

Sjögrens syndrom

Et prosjekt i forskerlinjen i odontologi

 TAMANDEEP K. BHARAJ, UNIVERSITETET I BERGEN

Forskarlinjeprosjektet mitt handlar om immuncellegrupper og signalvegar i primær Sjögrens syndrom (pSS), og er utført ved Laboratorium for oral patologi ved Haukeland Universitetssjukehus og Broegelmanns Forskingslaboratorium, med professor Kathrine Skarstein som hovudrettleiar og professor Silke Appel som medrettleiar. pSS er ein kronisk inflammatorisk bindevevssjukdom kor fysiologisk sekresjon frå eksokrine kjertlar i kroppen blir svekka, mellom anna spytt- og tårekjertlane. Symptoma består av munntørreleik, karies og orale soppinfeksjonar som skuldast dysbiotiske endringar i det mikrobielle miljøet i munnhola. Hos enkelte pasientar kan sjukdomen avansere til ein lymfekreft, til dømes Non-Hodgkins B-celle lymfom kor betente og opphovna spyttkjertlar kan vere tidlege signal.

Det er naudsynt å skilje mellom pasientar med diagnosen pSS og andre pasientar som lid av tørreleik i munnen og auga. For å stille ein sikker diagnose blir det teke ein vevsprøve eller biopsi med fire til seks små spyttkjertlar. Desse kjertlane blir fikserte, støypte i parafin, snitta og farga for å undersøkje vevet i mikroskop. Her kan ein ofte sjå tett pakka samlingar av mononukleære inflammasjonsceller. Når ei samling består av minimum 50 slike celler innanfor elles normalt spyttkjertelvev, blir ho kalla eit fokalt infiltrat, og ein «positiv» biopsi vil ha ein score frå 1-12 som svarer til talet på fokale infiltrat innanfor eit 4 mm² område. Med andre ord kan den såkalla fokus scoren til ein pSS pasient vere mellom 1 og 12. Om eit fokalt infiltrat får utvikle seg slik at immuncelle- ne organiserer seg, oppstår ein morfologisk struktur som

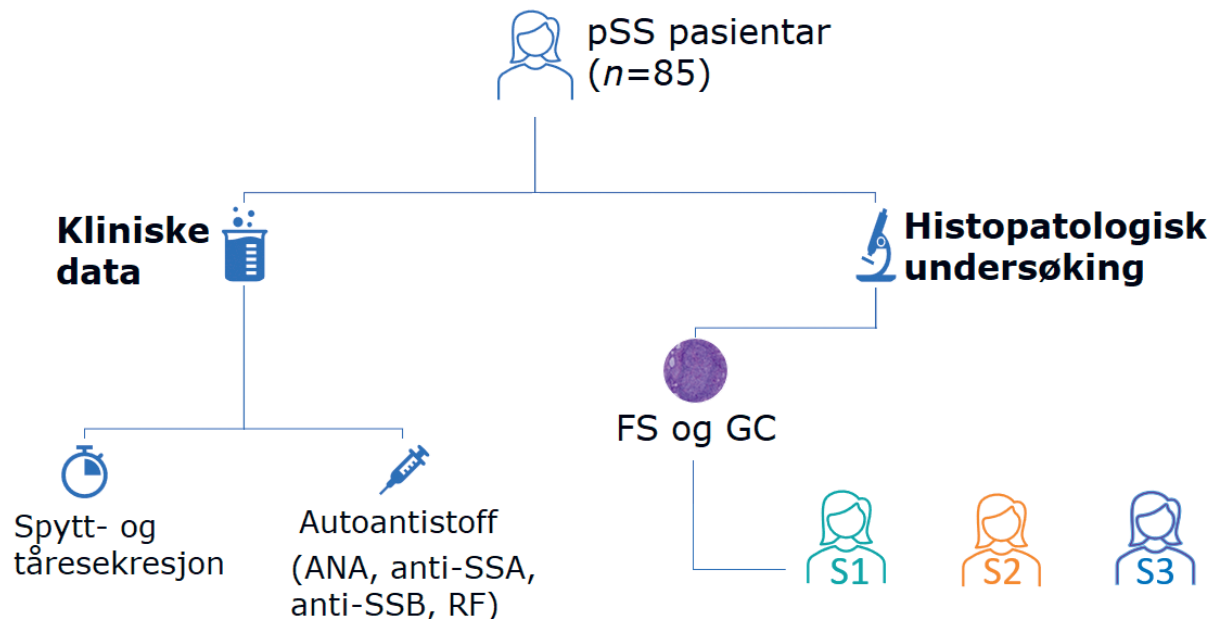
minner mykje om eit germinalsenter slik ein ser i lymfoide organ. Desse germinal senter-liknande strukturane (GC) er ektopiske i spyttkjertlane, og blir i gjennomsnitt rapporterte hos kvar fjerde pSS pasient (3).

Sommaren 2020 starta eg å samle inn data frå 85 pasientar som oppfylte kriteria for pSS, og som hadde fått utførte spyttkjertelbiopsiar. Relevante kliniske opplysingar om spyttsekresjon, tåresekresjon og autoantistoff i blodet til pasientane blei innhenta og systematisert. Biopsiane blei teke i perioden 1989-2009 hos Øyre-nase-hals avdelinga ved Haukeland universitetssjukehus, og granska på ny ved Laboratorium for oral patologi. Pasientane blei delt i tre grupper ut frå inflammasjonsgraden til spyttkjertelbiopsiane, kor ein fokus score på maks

FAKTABOKS

Om forskerlinjen i odontologi

Forskarlinja er eit tilbod for medisins- og odontologistudentar som er interesserte i å forske parallelt med studiane. Halvveges inn i andre studieår tek ein som forskarlinjestudent eit år fri frå studiet for å forske og ta forskarkurs. Dei resterande 2,5 studieåra jobbar ein deltid som forskar, parallelt med odontologistudiet (1). Studietida blir eitt år lenger, men på den andre sida er ein godt i gang med forskarutdanning; alle obligatoriske kurs fullførte og eit manuskript som kanskje alt er publisert! For tannlegestudentar er forskarlinja ein unik inngangsport til å utvikle breidde- og nisjekunnskap, ein arena for å utfordre etablerte sanningar og eit springbrett til ein framtidig PhD-grad (2).



Tamandeep K. Bharaj 2022

Figuren viser ei oversikt over pasientgruppene i studien frå stadium 1-3 (S1-S3). FS= fokus score, GC= germinal senter-liknande struktur. Pasientane blei testa for følgjande antistoff: ANA (antinuclear antibodies), anti-SSA (anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibodies), anti-SSB (anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B autoantibodies) og RF (rheumatoid factor).

1 blei definert som stadium 1 (S1), fokus score som svarte til 2 eller høgare inngjekk i stadium 2 (S2), medan stadium 3 (S3) inkluderte ein fokus score på 2 eller meir saman med påviste GC.

Spyttkjertelbiopsiar blei skanna og overførte til digitale bilete slik at dei kunne opnast i ei dataprogramvare. Biopsiane blei deretter undersøkte for atrofisk vev og feittvev som begge er hyppig observerte hos pSS pasientane, sjølv om årsaksfaktorane i litteraturen har vore prega av motstridande funn. I denne studien blei områda med atrofisk vev og feittvev målt morfologisk med digitale verktøy, og prosentdelen for pasientane blei vurderte opp mot kliniske data.

Vidare blei spyttkjertelbiopsiane til eit vilkårleg utval av pasientar som oppfylte dei siste diagnosekriteria (4) farga immunhistokjemisk for å nærare granske sju ulike immuncellepopulasjonar i dei fokale infiltrata og GC. Vi ynska med dette å finne ut om det var ei særskild cellesamansetning for kvar pasientgruppe, og om ein kunne trekkje parallellar mellom bestemte celletypar og GC i S3 gruppa.

I samarbeid med vår forskargruppe enda resultatane i ein vitenskapelig publikasjon, og dei noverande resultatane skal byggje vidare på det neste prosjektet som tek sikte på å analysere intercellulære mekanismar bak fleire immuncellepopulasjonar i dei tre pasientgruppene (5). Målet er å betre forstå heterogeniteten mellom pSS pasientar og utvikle prognostiske markørar for meir pasientspesifikk behandling.

REFERANSAR

1. Forskerlinjen ved Det medisinske fakultet [Internett]. Bergen: Universitetet i Bergen; 2021 Jul 28. Tilgjengelig fra: <https://www.uib.no/med/65047/forskerlinjen-ved-det-medisinske-fakultet>
2. Fullført forskerlinjen - hva gjør jeg nå? [Internett]. Bergen: Universitetet i Bergen; 2021 Mar 17. Tilgjengelig fra: <https://www.uib.no/med/143579/full%C3%B8rt-forskerlinjen-hva-gj%C3%B8r-jeg-n%C3%A5>
3. Jonsson MV, Skarstein K, Jonsson R, Brun JG. Serological implications of germinal center-like structures in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2044-9.
4. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2017;69(1):35-45.
5. Bharaj TK, Aqrabi LA, Fromreide S, Jonsson R, Brun JG, Appel S, et al. Inflammatory Stratification in Primary Sjogren's Syndrome Reveals Novel Immune Cell Alterations in Patients' Minor Salivary Glands. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.