

Referat und bibliographische Beschreibung

Erstmals sollte eine parodontologisch genau definierte Gruppe von deutschen Patienten mit Erwachsenenparodontitis (AP) (N= 102) auf ihre HLA-Merkmale A, B, Cw, DR und DQ nicht nur mit serologischen (MLCT), sondern auch molekularbiologischen (PCR-SSP) Methoden untersucht und mit einer Gruppe von 102 klinisch parodontitisfreien („resistenten“) Probanden verglichen werden. Parallel dazu wurde eine Parodontitisgesamtgruppe aus 50 Patienten mit einer rapid progressiven Parodontitis (RPP) und 102 Patienten mit Erwachsenenparodontitis gebildet und mit den parodontitisfreien Probanden verglichen. Zusätzlich wurden 157 Gelegenheitsblutspender zur Repräsentation der HLA-Normalverteilung innerhalb der Population typisiert. Zur Kontrastierung wurde ferner eine Gruppe aus parodontitisfreien Probanden älter als 70 Jahre gebildet (N= 29) und mit den AP-Patienten verglichen.

Nach statistischer Korrektur der Ergebnisse (Yates, Fisher) zeigen AP-Patienten signifikant positive Assoziationen zu HLA-A*11, -A*29, -A*33, -B*14 (B 64/65) und -Cw*08 sowie eine signifikant negative Assoziation zu HLA-A*03. Dabei scheinen an der positiven Assoziation zu HLA-A*11 Frauen mit AP einen signifikant größeren Anteil als Männer zu haben, während für die anderen auffälligen HLA-Merkmale keine Gender-Effekte festgestellt werden konnten. In der Gesamtgruppe der Parodontitispatienten (RPP+AP) finden sich in gleicher Weise die signifikant positiven Assoziationen zu HLA-A*11, -A*29, -B*14 (B 64/65) und -Cw*08 wieder, während die negative Assoziation zu HLA-A*31 bzw. HLA-A*(30/31) nur in dieser Gruppe signifikant, bei den AP-Patienten aber ebenfalls auffällig ist. Weiterhin tritt bei den „Resistenten“ eine signifikant erhöhte Homozygotiefrequenz von HLA-DRB1*04 auf. Eine Assoziation zu bestimmten rechnerisch ermittelten Haplotypen wurde für einige der gefundenen Frequenzabweichungen der HLA-Merkmale nachgewiesen. Diese Ergebnisse zeigen unter anderem, dass die mit HLA-B*14 (B 64/65) gekoppelten Haplotypen mehr mit Suszeptibilität, die mit HLA-A*03-gekoppelten Mehrfachkombinationen jedoch mit Resistenz gegenüber einer AP assoziiert scheinen. Auffällig ist die ungewöhnliche Kopplung des ancestralen Haplotypes (HLA-Cw*08 : B*14) mit dem Klasse II-Merkmal HLA-DRB1*04 bei den AP-Patienten.

Im Ergebnis dieser Arbeit ist zu vermuten, dass auf die Entstehung der Erwachsenenparodontitis bestimmte einzelne HLA-Merkmale ebenso wie deren Kombinationen einen Einfluss haben und diese für eine genetische Disposition der AP von Bedeutung zu sein scheinen. Eine detaillierte Kenntnis der pathogenetischen Mechanismen solcher HLA-Assoziationen steht bisher noch aus, jedoch könnten Kreuzreaktionen zwischen HLA-Antigenen und Mikroorganismen (molekulare Mimikry), eine HLA-abhängige Immunantwort auf bakterielle Antigene oder Effekte durch postulierte Immunantwortgene eine Erklärung für die gefundenen Frequenzunterschiede sein.

Einer klinischen Nutzung dieser Daten sollten allerdings noch weitergehende standardisierte Studien vorausgehen.

Gautsch, Andreas: Untersuchung der HLA-Merkmale A, B, Cw, DR und DQ bei einer Gruppe deutscher Patienten mit Erwachsenenparodontitis.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 99 Seiten, 2001

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Das gesunde Parodont | 1 |
| 1.2. Pathologie der parodontalen Erkrankungen | 2 |
| 1.2.1. Klassifikation der parodontalen Erkrankungen | 2 |
| 1.2.2. Zur Ätiopathogenese entzündlicher Parodontalerkrankungen | 3 |
| 1.2.3. Die Erwachsenenparodontitis als häufigste Form chronischer Parodontitiden | 7 |
| 1.2.4. Das klinische Erscheinungsbild der Erwachsenenparodontitis | 9 |
| 1.3. Der Haupthistokompatibilitätskomplex des Menschen | 10 |
| 1.3.1. Die Struktur und der Polymorphismus des HLA-Komplexes | 11 |
| 1.3.2. Die Nomenklatur des HLA-Systems | 13 |
| 1.3.3. Die Molekülstruktur und biologische Funktion der HLA-Klasse I- und II- Merkmale | 14 |
| 1.4. HLA und Krankheitsassoziation | 16 |
| 1.4.1. Parodontitis und HLA-Assoziation | 16 |
| 2. Problemstellung und Ziel der Arbeit | 19 |
| 3. Material, Methoden und Probandenauswahl | 19 |
| 3.1. Patienten und Kontrollgruppen | 19 |
| 3.2. Serologische Untersuchung der HLA-Antigene | 21 |
| 3.2.1. Methodik der Typisierung der HLA-Antigene | 21 |
| 3.2.2. Isolierung der Lymphozyten aus peripherem Blut | 21 |
| 3.2.3. Typisierung der HLA-Klasse I-Merkmale | 22 |
| 3.3. Molekularbiologische Untersuchung der HLA-Antigene | 25 |
| 3.3.1. Prinzip der Molekularbiologischen HLA-Typisierung | 25 |
| 3.3.2. Die DNA-Isolierung | 26 |
| 3.3.3. PCR-Amplifikation mit sequenzspezifischen Primern (PCR-SSP) | 27 |
| 3.3.4. Nachweis der Amplifikate mittels Gelelektrophorese | 28 |
| 3.3.5. Differenzierungsgrad der HLA-Typisierung | 30 |
| 3.4. Statistische Methoden | 30 |
| 4. Ergebnisse | 32 |
| 4.1. Patienten und Kontrollgruppen | 32 |
| 4.2. Verteilung der HLA-Merkmale unter Patienten mit AP und parodontitisfreien Probanden („Resistenz“gruppe) | 35 |
| 4.2.1. Verteilung der HLA-Klasse I-Merkmale | 36 |
| 4.2.2. Verteilung der HLA-Klasse II-Merkmale | 41 |
| 4.2.3. Verteilung der HLA-Merkmale unter Berücksichtigung des Geschlechts | 44 |
| 4.2.4. Zusammenfassung der Verteilung der HLA-Merkmale | 50 |
| 4.3. Homozygotien | 51 |
| 4.4. Kombinationen der HLA-Merkmale („Haplotypen“) | 54 |

| | | |
|----|----------------------|----|
| 5. | Diskussion | 59 |
| 6. | Zusammenfassung | 70 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 75 |
| 8. | Anlagen | 92 |
| 9. | Thesen | 97 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| A.a. | Actinobacillus actinomycetemcomitans |
| AP | Erwachsenenparodontitis (adult periodontitis) |
| API | approximaler Plaqueindex |
| B.f. | Bacteroides forsythus |
| BISp | Blutspender |
| CPITN | Community Periodontal Index of Treatment Needs |
| DNA | Desoxyrionukleinsäure |
| dNTP | Desoxynukleotidtriphosphat |
| EOP | frühbeginnende Parodontitis (early-onset periodontitis) |
| F.n. | Fusobacterium nucleatum |
| GJP | generalisierte juvenile Parodontitis (generalized juvenile periodontitis) |
| HLA | humanes Leukozytenantigen (human leukocyte antigene) |
| HSP | Hitzeschockprotein |
| Ig | Immunglobulin |
| IgAD | IgA- deficiency (IgA- Mangel) |
| IL | Interleukin |
| JP | juvenile Parodontitis |
| kD | Kilodalton |
| LJP | lokalisierte juvenile Parodontitis |
| m | männlich |
| MHC | Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex) |
| MLCT | Mikrolymphozytotoxizitätstest (microdroplet lymphocytotoxicity test) |
| NaCl | Natriumchlorid |
| n.s. | nicht signifikant |
| NV | Normalverteilung |
| NV-m | Normalverteilung männlich |
| NV-w | Normalverteilung weiblich |
| PBL | periphere Blutlymphozyten |
| PBS | Phosphat Buffered Saline |
| PCR | Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction) |
| PCR-SSP | Polymerasekettenreaktion mit sequenzspezifischen Primern (sequence specific primer) |
| p_{Bonf} | korrigierter Signifikanzwert nach Bonferoni |
| p_c | korrigierter Signifikanzwert |
| Pf | Phänotypfrequenz |
| P_F | korrigierter Signifikanzwert nach Fisher |
| P.g. | Porphyromonas gingivalis |

| | |
|-------|--|
| P.i. | Prevotella intermedia |
| PP | präpubertäre Parodontitis |
| p_Y | korrigierter Signifikanzwert nach Yates |
| RA | Rheumatoid- Arthritis |
| RCLB | red cell lysis buffer |
| Res | “Resistente” (parodontitisfreie Untersuchungsgruppe) |
| RFLP | Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus(restriction fragment length polymorphism) |
| RPP | rapid progressive Parodontitis (rapidly progressive periodontitis) |
| SBI | Sulkusblutungsindex |
| TNF | Tumornekrosefaktor |