

Systemsjukdomar och kronisk inflammation i orala vävnader

SAMMANFATTAT Forskargruppen studerar hur olika systemsjukdomar, där bland fetma och övervikt, maligna sjukdomar och neutropeni, påverkar inflammation och vävnadsnedbrytning i orala vävnader.

Godkänd för publicering 22 april 2008

Thomas Modéer,
T lay Yucel-Lindberg
E-post: Thomas.Modeer
@ki.se

Fetma  r en generell låggradig kronisk inflammation som påverkar kroppens olika organsystem. Enligt nya r n kan fetma bidra till ökad förekomst av parodontit.

Barn och ungdomar med maligna sjukdomar som behandlas med cytostatika drabbas ofta av inflammationer i munslemhinnan, mukosit. Svår neutropeni  r en annan systemsjukdom som medför omfattande orala inflammationer, bland annat ökad risk för parodontit (figur 1) och aft sa sår i slemhinnan. Experimentella studier på cell- och molekylnivå pågår i syfte att öka kunskapen om inflammationsf rmedlad vävnadsnedbrytning i orala vävnader.

ÖVERVIKT, FETMA OCH PARODONTIT

Förekomst av fetma och dess följdsjukdomar ökar epidemiskt över hela världen och har blivit ett av de största hälsoproblemen.  vervikt och fetma ökar bland såväl barn som vuxna och midjemåttet har ökat förhållandevis mer än BMI (Body Mass Index).

I dag  r nästan h lfte av Sveriges vuxna befolkning överviktig (BMI>25) och cirka 10 procent lider av fetma, en fördubbling på 20  r. Cirka 25 procent av de svenska tio ringarna  r överviktiga, till skillnad mot 1970 då 3 procent av tio ringarna hade problem med övervikt.

Fetma innebär ökad risk för allvarliga sjukdomar och andra hälsoproblem där bland diabetes typ 2, hjärt-k rslsjukdomar, vissa cancerformer, astma och snarkningsproblem med sömnapné. Ett stort antal patienter med övervikt drabbas av metabolt syndrom som samverkar med bukfetma, insulinresistens, dyslipidemi och hypertoni för utveckling av typ 2-diabetes och hjärt-k rslsjukdom.

Tvärsnittsstudier har visat på en ökad förekomst av parodontit hos unga vuxna med fetma kontrollerat för ålder, kön, oral hygien samt r kning [1]. Fettv vnaden producerar stora mängder inflammations mnen, adipokiner, där bland TNF , IL-6, IL-8 och plasminogenaktivator inhibitor-1 (PAI-1). Gruppen har tidigare visat att koncentrationen av TNF  i tandköttsfickan (figur 2)  r korrelerad till graden av svår fetma [2], vilket kan visa på att kopplingen mellan parodontit och fetma förmedlas via en eller flera av de inflammations mnen som produceras i fettvävnad.

Det är viktigt att klarlägga om fetma  r en riskfaktor för tidig parodontitutveckling samt att identifiera den eller de mekanismer som kan bidra till parodontal ohälsa vid fetma. Projektet drivs i samarbete med professor Claude Marcus vid Rikscentrum f r överviktiga barn (Karolinska universitetssjukhuset).

NEUTROPENI OCH PARODONTIT

Medfödd neutropeni (Kostmanns syndrom) orsakas av en mognadsh mning i benmärgen som drabbar specifikt den myeloida cellinjen och leder till neutrofilbrist (neutropeni) [3]. I dag behandlas dessa patienter bland annat med injektioner av rekombinant humant G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) vilket ökar antalet neutrofiler i cirkulationen. Trots framgångarna med G-CSF har patienterna fortfarande en högre mottaglighet för bakteriella infektioner.

I munhålan drabbas patienterna av aft sa s r

Figur 1. Parodontit hos 20-årig patient med Kostmanns sjukdom.



Figur 2. Provtagning med pappersfilter för insamling av gingivalv tska för analys av prostaglandiner, cytokiner och matrixmetalloproteinaser.

och parodontit (figur 1). Omfattande inflammationer kan utvecklas i gingivan redan när mjölk-tänderna bryter fram. För närvarande pågår en nationell kartläggning av patienter med neutrofilbrist eller neutrofilfunktionsnedsättning med avseende på parodontala förhållanden. Speciellt studeras mikrofloran och immunmodulerande substanser i tandköttsfickan och dess betydelse för initiering och progression av parodontit.

Projektet drivs i samarbete med överläkare Göran Carlsson (Karolinska universitetssjukhuset) barnläkare inom hematologi och onkologi, med dr Katrin Pütsep, docent Mats Andersson (MTC, Karolinska institutet) samt professor Lars Engstrand (Smittskyddsinstitutet).

MUKOSIT HOS BARN OCH UNGDOMAR MED MALIGN SJUKDOM

Mukositis är en patologisk process i mukosan som bland annat orsakas av cytostatika och strålning och som kan drabba patienter med tumörsjukdom. Svårighetsgraden kan variera från mild inflammation till djupa ulcerationer. Mukositen kan omfatta en eller flera delar av mag-tarmkanalen och innebär svåra smärtor, blödningar, sväljningsproblem, näringsupptagningsproblem och infektioner. Det är ofta ett stort omvårdnadsproblem och påverkar patientens livskvalitet.

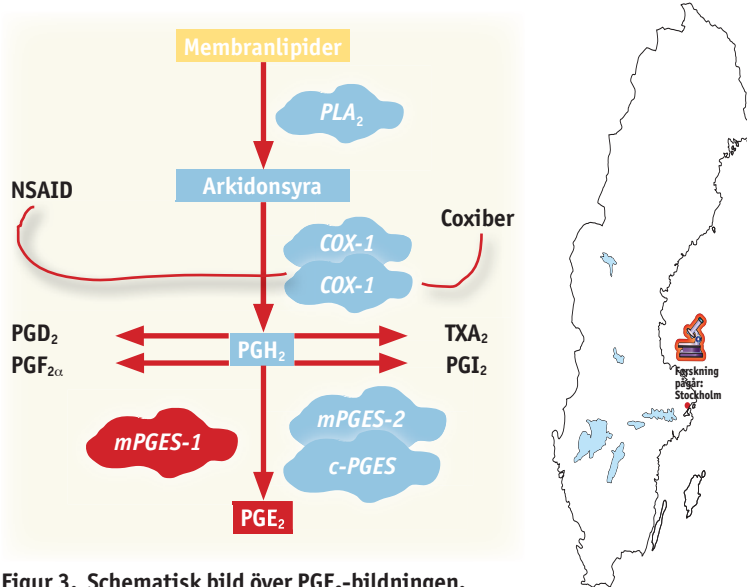
Hypotesen är att cytostatika har en negativ påverkan på funktionen hos neutrofila granulocyter, andra immunceller och epitelceller vilket betyder att cellerna inte kan medverka i försvaret av slemhinnan. Neutrofila granulocyter bildar flera viktiga antibakteriella peptider som HNPI-4 och LL-37 som verkar både i cellen och i vävnaden. Peptiden LL-37 har förutom antibakteriella egenskaper även en funktion i reglerandet av immunförsvaret och kan fördröja den programmerade celledöden (apoptos) i neutrofila granulocyter [4].

Mekanismerna bakom initiering och utveckling av mukositis studeras med fokus på mikroflora, neutrofilfunktion samt antibakteriella peptider. Projektet drivs i samarbete med samma forskare som i neutropeniprojektet.

KRONISK INFLAMMATION OCH VÄVNADSNEDBRYTNING

Prostaglandiner, framför allt prostaglandin E₂ (PGE₂) och matrix metalloproteinaser (MMP), är exempel på aktiva aktörer som deltar i vävnadsnedbrytningen. PGE₂ bidrar till feber och värk och bildas som ett led i den inflammatoriska processen samt medverkar i vävnadsnedbrytningen genom att aktivera osteoklaster till bennedbrytning via RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor-κ B Ligand) samt stimulera produktionen av proteolytiska enzymer och cytokiner som i sin tur stimulerar till vävnadsnedbrytning.

PGE₂ fördröjer också att neutrofilerna att gå i apoptos, vilket kan leda till en förlängd inflammationsreaktion. Därmed kan PGE₂ spela en viktig roll för upprätthållandet av den kroniska



Figur 3. Schematisk bild över PGE₂-bildningen.

inflammationen i vävnaden. MMP-enzymerna klyver extracellulära matrixproteiner som kollagen, elastin, proteoglykaner och lamininer. Målsättningen är att studera regleringen av PGE₂ och olika MMP som är involverade i nedbrytningen av parodontal bindväv.

Inflammationsmediatorn PGE₂ produceras från fosfolipider med hjälp av enzymerna fosfolipase A₂ (PLA₂), cyclooxygenas (COX-1, COX-2) och de senare upptäckta enzymerna prostaglandin E-syntas (PGE-syntas). Tre isoformer av PGE syntas (mPGES-1, mPGES-2, c-PGES) har identifierats varav mPGES-1 aktiveras vid inflammatoriska tillstånd (figur 3). Gruppen har tidigare visat att cytokinerna IL-1β och TNFα ökar uttrycket av mPGES-1 i gingivala fibroblaster [5], den dominerande celltypen i gingivan.

Enzymet mPGES-1, som ligger nedanför COX i reaktionskedjan, kan vara en attraktiv måltavla för nya läkemedel mot inflammatoriska sjukdomar eftersom både de traditionella antiinflammatoriska (NSAID) och de nya COX-2-selektiva läkemedlen (coxiberna) ger allvarliga biverkningar. Betydelsen av mPGES-1 för kronisk inflammation studeras i både prekliniska och djur-experimentella studier.

REFERENSER

1. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 894–9.
2. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllöf G, Marcus C, Modéer T. Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. Acta Odontol Scand 2004; 62: 273–7.
3. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock J, Schaffer AA et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 2007; 39: 86–92.
4. Pütsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. Lancet 2002; 360: 1144–9.
5. Yucel-Lindberg T, Olsson T, Kawakami T. Signal pathways involved in the regulation of prostaglandin E synthase-1 in human gingival fibroblasts. Cell Signal 2006; 18: 2131–42.