

Sinan Şen

Dr. med. dent.

Untersuchungen zur möglichen Bedeutung des Ephrin-A2-Liganden für die Regulation der Knochenremodellierung während der orthodontischen Zahnbewegung

Fach/Einrichtung: Mund-Zahn-Kieferheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. dent. Christopher Johannes Lux

Die Untersuchung der biologischen Grundlagen der orthodontischen Zahnbewegung (OZB) zur Korrektur von Zahnfehlstellungen hat in den letzten Jahren weiter an Bedeutung gewonnen. Angestrebt wird eine Identifizierung der durch die Kraftapplikation initiierten Komponenten und deren Signaltransduktionswegen mit dem Ziel verbesserter Effekte durch gezielte Manipulationen entsprechender Signalwege.

Während der kieferorthopädischen Therapie wirken Kräfte auf die Zähne, die primär vom parodontalen Ligament abgefangen werden und anschließend auf den alveolären Knochen übertragen werden. Dieser wird derart beeinflusst, dass es zu einer profunden Remodellierung der betroffenen Bereiche kommt: Das in Bewegungsrichtung liegende PDL wird komprimiert („Druckseite“), während das entgegen der Zahnbewegung gelegene PDL gedehnt wird („Zugseite“). Infolgedessen überwiegt auf der Druckseite die Knochenresorption und auf der Zugseite die Knochenapposition und ermöglichen eine Bewegung des Zahnes innerhalb des Alveolarknochens.

In jüngster Zeit sind, auch durch die Untersuchungen im Rahmen meiner Promotion, Vertreter aus der Familie der Ephrine und deren Rezeptoren, als relevant für die Steuerung der Zahnbewegung identifiziert worden. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass verschiedene Mitglieder aus der Ephrin/Eph-Familie an der Knochenremodellierung beteiligt sind. Zu diesem Zweck habe ich in meiner Arbeit primär humane PDL-Fibroblasten- und primär humane Osteoblastenzelllinien *in vitro* kultiviert. Nach Erreichen der Konfluenz (80-90%) unterlagen die Zellen bestimmten Bedingungen. Beispielsweise wurde die orthodontische Zahnbewegung für die Druck- und Zugseite mittels Kompressions- und Dehnungskräfte simuliert.

In der vorliegenden Arbeit wurde die mögliche Beteiligung der Ephrin-A2-Liganden für die Regulation der Knochenremodellierung während der orthodontischen Zahnbewegung untersucht. Dazu wurden *in vitro* die Interaktionen von primär humanen Fibroblasten des PDLs mit Zellen des Alveolarknochens vermittelt durch das Ephrin-A2-EphA2-System im Detail untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass in PDL-Fibroblasten Ephrin-Liganden und Eph-Rezeptoren abhängig von der Qualität der Kräfteapplikation unterschiedlich exprimiert werden. Das heißt konkret, dass die Applikation von Kompressionskräften in PDL-Fibroblasten zur Verminderung der Expression von Ephrin-B2 und EphB4 und gleichzeitig zur Erhöhung der Expression von Ephrin-A2 und EphA2 führt, während die Expression der Ephrin-A2 und EphA2 in PDL-Fibroblasten unter dem Einfluss von Dehnungskräften vermindert wird.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Stimulation mit Ephrin-A2-Fc die Phosphorylierung/Aktivierung des EphA2-Rezeptors in Osteoblasten des Alveolarknochens auslöste. Diese Ephrin-A2-EphA2-Interaktion attenuierte in Osteoblasten des Alveolarknochens die Transkription der osteogenen Marker RUNX2 und ALPL. Gleichzeitig wurde die Reduktion sowohl der Ras- als auch der ERK1/2-Aktivität beobachtet. Die Ephrin-A2-Stimulation reduzierte ebenfalls die Kalzifizierung der sezernierten extrazellulären Matrix in Osteoblasten des Alveolarknochens. Somit könnte die Osteoblastogenese nach Ephrin-A2-Fc-Stimulation der Osteoblasten über die Inhibition des Ras-ERK 1/2-Signalweg unterdrückt werden.

Ferner wurden PDL-Fibroblasten mittels Ephrin-A2-Liganden stimuliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Ephrin-A2-Fc-Stimulation die Transkription von RUNX2 und ALPL in PDL-Fibroblasten reduzierte und somit die Kommunikation unter PDL-Fibroblasten während der Kompression unter anderem auch durch die Interaktion von Ephrin-A2 und EphA2 abläuft.

Kompressionsexperimente mit PDL-Fibroblasten zeigten, dass die erhöhte Expression von Ephrin-A2 und EphA2 in komprimierten PDL-Fibroblasten mit der erhöhten Aktivität von ERK1/2 und der Induktion der Expression des c-fos Transkriptionsfaktors gekoppelt war. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass die c-fos und Ephrin-A2-Expressionsraten in komprimierten PDL-Fibroblasten unter ERK 1/2- bzw. c-fos-Inhibition signifikant abnahm. Damit konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Aktivierung der ERK1/2 MAP-Kinasen, der c-fos Expression und der kompressions-abhängigen Regulation von Ephrin-A2 in PDL-Fibroblasten gezeigt werden.

Zusammenfassend konnte hier gezeigt werden, dass die kompressions-bedingte Ephrin-A2-Expression die osteogene Differenzierung in sowohl Osteoblasten des Alveolarknochens als auch in PDL-Fibroblasten unterbindet. Damit qualifizieren sich die Ephrine und Eph-Rezeptoren als prospektive Ziele einer pharmakologischen Beeinflussung der orthodontischen Zahnbewegung. Perspektivisch können diese Ergebnisse helfen, langfristig therapeutische

Strategien für die die Zahnbewegung zu entwickeln, die eine nebenwirkungsarme, beschleunigte Zahnbewegung ermöglichen.