

Cytokiner och parodontit

AUTOREFERAT Den fysiologiska närheten mellan parodontiets huvudkomponenter, den gingivala bindväven och alveolarbenet, möjliggör cellulär kommunikation. Det övergripande syftet var att utforska möjliga interaktioner mellan molekyler som uttrycks av den mest talrika celltypen i frisk gingival vävnad, fibroblasterna, samt leukocyter och benceller.

Godkänt för publicering 13 november 2007



Py Palmqvist
leg tandläkare, odont dr, avdelningen för oral cellbiologi, odontologiska institutionen, Umeå universitet och avdelningen för parodontologi, Tandläkarhögskolan, Umeå
E-post: py.palmqvist@odont.umu.se

I en frisk vuxen människas skelett sker en ständig omsättning av benvävnaden genom att delar av den bryts ner för att ersättas med nytt ben. Detta sker för att byta ut gammalt ben mot nytt men också för att anpassa benets struktur till belastning. Omfattningen innebär att 10 procent av skelettets benvävnad byts ut per år.

Vid friska förhållanden är bennedbrytning och bennybildning i jämvikt. Vid sjukliga förhållanden är jämvikten rubbad och ombyggnadsprocessen kan förändras så att nedbrytningen ökar och nybildningen inte klarar av att ersätta allt det nedbrutna benet. Denna obalans kan antingen resultera i generell benförlust, som hos patienter som drabbas av benskörhet på grund av förändringar i mängden könshormon. Det kan också resultera i lokal benförlust, vilket kan ske i delar av skelettet där inflammatoriska processer pågår.

Inflammation i leder hos patienter med ledgångsreumatism kan till exempel leda till att benvävnad i leder förloras. Inflammation är också orsaken till att vissa implantat i leder och skelett lossnar och att alveolärt ben bryts ner runt tänder vid parodontit.

Benvävnaden omsätts av benets celler, huvud-

sakligen de benbildande osteoblasterna och de bennedbrytande osteoklasterna. Benets celler påverkas av ett stort antal molekyler som utövar såväl stimulerande som hämmande effekter på cellerna i benet. När det alveolära benet bryts ner vid parodontit orsakas bennedbrytningen av den lokala frisättningen av proinflammatoriska signalmolekyler, så kallade cytokiner, som påverkar benets celler. Den relativa betydelsen av enskilda cytokiner och deras inbördes cellulära ursprung är dock till stora delar oklar.

Små signalmolekyler

Cytokiner är små signalmolekyler som frisätts av olika celltyper, huvudsakligen leukocyter, men också andra celltyper som osteoblaster, fibroblaster, periodontalligamentceller och epitelceller. Cytokinerna verkar lokalt, och genom att de binder till cytokinspecifika receptorer på mottagareceller initieras ett biologiskt svar. Cytokiner som interleukin-1 (IL-1), tumörnekrotiserande faktor- α (TNF- α) och IL-6 uttrycks ofta samtidigt och förstärker uttrycket av varandra. De är därmed viktiga cytokiner när det gäller att driva vävnadens inflammationssvar. Sådana cytokiner kallas för proinflammatoriska cytokiner.

Cytokinuttrycket kräver noggrann reglering och negativa cytokinregulatorer kallas antiinflammatoriska cytokiner. Exempel på antiinflammatoriska cytokiner är IL-4 och IL-13.

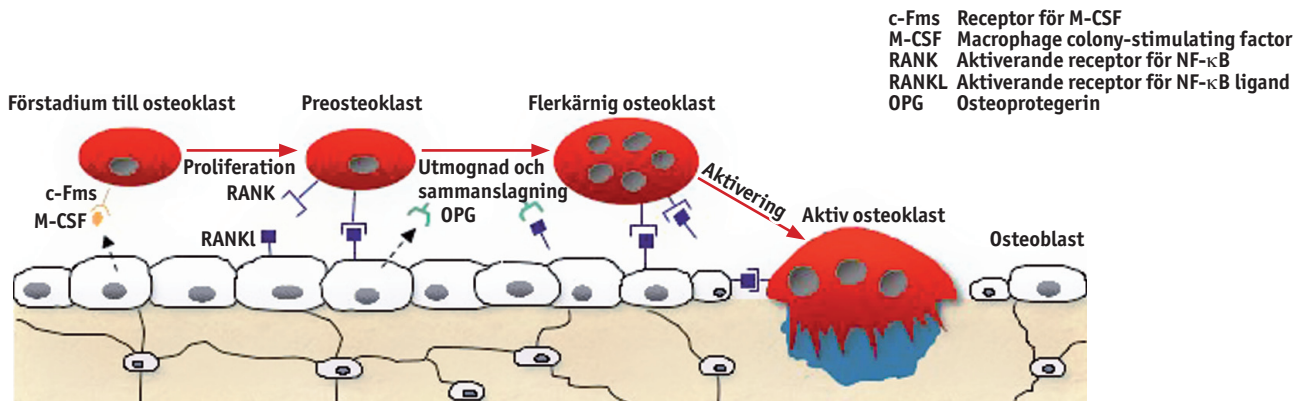
De besläktade cytokinerna i IL-6 familjen (vilken inkluderar bland annat IL-6, IL-11, leukemia inhibitory factor, LIF, och oncostatin M, OSM) har många olika funktioner i olika vävnader i kroppen. De har dels proinflammatoriska egenskaper men stimulerar dessutom osteoklastbildning och bennedbrytning. IL-4 och IL-13 har förutom sina antiinflammatoriska egenskaper även hämmande effekter på osteoklastbildning och bennedbrytning.

Interaktioner har central roll

Interaktionen mellan osteoblastiska och osteoklastiska celler spelar en central roll för utmognad till och aktivering av färdiga bennedbrytande osteoklaster. Interaktionen medieras genom det så kallade RANK-RANKL-OPG-systemet. RANKL (receptor activator of NF- κ B-ligand) är en cytokin som uttrycks på och frisätts av osteoblastiska celler. RANKL är nödvändig vid bildning och aktivering av osteoklasterna genom att den

DISPUTATION

Den 19 januari 2007 försvarade tandläkare Py Palmqvist sin avhandling »Osteotropic cytokines: Expression in human gingival fibroblasts and effects on bone« vid odontologiska institutionen, Umeå universitet. Fakultetsopponent var professor Göran Andersson, avdelningen för patologi, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus. Huvudhandledare var professor Ulf Lerner och delhandledare Pernilla Lundberg, avdelningen för oral cellbiologi, odontologiska institutionen, Umeå universitet.



Figur 1. Proliferation, utmognad, sammanslagning och aktivering av osteoklaster.

binds till sin receptor på osteoklastiska celler, RANK (receptor activator of NF- κ B). Bindningen mellan RANKL och RANK förhindras genom att den lösliga receptorn OPG (osteoprotegerin), som också frisätts av osteoblastiska celler, binder till RANKL. Därigenom får RANKL/OPG-kvoten i vävnaden en avgörande betydelse för hur många osteoklaster som bildas och därmed hur mycket ben som bryts ner (figur 1).

Fibroblaster frisätter och är responsiva för inflammationsmediatorer som cytokiner. Därigenom kan fibroblasterna interagera med andra celltyper, till exempel leukocyter. Bakteriekomponenter och produkter kan också initiera ett svar i fibroblaster. Detta nätverk av reaktioner krävs för att upprätthålla jämvikt i vävnaden och skydda de kroppsegna cellerna mot infektiösa och skadande substanser.

Cytokiner spelar en viktig roll för jämvikten i vävnaden, men också i patogenesen för många infektionssjukdomar. Överproduktion eller långvarig produktion av cytokiner i inflammerad parodontal vävnad har föreslagits utgöra en del av orsaken till att parodontit fortskrider och att parodontal vävnad bryts ner. Inflammatoriska cytokiner som IL-1, TNF- α och IL-6 finns i inflammerad parodontal vävnad och överproduktion av dessa cytokiner tycks påverka leukocytkrytering och vävnadsdestruktion. Bakteriekomponenter (till exempel lipopolysackarider) och cytokiner från leukocyter har visat sig kunna initiera svar och orsaka fenotypiska* förändringar i lokala gingivala fibroblaster.

Studier har visat att osteoklaster stimuleras av cytokiner från infiltrerande immunceller. Direkta interaktioner mellan gingivala fibroblaster och förstadium till osteoklaster har påvisats i coculturer med humana celler. Därmed kan frisättning av cytokiner från stationära celler tänkas bidra till stimulering av osteoklaster, eller utöva modulerande effekter på dessa.

Fibroblaster i ledvätska har på liknande vis föreslagits spela en central roll för den vävnadsomsättning som sker vid reumatoid artrit. Det är möjligt att infiltrerande leukocyter, och statio-

nära celler kan interagera och på liknande sätt orsaka effekter på ben genom frisättning av cytokiner från lokala celler i inflammerad gingiva.

Ett flertal studier har visat samband mellan förhöjda IL-6 nivåer i gingival vävnad och parodontit. Rapporter om IL-4 nivåer i gingival vävnad i relation till parodontit visar olika resultat, men IL-4 och IL-13 kan vara viktiga för reglering av benomsättning som orsakas av inflammation. Den uppfattningen får stöd av studier i flera olika modeller av experimentellt framkallad artrit, där benförlust har visat sig hämmas av IL-4. Av särskilt intresse är en studie där IL-4 minskade såväl proinflammatoriska cytokinnivåer som bennedbrytning, vilket tyder på en intressant potential hos de inhibitoriska effekterna av IL-4 och IL-13.

SYFTE

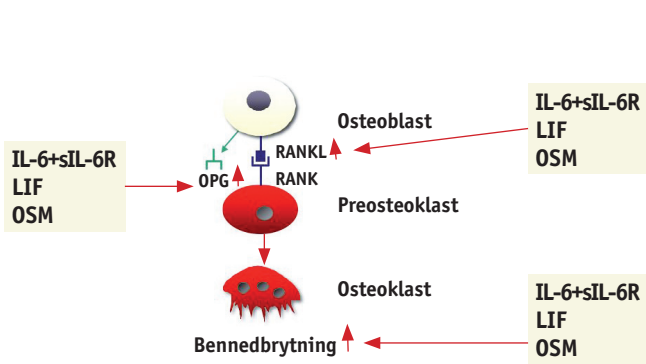
Den fysiologiska närheten mellan parodontiets huvudkomponenter, den gingivala bindväven och det alveolära benet, möjliggör cellulär kommunikation. Det övergripande syftet med avhandlingen var att utforska möjliga interaktioner mellan molekyler som uttrycks av den mest talrika celltypen i frisk gingival vävnad, fibroblasterna, samt leukocyter och benceller.

Det specifika syftet med projektet var att studera om och hur proinflammatoriska cytokiner i IL-6-familjen samt de antiinflammatoriska cytokinerna IL-4 och IL-13, påverkar utmognad av osteoklaster och nedbrytning av benvävnad. Dessutom var målet att undersöka om gingivala fibroblaster kan påverka nedbrytning av benet som omger tänderna genom frisättning av cytokiner i IL-6 familjen och om denna frisättning i så fall kan påverkas av de antiinflammatoriska cytokinerna IL-4 och IL-13.

Delarbete I

Syftet med delarbete I var att undersöka om proinflammatoriska cytokiner i IL-6 familjen, IL-6, LIF och OSM, stimulerade bennedbrytning i organodlade muskalvarier (skalltak från möss) *in vitro* och att fastställa om interaktioner i RANK-

*FENOTYP
– utseende, egenskaper och beteende hos en cell.



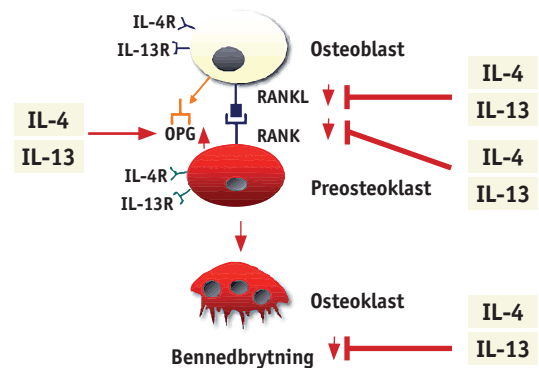
Figur 2.

RANKL-OPG-systemet var involverade i de potentiella effekterna på kalvarier av dessa cytokiner.

IL-6 visade sig kunna stimulera bennedbrytning i muskalvarier i kombination med sin lösliga receptor (sIL-6R). Ytterligare två cytokiner i IL-6 familjen, LIF och OSM, stimulerade bennedbrytning i samma modellsystem, och den stimulerande effekten var förknippad med ett ökat uttryck av RANK. Uttrycket av OPG reglerades också av IL-6, LIF och OSM (figur 2).

Delarbete II

Delarbete II syftade till att undersöka om de två besläktade antiinflammatoriska cytokinerna IL-4 och IL-13 hämmade osteoklastbildning och bennedbrytning. Vi ville också undersöka om de två cytokinerna påverkade såväl osteoblastiska celler som förstadier till osteoklasterna och därigenom påverkade RANK-RANKL-OPG-interaktioner. Dessutom ville vi fastställa om eventuella effekter av IL-4 och IL-13 var beroende av transkriptionsfaktorn (genregleringsfaktorn) STAT6 (sig-



Figur 3.

nal transducer and activator of transcription 6).

Resultaten av studien visade att IL-4 och IL-13 hämmade osteoklastbildning och bennedbrytning i muskalvarier genom mekanismer som resulterade i en sänkt RANKL/OPG kvot i osteoblaster och sänkt uttryck av RANK i förstadier till osteoklasterna.

Genom att utnyttja celler från genmodifierade möss kunde vi också visa att IL-4 och IL-13 utövar effekter på såväl osteoblaster som osteoklasterna via mekanismer som inbegriper transkriptionsfaktorn STAT6 (figur 3).

Delarbete III

I delarbete III ville vi undersöka hur IL-6-familjens cytokiner uttrycktes i fibroblaster i human gingiva och om cytokinuttrycket kunde regleras av de proinflammatoriska cytokinerna IL-1 β och TNF- α . Resultaten visade att gingivala fibroblaster från friska individer uttryckte IL-6, LIF och IL-11. Detta uttryck stimulerades av IL-1 β och TNF- α (figur 4).

Tänk på Cancerfonden

- om du vill ge ett bidrag till kampen mot cancer
- om du vill stödja cancerforskningen i ditt testamente
- om du vill hedra minnet av någon som gått bort
- om du vill ha chans att vinna fina priser i vårt lotteri

Gå in på cancerfonden.se och läs mer om hur du kan hjälpa till i kampen mot cancer!

cancerfonden.se
tel 020-78 11 79 pg 90 1986-0



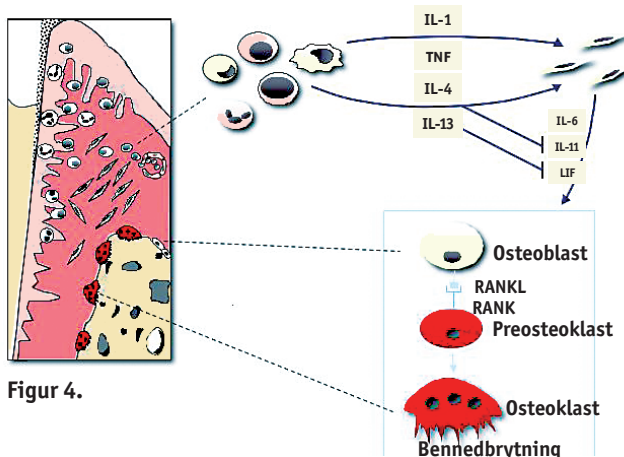
Cancerfonden

Besök oss på nätet: tandlakartidningen.se



Delarbete IV

Målet med delarbete IV var att undersöka om de antiinflammatoriska cytokinerna IL-4 och IL-13 kunde reglera uttrycket av IL-6-familjens cytokiner i humana gingivala fibroblaster som stimulerats av de proinflammatoriska cytokinerna IL-1 β och TNF- α . Resultaten visade att frisättning av IL-11 och LIF från fibroblaster från frisk human gingiva hämmades av IL-4 och IL-13. Därmed antyder resultaten i delarbetet att IL-4 och IL-13, förutom att hämma bennedbrytning via direkt påverkan på benets celler via RANK-RANKL-OPG-systemet vilket visades i delarbete II, också indirekt kan hämma bennedbrytning genom att hämma produktion av benaktiva cytokiner från lokala fibroblaster (figur 4).



Figur 4.

SLUTSATSER

De observationer som gjorts i avhandlingen visar att IL-6, LIF och OSM, som alla är medlemmar i IL-6-familjen, utövar resorptiva effekter på ben i muskalvarier primärt genom effekter på osteoblaster vilket ökar uttrycket av aktivt RANKL.

IL-4 och IL-13 hämmar benresorption via receptorer på såväl osteoblaster som förstadier till osteoklaster och påverkar därigenom RANK, RANKL och OPG-interaktioner. Såväl effekter i

osteoblaster som i förstadier till osteoklaster förmedlas av transkriptionsfaktorn STAT6.

IL-6, IL-11 och LIF uttrycks av humana gingivala fibroblaster och uttrycket av dessa cytokiner förstärks ytterligare av de proinflammatoriska cytokinerna IL-1 β och TNF- α och hämmas av IL-4 samt IL-13. Fynden ger ytterligare stöd åt uppfattningen att lokala celler i vävnaden kan påverka parodontitens patogenes genom produktion av benaktiva cytokiner.

DELARBETEN

I. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH and Lerner UH. Interleukin-6, leukemia inhibitory factor and oncostatin m stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of nf-kappa b ligand, osteoprotegerin and receptor activator of nf-

kappa b in mouse calvariae. J Immunol 2002, 169: 3353-62.
II. Palmqvist P, Lundberg P, Persson E, Johansson A, Lundgren I, Lie A, Conaway HH and Lerner UH. Inhibition of hormone and cytokine stimulated osteoclastogenesis and bone resorption by interleukin-4

and interleukin-13 is associated with increased OPG and decreased RANKL and RANK in a STAT6 dependent pathway. J Biol Chem 2006, 281: 2414-29.
III. Palmqvist P, Lundberg P, Lundgren I, Hänström L and Lerner UH. IL-1 β and TNF- α regulate IL-6 type cytokines in gingival fibroblasts.

J Dent Res 2008 Jun; 87 (6): 558-63.
IV. Palmqvist P, Lundberg P, Lundgren I, Hänström L, Conaway HH and Lerner UH. Regulation of IL-6 type cytokines in human gingival fibroblasts by interleukin-4 and interleukin-13. Manuskript.

Intresserad av att forska?

Nu startar ny nationell forskarskola i odontologisk vetenskap.

Utförlig information finns i detta nummer av Tandläkartidningen på sidorna 108-111.

