

# Neurovetenskap och hårdvävnadsbildning

## Två oralvetenskapliga områden. Tre projekt

**SAMMANFATTAT** Genterapi kan bli ett realistiskt alternativ vid behandling av olika skador i käken, frakturer, missbildningar och inte minst vid tandlossning. Här läggs även grunden till metoder för klinisk utvärdering av orala funktioner medan studier av tandens smärtnerver förhoppningsvis ska leda till nya former av smärtlindring.

Godkänd för publicering 22 april 2008

### 1. SENSORIMOTORISK KONTROLL AV TUGGFUNKTIONEN

Förmågan att på ett normalt sätt använda munnen för att äta olika sorters mat (olika konsistens, hårdhet och så vidare) är av avgörande betydelse för vår hälsa och vårt sociala välbefinnande. Docent Mats Trulssons forskargrupp arbetar med basala frågeställningar kring munnens och käkarnas somatosensoriska och motoriska mekanismer. De studerar den information som signaleras från mekaniskt känsliga sinnesorgan i munnen (figur 1) och hur hjärnan använder denna information för att reglera motoriska beteenden, som till exempel att bita av en bit kaka eller tugga på ett äpple.

Gruppen har i tidigare studier karakteriserat signaltrafiken från mekaniskt känsliga sinnesorgan runt tänderna och konstruerat matematiska modeller av deras signaleringsegenskaper. Dessa modeller har använts för att beskriva det sensoriska informationsflödet då försökspersoner biter av föda med framtänderna och sedan mal sönder föda under tuggning.

Denna detaljerade kunskap om vilken information som signaleras till hjärnan vid bitning och tuggning är av avgörande betydelse för förståelsen av hur hjärnan använder signaler från tändernas sinnesorgan för att reglera käkmotorik. Utan en sådan information är det svårt att på ett normalt sätt reglera bitkraften då man manipulerar och positionerar föda med låga krafter mellan tänderna. Individer som saknar denna signalering, exempelvis patienter med orala implantat, uppvisar markanta beteendestörningar i dessa tester.

### Kraftfulla signaler

Mats Trulsson har också funnit att tändernas taktila sinnesorgan signalerar förvånansvärt kraftfullt vid den initiala kontakten med födan vid en avbitning eller en tuggcykel. I detta ögonblick överförs sannolikt information om position och riktning på kraften, samt information om födans mekaniska egenskaper. Den huvudsakliga hypotes som man nu testar är om hjärnan använder denna information för att uppdatera de motoriska program som används för att styra de höga och snabba krafter som utvecklas vid avbitning och tuggning. På så sätt kan käkmusklernas aktivitet snabbt anpassas till födens hårdhet och läge på tandbågen så att den motoriska uppgiften kan utföras på ett säkert och effektivt sätt.

De grundläggande regler och strategier som hjärnan använder för att reglera bit- och tuggfunktionen analyseras med hjälp av flerdimensionella rörelse- och kraftmätningar. Signaler från käkmuskler registreras med elektromyografi. För att på ett kontrollerat sätt kunna ändra de mekaniska egenskaperna hos födan har gruppen utvecklat och tillverkat testföda med kända egenskaper och olika hårdhet.

### Motoriska störningar

Betydelsen av somatosensorisk information för kontrollen av motoriska beteenden undersöks genom att studera de motoriska störningar som uppstår då sensoriska signaler blockeras med lokalbedövning. De sensorimotoriska kontrollprinciper som identifieras i dessa studier implementeras direkt i motoriska beteendestudier på barn i olika åldrar för att studera utveckling av käkmotorik samt på olika patientgrupper för kliniska applikationer. Speciellt studeras hur förlusten av tändernas taktila sinnesorgan hos patienter med orala implantat påverkar patienternas bit- och tuggfunktion.

Förutom att identifiera och karakterisera möjliga motoriska störningar hos patienter med orala implantat kan detta arbete generera ny kunskap om fysiologin och utvecklingen av de sensorimotoriska mekanismer som styr bit- och tuggfunktionen hos människor. Härigenom läggs grunden för att kunna utarbeta objektiva meto-

**Kaj Fried**  
E-post: Kaj.Fried@ki.se  
**Mikael Wendel**  
E-post: Mikael.Wendel@ki.se  
**Mats Trulsson**  
E-post: Mats.Trulsson@ki.se

der för klinisk utvärdering av orala funktioner. En utveckling av metoder är mycket angelägen för klinisk odontologi och krävs för adekvat bedömning av grad av handikapp samt för uppföljning och utvärdering av terapiinsatser och olika rehabiliteringsprogram.

## 2. OROFACIALA SMÄRTMEKANISMER

Medan Mats Trulsson och hans medarbetare har sitt fokus på de nervmedierade processer som styr tuggning, är Professor Kaj Frieds grupp inriktad på det orofaciala områdets smärtnerver.

Smärta som kommer från ansiktet, tänder eller käkar drabbar nästan alla åtminstone någon gång i livet. Skador på nerver i området, orsakade av olyckor, infektioner eller andra sjukdomar, kan hos en del ge smärta som blir bestående och mycket svår att behandla. Kronisk, eller neuropatisk, värk i ansikte och mun är sällan ett livshotande tillstånd men orsakar ofta stort lidande och sänkt livskvalitet. Den övergripande målsättningen för Kaj Frieds arbete är att öka kunskapen om orsakerna till neuropatisk smärta och på så sätt medverka till att bättre behandlingsmetoder utvecklas och att patienternas lidande minskar.

### Elektrisk retbarhet

Trigeminusnerven som försörjer ansiktet och delar av huvudet har specifika särdrag och en speciell sjukdomsfysiologi efter nervskador. För att förstå orofaciala smärtmekanismer krävs en djupare insikt i de särskilda neurobiologiska förhållanden som råder kring denna förgrenade nerv men också kunskaper om de särskilda kliniska problem som kan uppstå hos patienter efter skador i den här regionen.

Förståelsen för hur kronisk smärta uppkom-

mer är en av den moderna medicinens stora utmaningar. Det är en smärta utan proportion till skadans art och med en varaktighet långt efter en skada som inträffat.

En skada som drabbat själva nerven borde egentligen helt eller delvis blockera signalering från kroppen till hjärnan. Paradoxalt nog blir det i stället ofta tvärtom. Efter en nervskada sker en omfattande omvandling av nervens ledningsegenskaper som gör att nerverna signalerar spontant och blir överkänsliga för beröring och annan stimulering. Detta resulterar hos den drabbade patienten i smärta. Fenomenet beror av allt att döma på att särskilda jonkanaler och ytreceptorer på nerverna reorganiserar, vilket leder till förändringar i elektrisk retbarhet.

Projektet syftar till att klargöra exakt vilken roll dessa komponenter har i utvecklingen av onormal smärta efter orofaciala nervskador. Genom detta hoppas vi att vi med användning av experimentella modeller ska kunna identifiera tänkbara angreppspunkter för smärtlindrande farmaka. Sådana ämnen skulle erbjuda nya möjligheter att selektivt stabilisera retbarhetsnivåerna i nerver för att lindra neuropatisk smärta utan att samtidigt blockera nervernas normala ledningsförmåga.

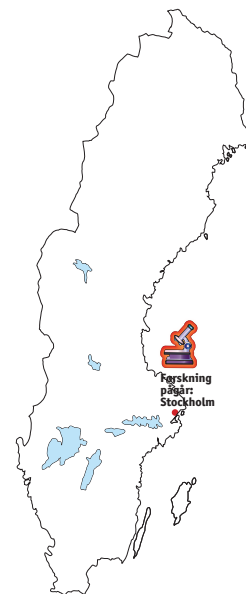
### Smärttröskel och smärttolerans

Smärttröskel och smärttolerans varierar mycket mellan olika människor. Tills nyligen sågs denna variation som beroende av sociala faktorer. Nya data baserade på djurmodeller pekar emellertid mot att individer kan ha en genetisk benägenhet att utveckla kronisk smärta efter nervskada. Mera specifikt verkar det som om gener kan påverka omfattningen av hur nervernas ledningsförmåga ändras och ge mer eller mindre onormal elektrisk aktivitet.

Inom ramen för Kaj Frieds forskningsgrupp pågår också studier om dessa processer. Målsättningen; att identifiera den genetiska bakgrunden till olikheter i smärtsignalering, kommer troligen att ge helt nya insikter i smärtans fysiologi.

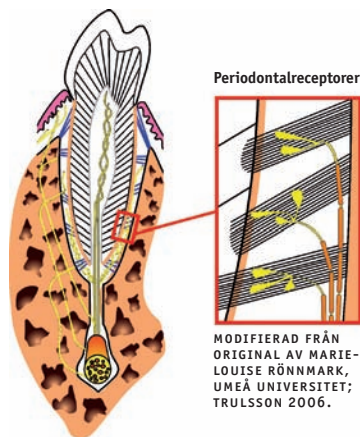
Viktiga kunskaper för att förstå och påverka smärtförmedling i ansiktsområdet förväntas även genom utvecklingsstudier som pågår inom projektet. Ur ett evolutionärt perspektiv är tänder livsnödvändiga både för att tillgodogöra sig föda och försvara sig. Tändernas täta innervation och stora smärtekänslighet har säkerligen stor betydelse för att skydda och säkerställa tändernas funktion (figur 1).

Under fosterutvecklingen och efter födseln innerverar växande nerver tänder på ett mycket precist och kontrollerat sätt. Allt tyder på att denna process styrs av molekylära signaler lokalt. Dessa signaler tycks agera mycket selektivt eftersom de endast attraherar smärtförmedlande nerver till tandens insida. Det gör att tanden kan användas som ett unikt modellsystem



**Figur 1. Periodontalreceptorer är sinnesorgan som är specialiserade på att registrera tandbelastningar. De ligger bland de kollagena trådarna i periodontalligamentet som binder fast roten i alveolarbenet. När tanden belastas rör sig roten i alveolen. Den spänning som uppkommer i de kollagena trådarna**

**registreras av periodontalreceptorerna som skickar informationen vidare till hjärnan som taktil information. Tandens pulpanerver ger enbart upphov till smärtsensationer oavsett hur de stimuleras.**



för att undersöka samspelet mellan smärtnerver och den vävnad de innerverar. Kaj Frieds studier av tandens smärtnerver syftar till att klarlägga detta molekylära samspel. Genom detta kan nya former av lokal smärtlindring utvecklas: kliniskt är ju smärta från tänder en av de vanligaste och mest plågsamma formerna av smärta.

### 3. ORAL BENBIOLOGI

De orala utvecklingsbiologiska projekt som pågår inom Kaj Frieds forskningsgrupp bildar också en brygga till den verksamhet som docent Mikael Wendel och hans medarbetare bedriver. Mikael Wendels huvudområde är hårdvävnadsbiologi.

Genom ett samarbetsprojekt mellan Kaj Frieds och Mikael Wendels grupper har det visat sig att vissa utvecklingsbiologiska faktorer som styr nervväxt till tand och till ben också tycks vara involverade i mineraliseringsprocesser.

Dessa nya kunskaper kan få betydelse för möjligheterna att kunna förbättra läkningsprocesser efter både pulpa- och parodontala benskador. Mikael Wendels fokus är just inriktningen på nya metoder att regenerera mineraliserad vävnad, framför allt benvävnad.

Möjligheten att använda stamceller för detta ändamål har upptagit en viktig del av hans arbete. Valet av typ av stamceller har varit det initiala problemet. Även om det finns mycket som skiljer embryonala och vuxna stamceller åt är mycket gemensamt när det gäller vilka faktorer som bestämmer om cellen ska dela sig eller vila, om den ska ge upphov till en ny stamcell eller specialisera sig eller kanske mogna ut till en helt annan typ av specialiserad cell.

Det handlar både om att skapa nytt ben med hjälp av embryonala stamceller och mesenkymala stamceller från vuxna. Men också genom att använda stamceller från fettvävnad och slutligen att via genterapi stimulera till bildning av nytt ben.

#### Isolera och odla stamceller

Mycket arbete har lagts ner på att med olika experimentella modeller träna på att isolera stamcellerna och att odla dem. Wendels grupp har kom-

mit längst med de mesenkymala stamcellerna. Man odlar dem i ett särskilt medium som gynnar bildandet av benceller och kan också tillföra olika tillväxtfaktorer, bland annat BMP-proteiner (bone morphogenetic proteins) som signalerar om att det är dags för cellerna att börja bilda nytt ben.

Man använder också en tredimensionell matris i cellodlingssystemet, en slags byggnadsställning som påminner om strukturen inne i ben. Mycket arbete har lagts ner på att skapa en mikromiljö som cellerna känner igen och trivs i. Matrisen med benproducerande celler kan sedan transplanteras till det skadade stället på patienten.

Ett alternativ är att använda en så kallad hydrogel. Gelen fungerar som ett slags matris. En matris är en bärare av cellbindande faktorer och celler. I gelblandningen finns både mesenkymala stamceller och sådana som börjat differentiera för att mogna till osteoblaster.

Gelen appliceras på skadan och stimulerar på plats cellerna till att bilda nytt ben.

Ett problem har varit att ta fram en fungerande gel. Olika typer av geler med olika egenskaper har provats experimentellt. Kraven är många – de måste gå att modifiera så att cellerna trivs, de måste kunna blandas med faktorer som påverkar lokala stamceller i käken och de får naturligtvis inte vara toxiska. Dessutom måste själva gelen skyddas. Annars är risken stor att bindvävs-celler från tandköttet växer in och konkurrerar ut stamcellerna.

Trots svårigheterna ser Mikael Wendel detta alternativ som mycket attraktivt med hänvisning till att kroppen är den bästa »bioreaktorn«.

#### Nytt ben av stromaceller

I ett annat projekt som ligger i startgroparna är målet att skapa nytt ben med hjälp av så kallade stromaceller i fettvävnad: ett slags stamceller som normalt ska bilda fettceller. Ganska nyligen upptäcktes att dessa stamceller kan styras om och därmed ändra färdriktning så att de i stället bildar brosk- eller benceller.

Internationell forskning har visat att det går att skapa nytt ben med hjälp av embryonala stamceller från mus. Däremot har få försök gjorts på humana celler. Mikael Wendel ser det som en stor utmaning att lyckas med detta. Genom forskarkollegerna på Huddinge universitetssjukhus har man fått tillgång till humana embryonala stamcellslinjer och odlar dem nu i eget laboratorium.

#### Att »styra« stamceller

När embryonala stamceller separeras från sin normala omgivning avstannar det program som gör att de utvecklas till olika slags celler, men de fortsätter att dela sig. I Wendels laboratorium odlas stamcellerna under ett par veckor i skålar på en slags biologisk matta av omogna bindvävs-celler. Stamcellerna går att styra så att de klumpar ihop sig och bildar så kallade embryonala

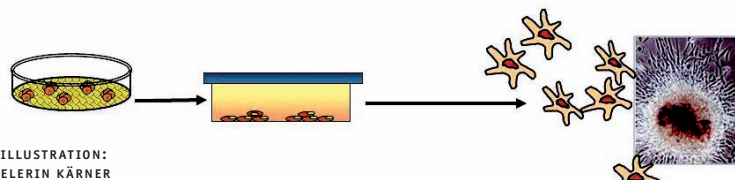


ILLUSTRATION:  
ELERIN KÄRNER

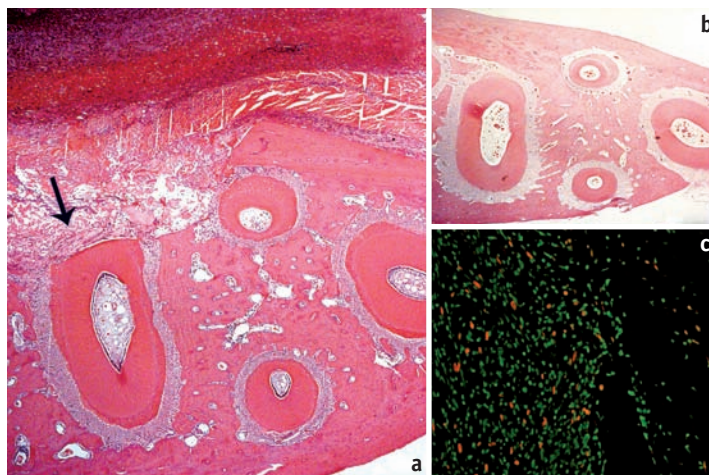
**Figur 2. Utmognad av benceller från stamceller. Humana embryonala stamceller odlas i cellodlings-skålar i ett näringsmedium där man tillsatt extra faktorer som vitamin C, fosfat och dexametason. Dessa faktorer stimulerar stamcellerna att utmognas till benceller som kan användas för att skapa nytt ben där detta har gått förlorat.**

kroppar. Beroende på vilka signalmolekyler som tillförs odlingsmediet kan cellerna sedan börja differentiera, det vill säga anta olika karaktär. Och i det här fallet förhoppningsvis utvecklas till benceller, osteoblaster.

**Genterapi – realistiskt alternativ**

En helt annan strategi, som Mikael Wendel också vill pröva är att via genterapi stimulera bildning av ny vävnad. Konceptet går i korthet ut på att man i stamceller för in genen för ett BMP-protein, så att detta överuttrycks, det vill säga att det bildas mer än normalt av proteinet, och därmed stimulera cellerna till att utvecklas till osteoblaster. De genmodifierade stamcellerna blandas med en gel som sprutas in på det skadade stället i kroppen.

Tanken är att stamcellerna genom att signalera med proteinet ska attrahera andra stamceller som förutom att producera ben också ska bilda både rothinna och rotcement. Mikael Wendel och hans forskargrupp hoppas och tror att stamceller på sikt kan bli ett realistiskt alternativ vid behandling av olika skador i känen, frakturer, missbildningar och inte minst vid tandlossning, ett tillstånd som drabbar omkring femton procent av den vuxna befolkningen i Sverige.



**Figur 3 a–c. Modell för parodontal vävnadsregenera- tion. Ett sår som involverar buckala roten på första molaren skapas buckalt på mandibeln på råttan. Humana stamceller från benmärg transplanteras till såret. a) Såret efter en vecka. b) Den normala mandibeln. c) Här kan vi se humana stamceller som röd-gula fläckar i parodontaldefekten en vecka efter transplantation. Efter fyra veckor kan vi konstatera att celltransplantationen har reducerat benresorptionen jämfört med vår kontroll.**

ILLUSTRATION: ION TCACENCU

**REFERENSER**

<p>1. Fried K. Smärtans molekyler. Tandläkartidningen 2004; 96: 42–9.</p> <p>2. Fried K, Lillesaar C, Sime W, Kaukua N, Patarroyo M. Target finding of pain nerve fibers: neural growth mechanisms in the tooth pulp. Physiol Behav 2007; 92: 40–5.</p>	<p>3. Kärner E, Unger C, Sloan AJ, Ahrlund-Richter L, Sugars RV, Wendel M. Bone matrix formation in osteogenic cultures derived from human embryonic stem cells in vitro. Stem Cells Dev 2007; 16: 39–52.</p>	<p>4. Tcacencu I, Wendel M. Collagen-hydroxyapatite composite enhances regeneration of calvaria bone defects in young rats but postpones the regeneration of calvaria bone in aged rats. J Mater Sci Mater Med 2007 Oct 19 [Epub ahead of print].</p>	<p>5. Trulsson M. Tandens som sensor i tuggfunktionen. Tandläkartidningen 2006; 98: 30–8.</p> <p>6. Trulsson M. Sensory-motor function of human periodontal mechanoreceptors. J Oral Rehabil 2006; 33: 262–73.</p>
---	---	---	--

# Latitude

Suveräna hanteringsegenskaper  
Variabel translucens  
Hög röntgenkontrast  
Kliniskt utvärderad  
Hög polerbarhet

Kontakta oss för prover.

www.ardent.se  
08-594 412 50