

Resorption af tandsubstans er styret af signalmolekyler fra naboceller i rodoverfladen og pulpa

Henrik Løvschall, Jens Ove Andreassen, Sven Lindskog og Leif Mosekilde

Tandorganets væv indeholder populationer af celler der hurtigt både kan danne og nedbryde hårdtvæv. Resorption af tandorganets hårdtvæv, både internt og eksternt, opstår som følge af at der i blødtvævene foregår en ophobning af klaster der er specialiserede til at resorbere hårdtvæv: knogle, cement, dentin og emalje. Hvad der har styret denne ophobning af klaster, har hidtil været præget af stor uklarhed, men ny forskning har kastet lys over flere spørgsmål.

En række nye studier beskriver en unik regulation af hårdtvævsresorption, hvilket har stor betydning for både fysiologiske og patologiske reaktioner i tandorganet (1). Nyere studier finder at signalmolekyler i odontoblaste og pulpale stromaceller (2,3), samt i cementblastkulturer (4-6) og rodligamentet (7), er afgørende for regulering af de resorberende celler. Den nye viden tyder på at den nyfundne signalvej har central betydning for dannelsen af celler der kan nedbryde hårdtvæv: osteoklaster og odontoklaster. Regulering af disse resorberende celler på tændernes overflade antages at fremme eller modvirke tandresorption (2,8,9).

Signalmolekyler bliver dannet af lokale celler omkring tænderne. Visse molekyler optræder som ligand der kan binde sig til receptorer på kommende klaster og stimulere deres dannelse (klastogenese) og funktion. Signalmolekyler kan derved stimulere hårdtvævsnedbrydning medmindre et opløseligt molekyle blokerer og forhindrer resorptionen. RANK er en receptor (*receptor activator of nuclear factor kappaB*) der ved binding af et signalmokyle kan stimulere og aktivere den intracellulære NFkappaB-signalvej (Fig. 1), hvilket er afgørende for at stimulere klastforløbercellens differentiering.

Nye gennembrud i vor forståelse af osteoklastbiologien har afsløret den rolle som (s)RANKL, RANK og OPG spil-

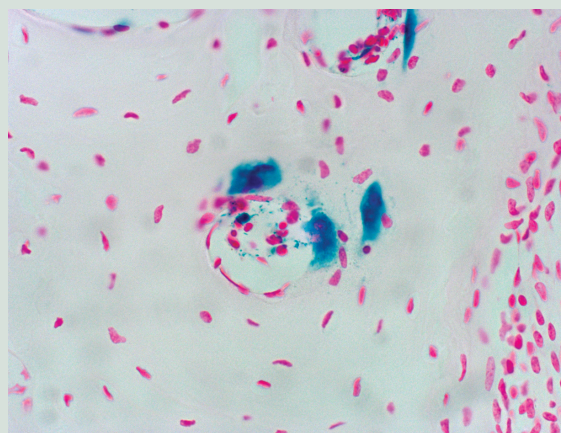


Fig. 1. Lysmikroskopisk billede visende multinukleære osteoklaster der er lejret i en *cutting cone* af en osteon i interradikulær knogle fra transgene mus med lacZ reporter (blå farve) der markerer genexpression af NFkappaB/IkappaB.

Fig. 1. Multinuclear osteoclasts are here located in the cutting cone of an osteon. The microphotograph is from an interradicular bone section from a transgenic mouse with a lacZ reporter of NFkappaB/IkappaB gene expression (blue).

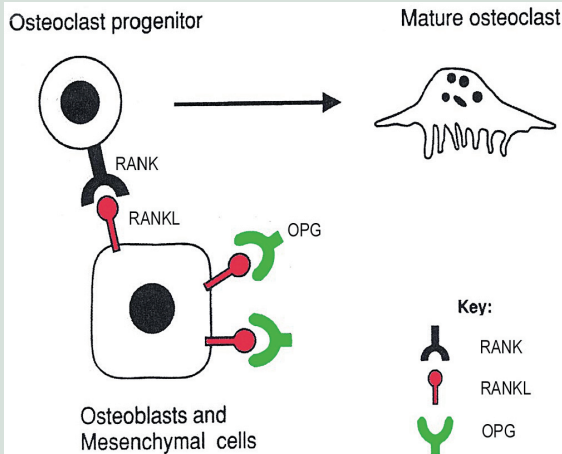


Fig. 2. Nedbrydning af hårdtvæv forudsætter at der er klaster tilstede. Udvikling og rekruttering af klaster kræver at der er naboceller til stede som danner vigtige signalmolekyler, fx osteoblaster, fibroblaster eller mesenkymale celler. Nabocellerne frigiver eller præsenterer signalmolekyler på cellemembranen (*receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*; RANKL). Disse signalmolekyler kan binde til receptorer på klasteforløbercellerne (*receptor activator of nuclear factor kappaB*, RANK). De sidder på mononukleære monocytter og makrofager (*precursors*). Signalmolekylernes aktivering af receptoren aktiverer en intracellulær NFkappaB-signalvej, hvilket fører til cellers fusion, modning og dannelse af multinukleære klaster. Medmindre et molekyle, OPG (osteoprotegerin), blokerer og derved beskytter hårdtvævet.

Fig. 2. Elimination of hard tissues by resorption requires the presence of clasts. The development and recruitment of clasts necessitate that neighboring cells, eg osteoblaster, fibroblaster, or mesenchymal cells, are present for the release of important signaling molecules. The neighbouring cells release or present signaling molecules on the cell membrane (*receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*; RANKL). These signaling molecules can bind to receptors on the clast precursors (*receptor activator of nuclear factor kappaB*, RANK). The receptors are positioned on mononuclear monocytes and macrophages (*precursors*). Signaling molecules bind to the receptors and thereby activate the intracellular NFkappaB-signaling in the precursor cells which lead to cell fusions, maturation and formation of a multinuclear clast, unless a molecule OPG (Osteoprotegerin) blocks and thereby protects the hard tissue.

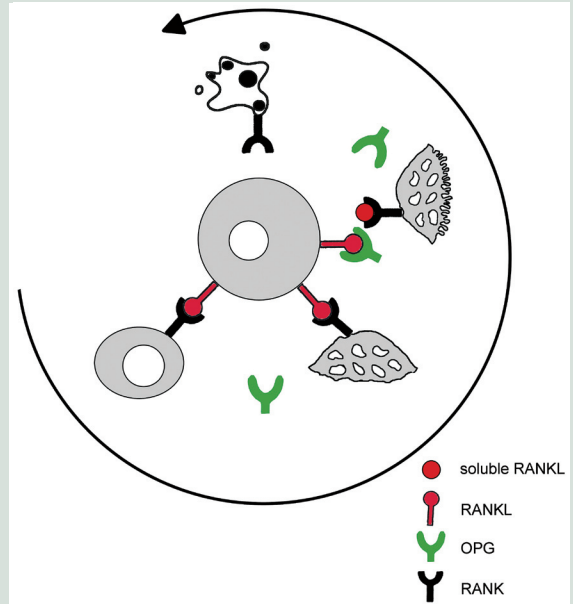


Fig. 3. Udvikling af forløberceller til osteoklaster sker igennem flere stadier. Modningen kræver at der er signaler til stede, som kommer fra lokale naboceller. De lokale celler er her symboliseret ved cellen i midten. Fra denne celle kommer signalmolekyler (frie eller på cellemembranen) der binder til receptorer på klasteforløbercellen (19). Det kan stimulere klusters differentiering, forlænge cellens livscyklus, øge cellens aktivitet, og derved stimulere hårdtvævsnedbrydning, medmindre et opløseligt molekyle, osteoprotegerin (OPG), blokerer for signalmolekylet og derved forhindrer resorption (19). Balancen mellem signalerne OPG/(s)RANKL regulerer derved ikke kun klasterens modning, men påvirker også deres overlevelse og apoptoseaktivitet og påvirker derved deres antal og samlede celleaktivitet (16,17,19).

Fig. 3. Development of clasts from precursor cells occur through several stages. The maturation requires that signals are present, ie they are released from local neighbouring cells. The local cells are here symbolized by the cell in the middle. From this cell signaling molecules (soluble or localized on the cell membrane) bind to receptors on the clast precursor (19). This signaling stimulate clast differentiation, prolong their life cycle, increase the cellular activity and thereby stimulate removal of hard tissue, unless a soluble molecule, osteoprotegerin (OPG), blocks the signaling molecule (the ligand) and thereby inhibits resorption (19). The balance between the signals OPG/(s)RANKL regulates not only the maturation of clasts, but it also affects their survival and apoptosis activity and thereby influence their number and total activity (16,17,19).

ler i osteoklasters differentiering, tre nye medlemmer af de såkaldte »*tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies*« (10,11). RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*) er et ekstracellulært signalmolekyle som kan aktivere RANK-receptoren på klasten så den differentierer og modner. RANKL bliver dannet af naboceller, fx osteoblaster eller

mesenkymale celler lokalt i vævet, hvor det kan sidde på cellemembranerne (RANKL) eller bliver frigivet i opløselig

form (*soluble*, sRANKL). Den specifikke binding mellem signalmolekylet (s)RANKL (opløselige eller på cellemembran) og receptoren-RANK kan dog blokeres.

Osteoprotegerin (OPG) er et opløst molekyle, der kan agere som en »*decoy receptor*« der binder sig til RANKL og derved forhindrer at RANKL aktiverer RANK-receptoren. OPG virker således som en frit opløselig hæmmer, en receptorantagonist for signalmolekylet (s)RANKL. Hæmmermolekylerne modvirker eller forhindrer lokal dannelse og differentiering af osteoklaster, og de kan derved hæmme nedbrydning af knogle- og tandsubstans (3,12) (Fig. 2 og 3).

Regulering af knogletab

Der sker løbende en remodelering i knogle, dvs. opbygning og nedbrydning af knoglevæv hele livet igennem. Det foregår i et afgrænset rum af en sinusoidelignende struktur, hvor én side er beklædt med osteoblaster der aflejrer ny

knogle, og én side er beklædt med osteoklaster der nedbryder knogle (13). Under remodeleringen vil knoglevæv der er blevet fjernet, blive gendannet umiddelbart efter af osteoblaster (14,15). Knogleresorption og knogleformation er således indbyrdes koblet i tid og rum (14). (Fig. 5; se senere).

Resorption af hårdtvæv kræver at der hele tiden bliver dannet nye klaster. De resorberende celler har en kort livscyklus der bliver afsluttet med apoptose (16,17). Modning af mononukleære celler til osteoklaster kræver at der er osteoblaster eller andre stromale celler til stede (Fig. 3). Man har igennem en årrække fundet en lang række molekulære signaler som regulerer interaktionen mellem osteoblaster og osteoklaster (18).

Det har nu vist sig at de fleste af disse hormoner, cytokiner og vækstfaktorer der stimulerer eller hæmmer knogleresorptionen, i bemærkelsesværdig høj grad virker ved at modulere de centrale faktorer OPG og RANKL (12,19,20) (Tabel 1).

Gennem disse mekanismer er der mulighed for at påvirke balancen mellem knogleresorption og -formation. Opdagelsen af osteoprotegerin har vist sig at give nye perspektiver for behandling af knoglesygdomme, bl.a. osteoporose, *Paget's disease*, hyperkalcæmi og reumatoid artrit (12,19,20).

Odontologiske studier

Klasterne og deres regulering spiller en afgørende rolle i forskellige kliniske situationer (Fig. 4), her kan nævnes nogle eksempler:

- interne og eksterne tandresorptioner, ankylose (21-26)
- parodontitis, periimplantitis, *Paget's disease*, reumatoid artrit (12,27)
- eruption og tandfældning (22,28-30)
- ortodontisk tandforskydning (31-34).

I odontologisk sammenhæng synes det specielt interessant at opdagelsen af OPG, RANK og (s)RANKL kan bidrage til at forstå hvad der styrer klasterens resorption af både hårde tandvæv og knogle.

Følgelivninger af traumer

Det er tidligere foreslået at celler fra parodontalligamentet (PDL) og cementoblaster danner en vævsbarriere der, hvis den ikke er beskadiget, kan modvirke ansamling af resorberende celler som angriber rodoverfladen og resorberer rødderne (1,23,35-37). I dag ser det ud til at cellerne fra vævet omkring rødderne, både odontoblaster (2), pulpaceller (2,3), cementoblaster (4-6) og rodligamentet (7) kan producere molekulære signalmolekyler som vi ved har en hæmmende virkning på klasterens dannelse. Det ser således ud til at skader på parodontiets væv vil kunne bane

Tabel 1. Forskellige faktorer der regulerer RANKL OG OPG i knoglevæv. ↑ Stimulering; ↓ hæmning (19).

RANKL		OPG
<i>Autocrine motility factor</i>	↑	<i>Bone morphogenetic protein-2</i> ↑
<i>Bone morphogenetic protein-7</i>	↑	<i>Bone morphogenetic protein-7</i> ↑
Calcium	↑	Calcium ↑
Cyclosporin A	↑	1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3* ↑
Dexamethason	↑	17 β -Estradiol ↑
1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3*	↑	Interleukin-1 α and -1 β ↑
<i>Fibroblast growth factor-2</i>	↑	<i>Transforming growth factor-β</i> ↑
<i>Indian hedgehog</i>	↑	<i>Tumor necrosis factor-α and β</i> ↑
Interleukin-1 β	↑	<i>Vasoactive intestinal peptide</i> ↑
Interleukin-6	↑	
Interleukin-11	↑	Cyclosporin A ↓
Oncostatin	↑	Dexamethasone ↓
PGE ₂	↑	1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 ↓
PTH	↑	ICI 182,780 ↓
Rapamycin	↑	PGE2 ↓
Tacrolimus	↑	PTH ↓
<i>Tumor necrosis factor-α</i>	↑	Rapamycin ↓
		Tacrolimus ↓
Inhibin	↓	
<i>Transforming growth factor-β</i>	↓	
<i>Vasoactive intestinal peptide</i>	↓	

*1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 kan både øge RANKL og OPG.

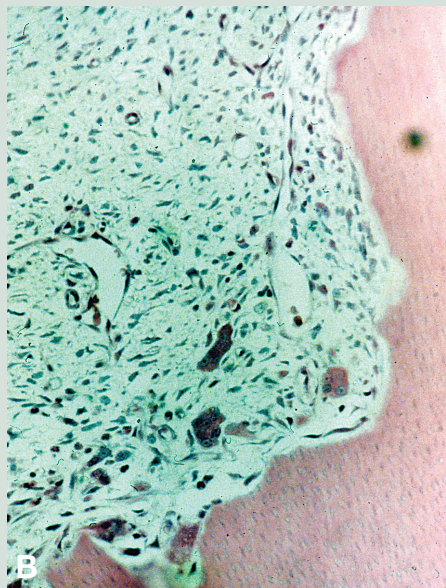
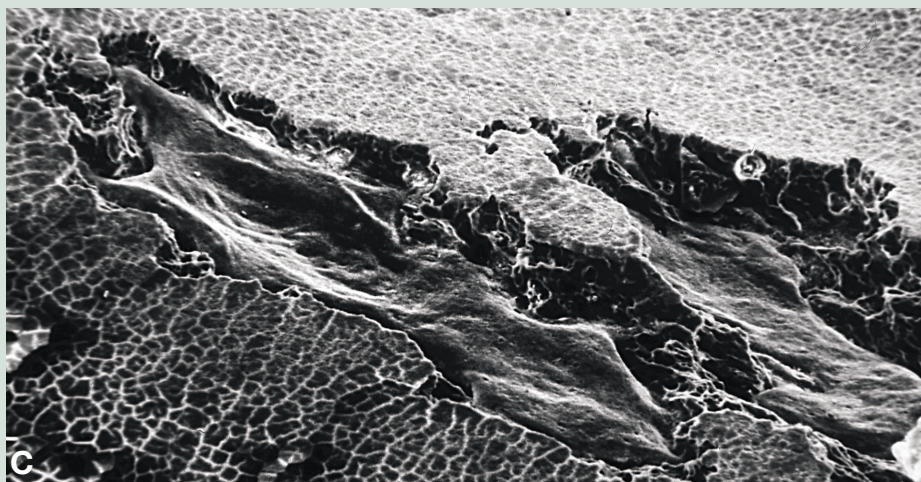


Fig. 4. A: En aktiv osteoklast (SEM). B: Resorption af rods substans med multinukleære klastlignende celler langs en uregelmæssig dentinoverflade (LM). C: Rodoverflade med en resorptionslakune der delvist er fyldt op med reparativ cement (SEM).

Fig. 4. A: An active osteoclast (SEM). B: The root surface is resorbed by multinuclear clast-like cells along an irregular dentin surface (LM). C: A root surface with a resorption lacunae which in part is filled with reparative cement (SEM).



vejen for klasterne (1,23). Desuden vil vævsskader kunne fremme inflammation og invasion af mononukleære celler (38) og dermed fremme rekruttering af klast-precursor-celler (39) (Fig. 5). Kliniske studier har foreslået at defekter i cementblastlaget er en forudsætning for at klaster binder sig til roden og resorberer rodens eksterne overflade (23). En række nye studier foreslår samstemmende at signalmolekyler på tandrodens overflade kan regulere resorptionsaktiviteten. Den molekylære OPG/(s)RANKL-ratio ser derfor ud til at have central betydning (22). (s)RANKL produktion i PDL-cellerne fremmer mononukleære forløbercel-

lers differentiering til klaster hvorimod OPG blokerer for klastogenese (40).

Når skaden er sket på dentoalveolære væv, og de heler med de forkerte vævstyper, kan der opstå uheldige kliniske følgeproblemer (23). Hvis rodhinden er gået tabt, kan der være frit løb for at knoglevæv ekspanderer til rodkontakt. Det er foreslået at intakt cement der indeholder OPG, kan forebygge knoglecellers *attachment* på rodoverfladen (41). Når den klasthæmmende barriere omkring tandrødderne mangler, har knogleosteonerne *cutting cones*, der er fyldt med klaster, mulighed for at angribe dentinen; hvorefter

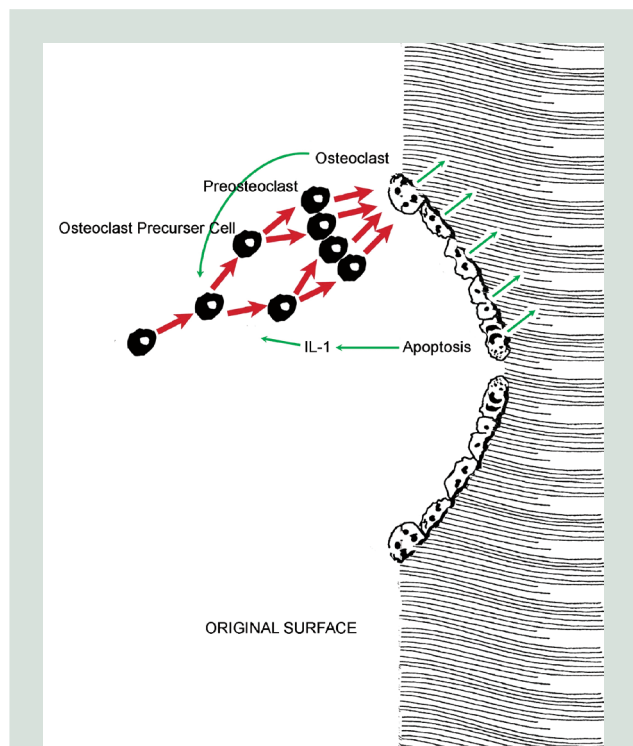


Fig. 5. Hvis cellerne på tandoverfladen, cementoblaster eller odontoblaster, er gået tabt, kan cellerne af gode grunde ikke levere osteoprotegerin. Det ser ud til at hvis forholdet mellem OPG og (s)RANKL falder, så kan cellerne ikke danne barriere mod klasterne, som tværtimod bliver opreguleret.

Fig. 5. If the cells on the tooth surface, cementoblasts or odontoblasts, are lost the cells cannot produce osteoprotegerin. Apparently, if the ratio between OPG and (s)RANKL has decreased, the cells cannot form a barrier against the clasts which on the contrary are upregulated.

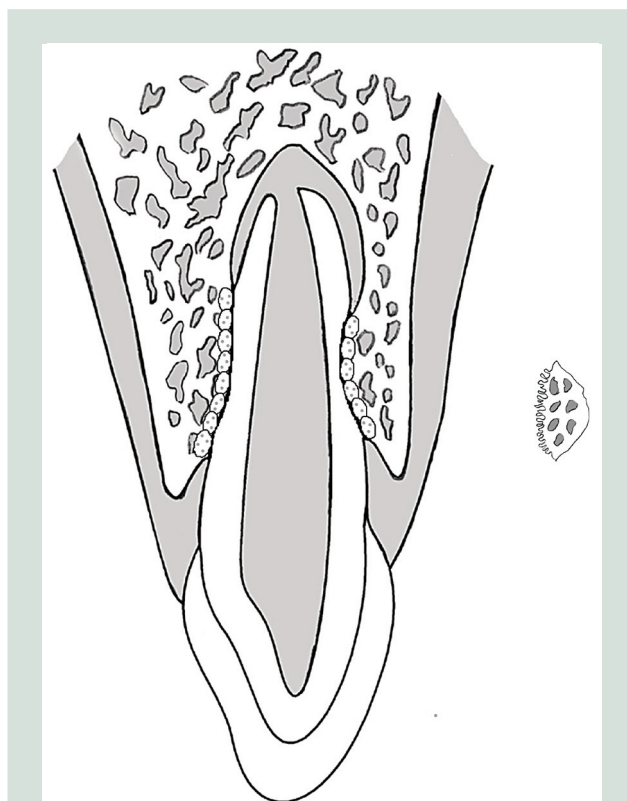


Fig. 6. Ved ankylose er vævet omkring tanden blevet beskadiget og barrieren i periodontalmembranens celler er gået tabt; hvorefter knoglevævet osteoklaster og den efterfølgende knogleformation uhindret kan fortsætte på bekostning af tandsubstansen.

Fig. 6. During ankylosis the tissue around the tooth has been damaged and the barrier in the periodontal membrane has been lost, after which the osteoclasts of the bone tissue and the subsequent bone formation may continue at the expense of the dental tissue.

knogleremodellering kan brede sig igennem roddentinen der bliver helt eller delvist erstattet af knogle (Fig. 6).

De enkelte vævstyper har specifikke funktioner, og traumatiske forskydninger eller forandringer i vævstypernes domæner kan medføre patologiske tilstande med risiko for progressiv tandresorption og dekoronering (23,24,37,42), ankylose (23-26,37) og hos unge risiko for infraposition (23,43) (Fig. 7).

Inflammatorisk knogletab

Ved infektion og skader på væv frigives et netværk af signalmolekyler, bl.a inflammatoriske cytokiner. Beskadiget væv tiltrækker derved en inflammatorisk invasion af hvide blodlegemer via kapillærene (44). Inflammation, specielt

kronisk inflammation, er leverandør af mononukleære celler, monocytter og makrofager som kan fusionere til klaster (38,39). Samstemmende tyder en række nyere studier på at OPG-RANK-(s)RANKL-systemet kan regulere dannelse af klaster under inflammatoriske tilstande, såsom infektion (6), apikal og marginal parodontitis (45,46), periimplantitis (27,47), samt inflammatorisk rodresorption.

RANK og RANKL er også involveret i immunsystemets udvikling og respons. Det har fx vist sig at mus uden RANKL pga. gen-knock-out, mangler lymfeknuder (48) og har fejl i differentieringen af T- og B-lymfocytter (49,50). RANK- og RANKL-molekylerne bliver udtrykt i *dendritic cells* og T-lymfocytter (49). I væv hvor der er inflammation, og der fore-

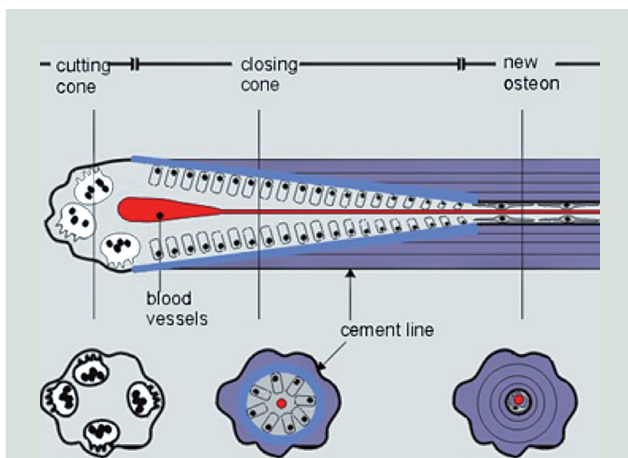


Fig. 7. Knoglevævet udskiftes gennem hele livet. Denne remodelleringsproces foregår ved at små områder af knoglevævet fjernes gennem osteoklastisk knogleresorption (*cutting cones*), for derefter at gendannes gennem en efterfølgende osteoblastisk knogleformation (*closing cones*) (14). De strukturelle enheder der herved dannes, udgøres i kortikal knogle af osteoner som på figuren (i trabekulær knogle af hemiosteoner) (14,15). Knogleresorption og knogleformation er indbyrdes koblet i tid og rum (14). En manglende balance mellem de to processer kan føre til tab eller overproduktion af knoglevæv (53). Den normalt tætte kobling mellem resorption og formation har ført til den antagelse at der eksisterer en egentlig »koblingsfaktor« der sikrer at knogleresorption tidsmæssigt efterfølges af knogleformation (20). (Gentegning fra disputats med tilladelse fra Leif Mosekilde).

Fig. 7. Bone is replaced the whole life through. This remodeling process takes place in small locations where bone is removed through osteoclastic resorption (*cutting cones*), and it is thereafter rebuilt through subsequent bone formation by osteoblasts (*closing cones*) (14). The structural units which are formed thereby are osteons in cortical bone and hemiosteones in trabecular bone (14,15). Bone resorption and formation are balanced and associated in time and space (14). When balance is lacking the two processes may eventually lead to loss or overproduction of bone tissue (53). The normally close coupling between resorption and formation has led to the interpretation, that there might exist a »coupling factor«, which secure, that bone resorption is followed in time by bone formation (20). (Redrawn from doctoral thesis with permission from L. Mosekilde).

går vævsreparation, fx af nekrotisk knogleoverflade som er denuderet og uden osteoblaster, kan osteoblasteres forsyning af RANKL være begrænset, og sekundære faktorer har her større betydning. Det gælder bl.a. RANKL der bliver produceret af T-lymfocytter, som er til stede i det inflammære knoglevæv, dog evt. i mindre mængde (51).

Tandforskydning

Studier af ortodontisk tandforskydning indikerer at parodontale celler kan ændre balancen mellem RANKL-signaler og OPG på hhv. tryk- og træksiden og derved påvirke knogleresorption og -remodellering med tandforskydning til følge (32) (Fig. 8).

Eksperimentelle studier indikerer at lokal gen-terapi der øger ekspresion af OPG, kan hæmme ortodontisk tandbevægelse (52). Studier *in vitro* indikerer at OPG-niveauet tilsyneladende er konstant under kompressive kraftpåvirkninger af PDL-celler, hvorimod RANKL-niveauet bliver opreguleret (33).

Eruption og fældning

En forudsætning for at en ny tand kan erstatte en primær tand, er at den alveolære knogle og tandroden på den primære tand bliver resorberet, samtidig med at ny knogle bliver dannet omkring rødderne på den nye permanente tand. Disse ændringer i de hårde tandvæv bliver reguleret nøje i tid og rum (Fig. 9).

Under fældning af det primære tandsæt ser den klasthæmmende barriere på primære tænders rodoverflader ud til at blive nedreguleret forud for den primære tands resorption og fældning. Det sker tilsyneladende ved at RANKL/OPG-ratio bliver ændret. PDL-celler isoleret fra primære tænder uden rodresorption har vist sig overvejende at danne OPG, og ikke RANKL. Hvorimod PDL-celler fra primære tænder med rodresorption har en overvægt af RANKL (22).

Der er fundet en række molekyler over og under tandanlægget der har indvirkning på knogleremodelleringen. Knogleresorption som giver plads til tandens eruption, ser ud til at hænge sammen med et fald i OPG-genets ekspresion i tandsækken over tandanlægget (29).

I forbindelse med udvikling af nye tænder ser det ud til at signalmolekyler fra emaljeorganet, bl.a. *parathyroid hormone-related proteine* (PTHrp) og Interleukin 1 α (IL-1 α) kan fremme modning af *precursor*-cellerne til osteoklaster, og i øvrigt kan stimulere produktion af molekyler i tandsækken, såsom *colony stimulating factor-1* (CSF-1) og (MCP-1), der tiltrækker mononukleære forløberceller (30).

Studier *in vitro* har tilsvarende fundet at tilsætning af *colony-stimulating factor-1* (CSF-1) og PTHrp til celler fra tandsækken kan hæmme deres produktionen af OPG (29). Under tandanlægget ses en markant stigning i RUNX2, også kaldet »mastergenet for knogle«, som fremmer knogleformation (30). Der ses her en øget differentiering af osteoblaster.

Kobling af klaster og blaster under remodellering

Observationerne af en tæt kobling mellem knogleformation og -resorption i tid og rum (14) har ført til den antagelse

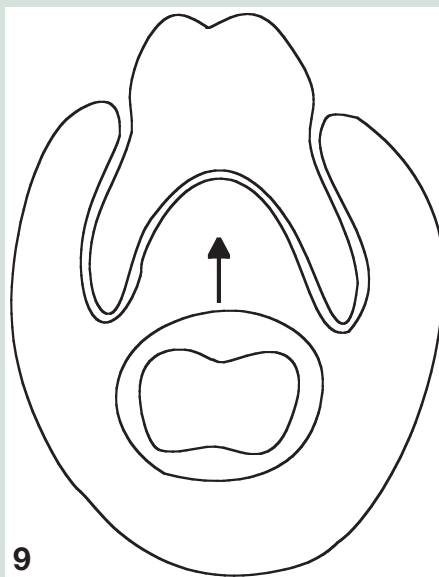
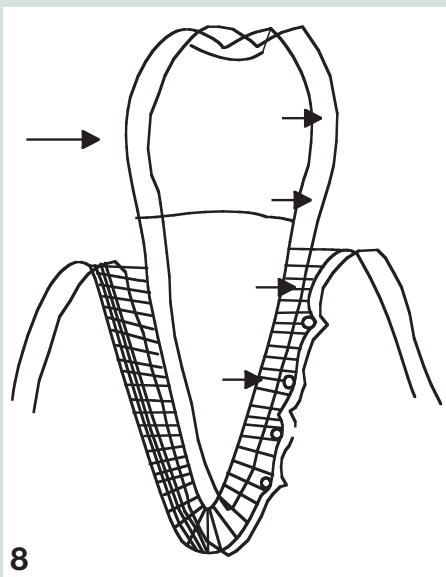


Fig. 8. Under ortodontisk tandforskydning ses en stimulation af hhv. knogleresorption og knogledannelse. Tilsyneladende kan OPG-, RANK- og (s)RANKL-systemet også her bidrage til at forstå reguleringen af knogleresorption og hvorfor større ortodontiske kræfter som potentielt kan give vævsskade, kan fremme resorption af tandrødder (32,33,52).

Fig. 8. During orthodontic tooth movement bone resorption and formation are activated. Apparently the OPG, RANK and (s)RANKL system also here

contribute to the understanding of how bone resorption is regulated and why bigger orthodontic forces, which potentially may induce some tissue injury, can promote resorption of the roots (32,33,52).

Fig. 9. Under eruption ses en stimulation af hhv. knogleresorption over tandanlægget og knogledannelse omkring den nye tands rødder. Studier indikerer at OPG-/RANK-/RANKL-systemet her også er involveret i reguleringen af rodresorption af primære tænder (22).

Fig. 9. During tooth eruption we see stimulation of bone resorption in the bone above the erupting tooth and bone formation around the roots. Studies have indicated that the OPG/RANK/RANKL system also here is involved in regulation of root resorption of primary teeth (22).

at der eksisterer en egentlig koblingsfaktor der sikrer at resorption efterfølges af en knoglenydannelse (20). En ubalance mellem de to processer kan medføre osteoporose hvis der resorberes mere knogle end der dannes; eller osteosklerose hvis der gendannes mere knogle end der resorberes (53) (Fig. 7).

Fordi RANKL-gen-ekspression er meget reduceret i knock-out-mus (Runx2^{-/-}) som mangler mastergenet for knogle-RUNX2 er det foreslået at RUNX2 indvirker på RANKL-ekspression (54,55). Det antages at der er to steder RUNX2 kan binde i *promotor*-regionen af RANKL-genet (56). Men RUNX2-binding elements findes også i *promotor*-regionen for OPG-genet, og RUNX2 øger her aktiviteten af OPG-promotoren, hvilket indikerer at RUNX2 kan hæmme osteoklasters differentiering og aktivering gennem OPG-induktion (57). De foreløbige observationer tyder på at OPG-RANK-(s)RANKL-signalsystemet har central betydning for at knoglenedbrydning er nært koblet til knogledannelse. Både den sekventielle kobling og den lokale cyklus af knogleresorption og -formation under knogleremodellering fore-

slås at være under indflydelse af OPG-RANK-(s)RANKL-signalsystemet (19).

Sammenfatning

Vi har fået et nyt koncept der belyser klasternes regulering under forskellige fysiologiske og patologiske processer i de hårde tandvæv. En række studier har samstemmende fundet at OPG, RANK og (s)RANKL spiller en central og integrerende rolle under knogleremodellering, udvikling af en række almene sygdomme (27,47,58,59), og en række situationer med resorption af hårde tandvæv (22,30).

Tidligere studier har foreslået at rodligament og cement danner en barriere der forhindrer rodresorption ved at hæmme dannelse af klaster. Det er foreslået at traumer kan føre til at vævsbarrieren bliver fjernet, og at klaster derfor bedre kan resorbere tandvævet (1,23,35-37). Disse observationer ser nu ud til at være understøttet på det molekylære plan. OPG, RANK og (s)RANKL, der er fundamentale for regulering af knogleresorption og -formation, indgår også i reguleringen af resorptioner af de hårde tandvæv. Nyere

studier tyder på at signalmolekylerne også kan være et centralt element i at forstå klasternes rolle under eruption og tandfældning (22,30), under udvikling af tandresorptioner, ankyloser og evt. infraposition (8,22,60). Opdagelserne af OPG, RANK og (s)RANKL bidrager med ny viden om basale vævsreaktioner der skaber sammenhæng mellem teori og klinik, en viden der potentielt kan bidrage til udvikling af nye behandlingsformer (61).

Tak

Pia Kjærsgaard Møller, Afdeling for Tandsygdomslære, Tandlægeskolen i Århus, takkes for udarbejdelse af illustrationer, og lektor *Ernst-Martin Füchtbauer*, Institut for Molekylærbiologi, Aarhus Universitet, for transgene mus.

English summary

Resorption of dental hard tissue is governed by signal molecules from neighbouring cells in the surface of the root and the pulp

Recent studies have provided a new concept which elucidate the regulation of clasts during physiologic or pathologic processes in the teeth. A number of these studies have found that OPG, RANK and (s)RANKL plays a pivotal and integrating role during bone remodeling, development of several diseases (27,47,58m59), and a range of situations with resorption of hard dental tissue (22,30).

Previous observations indicated that the periodontal ligament and cement forms a barrier which inhibit the formation of clasts and root resorption. It has been suggested that dental trauma may lead to removal of such a barrier and eventually with better opportunities for the clasts to resorb the dental hard tissues (1,23,35-37). These observations are now supported at the molecular level. OPG, RANK and (s)RANKL are fundamental in the regulation of bone resorption and formation, and they are also involved in the regulation of resorptions in dental hard tissues. Recent evidence indicate that the signaling molecules play a central role during eruption and shedding (22,30), during development of tooth resorptions, ankylosis and potential development of infraposition (8,22,60). The discovery of OPG, RANK and (s)RANKL adds new knowledge which integrates clinical observations with basic tissue reactions, a knowledge which potentially can contribute in the development of new treatment modalities (61).

Litteratur

- Hammarstrom L, Lindskog S. Factors regulating and modifying dental root resorption. *Proc Finnish Dent Soc* 1992; 88 (Suppl 1): 115-23.
- Rani CS, MacDougall M. Dental cells express factors that regulate late bone resorption. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000; 3: 145-52.
- Sakata M, Shiba H, Komatsuzawa H, Fujita T, Ohta K, Sugai M, et al. Expression of osteoprotegerin (osteoclastogenesis inhibitory factor) in cultures of human dental mesenchymal cells and epithelial cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1486-92.
- Boabaid F, Berry JE, Koh AJ, Somerman MJ, McCauley LK. The role of parathyroid hormone-related protein in the regulation of osteoclastogenesis by cementoblasts. *J Periodontol* 2004; 75: 1247-54.
- Boabaid F, Gibson CW, Kuehl MA, Berry JE, Snead ML, Nociti FH Jr, et al. Leucine-rich amelogenin peptide: a candidate signaling molecule during cementogenesis. *J Periodontol* 2004; 75: 1126-36.
- Nociti FH Jr, Foster BL, Barros SP, Darveau RP, Somerman MJ. Cementoblast gene expression is regulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide partially via toll-like receptor-4/MD-2. *J Dent Res* 2004; 83: 602-7.
- Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, et al. In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodontol Res* 2004; 39: 42-9.
- Sasaki T. Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption. *Microsc Res Tech* 2003; 61: 483-95.
- Zhang D, Yang YQ, Li XT, Fu MK. The expression of osteoprotegerin and the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in human periodontal ligament cells cultured with and without 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Oral Biol* 2004; 49: 71-7.
- Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 64-81.
- Lerner UH. Skelettet i käkar och annorstädes – en benhård vävnad fylld av liv och rörelse både vid hälsa och sjukdom. *Tandlakartidningen* 2004; 8: 42-57.
- Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 457-75.
- Shih MS, Cook MA, Spence CA, Palnitkar S, McElroy H, Parfitt AM. Relationship between bone formation rate and osteoblast surface on different subdivisions of the endosteal envelope in aging and osteoporosis. *Bone* 1993; 14: 519-21.
- Frost HM. *Mathematical elements of lamellar bone remodelling*. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas; 1964.
- Kragstrup J, Melsen F, Mosekilde L. Thickness of bone formed at remodeling sites in normal human iliac trabecular bone: variations with age and sex. *Metab Bone Dis Relat Res* 1983; 5: 17-21.
- Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 150-9.
- Løvschall H, Mosekilde L. Apoptosis: cellular and clinical aspects. *Nord Med* 1997; 112: 133-7.

18. Mundy GR, Martin TJ. Physiology and pharmacology of bone. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
19. Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2355-63.
20. Ueland T, Bollerslev J, Mosekilde L. [Osteoclast function is regulated by neighbouring osteoblasts. Osteoprotegerin, RANK and RANK ligand constitute a unique regulatory system for bone resorption with important pathophysiological and therapeutic aspects]. *Ugeskr Laeger* 2002; 164: 3526-30.
21. Thesleff I, Vaahtokari A. The role of growth factors in determination and differentiation of the odontoblastic cell lineage. *Proc Finnish Dent Soc* 1992; 88 (Suppl 1): 357-68.
22. Fukushima H, Kajiji H, Takada K, Okamoto F, Okabe K. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human deciduous teeth. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 346-52.
23. Andreasen JO, Andreasen FM. Root resorption following traumatic dental injuries. *Proc Finn Dent Soc* 1992; 88 (Suppl 1): 95-114.
24. Schwartz O, Andreasen FM, Andreasen JO. Effects of temperature, storage time and media on periodontal and pulpal healing after replantation of incisors in monkeys. *Dent Traumatol* 2002; 18: 190-5.
25. Andreasen JO. Effect of extra-alveolar period and storage media upon periodontal and pulpal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Int J Oral Surg* 1981; 10: 43-53.
26. Andreasen JO. Analysis of pathogenesis and topography of replacement root resorption (ankylosis) after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Swed Dent J* 1980; 4: 231-40.
27. Haynes DR, Crotti TN. Regulation of bone lysis in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 2003; 11: 323-31.
28. Yao S, Ring S, Henk WG, Wise GE. In vivo expression of RANKL in the rat dental follicle as determined by laser capture microdissection. *Arch Oral Biol* 2004; 49: 451-6.
29. Wise GE, Ding D, Yao S. Regulation of secretion of osteoprotegerin in rat dental follicle cells. *Eur J Oral Sci* 2004; 112: 439-44.
30. Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 323-34.
31. Hasegawa T, Kikuiiri T, Takeyama S, Yoshimura Y, Mitome M, Oguchi H, et al. Human periodontal ligament cells derived from deciduous teeth induce osteoclastogenesis in vitro. *Tissue Cell* 2002; 34: 44-51.
32. Oshiro T, Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Osteoclast induction in periodontal tissue during experimental movement of incisors in osteoprotegerin-deficient mice. *Anat Rec* 2002; 266: 218-25.
33. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 210-20.
34. Paulsen HU, Andreasen JO, Schwartz O. Pulp and periodontal healing, root development and root resorption subsequent to transplantation and orthodontic rotation: a long-term study of autotransplanted premolars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108: 630-40.
35. Brudvik P, Rygh P. The repair of orthodontic root resorption: an ultrastructural study. *Eur J Orthod* 1995; 17: 189-98.
36. Rygh P. Orthodontic root resorption studied by electron microscopy. *Angle Orthod* 1977; 47: 1-16.
37. Andreasen JO. Relationship between cell damage in the periodontal ligament after replantation and subsequent development of root resorption. A time-related study in monkeys. *Acta Odontol Scand* 1981; 39: 15-25.
38. Karhausen J, Haase VH, Colgan SP. Inflammatory hypoxia: role of hypoxia-inducible factor. *Cell Cycle* 2005; 4: 256-8.
39. Massey HM, Flanagan AM. Human osteoclasts derive from CD14-positive monocytes. *Br J Haematol* 1999; 106: 167-70.
40. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *J Dent Res* 2001; 80: 887-91.
41. Nishimura K, Tsuciya H, Takada K, Kishimoto T, Imai H, Mikami Y, et al. Effects of irradiation on cementum matrix cytokins function during periodontal regeneration. *Hum Cell* 2003; 16: 217-29.
42. Schwartz O, Andreasen JO. Allo- and autotransplantation of mature teeth in monkeys: a sequential time-related histoquantitative study of periodontal and pulpal healing. *Dent Traumatol* 2002; 18: 246-61.
43. Kawanami M, Andreasen JO, Borum MK, Schou S, Hjørting-Hansen E, Kato H. Infraposition of ankylosed permanent maxillary incisors after replantation related to age and sex. *Endod Dent Traumatol* 1999; 15: 50-6.
44. Krieglstein CF, Granger DN. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 44S-54S.
45. Teng YT, Nguyen H, Gao X, Kong YY, Gorczynski RM, Singh B, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest* 2000; 106: R59-R67.
46. Belibasakis GN, Johansson A, Wang Y, Chen C, Kalfas S, Lerner UH. The cytolethal distending toxin induces receptor activator of NF-kappaB ligand expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *Infect Immun* 2005; 73: 342-51.
47. Ohazama A, Courtney JM, Sharpe PT. Opg, Rank, and Rankl in tooth development: co-ordination of odontogenesis and osteogenesis. *J Dent Res* 2004; 83: 241-4.
48. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13: 2412-24.
49. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-9.
50. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2000; 2: 451-6.
51. Blair HC, Athanasou NA. Recent advances in osteoclast biology

and pathological bone resorption. *Histol Histopathol* 2004; 19: 189-99.

52. Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2004; 83: 920-5.
53. Parfitt AM. The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part I of IV parts: mechanisms of calcium transfer between blood and bone and their cellular basis: morphological and kinetic approaches to bone turnover. *Metabolism* 1976; 25: 809-44.
54. Gao YH, Shinki T, Yuasa T, Kataoka-Enomoto H, Komori T, Suda T, et al. Potential role of cbfa1, an essential transcriptional factor for osteoblast differentiation, in osteoclastogenesis: regulation of mRNA expression of osteoclast differentiation factor (ODF). *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252: 697-702.
55. Geoffroy V, Kneissel M, Fournier B, Boyde A, Matthias P. High bone resorption in adult aging transgenic mice overexpressing cbfa1/runx2 in cells of the osteoblastic lineage. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 6222-33.
56. Kitazawa R, Kitazawa S, Maeda S. Promoter structure of mouse RANKL/TRANCE/OPGL/ODF gene. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1445: 134-41.
57. Thirunavukkarasu K, Halladay DL, Miles RR, Yang X, Galvin RJ, Chandrasekhar S et al. The osteoblast-specific transcription factor Cbfa1 contributes to the expression of osteoprotegerin, a potent inhibitor of osteoclast differentiation and function. *J Biol Chem* 2000; 275: 25163-72.
58. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12.
59. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-8.
60. DeLaurier A, Allen S, deFlandre C, Horton MA, Price JS. Cytokine expression in feline osteoclastic resorptive lesions. *J Comp Pathol* 2002; 127: 169-77.
61. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 348-60.

Forfattere

Henrik Løvschall, lektor, ph.d.

Afdeling for Tandsygdomslære, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Jens Ove Andreasen, overtandlæge, dr.odont.h.c.

Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Sven Lindskog, professor, afdelingschef

Department of Basic Oral Sciences, Institutionen för Odontologi, Enhet 11, Karolinska Institutet, Huddinge, Sverige

Leif Mosekilde, professor, dr.med.

Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, Århus Universitetshospital