index (PI) určující stav ústní hygieny (OH), periodontální klinické parametry a další zajímavé proměnné byly shromážděny ve třech časových bodech: T1 (před aktivní parodontální terapií [APT]), T2 (po APT) a T3 (10 let po T2). Podle záznamů PI v T3 byli účastníci kategorizováni do: (1) dobré OH (GOH; $PI \leq 30\%$, $n = 63$); (2) poctivá OH (FOH; $PI > 30\%$ a $< 40\%$, $n = 73$); a (3) špatná OH (POH; $PI > 40\%$, $n = 88$). Data byla analyzována pomocí chí-kvadrát a Studentových t testů, analýzy rozptylu (ANOVA) a mediačních a regresních analýz. -Výsledek-V T3 byly pozorovány signifikantní rozdíly ve všech parodontálních klinických parametrech mezi skupinami GOH, FOH a POH. Skupina POH vykazovala vyšší střední krvácení při sondování (BOP), hloubku periodontálního sondování (PD) a úroveň klinického přilnutí (CAL) a také vyšší ztrátu zubů ($POH > FOH > GOH$; $P < 0,001$). Zvýšené riziko RP bylo ve skupinách FOH (odds ratio [OR] 2,02; CI, 1,10-4,38) a POH (OR 4,33; CI, 2,17-8,65). Navíc skupiny FOH a POH měly přibližně 2,5krát a 6krát větší šanci, že nedosáhnou stabilního periodontálního klinického koncového bodu. -Závěry-Po 10 letech sledování u PMT vykazovali jedinci s vyšším skóre PI ($> 30\%$) nezdравější stav parodontu, vyšší riziko RP a nižší šanci na dosažení ≤ 4 míst s $PD \geq 5$ mm. JoP-1-23

2023-P-282- podle GCF lze monitorovat účinnost vakcinace-rotilátková odpověď na BNT162b2 mRNA vakcínu v gingivální sulkální tekutině.-Pozadí-Tato prospektivní kohortová studie měla za cíl vyhodnotit protilátkovou odpověď v neinvazivní gingivální šterbinové tekutině (GCF) a nestimulovaných celých slinách na protein SARS-CoV-2 Spike unit 1 receptor-binding domain (S1-RBD) po podání mRNA BNT162b2 vakcíny. Výsledek-Hladiny anti-N protilátek ve slinách naměřené ve vzorcích od očkovaných a neočkovaných účastníků byly srovnatelné s hladinami ve vzorcích slin před COVID odebranými mezi říjnem 2018 a zářím 2019, což potvrzuje, že všichni účastníci studie neměli žádnou předchozí infekci SARS-CoV-2. Celkové hladiny anti-S1-RBD protilátek dosáhly vrcholu 3 týdny po dávce 2 jak ve slinách, tak v GCF pro všechny tři izotypy imunoglobulinů. Pozoruhodně, koncentrace anti-S1-RBD protilátek v GCF byla významně vyšší než ve slinách ve všech časových bodech. -Závěr-Tato studie stanovuje GCF a sliny jako životaschopné alternativní neinvazivní zdroje pro monitorování hladin protilátek po očkování, přičemž GCF prokazuje proveditelnost jako biofluidní zdroj pro detekci protilátek proti SARS-CoV-2 S1-RBD antigenu. JoP-1-23

2023-P-283-Nový důkaz genetické heterogenity způsobující dědičnou gingivální fibromatózu a ALK a CD36 jako nové kandidátní geny.-Pozadí-Hereditární gingivální fibromatóza (HGF) je neobvyklé genetické onemocnění charakterizované pomalým, ale progresivním fibrózním, nehemoragickým a bezbolestným růstem gingiválních tkání v důsledku zvýšeného ukládání kolagenu a dalších makromolekul extracelulární matrix. HGF se vyskytuje přibližně u 1:750 000 jedinců a může vykazovat dominantní nebo recesivní dědičnost. K dnešnímu dni pět lokusů (2p21-p22, 2p22.3-p23.3, 4q12, 5q13-q22 a 11p15) a tři geny [REST (RE1-umělčující transkripční faktor), SOS1 (Son-of-Sevenless-1) a ZNF862 (gen proteinu 862 zinkového prstu)] byly spojeny s HGF. Zde se naše studie zaměřila na identifikaci genetických variant spojených s HGF aplikací celoxomového sekvenování (WES) a bioinformatických analýz. -Metody-Pro náš výzkum bylo vybráno třináct brazilských jedinců s HGF a devět příbuzných bez HGF ze čtyř nepříbuzných rodin. Krev odebraná pacientům a jejich příbuzným byla použita pro WES. K predikci poškození proteinů bylo použito pět nástrojů dostupných na webu, jmenovitě CADD, PolyPhen, SIFT, Mutation Taster a Franklinovy algoritmy. -Výsledek-WES odhalil patogenní varianty ovlivňující známé HGF geny REST (c.1491_1492delAG) a SOS1 (c.3265_3266insTAAC) ve dvou rodinách. Kromě toho byly potenciálně patogenní varianty segregující v dalších dvou rodinách mapovány na gen tyrozinkinázy receptoru ALK (ALK) (c.361C > T) a na gen receptoru kolagenu typu I a receptoru trombospodinu (CD36) (c.1133G > T). -Závěr-Naše zjištění posilují vysokou genetickou heterogenitu HGF a identifikují nové varianty ve známých genech HGF (REST a SOS1) a ALK a CD36 jako nové geny, které způsobují HGF. JoP-1-23

2023-P-284-Uvolňování iontů a místní účinky kovových částic titanu ze zubních implantátů: Experimentální studie na potkaních.Všechny krysy s implantovanými kovovými úlomky vykazovaly kovové částice a kostní zlomeninu kalusu na kostním defektu. Kovové částice byly obklopeny reakcí cizího tělesa charakterizovanou přítomností histiocytů a mnohojaderných obřích buněk (MNGC)., kovové částice Ti v čelisti mohou zvýšit koncentraci kovových iontů v životně důležitých orgánech a vyvolat reakci na cizí těleso. JoP-1-23

2023-P-285-Regulace exprese gingiválního keratinocytového monocytárního proteinu-1-indukovaného proteinu (MCPIP)-1 a translokačního proteinu lymfomového lymfomu asociovaného se sliznicí (MALT)-1 parodontálními bakteriemi, lipopolysacharidem a interleukínem-1β-cílem této studie bylo vyhodnotit orální bakteriemi a interleukínem (IL)-1β-indukovaný protein a mRNA expresní profily monocytárního chemoatraktantního proteinu-1-indukovaného proteinu (MCPIP)-1 a translokačního proteinu lymfomového lymfomu asociovaného se sliznicí (MALT)-1 v monovrstvách lidských gingiválních keratinocytů a organotypických modelech ústní sliznice. Metody-Monovrstvy lidských gingiválních keratinocytů (HMK) byly inkubovány s Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum, P. gingivalis lipopolysacharidem (LPS) a IL-1β. Hladiny proteinů MCPIP-1 a MALT-1 byly zkoumány imunobloty a hladiny mRNA pomocí qPCR. Hladiny exprese proteinu MCPIP-1 a MALT-1 byly také analyzovány imunohistochemicky pomocí organotypického modelu ústní sliznice. Ve statistických analýzách byla použita jednosměrná analýza rozptylu následovaná Tukey korekcí. Výsledek -V monovrstvách keratinocytů byla exprese proteinu MCPIP-1 potlačena F. nucleatum a exprese proteinu MALT-1 byla potlačena F. nucleatum, P. gingivalis LPS a IL-1β. Zdálo se, že P. gingivalis degraduje MCPIP-1 a MALT-1 ve všech testovaných časových bodech a degradace byla inhibována, když byla P. gingivalis usmrcena teplem. Hladiny mRNA MCPIP-1 byly zvýšeny P. gingivalis, F. nucleatum a IL-1β, avšak u hladin mRNA MALT-1 nebyly pozorovány žádné změny. Závěr-Odpovědi mRNA a proteinové exprese gingiválních keratinocytů MCPIP-1 a MALT-1 jsou regulovány infekčními a zánětlivými mediátory. Tato zjištění

naznačují, že modifikace reakcí MCP-1 a MALT-1 související s parodontitidou mohou být součástí patogenese onemocnění parodontu. JoP-1-23

2023-**P-286-A3**-Základní hladiny interleukinu-10, CD163 a faktoru nekrózy nádorů podobného slabému induktoru apoptózy (TWEAK) v gingivální tkáni ve vztahu k výsledkům klinické periodontální léčby.- Pozadí-Cílem této studie bylo prozkoumat vztah mezi léčebnou odpovědí po nechirurgické periodontální léčbě a výchozími hladinami v gingivální tkáni M2 proteinů souvisejících s aktivací makrofágů CD163, interleukinu (IL)-10, interferonu (IFN)- γ a nekrozou nádoru faktoru podobný slabý induktor apoptózy (TWEAK) a poměr CD163/TWEAK.-Metody-Bylo hodnoceno 88 vzorků dásní od 44 pacientů s parodontózou stupně III/IV, stupně C (18 kuřáků) a 41 vzorků tkáně od 41 parodontálně zdravých účastníků (18 kuřáků). Klinické parametry byly zaznamenány u periodontálně zdravých jedinců na začátku léčby a u pacientů s parodontitidou před léčbou a 2, 6 a 12 týdnů po léčbě. Hladiny IL-10, IFN- γ , CD163 a TWEAK byly analyzovány technikou Luminex.-Výsledek-Tkáňové hladiny (medián, 1.-3. kvartil) IL-10 (pg/ng protein), CD163 (pg/ μ g proteinu) a TWEAK (pg/ μ g proteinu) byly následující: IL-10 zdraví: 5,22, 3,20–10,25 a IL-10 PD :2,08, 0,86–5,32 parodontálně zdravé;; CD163 parodontitida: 8,85, 4,92–14,06 a periodontálně zdravá: 18,36, 12,51–34,02; TWEAK parodontitida: 0,08, 0,05–0,11 a periodontálně zdravá: 0,16, 0,12–0,21. Hladiny IL-10, CD163 a TWEAK byly vyšší ($P < 0,001$) v periodontálně zdravých tkáních než ve tkáních parodontitidy. Uzavření kapsy ve 12. týdnu bylo spojeno se zvýšenými výchozími hladinami gingiválního CD163 ($P = 0,047$) a poměrem CD163/TWEAK ($P = 0,001$). Zvýšený výchozí gingivální poměr CD163/TWEAK byl spojen s redukcí kapes v 6. ($P = 0,022$) a 12. týdnu ($P = 0,002$).Závěr-Asociace uzavření kapsy s hladinami CD163 v gingivální tkáni před léčbou a poměrem CD163/TWEAK ukazují, že základní profil aktivace makrofágů M2 může hrát roli při hojení periodontálních ran. JoP-1-23

Klíčová slova: IL-10, Makrofágy M2=CD163, Faktor tumor.nekrozy podobný slabému induktoru apoptozy (TWEAK),IFN γ ,

Profil : IL-10 zdraví: 5,22, 3,20–10,25
IL-10 PD :2,08, 0,86–5,32

M2 =CD 163 zdraví : 18,36, 12,51-34,02
M2=CD 163 PD : : 8,85, 4,92–14,06

TWEAK zdraví : : 0,16, 0,12–0,21
TWEAK PD : : 0,08, 0,05–0,11

2023- **P-287**..... https://www.newstream.cz/enjoy/biohacking-tajemstvi-zdraveho-ovoce-odhaleno-obsahuje-fisetin-ktery-omlazuje-mozek-i-srdce?utm_source=www.seznam.cz&utm_medium=sekce-z-internetu

Flavonoidy jako antioxidanty : fisetin- Fisetin je antioxidant a žluté rostlinné barvivo, které se nachází v ovoci a zelenině. Je to jeden z nejprozkoumanějších flavonoidů vůbec,ale nemá doporučené dávkování.Empiricky se používá 100-500mg denně. . Nedávný výzkum naznačuje, že tento antioxidant má silnou senolytickou aktivitu a dokáže vyvolat apoptózu poškozených a nesprávně pracujících buněk. Tím předchází chronickým onemocněním a nemocem souvisejících s věkem, jako je cukrovka 2. typu, srdeční choroby a rakovina. Senolytika - deset flavonoidů –glutathion, quercetin (z jablek), resveratrol, rutin, luteolin, kurkumin a fisetin – fisetin může přispívat k podpoře kardiovaskulárního zdraví několika způsoby. Jedna analýza uvádí, že tento antioxidant může podpořit regeneraci srdce aktivací genů podílejících se na proliferaci buněk. Existují určité důkazy, že fisetin může pomáhat i při prevenci mrtvice - studie na zvířatech zjistila, že fisetin, quercetin a aspirin vykazují významné prodloužení doby srážení krve. Jako antioxidant má schopnost likvidovat volné radikály, které mají významné zdravotní dopady. Glutathion je klíčový antioxidant a detoxikační činitel v našich buňkách.

Závěr

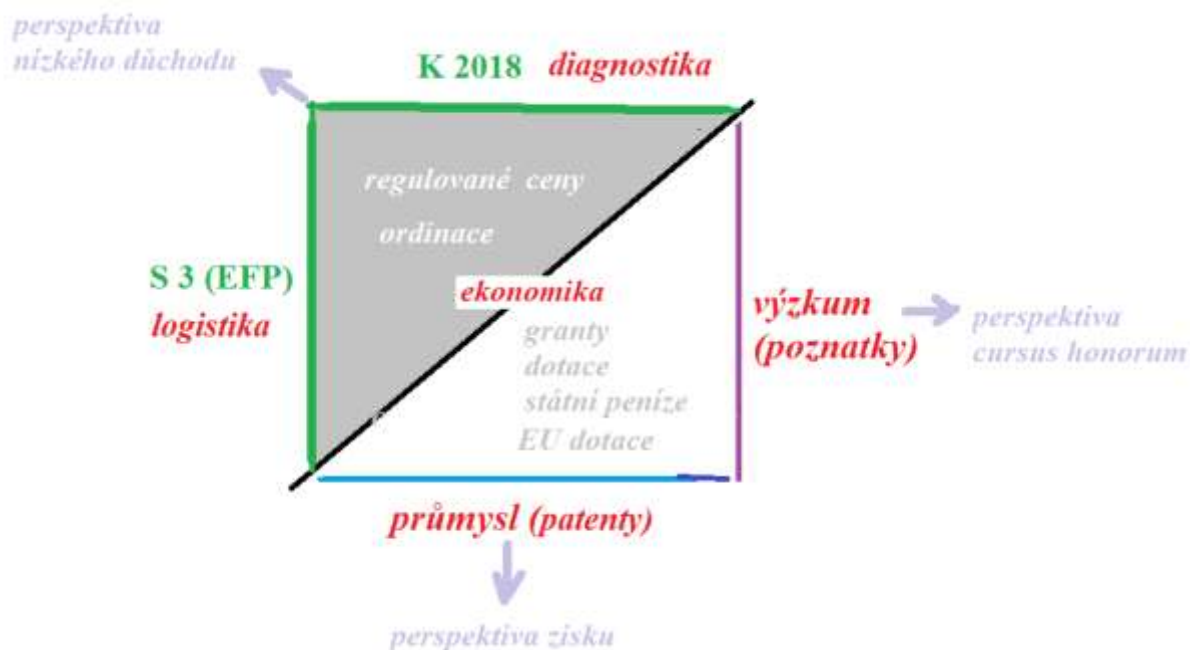
I ta nejdelší cesta začíná prvním krokem. Pokud se chemikům podařilo systematicky zařadit miliony chem.sloučenin do souborů jako je Beilstein a další,pak není důvod pochybovat,že lze sumě parodontologických informací vtisknout rovněž logický řád. Věda je možná všude tam,kde existují zákonité souvislosti a je úlohou těch,kteří se jí zabývají takové zákonitosti vyhledávat.Proto pokud budeme dlouhodobě a pečlivě systemizovat poznatky,dostaneme se na kvalitativně vyšší úroveň poznání která nám umožní ve vzájemných vztazích jednotlivých poznatků takové zákonitosti nalézt.

Vedlejším produktem má pak být nalezení způsobu, jak dosažené poznání předat ostatním. To znamená ,že při stále se zvětšujícím oběmu bazální informace a neměnné kapacitě mozku je jediný způsob upravovat tuto informaci do tvaru vhodného k zapamatování a to je další důvod pro existenci této práce.

Poznámka o českých poměrech a záměrech EFP

Stav, který je pro ordinace patrně zamýšlen ze strany EFP vypadá asi jako trojúhelník ,kde dvě strany jsou touto organizací pevně určeny-diagnostika (co se léčí)=Klasifikace 2018 a logistika (jak se to léčí)= S3 směrnice 2019 a o třetí stranu = ekonomiku praxe ať se postará každý sám.

Jenže to je jedna polovina reality.Existuje i druhá polovina která se řídí jinou ekonomikou jakou jsou -granty,státní subvence,oddlužování a tržní vztahy a probíhá na univerzitách,výzkumných ústavech a v laboratořích továren.



Problém 1.-pauperizace :

Realita u nás je asi taková,že z celkového počtu tří stran do nichž mají být podle EFP stěsnány ordinace byla implementována jen jedna-diagnostika (K2018),která dodnes dluží vysvětlení své existence. Doufejme,že očekávané aktualizace doplní chybějící souvislosti. Ovšem S3 směrnice určující co se má dělat implementována není a být ani nemůže prostě proto,že by ji ekonomika regulovaných cen o které patrně v EFP neví ani neumožňovala.Zatímco pracovníci univerzit a výzkumáků mají vyjma stálého platu i svůj cursus honorum,je z práce v režimu regulované ceny vyhlídka jen na podprůměrný důchod.Přesněji 60% z průměrného důchodu ,který dnes činí 11tisíc Kč.Je tudíž třeba si po pravdě přiznat,že provoz ordinací děje se za cenu osobních obětí.

Problém 2.-nezralost společnosti

Západní rozvinuté demokracie berou do odborných jednání zástupce různých vlivových skupin,takže do ekonomických,ale i vysloveně odborných diskuzí zasahují zástupci pacientů a představitelé jiných oborů a lokálních skupin.Proto větší část směrnice S3 (EFP) o 150-ti stranách zabírá popis takových vyjednávání,zatímco odborné jádro lze shrnout do pouhých 9-ti stran.(viz rok 2019).Z toho vyplývá velmi reálná obava,že slepé zavedení Západních poměrů

by při společenské nevyzrálosti a ekonomické nedostatečnosti vedlo k obrácení současných neutěšených poměrů k tíži poskytovatelů.

Problém 3.- nekritický výzkum

Výzkum ,který probíhá na českých univerzitách projevuje se nárůstem osob s titulem PhD.Jaké jiné výsledky tento výzkum má projevuje se již méně.Výsledky výzkumu několik let staré má na svých webových stránkách Masarykova univerzita,ostatní neuvádí nic. Ojediněle se objevují články v LKS,ale LKS odmítá zveřejnit jejich kritiku a autoři odmítají o svých výsledcích diskutovat.O existenci vynálezců lze pochybovat.V oboru Parodontologie je v rámci evropských patentů 1475 patentů od r.1953 do současnosti.Nezdá se,že by mezi nimi byli čeští autoři.(Je tam jeden-soukromá firma LASAK).V hlavním periodiku EFP-JoP se čeští autoři rovněž těžko hledají.Kdyby s tímto stavem nebyli čeští vědci tak spokojeni,museli bychom ho považovat za tristní.