

# Mekanismen bakom mRAS studeras

**SAMMANFATTAT** Vid Forskarskolan i odontologisk vetenskap studerar doktorand Maria Carlsson sjukdomen major recidiverande aftös stomatit (mRAS) för att klargöra om födoämnesallergi kan vara en utlösande faktor.

SVENSKA NATIONELLA  
FORSKARSKOLAN I  
ODONTOLOGISK VETENSKAP

Godkänd för publicering 11 februari 2011



**Maria Carlsson**  
tdl, doktorand, Avd för oral medicin och patologi, Institutionen för odontologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet  
**E-post:** e.maria.carlsson@odontologi.gu.se

Det finns tre former av *recidiverande aftös stomatit* (RAS) där *major* RAS (mRAS), tidigare kallad *periadentis mucosa necrotica recurrens* (PMNR) eller *Sutton's disease*, utgör den mest handikappande formen. Kliniskt liknar den de båda andra formerna *minor* och *herpetiform* med skillnaden att såren är minst 10 mm i diameter, solitära och kan läka med ärrbildning. Ulcerationerna förekommer framför allt på insidan av läpparna samt i mjuka gommen och tar minst sex veckor att läka.

mRAS representerar cirka 10 procent av samtliga RAS och etiologin är fortfarande okänd [1]. Tidigare forskning visar att det kan ligga en födoämneskomponent bakom RAS [2-4]. Orala lesioner av den här ulcererande typen är mycket smärtsamma för patienten som kan få svårt att nutriera sig och än så länge finns endast symptomlindrande behandling i form av exempelvis kortikosteroider att tillgå.

Syftet med projektet är att studera mRAS utifrån kliniska, genetiska och immunologiska parametrar genom samarbete mellan oral medicin, allergologi, klinisk bakteriologi, molekylär biologi och gastroenterologi för att klargöra om en eventuell födoämnesallergi kan vara en utlösande faktor. Genetiska faktorer, den orala mikrofloran, näringsämnen och det lokala immunsvaret

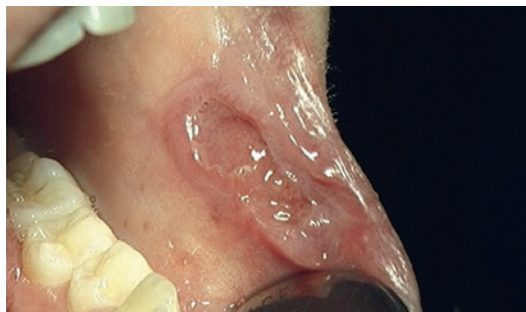
samspekar förmodligen på ett sätt som leder till detta inflammatoriska tillstånd i den orala slemhinnan. Mer specifikt så är det den typ av mRAS som kliniskt ger en granulomatös-liknande hyperplasi som kommer att studeras (figur 1).

## KLINISKA, GENETISKA OCH IMMUNOLOGISKA ASPEKTER

Studien består av flera delar som alla belyser mRAS från olika vinklar.

I den första delstudien ingår det att studera mRAS kliniskt med födoämnesallergi som utgångspunkt och att även beakta och inkludera andra liknande symtom från mag-tarmkanalen. Flertalet studier har visat att det finns en koppling men ännu inte för den granulomatös-liknande hyperplastiska formen. Immunförsvaret spelar in då den här typen ofta förekommer hos hiv/aids-patienter [5] och behandling med immunosupprimerande läkemedel, till exempel monoklonala antikroppar mot tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), ger ett utmärkt läkningsresultat [6]. Patienterna kommer att samlas in via den oralmedicinska kliniken på odontologen samt genom SOMNet som är ett webbaserat forum för patientfall. All information kommer att finnas tillgänglig för samtliga medarbetare i vårt vetenskapliga nätverk via MVisualizer, ett program framtaget i samarbete med Chalmers [7].

I nästa steg kommer den genetiska aspekten att belysas med betoning på NOD2/CARD15-genen, som har en koppling till den inflammatoriska tarmsjukdomen *morbus Chron*. Förmodligen har genen betydelse för utvecklandet av granulomatösa sjukdomar då 40 procent av Mb Chron-patienterna har en mutation i någon del av genen jämfört med 0,5-20 procent av friska individer [8]. Att det finns en genetisk komponent även hos patienter med RAS är troligt då det hos mer än 40 procent av dem finns aftös stomatit hos flera av familjemedlemmarna [1], vilket också är associerat med att lesionerna blir svårare och debuterar tidigare. Sannolikheten att drabbas är 90 procent



**Figur 1. Patient med mRAS i den labiala slemhinnan.**

om båda föräldrarna är drabbade men endast 20 procent om ingen av föräldrarna lider av RAS [9]. Då granulomatösa förändringar finns hos både mRAS- och Mb Chron-patienterna är det av intresse att studera mutationer i NOD2/CARD15-genen, vilket kan leda till att immunförsvaret aktiveras på ett felaktigt sätt och därmed ger en överdriven granulombildning.

Vidare kommer olika immunologiska parametrar att analyseras vilket involverar ett flertal celltyper i immunförsvaret. CD4+CD25+FoxP3+ regulatoriska T-celler har en mycket viktig roll för reglering av immunsvar. De här cellerna är hos RAS-patienter mindre benägna att hämma produktionen av cytokiner från CD4+ T-effektorceller än vad de är hos friska patienter [10]. De är också sämre på att inhibera proliferation av CD4+CD25+ T-celler och finns i en mindre mängd i perifert blod hos RAS-patienter än hos friska. CD4+CD25+FoxP3+ regulatoriska T-cellers förekomst och funktion har enbart studerats i RAS generellt men aldrig tidigare specifikt i mRAS.

IL-23/IL-17 är en signalväg som visat sig ha betydelse för utvecklingen av granulomatösa sjukdomar. Th17 är en relativt nyupptäckt celltyp som genom att producera IL-17 stimulerar uppkomsten av kronisk inflammation [11]. Allt fler studier visar också på ett samspel mellan signalvägarna för produktion av Th17-celler och FoxP3+ regulatoriska T-celler [12]. Det är därför viktigt att studera vilken roll Th17/IL-17 har för uppkomsten av mRAS.

Det har visat sig att dendritiska celler (DC) har en central roll för uppkomsten av Mb Chron. Nyligen upptäcktes en specifik population subepiteliala DC, CD20+ B-celler, i orofacial granulomatos (OFG) som är en oral motsvarighet till Mb Chron [13]. En annan unik population med CD11c+ DC-liknande celler har också identifierats. De producerar stora mängder IL-23 vilket leder till granulombildning. Involvering av en IL-23R-signaleringskaskad upptäcktes nyligen vid Chrons sjukdom [14]. Det finns således anledning att studera DC och dess betydelse för mRAS.

CD103 ( $\alpha_E\beta_7$ ) är en receptor för CD4+ och CD8+ T-celler, dendritiska celler och mastceller i epitel och lamina propria i mag-tarmkanalen och luftvägarna och i epitelet hos hud, bröstvävnad och livmoder. Det har även rapporterats i oral slemhinna [15, 16]. De dendritiska celler som uttrycker CD103 är involverade i presentation av kropps-egna och kroppsfrämmande antigen, produktion av CD4+CD25+FoxP3+ celler och induktion av gut-homing-molekyler på T-celler [17]. Det finns också bevis för att den här receptorn verkar som en retentionsmolekyl som håller CD4+CD25+ T-regulatoriska celler i inflammatoriska områden vilket gör den till en lämplig markör för aktiverade T-regulatoriska populationer vilket tills nu inte har funnits [18]. Det är fortfarande inte känt

om dendritiska CD20+ B-celler och CD11c+ DC-liknande celler förekommer i mRAS. Betydelsen av CD103 och dess ligand E-cadherin tycks öka när det gäller immunförsvaret och målet blir därför i den här sista delen att studera förekomsten och fördelningen av dessa typer av DC vid mRAS.

#### RELEVANS FÖR FRAMTIDEN

Orala lesioner som involverar ulcererande sår leder till en märkbart sänkt livskvalitet för patienten och belastar familjer och sjukvården världen över. Detsamma gäller födoämnesallergier som är en ökande välfärdsproblematik. Syftet med studien är att mer djupgående förstå mekanismerna bakom tillstånden och hitta deras gemensamma nämnare som troligtvis involverar en födoämnesöverkänslighet. Det här kan leda till att hitta adekvata behandlingsstrategier som inte enbart syftar till smärtlindring. Tillämpbara diagnostiska test och nya behandlingsalternativ krävs för att hjälpa framtida generationer och ge vägledning till andra relaterade sjukdomstillstånd.

»... **diagnostiska test och nya behandlingsalternativ krävs för att hjälpa framtida generationer ...**«

#### REFERENSER

- Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Apr;33(3):221-34.
- Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 May; 57(5):504-7.
- Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med.* 1991 Nov;20(10): 473-5.
- Gonul M, Gul U, Cakmak SK, Kilic A. The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur J Dermatol.* 2007 Jan-Feb; 17(1):97-8.
- Patton LL, McKaig RG, Eron JJ Jr, Lawrence HP, Strauss RP. Oral hairy leukoplakia and oral candidiasis as predictors of HIV viral load. *AIDS.* 1999 Oct 22;13(15): 2174-6.
- Vujevich J, Zirwas M. Treatment of severe, recalcitrant, major aphthous stomatitis with adalimumab. *Cutis.* 2005 Aug;76(2):129-32.
- Jontell M, Mattsson U, Torgersson O. MedView: an instrument for clinical research and education in oral medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Jan;99(1):55-63.
- Henckaerts L, Vermeire S. NOD2/CARD15 disease associations other than Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Feb; 13(2):235-41.
- Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003 Feb;134(2): 200-7.
- Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, Kur B, Tarkowski M, Kurnatowska A, et al. Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2008 Sep;37(8): 454-61.
- Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity.* 2006 Jun;24(6):677-88.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006 May 11; 441(7090):235-8.
- Patel P, Barone F, Nunes C, Boursier L, Odell E, Escudier M, et al. Subepithelial dendritic B cells in orofacial granulomatosis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Jun;16(6): 1051-60.
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006 Dec 1;314(5804):1461-3.
- Jenkinson SE, Whawell SA, Swales BM, Corps EM, Kilshaw PJ, Farthing PM. The alphaE(CD103)beta7 integrin interacts with oral and skin keratinocytes in an E-cadherin-independent manner\*. *Immunology.* 2010 Sep 28.
- Walton LJ, Thornhill MH, Macey MG, Farthing PM. Cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA) and alpha E beta 7 integrins are expressed by mononuclear cells in skin and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1997 Oct;26(9):402-7.
- del Rio ML, Bernhardt G, Rodriguez-Barbosa JJ, Forster R. Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells. *Immunol Rev.* 2010 Mar;234(1):268-81.
- Allakhverdi Z, Fitzpatrick D, Boisvert A, Baba N, Bouguermouh S, Sarfati M, et al. Expression of CD103 identifies human regulatory T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Dec;118(6):1342-9.