

PORPHYROMONAS GINGIVALIS - VAI TRÒ TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH VIÊM NHA CHU VÀ XU HƯỚNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ

Võ Chí Hùng*

TÓM TẮT

Trong những năm gần đây vai trò của các vi khuẩn đặc hiệu trong bệnh căn, bệnh sinh của bệnh nha chu đã được làm rõ hơn đặc biệt trong số đó nhiều nghiên cứu đã tập trung vào *Porphyromonas gingivalis*. Bài này trình bày cơ chế gây bệnh của *P. gingivalis* thông qua việc sản xuất một số độc tố và nhất là các men phân hủy protein như Arg- và Lys-cystein protease, được gọi là gingipains. Khác với những liệu pháp điều trị hiện có để kiểm soát *P. gingivalis*, các nghiên cứu mới hướng vào việc phát triển các chất ức chế gingipains để có thể sử dụng trong điều trị viêm nha chu hiệu quả hơn.

ABSTRACT

In recent years, many research studies have explored the role of specific pathogens in the etiology and pathogenesis of periodontal diseases among them *Porphyromonas gingivalis*. This article presents the pathogenicity of *P. gingivalis* via the release of toxic products and strong proteolytic enzymes such as Arg- and Lys-cystein proteases, called gingipains. Beside conventional therapies, the development of gingipains inhibitors may lead the way to more effective control of periodontal disease.

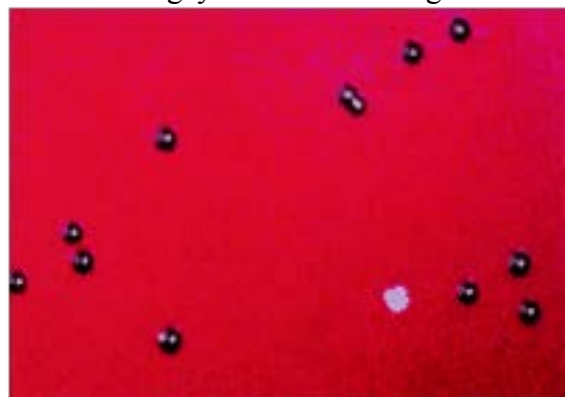
Theo các nhà khoa học, bệnh viêm nha chu khởi phát và tiến triển do một nhóm vi khuẩn kỵ khí, gram âm khu trú trong vùng dưới nướu. Cho tới những năm cuối của thế kỷ 20, vai trò của các vi khuẩn đặc hiệu trong bệnh căn, bệnh sinh của bệnh nha chu đã tương đối rõ ràng nhờ những nghiên cứu không ngừng của các nhà khoa học cũng như sự tiến bộ vượt bậc của các kỹ thuật công nghệ sinh học hay sinh học phân tử. Có ít nhất 500 loài vi khuẩn được xác định trong túi nha chu. Tuy nhiên chỉ có một số rất ít loài vi khuẩn có liên quan rõ rệt với bệnh viêm nha chu. Tại Hội nghị quốc tế lâm sàng bệnh nha chu năm 1996 đã đưa tới kết luận: nguyên nhân chính của bệnh viêm nha chu ở người là do một số loài vi khuẩn, trong đó có *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* và *Acinobacillus actinomycetemcomitans*.

P. GINGIVALIS – CƠ CHẾ GÂY BỆNH VIÊM NHA CHU

P. gingivalis là trực khuẩn Gram âm, kỵ khí, hình thoi, không di động, không có khả năng phân

hủy saccharid. Nhiều nghiên cứu cho thấy số lượng vi khuẩn *P. gingivalis* tăng cao trong các tổn thương viêm nha chu. Sự có mặt của *P. gingivalis* chỉ ra nguy cơ tiêu xương ổ răng và mất bám dính nha chu. *P. gingivalis* cũng có khả năng xâm nhập sâu vào tổ chức liên kết vùng mô nha chu nên có khả năng gây tái phát bệnh rất cao.

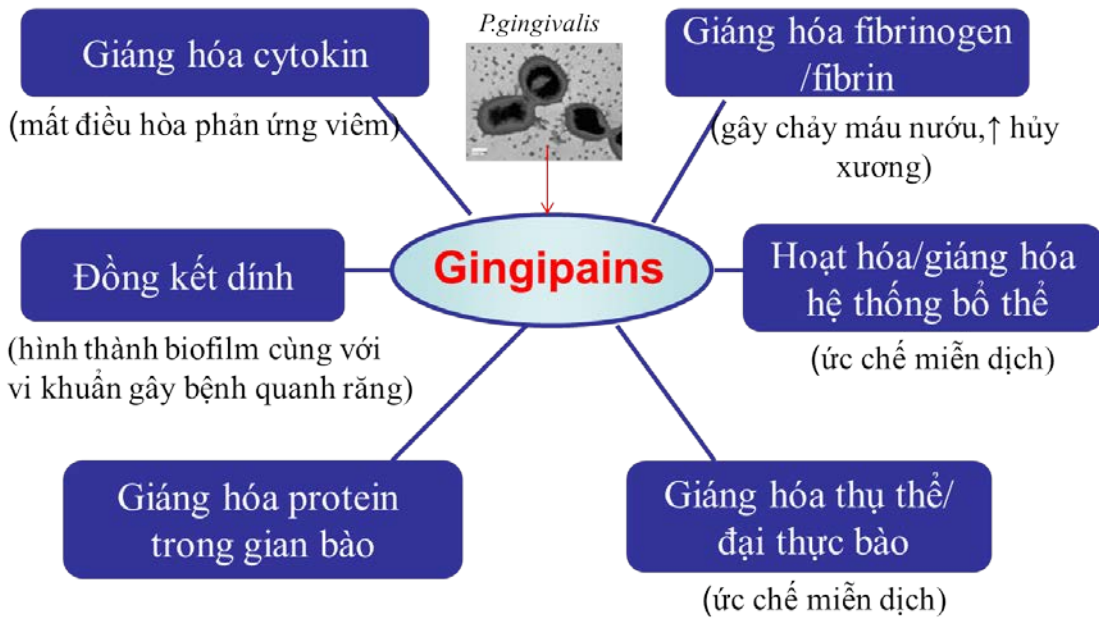
P. gingivalis gây bệnh bằng cách sản xuất ra các độc tố như các polysaccharide, fimbriae, hemagglutinin, chất gây tan huyết và các men phân hủy protein. Arg- và Lys-cystein protease (còn gọi là gingipains) là những men phân hủy peptid quan trọng nhất do *P. gingivalis* tạo ra. Trong số các yếu tố gây bệnh của *P. gingivalis*, Gingipains đóng vai trò then chốt trong quá trình tiến triển của bệnh viêm nha chu ở người, đặc biệt làm tăng tích tụ vi khuẩn, ức chế đáp ứng bảo vệ của cơ thể mang vi khuẩn, phá hủy mô và làm thay đổi hệ thống miễn dịch của cơ thể. Gingipains có khả năng phân hủy các protein của cơ thể như protein gian bào, các tế bào miễn dịch và cytokine, phân hủy hệ thống sợi fibrin và fibrinogen dẫn tới tình trạng chảy máu nướu, gây phá hủy mô nha chu. Gingipains còn giúp *P. gingivalis* xâm nhập sâu vào mô nha chu và ngấm vào máu có thể gây ra các biến chứng toàn thân.



Hình 1: *Porphyromonas gingivalis*⁽⁵⁾

P. gingivalis là chủng không có hoạt tính ly giải saccharide mà lấy năng lượng và carbon từ việc lên men các peptid và acid amin. Điều đó có nghĩa là để xâm nhập được vào vật chủ, vi khuẩn này cần

*Khoa Răng hàm Mặt ĐH Y Dược TP HCM, drchihung@gmail.com



Hình 2: Vai trò của gingipains trong cơ chế bệnh sinh viêm nha chu⁽⁴⁾

phải cạnh tranh và khai thác các peptides sẵn có để tăng trưởng hoặc phân giải các protein của vật chủ để lấy peptides. Hoạt tính phân hủy protein rất mạnh của các gingipains trong môi trường giàu protein ở khoang miệng chính là điều kiện thuận lợi cho sự sống còn của vi khuẩn này so với các vi khuẩn khác.

Trên bề mặt màng tế bào vi khuẩn, các men gingipains tạo thành phức hợp đa chức năng thủy phân protein, thu nạp Hem, hoạt hóa tiểu cầu, kết dính hồng cầu, gây tan máu, bám dính vào chất nền ngoài tế bào. Chính vì vậy khả năng gây bệnh của *P. gingivalis* bị giảm sút trầm trọng ở các chủng có đột biến gingipain khi gây nhiễm trên động vật thực nghiệm. Các nghiên cứu cho thấy gingipain là một đích tác dụng hứa hẹn cho sự phát triển các chất ức chế có thể sử dụng trong điều trị viêm nha chu.

P. GINGIVALIS – CÁC LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ HIỆN CÓ

Liệu pháp điều trị viêm nha chu hữu hiệu phụ thuộc quá trình chống nhiễm trùng nhằm loại bỏ các tác nhân vi khuẩn gây bệnh có trên mảng bám răng ở trên răng cũng như trong khoang miệng. Điều trị chống nhiễm khuẩn bao gồm cả điều trị cơ học và điều trị bằng hóa học như sử dụng kháng sinh.

- **Điều trị cơ học** gồm nạo chân răng bằng tay hoặc máy để lấy bỏ mảng bám, cao răng, độc tố và các tổ chức viêm hoại tử. Thuật ngữ điều trị cơ học bao gồm cả làm sạch trên và dưới nướu cũng như

làm nhẵn mặt gốc răng.

- **Điều trị bằng kháng sinh** bao gồm đường toàn thân và tại chỗ như việc đặt các chất kháng khuẩn tại chỗ hoặc các chất giải phóng kháng sinh từ từ tại chỗ nhằm làm hạn chế tích tụ mảng bám răng, diệt khuẩn trên bề mặt chân răng và tổ chức nha chu lân cận.

Tuy nhiên biện pháp cơ học không thể loại bỏ được một số vi khuẩn gây bệnh như *P. gingivalis* do chúng có khả năng xâm nhập vào tổ chức nha chu, các ống ngà hoặc tích tụ ở những nơi mà các dụng cụ điều trị không tới được (vùng kẽ chân răng, chỗ cong lồi của chân răng, chỗ có khiếm khuyết của men và ngà răng, sâu chân răng...). Hơn nữa việc tái nhiễm có thể xảy ra do vi khuẩn vẫn còn tồn tại trong các tổ chức khác của khoang miệng.

Mặc dù kháng sinh được sử dụng khá thường xuyên trong việc kiểm soát viêm nha chu nhưng hiệu quả điều trị lại không rõ ràng trong khi về lâu dài có thể làm tăng nguy cơ của tình trạng kháng thuốc trong cộng đồng do đa số bệnh nhân sử dụng thuốc không đủ thời gian và không đủ liều.

HƯỚNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM NHA CHU- LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ỨC CHẾ GINGIPAINS

Gingipains có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh viêm nha chu do đó ức chế gingipains bằng chủng ngừa vaccine có thể làm giảm viêm nha chu do *P. gingivalis* gây ra.^(1,2,6) Khi coi và sử

dụng Gingipains như một kháng nguyên, các nhà khoa học đã phát triển các liệu pháp miễn dịch chủ động và thụ động để chống lại bệnh viêm nha chu.⁽⁴⁾ Điều này cũng có thể giúp điều trị một số rối loạn toàn thân liên quan tới viêm nha chu như bệnh tim mạch, viêm khớp dạng thấp, viêm phổi, sinh non và sinh nhẹ cân...

LIỆU PHÁP VACCIN SỬ DỤNG KHÁNG NGUYÊN LÀ GINGIPAIN

Genco và cộng sự (1998) cho thấy gây miễn dịch cho chuột bằng đoạn peptid gồm các acid amin của vùng có tác dụng xúc tác của gingipains R mang lại tác dụng bảo vệ chuột khỏi sự xâm nhập của *P. gingivalis*.

Gibson và cs (2001) cũng cho thấy gây miễn dịch với RgpA kích thích sản xuất kháng thể đặc hiệu với vùng hemagglutinin, góp phần ngăn ngừa mất xương ở răng do vi khuẩn *P. gingivalis* gây ra.

Tuy nhiên, theo một số đánh giá tổng quan về các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy do số lượng và chất lượng không đủ trong các nghiên cứu trên động vật, hiện vẫn chưa có đủ bằng chứng về bất cứ hiệu quả nào của miễn dịch chủ động chống lại các tác nhân gây viêm nha chu.

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH THỤ ĐỘNG SỬ DỤNG KHÁNG THỂ IgY

Nếu sử dụng vaccine có kháng nguyên là gingipain được gọi là miễn dịch chủ động thì việc sử dụng kháng thể IgY trực tiếp chống lại men gingipain được bổ sung tại chỗ vào khoang miệng là liệu pháp miễn dịch thụ động. Kháng thể IgY thu được bằng cách: sử dụng gingipain làm kháng nguyên gây miễn dịch cho gà mái, kháng thể đặc hiệu chống gingipain được sản xuất và tích lũy trong lòng đỏ trứng gà, sau đó được tách chiết và làm tinh khiết.

Một thử nghiệm lâm sàng của Yokoyama K (2007)⁽⁷⁾ sử dụng kháng thể từ lòng đỏ trứng chống lại gingipain (IgY-PG) trên 5 bệnh nhân bị viêm nha chu mãn tính và có số lượng *P. gingivalis* cao trong vùng dưới nướu. Dạng gel chứa IgY-PG được đưa trực tiếp vào túi nha chu. Trước khi sử dụng IgY-PG, làm sạch mảng bám và túi nha chu ở răng được thử nghiệm. Số lượng *P. gingivalis* trong các túi nha chu của tất cả các răng điều trị được biểu đạt bằng tỷ lệ %/tổng vi khuẩn xác định

bằng phương pháp real – time PCR. Việc kết hợp giữa làm sạch mảng bám và túi nha chu với IgY-PG đã làm giảm được độ sâu của túi nha chu, chảy máu trong túi nha chu và số lượng *P. gingivalis* tại thời điểm 4 tuần so với làm sạch mảng bám và túi nha chu đơn thuần.

Một nghiên cứu khác của Sugano N (2009)⁽³⁾ đánh giá hiệu quả của IgY-PG trên 42 bệnh nhân viêm nha chu sau khi làm sạch mảng bám và túi nha chu theo phương pháp chọn ngẫu nhiên có đối chứng. Chia ngẫu nhiên các bệnh nhân chưa được điều trị viêm nha chu vào 2 nhóm sử dụng làm sạch mảng bám, túi nha chu và dùng viên ngậm IgY-PG hoặc giả dược. Các chỉ số lâm sàng được ghi nhận tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, sau 4 tuần và 12 tuần điều trị. Thu thập các mẫu mảng bám dưới nướu từ các túi nha chu sâu nhất để đánh giá số lượng vi khuẩn *P. gingivalis* bằng phương pháp real-time PCR. Có sự cải thiện ý nghĩa về độ sâu trung bình của túi nha chu ghi nhận ở nhóm dùng IgY-PG sau 12 tuần điều trị. Cùng với những thay đổi về lâm sàng, số lượng vi khuẩn *P. gingivalis* trong các mảng bám dưới nướu từ các túi nha chu sâu nhất cũng giảm đáng kể ở nhóm dùng IgY-PG.

Tóm lại, các kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng IgY-PG hàng ngày kết hợp với làm sạch mảng bám và túi nha chu ở các bệnh nhân viêm nha chu mang lại kết quả lâm sàng tốt hơn đáng kể cũng như giảm số lượng vi khuẩn *P. gingivalis* so với nhóm đối chứng. Do vậy, miễn dịch thụ động sử dụng IgY-PG có thể là một phương pháp hiệu quả trong điều trị viêm nha chu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Dhingra K, Vandana KL (2010). Prophylactic vaccination against periodontal disease: a systematic review of preclinical studies. J Periodontol 81, 1529-46.
2. Strategies for the inhibition of gingipains for the potential treatment of periodontitis and associated systemic diseases. Ingar Olsen et al. Journal of Oral Microbiology. 18 August 2014
3. Sugano N (2009). Adjunctive effects of anti-*Porphyromonas gingivalis* egg yolk antibody with scaling and root planning: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Periodontol 80, 1901-1903.
4. Takahisa Imamura et al (2003). The role of Gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. Journal of Periodontology. Vol.74, No.1: 111-118.
5. The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis*. Future Microbiol. 2009 May; 4(4):471-87.
6. Yongqing T et al (2011). The lysine-specific gingipain of *Porphyromonas gingivalis*: importance to pathogenicity and potential strategies for inhibition. Adv Exp Med Biol.:712:15-29
7. Yokoyama K, Sugano N, et al (2007). Effects of egg yolk antibody against *Porphyromonas gingivalis* gingipains in periodontitis patients. J Oral Sci 49, 201-206.