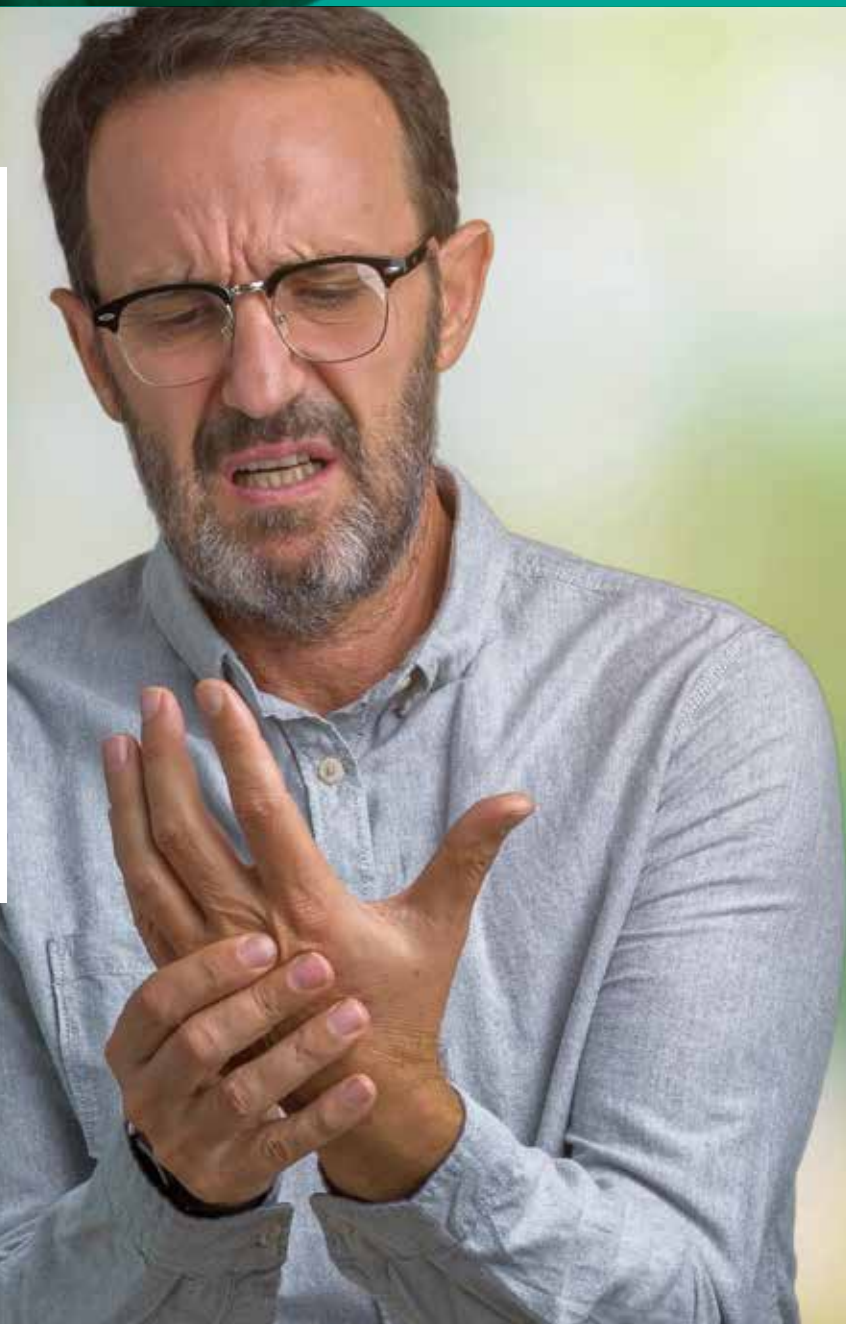




DOOR P. GINGIVALIS
GECITRULLINEERD
FIBRINOGEEN IS EEN
VAN DE BELANGRIJKSTE
AUTO-ANTIGENEN IN
REUMATOÏDE ARTRITIS.

Samenvatting

*Personen met parodontitis lopen een twee keer hoger risico op reumatoïde artritis dan mensen met gezond tandvlees. Hoewel er nog geen oorzakelijk verband is aangetoond, is de redenatie dat het de parodontitis veroorzakende bacterie *Porphyromonas gingivalis* is die - samen met andere bepalende factoren zoals roken - het reumatische proces in de gewrichten aanzwengelt. Bij het ziekteproces van parodontitis komen pathologische (gecitrullineerde) eiwitten vrij. Ons lichaam kan deze eiwitten niet meer herkennen, omdat hun lading door het enzym PPAD geneutraliseerd is. De reumafactor ACPA herkent deze pathologische geneutraliseerde eiwitten juist wel. Er ontstaat een destructieve auto-immuunreactie, zo kenmerkend voor reumatoïde artritis. Een van de vragen waar nog antwoord op moet komen is waarom het lichaam ineens de tolerantie voor gecitrullineerde eiwitten verliest. Wees waakzaam bij reumapatiënten op (nog) niet gediagnosticeerde parodontitis.*





Mondgezondheid gelinkt aan auto-immuunziektes

De link tussen parodontitis en reumatische artritis

Al heel lang is bekend dat mensen met reumatoïde artritis (RA) een verhoogde prevalentie van parodontitis (PA) hebben. Hippocrates zei al dat er een grote kans op genezing van reumatoïde artritis was als ontstoken kiezen in de mond getrokken zouden worden. Tegenwoordig behandelen we parodontitis anders, maar de relatie tussen beide ziektes bestaat nog steeds. Wie parodontitis heeft loopt een twee keer hoger risico op reumatoïde artritis dan wie gezond tandvlees heeft.^[1]

Zo'n 10-15% van de mensen wereldwijd lijdt aan parodontitis. Veel van deze ontstekingen zijn nog niet ontdekt en worden dan dus ook niet bestreden. Dit heeft verregaande gevolgen voor de gezondheid, omdat orale ontstekingen gelinkt worden aan zich ontwikkelende ziektes elders in het lichaam.

In het onderzoek naar de relatie tussen reumatoïde artritis (RA) en parodontitis (PA) is duidelijk dat de ziekteprocessen, hoewel ze op verschillende anatomische locaties plaatsvinden, gelijkenis vertonen. Beide zijn chronische ontstekingen. In beide gevallen zorgt het eigen immuunsysteem er uiteindelijk voor dat osteoclasten aangezet worden en er dus botafbraak plaatsvindt. Wat vooral opvalt: op beide plekken komt een verhoogd aantal gecitrullineerde eiwitten voor. Hoe zit dat?

Parodontitis is een vergevorderd stadium van ontsteking van het tandvlees. Eerst ontstaat een lichte ontsteking met rood opgezet tandvlees dat snel bloedt. De bacteriën kunnen zich vervolgens verschansen achter een biofilm (plaque) waar het ontstekingsproces verder gaat, wat resulteert in terugtrekkend tandvlees en uiteindelijk in loszittende of zelfs verlies van tanden. De bacteriën *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* en *Treponema denticola*

behoren tot het zogenoemde 'rode complex' en worden gezamenlijk gezien als de grootste veroorzaker van parodontitis. De bacterie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* wordt geassocieerd met een agressieve vorm van parodontitis.

In een gezonde mond leven meer dan 600 verschillende bacteriën waarvan de meeste helpen bij het handhaven van de juiste balans. Dus wat maakt dat de bacteriën die parodontitis veroorzaken de kans krijgen? De pathogene bacteriën zijn anaeroob en zitten op een veilige plek achter de zelfgebouwde plaque of biofilm. Daar komt geen zuurstof meer bij, waardoor het moeilijker is voor ons eigen slijmvlies en de goede bacteriën om ze te bevechten.

Achter die biofilm produceren deze pathogenen virulente factoren die de antibacteriële stoffen afbreken die het lichaam op ze afstuurt. Het zo ontstane ontstekingsproces zorgt voor opgezwollen tandvlees en daardoor ook loszittende tanden. Neutrofielen en macrofagen – van het aangeboren immuunsysteem – bewegen zich naar de plek toe. Door de matrix van metalloproteïnases, die geproduceerd worden door de macrofagen, wordt het bot afgebroken, met als gevolg dat loszittende tanden er uiteindelijk uitvallen. >

Study or Subgroup	Periodontitis		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Chou et al., 2015	1110	628628	117	168842	68.8%	2.55 [2.11, 3.09]
Demmer et al., 2011	27	1754	57	3436	14.2%	0.93 [0.58, 1.47]
Dominguez-Perez et al., 2017	40	120	80	160	17.1%	0.50 [0.31, 0.82]
Total (95% CI)		630502		172438	100.0%	1.97 [1.68, 2.31]
Total events	1177		254			
Heterogeneity: Chi ² = 47.40, df = 2 (P < 0.00001); I ² = 96%						
Test for overall effect: Z = 8.46 (P < 0.00001)						

TABEL. Personen met parodontitis lopen een twee keer hoger risico op reumatoïde artritis dan mensen met gezond tandvlees.^[1]

De bacterie in de mond die het meest onderzocht is, in combinatie met reumatoïde artritis, is de *Porphyromonas gingivalis*. Het is een proteolytische bacterie dus hij leeft voornamelijk van het vlees dat wij eten en dat tussen onze tanden blijft zitten. De bacterie scheidt verschillende virulente factoren uit om zijn eigen leefmilieu te beschermen en is daar buitengewoon succesvol in. Deze virulente factoren bestaan uit een scala van zogeheten gingipains, proteasen die cytokines afbreken, en LPS (lipopolysachariden). Bovendien is *Porphyromonas gingivalis* tot nu toe de enige bacterie die PPAD produceert; een enzym dat een proces in gang zet dat citrullinatie heet. PPAD staat voor *porphyromonas peptidylarginine deiminase*.^[2,3]

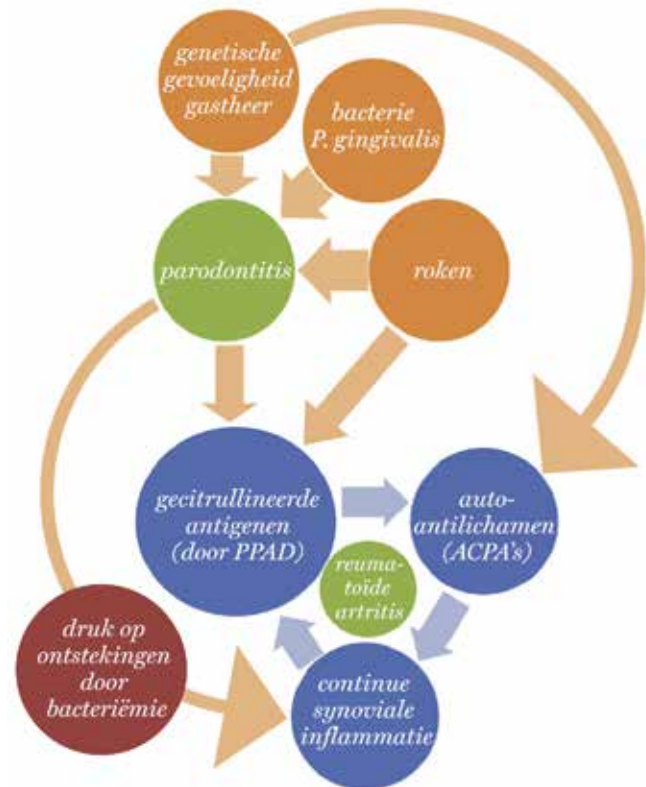
Dit PPAD-enzym verandert de lading van arginine bevattende bacteriële en humane eiwitten van positief naar neutraal. Dit is een belangrijke vinding, want de positieve lading van bijvoorbeeld onze eigen antimicrobiële eiwitten is van doorslaggevend belang voor hun beschermende werking. PPAD neutraliseert dus letterlijk ons immuunsysteem. PPAD wordt ook geassocieerd met reumatoïde artritis, omdat de auto-antistoffen die kenmerkend zijn voor deze ziekte gericht zijn tegen gecitrullineerde menselijke eiwitten.^[4,5]

Citrullinatie is een enzymatisch proces dat het aminozuur arginine omzet naar citrulline. Dit proces gebeurt sporadisch van nature in het lichaam. *P. gingivalis* is tot nu toe de enige bacterie die PPAD-enzym aanmaakt als virulente factor in de tandpocket. Het wordt gemaakt om ons immuunsysteem te saboteren. Met het omzetten van arginine naar citrulline verandert zoals gezegd de lading van het molecuul. Door dit proces verliest het eiwit waar de arginine in zit zijn functie (denaturatie).

Langs deze weg maakt dit bacteriële enzym van *P. gingivalis* het immuunsysteem dat hem aanvalt waarschijnlijk onklaar. Daarbij wordt ook ammoniak gevormd dat voor ons toxisch is. De gecitrullineerde eiwitten worden herkend als lichaamsvreemd waardoor de ontsteking toeneemt en het proces zich herhaalt.

In de tandpocket is het vooral fibrinogeen en alfa-enolase dat gecitrullineerd wordt door *P. gingivalis*.^[8,9] Gecitrullineerd fibrinogeen is een van de belangrijkste gecitrullineerde auto-antigenen in RA.^[4,5,6]

In het synoviale vocht zijn geen bacteriën gevonden; wel stukjes DNA van de *Porphyromonas gingivalis*.



FIGUUR 1. De relatie tussen parodontitis en reumatoïde artritis (RA).

RA en parodontitis hebben genetische en leefstijlkenmerken gemeen. Parodontitis door *P. gingivalis* kan systemische inflammatie promoten door bacteriëmie en door citrullinatie van eiwitten. Roken draagt eraan bij. Een hiervoor gevoelig persoon maakt antilichamen aan tegen deze gecitrullineerde eiwitten (ACPA), wat tot een auto-immunreactie en RA leidt.^[2]

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontsteking van de synovia van de gewrichten. Het is een van de meest voorkomende auto-immuunziekten (prevalentie 0,5-1%). De toegesnelde macrofagen veroorzaken ontsteking en scheiden daardoor matrix-metalloproteïnases uit die ook het omliggende bot aantasten. De gewrichtsaantasting is vooral te wijten aan vorming van pannusweefsel (een soort ‘tafellaken’-laag over het kraakbeen heen) met een toename van het aantal osteoclasten en van de cytokineproductie.^[4] De toegenomen B-lymfocyten zorgen voor de productie van reumafactor. Juist deze reumafactor richt zich tegen gecitrullineerde eiwitten.

Bij het ontstaan van RA zijn tot verbazing van wetenschappers hoge concentraties van gecitrullineerde eiwitten in de gewrichten aangetroffen. Het immuunsysteem behandelt ze dus als lichaamsvreemd en ontwikkelt er antilichamen tegen: ACPA (anti-citrullinated peptide antibodies). Deze zijn zeer specifiek voor het ontstaan van RA en worden gevonden in het bloed en het synoviale vocht, zelfs nog voordat de ziekte zich heeft gemanifesteerd.

Een nog onbeantwoorde vraag is waarom het lichaam ineens de tolerantie voor gecitrullineerde eiwitten verliest.

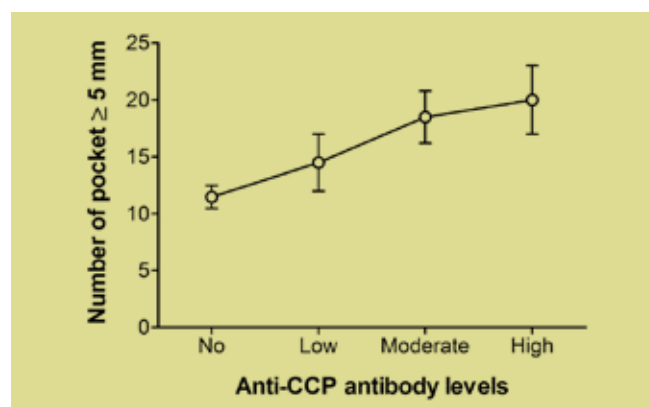
Deze test bleek zo specifiek voor RA dat hij in 2000 als diagnostisch middel werd ingevoerd, anti-CCP genoemd (anti-cyclisch gecitrullineerde peptiden ofwel ACPA). Daarvóór was het de reumatische factor (RF) die bepaald werd, maar die is niet zo specifiek. Hij geeft wel informatie over de ernst van RA en dus wordt hij wel altijd meegenomen in de bloedtesten. De ernst van parodontitis is lineair verbonden met de hoeveelheid reumafactoren bij reumapatiënten.^[7]

In de ontwikkeling van RA is de stap naar het maken van ACPA noodzakelijk, maar niet ieder lichaam doet dat. De aanwezigheid van bacteriën maakt die stap weer een stuk gemakkelijker, wat uiteraard ongewenst is.

Hoe precies de relatie is weten we dus nog niet. Feit is dat *P. gingivalis* gevonden wordt in meer dan 75% van alle parodontitis-patiënten.^[4,10] De vraag rijst nu hoe het komt dat deze twee processen schijnbaar onafhankelijk van elkaar op verschillende plekken in het lichaam plaatsvinden. In het synoviale vocht van de gewrichten zijn geen bacteriën gevonden. Wel stukjes van het DNA van de *Porphyromonas gingivalis*. Er zijn theorieën over geformuleerd maar die zijn nog niet bevestigd. Bekend is dat bacteriën zich in het lichaam kunnen verplaatsen als er eenmaal een ontstekingsreactie plaatsvindt. Net als in leaky gut ontstaan er microgaatjes in het epitheel waar bacteriën doorheen kunnen transloceren.

Een van de vragen waar nog antwoord op moet komen is waarom het lichaam ineens de tolerantie voor gecitrullineerde eiwitten verliest. Citrulline is een stof die het lichaam ook zelf produceert, dus waar komt de immunologische omslag vandaan? Bij de een ontwikkelt zich namelijk wel RA en bij de ander niet.

Een theorie in het ontstaan van RA is dat het proces in de mond de tolerantie van het immuunsysteem voor gecitrullineerd fibrinogeen doet afnemen waardoor antilichamen gemaakt worden en RA zich ontwikkelt. Het infectieproces wordt versterkt, wat uiteindelijk resulteert in het afbreken van bot.^[10] Men gaat er in deze theorie van uit dat ACPA een van de oorzaken is van de ontwikkeling van RA. Het kan echter ook het gevolg zijn van de ontwikkeling van RA; mogelijk ligt de oorzaak elders.



Een andere vraag die rijst is: hoe komen er zoveel gecitrullineerde eiwitten in het synoviale vocht? Er is voor zover ik weet geen PPAD in de gewrichten gevonden, wel dus stukjes DNA van *P. gingivalis*. Er wordt gedacht aan een indirecte rol van *P. gingivalis* in het stimuleren van humaan PAD door het verhogen van intracellulaire calciumconcentraties via inductie van enzymen. Er wordt ook gesuggereerd dat het immuunsysteem met PAD4 aan de gang gaat in het synoviale vocht waardoor de concentratie aan gecitrullineerde eiwitten toeneemt. In het lezen van de verschillende onderzoeken kan ik hier tot nu toe geen antwoord op vinden en dat is denk ik ook waarom het onderzoek nog in volle gang is.

Hoewel er nog geen oorzakelijk verband is aangetoond is nu de redenatie dat *P. gingivalis*, samen met andere bepaalde factoren, het reumatische proces in de gewrichten aanzwengelt. Waarom de ene persoon dan wel en de andere persoon geen RA krijgt is nog niet helder. Factoren die van belang zijn: geslacht (RA komt bij vrouwen meer voor dan bij mannen), leeftijd (meer kans bij ouder worden), genetische vatbaarheid, roken en omgevingsfactoren. Daar kan nu de aanwezigheid van *P. gingivalis* aan toegevoegd worden. Duidelijk is dat als patiënten een goede hygiënische behandeling van de mond krijgen, de RA direct een stuk minder agressief wordt; aantoonbaar in de markers van RA.^[11-13]

Voor het voorkomen van parodontitis en verminderen van RA zijn verschillende interventies mogelijk: een schoon gebit met goede tandhygiëne, regelmatig bezoek aan de tandarts, stoppen met roken, gewicht in de hand houden, dieet aanpassen – laag in geraffineerde KH, rijk in hele granen, omega 3-vetzuren, vitamine C en D, antioxidanten en vezels – en lichaam en geest actief houden. Zelf zou ik daar aan toevoegen: minder vlees eten. Dat betekent simpelweg minder voeding voor *P. gingivalis*.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

U vindt de volledige bronvermelding op pagina 44 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.

FIGUUR 2. De ernst van de parodontitis (aantal pockets groter dan 5 mm) houdt lineair verband met de hoeveelheid anti-CCP antilichamen (ACPA) bij reumapatiënten.^[7]