



Marie Louise
Lundin Wallengren

MARIE LOUISE LUNDIN WALLENGREN, Odont dr, vik lektor vid avdelningen för kariologi, Odontologiska fakulteten, Tandvårdshögskolan i Malmö, samt privatpraktiserande tandläkare i Malmö.

Immunförsvarets betydelse för mängden mutansstreptokocker i munhålan

AUTOREFERAT

© Den 19 maj 2004 försvarade tandläkare Marie Louise Lundin Wallengren avhandlingen "HLA, salivary IgA and mutans streptococci – is there a relation?" vid avdelningen för kariologi, Odontologiska fakulteten, Tandvårdshögskolan i Malmö. Fakultetsopponent var professor Jan Olsson, Göteborg. Handledare under avhandlingsarbetet har docent Dan Ericson varit.

Syftet med avhandlingen var att öka kunskapen om ärftliga faktorer betydelse för kolonisationen av mutansstreptokocker i munhålan.

REFERENTGRANSKAT. GODKÄNT FÖR PUBLICERING 10 JANUARI 2005

Mutansstreptokocker är en grupp bakterier som i många studier visat sig ha ett starkt samband med karies. Bakterierna anses tillhöra vår normala munflora, men alla individer har inte mutansstreptokocker och mängden skiljer sig från en individ till en annan. Orsakerna till denna variation är till viss del kända, som till exempel sockerkonsumtion, munhygien och olika salivegenskaper. Men vetenskapliga studier har visat att också ärftliga faktorer, såväl immunologiska som icke-immunologiska, har betydelse för kolonisationen av mutansstreptokocker i munhålan.

Individens immunförsvar mot mutansstreptokocker bygger till stor del på immunoglobulin A (IgA) i saliven. Produktionen av IgA i saliven kan i sin tur regleras av individens HLA-molekyler (human leukocyte antigen).

Vad är HLA?

HLA är ett mycket komplext system som reglerar vårt immunförsvar. Uppsättningen av HLA-molekyler hos en individ (HLA-profil) är nedärvd men variationen mellan individer är stor. HLA-molekylerna finns på våra celler framför allt på immuncellernas ytor. Deras funktion är att presentera främmande ämnen, antigen, för kroppens T-celler. T-cellen kan då beroende på individens HLA-molekyl i kombination med antigenet, exempelvis ett mutansstreptokock-antigen, aktivera kroppens immunförsvar till IgA-produktion (Figur 1). Olika HLA-molekyler kan bara binda vissa antigen. Det är sannolikt denna skillnad hos olika HLA-molekylers förmåga att binda/presentera olika antigen som avgör om det blir ett starkt eller svagt immunsvår.

Därför är det intressant att försöka identifiera vilka HLA-molekyler som kan vara involverade i presentationen av mutansstreptokock-antigen.

Intresset för HLA och dess koppling till olika sjukdomar är stort. Sedan det första starka sambandet mellan en sjukdom (Mb Bechterew och HLA-B27) uppdagades för mer än 30 år sedan har ett stort antal kopplingar till olika sjukdomar som diabetes och reumatoid artrit upptäckts.

Flera forskargrupper har studerat sambandet mellan HLA och kolonisationen av mutansstreptokocker eller karies men säkra kopplingar har varit svåra att få fram, kanske beroende på HLA-systemets komplexitet.

Syfte

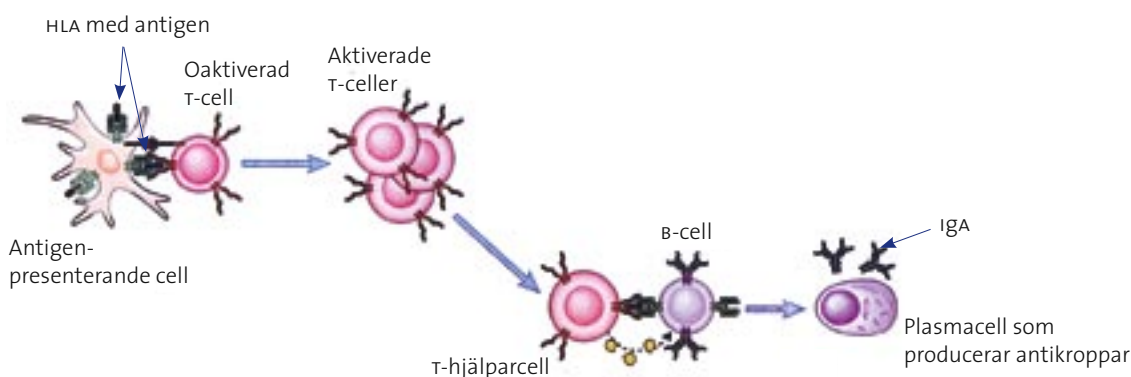
Studierna i avhandlingen har haft som övergripande mål att undersöka om mängden mutansstreptokocker är relaterad till individens HLA-profil samt om HLA-profilen påverkar individens IgA-svar i saliven mot viktiga antigen på mutansstreptokocker.

Delarbeten

I de två första arbetena [1, 2] studerades skillnader i HLA-profil mellan individer med olika mängd mutansstreptokocker i saliven. HLA-typning det vill säga ta reda på individens HLA-profil är en kostsam process. Därför undersöktes primärt personer som redan var HLA-typade, det vill säga njurtransplanterade och vissa blodgivare. Mängden mutansstreptokocker mättes. De cika 200 försökspersonerna delades därefter in i två grupper, en lågkoloniserad och en högkoloniserad grupp. Skillnader i olika HLA-frekvenser analyserades sedan mellan grupperna.

Resultaten från dessa studier pekade på ett samband mellan en HLA klass II-molekyl, HLA-DR4 och mer mutansstreptokocker i saliven (Tabell 1). Resultaten var i linje med andra forskargrupper resultat inom området.

I den tredje studien [3] jämfördes den specifika



Figur 1. Immuncell med HLA-molekyler och antigen kopplat, en så kallad antigenpresenterande cell.

När antigenet presenteras för T-cellen kan T-cellen aktiveras och utvecklas till en T-hjälparcell som i sin tur "hjälp" B-cellerna att utvecklas till IgA-producerande plasmaceller. (Modifierad från Abbas & Lichtman 2003.)

Tabell 1. Fördelningen av antalet individer med HLA-DR4 och individer utan DR4 i den låg- respektive högkoloniserade gruppen i arbete 1.

	Lågkoloniserad grupp	Högkoloniserad grupp	Totalt
DR4-pos individer	2	71	73
DR4-neg individer	19	78	97
Totalt	21	149	170

IgA-antikroppsaktiviteten mot olika antigen hos mutansstreptokockerna mellan individer som hade HLA-DR4 i sin HLA-profil och individer som saknade DR4. De individer som hade DR4 i sin HLA-profil hade ett svagare IgA-svar än de DR4-negativa. Detta skulle kunna förklara varför individer med DR4 i våra första studier visade sig ha mer mutansstreptokocker än andra.

I det fortsatta arbetet fokuserades undersökningarna på IgA-aktiviteten mot viktiga ytantigen på mutansstreptokockerna. Dessa har visat sig ha betydelse bland annat för bakteriens vidhäftning till ytor i munhålan. Syftet med den fjärde delstudien [4] var att försöka identifiera de antigen som var sannolika ytantigen hos bakterien och därmed tillgängliga för salivens IgA. I avhandlingens femte och sista arbete [5] jämfördes IgA-aktiviteten i saliven hos individer med olika HLA-DR4-subgrupper med de sannolikt viktiga ytantigen hos mutansstreptokockerna som identifierats i arbete fyra. Det visade sig då att de individer som hade subgruppen, HLA-DRB1*0401 eller *0404 i sin profil oftast hade ett betydligt svagare IgA-svar mot sannolika ytantigen hos mutansstreptokocker jämfört med individer med andra HLA-profiler.

Konklusion

Resultaten från de fem studierna pekar på ett troligt samband mellan individens HLA-profil, kolonisationen av mutansstreptokocker samt individens IgA-aktivitet mot viktiga antigen på mutansstreptokockerna.

Kanske kan resultaten ge svar på en fråga som vi tandläkare ofta får i kliniken: ”Varför får jag så många hål i tänderna när min syster inte har haft ett enda?”

Det är dock viktigt att komma ihåg att det finns många andra faktorer som påverkar mängden mutansstreptokocker i munhålan, men att individens HLA-profil kan vara en av dessa och därmed bidra till skillnader mellan individer. För att få ett säkert svar på denna fråga krävs studier med större populationer.

Referenser

1. Wallengren ML, Ericson D, Forsberg B, Johnson U. Human leukocyte antigens in relation to colonization by mutans streptococci in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol* 1991; 6: 292–4.

2. Wallengren ML, Johnson U, Ericson D. HLA-DR4 and number of mutans streptococci in saliva among dental students and staff. *Acta Odontol Scand* 1997; 55: 296–8.
3. Wallengren ML, Ericson D, Hamberg K, Johnson U. HLA-DR4 and salivary immunoglobulin A reactions to oral streptococci. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 45–53.
4. Wallengren ML, Hamberg K, Ericson D. Salivary IgA reactions to cell-surface antigens of oral streptococci. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19 (3):188–95.
5. Wallengren ML, Hamberg K, Ericson D, Nordberg J. Low salivary IgA activity to cell-surface antigens of mutans streptococci related to HLA-DRB1*04. Accepted for publication in *Oral Microbiol Immunol*.

Adress:

Marie Louise
Lundin Wallengren,
Avdelningen för
cariologi,
Odontologiska
fakulteten, Malmö
högskola,
205 06 Malmö
E-post: marie-louise.
wallengren@od.mah.se

Värdefulla och välplanerade studier kan trots allt inte besvara fråga

OPPONENTEN HAR ORDET

I sin avhandling den 19 maj, 2004, frågar sig Marie Louise Lundin Wallengren: Påverkar individens immunförsvar mängden mutansstreptokocker i munhålan?

För cirka 30 år sedan publicerade Ronald Gibbons et al en serie arbeten som gav ett nytt synsätt på infektiösa sjukdomsprocesser – sjukdomsalstrande bakterier måste i ett första steg kunna fästa till en kroppsytta för att vara patogena. Dessa slutsatser baserades på studier av munhålan mikrobiella ekologi. Genom åren har många efterföljare redovisat parallella förhållanden i andra ekologiska nischer i människokroppen. Det har emellertid varit svårt att utnyttja kunskapen i klinisk tillämpning. Vi kan i dag inte bota eller förebygga munsjukdomar som karies och parodontit genom att förhindra bakterievidhäftning.

Det sätt på vilket kroppen i första hand kan skydda sig mot bakterievidhäftning är att producera antikroppar som blockerar bakteriernas bindningsställe (adhesin). Sekretoriska antikroppar finns på alla slemhinnor och är kroppens soldater i – the first line of immune defense. Marie Louise Lundin Wallengrens avhandlingsarbete tar som utgångspunkt att utforska eventuella samband i förekomsten av sekretoriska antikroppar och de så kallade HLA-antigenerna – immunapparatusens kanske mest konserverade system för igenkänning och försvar.

Hypotesen är att individer med en viss uppsättning av HLA-antigen (humant leukocytantigen) inte förmår att producera tillräckligt med skyddande antikroppar för att motverka kolonisation av kariesassocierade bakterier (*Streptococcus mutans*).

Det är en mycket lång kedja av skeenden från att en invaderande molekyl kan identifieras som ”not self” till produktion av skyddande antikroppar och slutligen eliminering av ett främmande agens. Experimentella studier har visserligen pekat på möjligheter att immunologiskt motverka mutansstreptokocker. Det kan dock ännu inte anses bevisat att antikroppar, normalt förekommande eller via passiv immunisering, skyddar mot bakterier i munhålan.

De första studierna utfördes på relativt begränsade och selekterade patientpopulationer där det

var svårt att dra säkra slutsatser. Avhandlingens senare delar bygger på jämförelser i bättre definierade grupper och man finner ett svagt samband i så motto att individer i en subgrupp – bärare av HLA DR4-antigen – uppvisar en lägre aktivitet av antikroppar riktade emot *S. mutans*-specifika antigen. Detta kan tyda på att individer med viss HLA-klass har nedsatt försvar mot kariesassocierade bakterier.

De studier som Marie Louise Lundin Wallengren genomfört under Dan Ericsons handledarskap och som hon presenterat i sin avhandling är värdefulla framför allt i sin originalitet samt i sin ambition att söka förklaringar till den varierande förekomsten av *S. mutans* hos olika individer. De experimentella delarna är välplanerade och har genomförts med modern metodik. Analyser av antigen och antikroppar sker med sinnrika försöksuppläggningar.

Det återstår emellertid att verifiera sambandet mellan HLA-typ och kolonisationsgrad i stora grupper där försöksindividerna är väl definierade när det gäller HLA-typ, typen och mängden av mutansstreptokocker, samt där de bakterier man studerar är väl karakteriserade med avseende på immunologisk reaktivitet. Vidare bör sannolikt flera led i den långa kedjan från individens uppsättning av HLA-antigen till skyddande antikroppar studeras.

Slutligen vet vi faktiskt inte om naturligt förekommande antikroppar i munhålan skyddar mot bakteriers kolonisation där.

Svaret på Marie Louise Lundin Wallengrens fråga måste bli att vi ännu inte vet.

JAN OLSSON
Professor, Göteborg