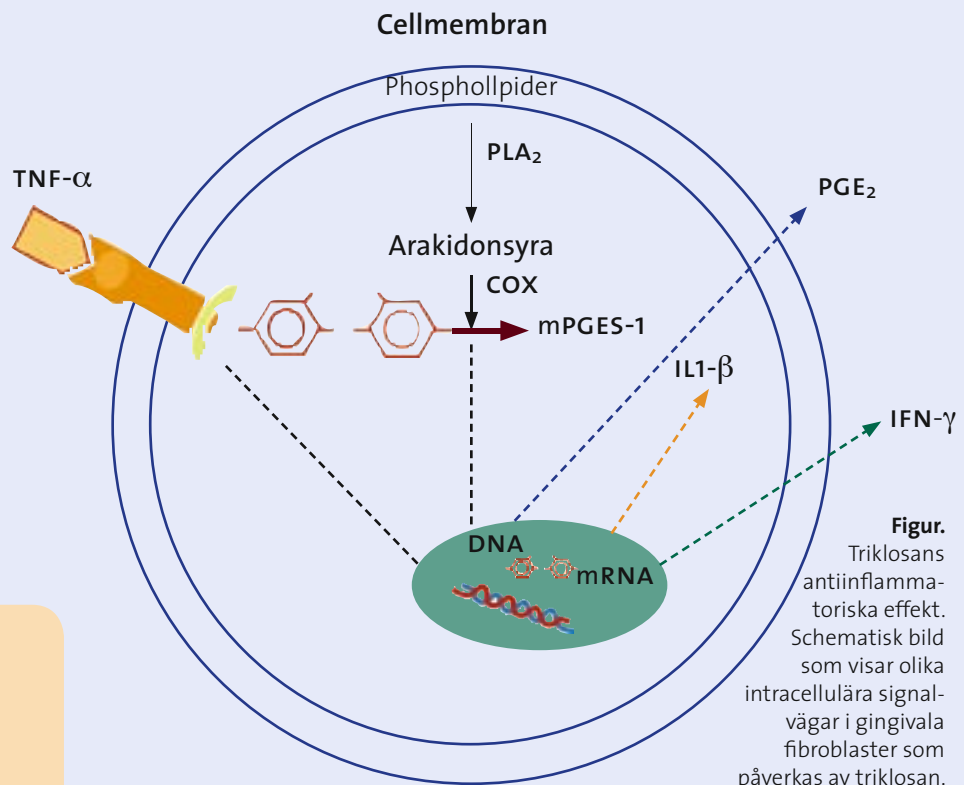


Triklosan hämmar produktionen av cellulära inflammationsmediatorer

AUTOREFERAT

© Den 12 december 2003 försvarade Manal Mustafa sin avhandling "Studies on uptake and effect of triclosan on production of inflammatory mediators in human gingival fibroblasts" vid Odontologiska institutionen, Karolinska Institutet, Huddinge. Fakultetsopponent var professor Pål Brakvoll, Odontologiska fakulteten, Universitetet i Oslo, Norge.

Handledare var professor Thomas Modéer, medicine doktor Biniyam Wondimu, och medicine doktor Tülay Yucel-Lindberg, samtliga på Karolinska Institutet.



Figur. Triklosans antiinflammatoriska effekt. Schematisk bild som visar olika intracellulära signalvägar i gingivala fibroblaster som påverkas av triklosan.

Triklosan Clc1ccc(O)c2cc(Cl)ccc2c1Cl
(2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether)

COX	Cyklooxygenas
IFN-γ	Interferon-γ
IL-1β	Interleukin-1β
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
mPGES-1	Prostaglandin E Synthas
PLA ₂	Fosfolipas A ₂
TNFα	tumor necrosis factor α

REFERENTGRANSKAT. GODKÄNT FÖR PUBLICERING 11 FEBRUARI 2005

För att uppnå god plackkontroll har olika hjälpmedel för mekanisk rengöring utvecklats och ett antal olika antimikrobiella ämnen har tillsetts i tandkrämer och munsköljvätskor. Ett sådant ämne är triklosan som är ett fettlösligt antibakteriellt ämne. Tidigare experimentella studier har visat att triklosan kan penetrera både hud och gingival slemhinna. Man vet emellertid väldigt lite om det cellulära upptaget.

Kliniska studier har visat att triklosan, på grund av dess antibakteriella effekt, förbättrar den orala hälsan hos patienter med gingivit och parodontit. Reduktionen av gingivit hos patienter som har behandlats med triklosan är dock kraftigare än vad som kan förklaras av den plackreducerande effekten, vilket tyder på att triklosan utöver antibakteriella effekter även kan ha antiinflammatorisk effekt. Syftet med denna avhandling var att studera upptag och distribution av triklosan i humana gingivala fibroblaster och att studera signalmekanismerna bakom triklosanets påvisade antiinflammatoriska effekt. Humana fibroblaster isolerade från kliniskt frisk gingiva användes i studierna.

I delarbete I användes radioaktivt märkt triklosan för att undersöka upptaget och distributionen i gingivala fibroblaster. Studien visade att triklosan snabbt går in i cellerna och distribueras till cytoplasma och cellkärnan. Det intressanta fyndet var att triklosan var svårt att tvätta bort ur cellkärnan även efter upprepade tvättningar. Detta kan innebära att triklosan kan påverka flera signalmekanismer som är involverade i produktionen av inflammationsmediatorer.

Forskargruppen har tidigare visat att gingivala fibroblaster har kapacitet att producera olika inflammationsmediatorer, däribland prostaglandiner (PGE_2) och olika interleukiner (IL). Genom att fibroblaster producerar olika inflammationsmediatorer deltar cellerna i regleringen av inflammationsprocessen i parodontal vävnad. I delarbete II studerades triklosans inverkan på produktionen av IL-1 β och IL-6 i gingivala fibroblaster i närvaro och frånvaro av inflammationsmediatorn TNF α . Studien visade att triklosan reducerade produktionen av IL-1 β både på mRNA och på proteinnivå i gingivala fibroblaster. IL-6-produktionen påverkades däremot inte av triklosan.

I delarbete III studerades triklosans inverkan på produktionen av IFN- γ (interferon- γ) i gingivala fibroblaster som behandlats med en känd interferong-stimulerande substans, phytohemagglutinin (PHA). Studien visade att triklosan reducerade både den PHA-stimulerade produktionen av IFN- γ och den IFN- γ -stimulerade uttrycket av MHC (Major Histocompatibility Complex) klass II-molekylen hos gingivala fibroblaster. MHC-molekylernas uppgift är att presentera antigen för inflammationscellerna. Studierna i delarbete II och III tyder på att triklosan selektivt häm-

mar produktionen av vissa inflammationsmediatorer som IL-1 β och IFN- γ i gingivalfibroblaster.

Prostaglandiner, framför allt PGE_2 har en betydelsefull roll vid parodontit genom att aktivera osteoklasterna till bennedbrytning och stimulera produktionen av andra inflammationsmediatorer och enzymer vilket i sin tur leder till nedbrytning av bindväv och käkben. PGE_2 syntetiseras från arakidonsyra med hjälp av enzymerna cyclooxygenase (COX-1, COX-2) och det senare upptäckta enzymet prostaglandin E-syntas (mPGES-1). I delarbete IV studerades triklosans inverkan på aktiveringen av det genreglerande proteinet NF- κ B samt enzymerna COX-2 och mPGES-1 för att klarlägga de molekylära mekanismerna bakom triklosanets effekt på produktionen av PGE_2 . Studien visade att triklosan reducerade både den basala produktionen och den TNF α -stimulerade PGE_2 -syntesen i gingivala fibroblaster. Vidare visade studien att triklosan hämmade mPGES-1 både på mRNA och på proteinnivå i gingivala fibroblaster. Triklosan påverkade inte aktiveringen av NF- κ B-uttrycket och mRNA-uttrycket för COX-2 i de stimulerade cellerna. Dessa fynd indikerar att triklosan minskar prostaglandinproduktionen i gingivala fibroblaster genom att hämma enzymet mPGES-1.

Sammanfattningsvis visar *in vitro*-studierna att triklosan tas upp snabbt både i cytoplasma och i cellkärnan. Dessutom visar studierna att triklosan minskar produktionen av IL-1 β , IFN- γ , uttrycket av MHC klass II samt produktionen av PGE_2 . Reduktionen av PGE_2 sker genom att triklosan hämmar PGE_2 -produktionen via enzymet mPGES-1. Sammantaget visar avhandlingen att triklosan i laboratorieförsök har antiinflammatoriska egenskaper på cellulär nivå som åtminstone delvis skulle kunna förklara triklosanets antiinflammatoriska effekt i kliniska studier.

BINIYAM WONDIMU, THOMAS MODÉER
OCH TÛLAY YUCEL-LINDBERG

Referenser

- I. Mustafa M, Wondimu B, Hultenby K, Yucel-Lindberg T, Modéer T. Uptake, distribution and release of ¹⁴C-Triclosan in human gingival fibroblasts. *J Pharm Sci* 2003; 92: 1648–53.
- II. Mustafa M, Wondimu B, Ibrahim M, Modéer T. Effect of triclosan on interleukin-1 β production in human gingival fibroblasts challenged with tumor necrosis factor α . *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 637–43.
- III. Mustafa M, Bakhiet M, Wondimu B, Modéer T. Effect of triclosan on interferon- γ production and major histocompatibility complex class-II expression in human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 733–7.
- IV. Mustafa M, Wondimu B, Yucel-Lindberg T, Jonsson AS, Kats-Hallström AT, Modéer T. Triclosan reduces microsomal prostaglandin E synthase-1 expression in human gingival fibroblasts. (*J Clin Periodontol* in press).