

Immunförsvaret i munhålan

SAMMANFATTAT Studier av så kallade lamininisoformer och deras medverkan vid leukocytrekrytering bidrar till en bättre förståelse av immunförsvaret i munhålan och patogenesen vid inflammatoriska sjukdomar som parodontit och käkledsarttrit.

Godkänd för publicering 22 april 2008

Manuel Patarroyo
E-post: Manuel.
Patarroyo@ki.se

I både fysiologisk och patologisk inflammation utgör interaktion av vita blodkroppar med kärlväggen och leukocytrekrytering till vävnaden en mycket viktig komponent (figur 1). I vävnaden frisätter leukocyterna inflammatoriska mediatorer, fagocyterar bakterier och svampar samt dödar virusinfekterade celler.

Cell-till-cell- och cell-till-matrixinteraktioner krävs för att bilda och bevara strukturen hos normala vävnader. Defekter vid interaktionen kan leda till organmissbildningar och tumörinvasion [1]. Interaktion mellan celler och extracellulära matrixproteiner som kollagener, lamininer och fibronectin behövs för celladhesion och cellmigration och förmedlas främst av en stor familj av adhesionsmolekyler på cellytan, så kallade integriner. Interaktionerna bidrar också till att generera immunologiska och inflammatoriska reaktioner, både vid kroppens försvar mot infektioner och vid immunologiska och inflammatoriska sjukdomar.

Lamininer

I pågående forskningsprojekt studerar vi inter-

aktionen mellan vita blodkroppar och lamininer, samt dess betydelse vid inflammation. Lamininer (LM) är en familj av extracellulära matrixproteiner som är uppbyggda av tre olika kedjor (α , β , γ). De finns huvudsakligen i basalmembranet (BM), en extracellulär matrix som skiljer epitel från bindväv och omger kärlendotel, lipocyter och Schwannceller [1]. För närvarande har fem olika laminin α -kedjor, tre olika laminin β -kedjor och tre olika laminin γ -kedjor identifierats, som genom associering bildar över 15 lamininisoformer (figur 2). Lamininisoformerna uttrycks på ett vävnadsspecifikt sätt och känns igen av närmare 10 olika integriner. Integrinerna binder till lamininets α -kedja. I en ny nomenklatur kallas lamininer efter deras kedjekomposition [2]. (Exempel: laminin $\alpha3\beta2\gamma1$ kallas nu LM-321.) Lamininer utgör strukturella komponenter av basalmembranet och är dessutom starka förmedlare av celladhesion, migration och differentiering.

Forskningen inom lamininfältet har tidigare hämmats på grund av brist på pålitliga lamininpreparationer, rena och intakta, samt avsaknad av antikroppar mot lamininkedjorna. På senare tid har lamininer producerats med bioteknik och även kommersiella lamininpreparationer isolerade från vävnader har karakteriserats med hjälp av nyligen framställda monoklonala antikroppar mot alla lamininkedjorna [3–5]. Vår forskargrupp har bidragit till denna metodologiska utveckling.

Lamininer i oral slemhinna

I den orala slemhinnan finns lamininer i epitel- och kärlbasalmembranet samt mellan kontakt-epitelet och tandytan. Under den embryonala utvecklingen deltar flera lamininisoformer vid tandbildning. Genetisk brist på LM-332 (laminin-5) orsakar *Herlitz-typ epidermolysis bullosa*, en sjukdom med blåsbildning på skinn och slemhinnor och som dessutom resulterar i underutvecklad emaljbildning.

Lamininer stimulerar också tillväxt av utskott från trigeminala ganglion-neuroner och deltar eventuellt vid innervation i tandpulpan [6] (vilket studeras i ett samarbete med professor Kaj Fried, institutionen för odontologi, KI).

Neutrofiler och lymfocyter

Neutrofiler och lymfocyter, två huvudtyper av leukocyter, har olika migrationsvägar. I munhålan utgör rekrytering av blodneutrofiler till slem-

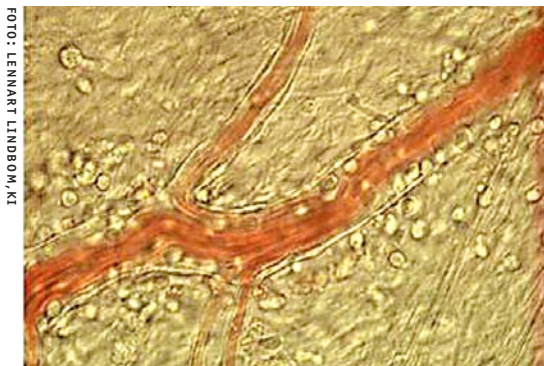
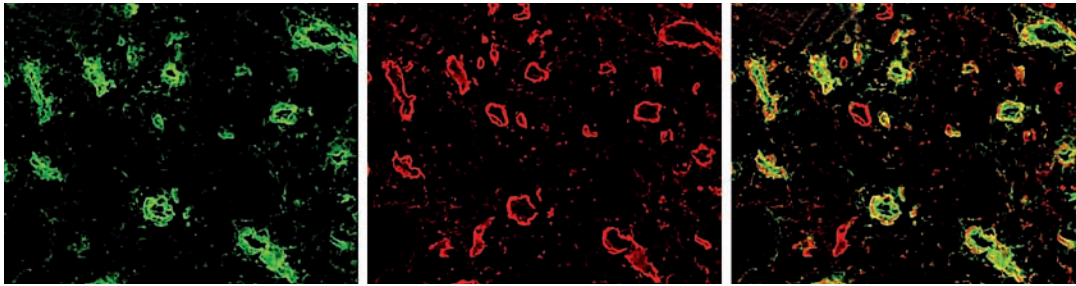


FOTO: LENNART LINDBOM, KI

Figur 1. Mikroskopisk bild som visar rekrytering av vita blodkroppar till vävnad vid akut inflammation.



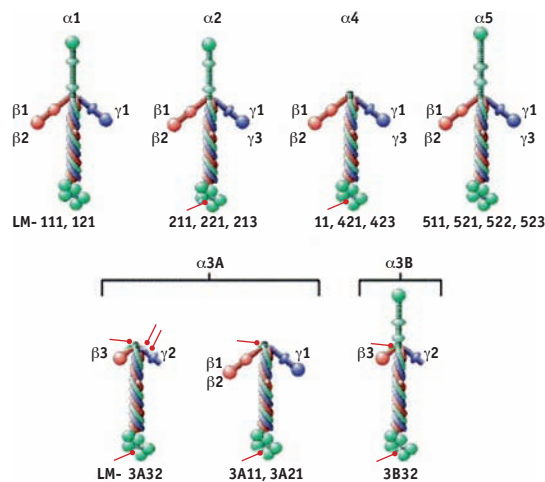
Figur 3. Fluorescens-mikroskopbild som visar uttryck av lamininkedjor i lymfknut-HEV
Grön: HEV markör, Röd: Lamininkedja, Gul: Samlokalisering.

hinnan en viktig del av kroppens försvar mot infektioner medan lymfocyterna huvudsakligen rekryteras till tonsiller för att generera immunologiska och inflammatoriska svar.

Vid parodontit, Sjögrens syndrom och käkledsartit leder däremot en konstant leukocytrekrytering till vävnadskada. På väg ut från blodbanan möter leukocyterna LM-411 och LM-511 i kärlobasalmembranet. Tidigare studier i forskargruppen visade att LM-411 starkt bidrog till både migration och rekrytering av neutrofiler samt skyddade dessa celler från programmerad celledöd (apoptos) [7]. Neutrofilers adhesion och migration på LM-411 medierades av leukocyters integrin α M β 2.

Nyligen identifierade gruppen de isoformer av laminin som förekommer i högendotelvenoler (HEV) hos tonsiller och lymfknutar. HEV är specialiserade blodkärl som utgör inkörsporten för blodlymfocyter till lymfoid vävnad (figur 3). Bland lamininer som uttrycks i dessa blodkärl medierade främst LM-511 adhesion och migration av blodlymfocyter via leukocyters α 6 β 1 integrin. Detta laminin stimulerade också proliferation hos lymfocyterna.

Studier av lamininisoformer och deras med-



Figur 2. Lamininisoformer.

verkan vid leukocytrekrytering bidrar till en bättre förståelse av immunförsvaret mot infektioner i munhålan och av patogenesen hos inflammatoriska sjukdomar som parodontit och käkledsartit. Adhensionsmolekylshämmare har terapeutisk potential vid dessa sjukdomar.

REFERENSER

1. Patarroyo M, Tryggvason K, Virtanen I. Laminin isoforms in tumor invasion, angiogenesis and metastasis. *Sem Cancer Biol* 2002; 12 (3): 197–207.
2. Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG, Deutzmann R, Edgar D, Ekblom P et al. A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol* 2005; 24: 326–32.
3. Petäjäniemi N, Korhonen M, Korttesmaa J, Tryggvason K, Sekiguchi K, Fujiwara et al. Localization of laminin α 4 chain in developing and adult human tissues. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 1113–30.
4. Korttesmaa J, Doi M, Patarroyo M, Tryggvason K. Chondroitin sulfate modifications in the - 4 chain of human recombinant laminin-8 (α 4 β 1 γ 1). *Matrix Biol* 2002; 21: 483–6.
5. Wondimu Z, Gorfu G, Kawataki T, Smirnov S, Yurchenco P, Tryggvason K, Patarroyo M. Characterization of commercial laminin preparations from human placenta in comparison to recombinant laminins 2 (α 2 β 1 γ 1), 8 (α 4 β 1 γ 1) and 10 (α 5 β 1 γ 1). *Matrix Biol* 2006; 25: 89–93.
6. Fried K, Sime W, Lillesaar C, Virtanen I, Tryggvason K, Patarroyo M. Laminins 2 (α 2 β 1 γ 1) and 8 (α 4 β 1 γ 1) are synthesized and secreted by tooth pulp fibroblasts, and differentially promote neurite outgrowth from trigeminal ganglion sensory neurons. *Exp Cell Res* 2005; 307: 329–41.
7. Wondimu Z, Geberhiwot T, Ingerpuu S, Juronen E, Xie X, Lindbom L et al. An endothelial laminin isoform, laminin-8 (α 4 β 1 γ 1), is secreted by blood neutrophils, promotes neutrophil migration and extravasation, and protects neutrophils from apoptosis. *Blood* 2004; 104: 1859–66.



Vetenskap fritt på nätet!

www.tandlakartidningen.se

**TANDLÄKAR
TIDNINGEN**