



Maren Bråthen Solhaug sier det er slående hvor lite vi vet om immunforsvaret i munnhulen sammenlignet med resten av kroppen.

Nye immunceller oppdaget i den orale slimhinnen

Å forstå immunforsvaret vårt bedre har avgjørende betydning for å forstå og kunne behandle all form for sykdom. Noen områder av immunforsvaret vet vi mye om, mens andre deler er nesten uoppgaget. Et område hvor det er store kunnskapshull, er immunforsvaret i den orale slimhinnen, men en doktorgrad fra Institutt for oral biologi ved Universitetet i Oslo er i ferd med å tegne opp et nytt kart.

 **ASTRID SKIFTESVIK BJØRKENG, OD/UIO**
 **FREDRIK PEDERSEN, OD/UIO**

– Jeg er tannlege under videreutdanning i oral patologi, sier Maren B. Solhaug. Det vil si at munnslimhinnen er mitt spesialfelt. Jeg har lenge vært interessert i immunforsvaret. Det er slående hvor lite vi vet om immunforsvaret i munnhulen i forhold til resten av kroppen. Og når vi vet at immunforsvaret er involvert i en stor del av sykdommene som kan ramme munnslimhinnen ønsker jeg å bidra til mer kunnskap om dette. Solhaug har nylig tatt en doktorgrad hvor hun har sett på kreft og immunitet i den orale slimhinnen.

Venn eller fiende?

Det er noen celler, som kalles antigenpresenterende celler (APC'er) som Maren Solhaug har vært spesielt interessert i.

Disse cellene spiller en nøkkelrolle i immunforsvarets evne til å skille mellom hva kroppen skal oppfatte som fiende eller venn. Er det en fiende må forsvarssystemet aktiveres. Dersom funksjonen til APC'er feilreguleres, kan dette dermed føre til kroniske betennelsesykdommer. Det finnes flere forskjellige typer APC'er i munnhulen,

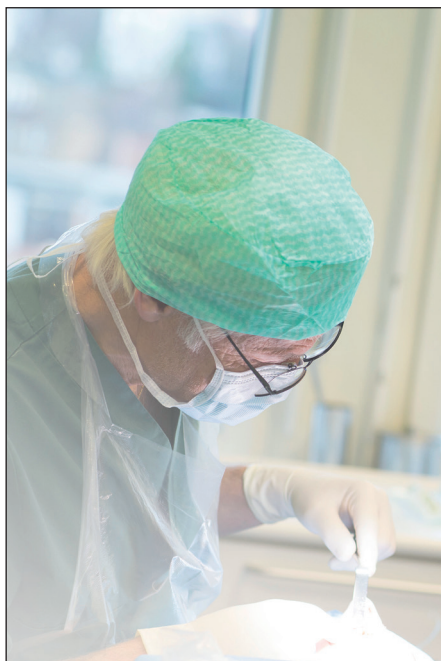
som makrofager, dendritiske celler og såkalte Langerhanske celler.

– I andre organer, blant annet i tarm og hud, er det nylig funnet mange undergrupper av disse cellene, men frem til nå vet man lite om disse i munnslimhinnen. Hvilke typer APC'er finnes i munnslimhinnen? For å forstå hvordan APC'er er involvert i sykdomsprosesser, som kreft og autoimmune sykdommer, er det fundamentalt å forstå hvilke celler som er til stede under friske forhold. Dette ville vi prøve å finne ut, sier Solhaug.

Mange undergrupper

Vevsprøver fra munnhulen er nødvendigvis små, og dette har gjort det vanskelig å studere små cellegrupper i detalj tidligere. I jakten på nye undergrupper av immunceller, brukte forskerne data fra enkeltcellesekvensering.

– Det betyr at man sekvenserer transkriptomet, altså genuttrykket til hver eneste celle i en vevsprøve, forklarer Solhaug. Enkeltcellesekvensering genererer enorme mengder data og var tidligere svært kostbart å analysere,



Vårt mål er premium behandling, og godt samarbeid med henvisere

Vi er en spesialistklinik som tilbyr:

- Oralkirurgi og oral medisin
- Implantatkirurgi
- Implantatprotetikk
- CT og CBCT
- Intravenøs sedasjon

Vi har nå økt kapasitet, og kan tilby kort ventetid. Våre spesialister tar imot henvisninger for behandling eller vurdering og utredning, og diskuterer gjerne kasus med deg som henviser.

Du finner oss sentralt på Majorstuen. Velkommen!

Spesialister oral kirurgi og oral medisin

Dagfinn Nilsen
Johanna Berstad
Erik Bie
Hauk Øyri

Spesialist i oral protetikk

Dr. odont Jørn Aas

Anestesilege

Dr. Odd Wathne



Her finner du oss:

Sørkedalsveien 10 A, 0369 Oslo
post@oralkirurgisk.no
23 19 61 90

ORALKIRURGISK KLINIKK

En del av  ORIS DENTAL

men nylig har en gruppe forskere publisert sine data i «The Human cell Atlas», en database som er åpent tilgjengelig, og her finner vi alle transkriptomene for munnslimhinnen. Disse kan analyseres dersom man har en god bioinformatiker på laget, hvilket vi var så heldige å ha, sier Solhaug.

Ved bruk av bioinformatikk kunne forskergruppen til Solhaug undersøke de åpent tilgjengelige dataene for å se om de kunne finne undergrupper av APCer. Undergrupper som er funnet i andre barrierevev i kroppen, som i hud og tarm, men som ennå ikke var identifisert i den orale slimhinnen.

Forskerne ble overrasket over hvor mange ulike APCer som finnes i frisk munnslimhinne. De fant flere typer både av makrofager, dendrittiske og Langerhanske-celler.

Snakker sammen

– Vi var også interessert i å finne ut hvordan epitelcellene kommuniserte med de nye APCene vi fant, sier Solhaug.

Huden og slimhinnene er kledd av epitelceller. Epitelcellene utsondrer en del faktorer som kan styre APCene og det kan også skje en vekselvirkning mellom epitelcellene og APCene.

– I munnhulen vet vi vi nesten ingenting om hvordan epitelet «snakker» med APCer, altså «instruerer» APCer i hvilken retning de skal bevege seg, hvor de skal slå seg ned, og hvilken funksjon de skal ha i vevet. Ved hjelp av bioinformatiske analyser fant vi at epitelcellene i munnslimhinnen produserer mange faktorer som gjør dem i stand til å instruere antigenpresenterende celler på ulike måter, forklarer Solhaug.

Dette er det viktig å vite noe om. Dersom man i fremtiden finner at en bestemt type APC spiller en nøkkelrolle i en spesifikk sykdom, kan man for eksempel hindre denne APC-typen fra å ankomme vevet ved å hemme denne «samtalet».

Oral Lichen planus

Kunnskapen om APCene ble brukt videre i en studie av Oral lichen planus. Oral lichen planus (OLP) er en sykdom i munnslimhinnen som rammer rundt én prosent av befolkningen.

– Vi vet ennå ikke om det er en autoimmun sykdom, eller om sykdommen skyldes en hypersensitivitetsreaksjon, sier Solhaug.

Ved OLP får man hvite striper og ofte også smertefulle sår i munnslimhinnene. Sykdommen kommer og går i bølger hvor forandringene forsvinner en stund for så å komme tilbake på samme sted. OLP behandles i dag oftest med kortikosteroider, som kan holde sykdommen i sjakk, men som ikke er noen kur som kan helbrede sykdommen. For å finne en kur må man vite årsaken til sykdommen, sier Solhaug. Og årsaken til OLP er ukjent.

Opprinnelse

Det at OLP kommer tilbake samme sted, kan tyde på at det ligger noen hukommelsesceller fra immunsystemet (T-celler) i slimhinnen i det området hvor sykdommen opptrer. Noen av disse T-cellene har potensial til å skade kroppens celler lokalt i vevet.

– Og hvilke celler er nødvendige for å aktivere T-celler? Jo, det er APCene, forklarer Solhaug.

Tidligere studier har vist at det er et økt antall av en bestemt type APCer i OLP sammenlignet med en frisk munnslimhinne. Dette er de Langerhanske cellene. Vi vet i dag påfallende lite om Langerhanske celler i munnhulen.

– Vi vet for eksempel ikke hvor de kommer fra. Ligger de der fra fosterlivet, eller kommer det noen andre celler inn med blodbanen og «blir til» Langerhanske-celler etter instruksjon fra epitelet? Og i så fall, hvilke «forløperceller» kommer de fra?

For å undersøke dette brukte forskerne vevsbiter fra munnslimhinnen til OLP-pasienter. Vev fra munnslimhinnen hos friske pasienter ble brukt som kontrollgruppe.

Gjennom histologiske analyser hvor cellene ble farget med en markør som heter langerin kombinert med flere andre cellemarkører, kunne forskerne konkludere med at de Langerhanske-cellene i den orale munnslimhinnen kommer fra en immuncelle som heter Dendrittisk celle type 2.

– Det å oppdage hvor celler kommer fra, er viktig for grunnforskningen, men det er også viktig for å forstå sykdomsutviklingen til OLP. Når man vet dette, vil det også være mulig å tenke hvordan man kan stanse eller bremse OLP, forklarer Solhaug.

Tungekreft

I det videre doktorgradsarbeidet til Solhaug, så hun og kollegene nærmere på tungekraft. Tungen er nemlig det stedet hvor det hyppigst oppstår kreft i munnhulen.

Tungekreft er ikke en vanlig sykdom, men den er veldig alvorlig, og har relativt dårlig prognose, sier Solhaug.

Omtrent 64 prosent av pasientene er i live fem år etter at diagnosen er stilt. De fleste pasientene får den samme behandlingen, kirurgi og stråling.

– En utfordring med tungekraft er at det per i dag ikke finnes noen tilfredsstillende måter å forutsi prognoser, altså forutsi hvilke pasienter det går bra eller dårlig med. Et mål er derfor å finne gode prognostiske markører, forklarer Solhaug. Ved å kunne identifisere pasienter med god prognose kan disse slippe unødvendig behandling.

TNM-systemet, som brukes til å måle utbredelsen av tumor ved hjelp av størrelse (T), og spredning til henholdsvis lymfeknuter (N) og andre organer (M) er ikke optimal som prognostisk markør.

– En liten tumor uten spredning anses å ha god prognose med TNM-systemet, men noen ganger stemmer ikke det. Selv små svulster kan ha dårlig prognose, sier Solhaug.

Mulige prognostiske markører

Forskerne ville derfor prøve å identifisere mulige prognostiske markører, og et protein, som heter KLF4 var et spor de

valgte å forfølge. Grunnen til at de valgte akkurat KLF4, er at det er et protein som er involvert i mange vanlige cellefunksjoner. I kreft har man sett økt KLF4-uttrykk i forbindelse med tumorprogresjon, mens andre ganger har KLF4 blitt observert i forbindelse med tumorsuppresjon, altså at den hemmer kreft.

Grunnen til at de valgte akkurat KLF4, er at det er et protein som er involvert i mange vanlige cellefunksjoner. I kreft har man sett økt KLF4-uttrykk i forbindelse med tumorprogresjon, mens andre ganger har KLF4 blitt observert i forbindelse med tumorsuppresjon, altså at den hemmer kreft.

– Vi tenkte derfor at det er en mulighet for at KLF4 er kontekstavhengig. Det vil si at KLF4 kunne tenkes å hemme eller fremme kreftutviklingen avhengig av hvilke celler proteinet «samarbeider» med, sier Solhaug.

Det er tidligere vist at tungetumorer med mange immunceller i sitt nærmiljø har noe bedre prognose enn svulster med få immunceller. Siden KLF4 også er involvert i inflammasjon ønsket vi å se nærmere på om immunceller kunne være en «samarbeidspartner» med KLF4.

Smarte verktøy for tannklinikken



Bemanning

Arbeidstid, egenmelding og sykmelding, ferie og avspasering



Utstysregister

Dekker alle lovkrav og sikrer deg ved eltilsyn



Stoffkartotek

Alle sikkerhetsdatablader oversiktlig organisert og tilgjengelige for alle

 **TrinnVis**

Drift, HMS og kvalitet

Et unikt datamateriale

Forskerne brukte et solid materiale som besto av vevsprøver fra alle plateepitelkarsinomer i tungen som ble diagnostisert i Norge mellom 2005 og 2009, og fulgt opp over en femårsperiode.

Dette er også et viktig poeng, sier Solhaug, at resultater fra studier i andre deler av verden ikke automatisk kan brukes til å trekke konklusjoner i Norges befolkning. Blant annet fordi årsaksfaktorene kan være ulike, og tumorene dermed være ulike på molekylært nivå. Derfor ønsket vi å studere et materiale bestående kun av tumorer diagnostisert i Norge.

– Det vi fant var veldig interessant, sier Solhaug. I første omgang bekreftet vi det tidligere studier har vist, nemlig at pasienter som hadde kreftsvulster med mange betennelsesceller hadde noe bedre overlevelse enn de med lite betennelse. Vi fant også at de svulstene som hadde høyt uttrykk av KLF4 hadde marginalt bedre overlevelse. Men, da vi kombinerte de to faktorene (betennelse og uttrykk av KLF4 i svulstvevet) fant vi at pasientene med kreftsvulster som hadde et høyt nivå av KLF4, samtidig som de hadde mye inflammasjon i svulsten, hadde en mye bedre prognose enn de resterende pasientene. I førstnevnte

gruppe var det nesten 90 prosent som overlevde 5 år, mot 50% for de resterende pasientene.

Essensielt med grunnforskning

– Det vil si, at høy inflammasjon kombinert med KLF4 er en lovende prognostisk markør, forklarer Solhaug, men presiserer at alle slike studier må verifiseres i flere og større studier før disse markørene eventuelt kan tas i bruk for prognostisk vurdering av pasienter med tungekraft.

Selv om det fremdeles er en vei å gå før det finnes gode prognostiske markører for tungekraft og en kur for OLP, demonstrerer studiene til Solhaug og hennes kollegaer hvor viktig og essensielt grunnforskning er når nye behandlingsstrategier skal utvikles.

REFERANSER

1. Søland, Tine Merete; Solhaug, Maren Bråten; Bjerkli, Inger-Heidi; Schreurs, Olaf Joseph Franciscus & Sapkota, Dipak (2022). The prognostic role of combining Krüppel-like factor 4 score and grade of inflammation in a Norwegian cohort of oral tongue squamous cell carcinomas. *European Journal of Oral Sciences*. ISSN 0909-8836. s. 1–11. doi: 10.1111/eos.12866. Fulltekst i vitenarkiv
2. Solhaug, Maren Bråten; Schreurs, Olaf Joseph Franciscus; Schenck, Karl; Blix, Inger Johanne Schytte & Bækkevold, Espen Sønderaal (2021). Origin of langerin (CD207)-expressing antigen presenting cells in the normal oral mucosa and in oral lichen planus lesions. *European Journal of Oral Sciences*. ISSN 0909-8836. 130:e12835(1), s. 1–12. doi: 10.1111/eos.12835. Fulltekst i vitenarkiv

Tidendes pris for beste oversiktsartikkel

Tidende ønsker å oppmuntre til gode oversiktsartikler i tidsskriftet. Prisen på 40 000 kroner tildeles forfatteren(e) av den artikkelen som vurderes som den beste publiserte oversiktsartikkelen i løpet av to årganger av Tidende.

Tidende ønsker å oppmuntre til en type fagskriving som er etterspurt blant leserne og som bidrar til

å opprettholde norsk fagspråk. Tidendes pris for beste oversiktsartikkel deles ut hvert annet år og neste gang i forbindelse med NTFs landsmøte i 2025.

Ved bedømmelse blir det lagt særlig vekt på:
– artikkelens systematikk og kilde-
håndtering

– innholdets relevans for Tidendes lesere
– disposisjon, fremstillingsform og lesbarhet
– illustrasjoner

Nærmere opplysninger fås ved henvendelse til redaktøren.