

Antiinflammatorisk behandling av parodontit

Fettsyran prostaglandin E2 [PGE2] har en viktig roll i utvecklingen av parodontit (tandlossning). ST-tandläkare Anna Kats har undersökt om nya antiinflammatoriska substanser kan hämma PGE2-bildningen och ge en effektivare behandling och säkrare läkningsprocess.

Parodontit är en kronisk inflammationssjukdom som kan förstöra både tandköttsvävnad och käkben. Många patienter med svår parodontit remitteras till specialisttandvården i Uppsala där Anna Kats arbetar. Hon berättar att alla patienter får en snarlik behandling som främst går ut på att eliminera bakterier från tandköttsfickorna och lära patienterna hur de får en optimal munhygien.

– För många fungerar behandlingen bra, men för patienter som är mycket känsliga för parodontit räcker den inte. Trots god plackkontroll och en effektiv behandling kan sjukdomen vara progressiv.

Tidigare var behandlingen främst inriktad på att eliminera bakterier, men idag vet man att det inte bara är bakterierna som är betydelsefulla. Det handlar också om hur kroppens immunförsvar hanterar infektionen. Alla människor har bakterier i munnen, men alla får inte parodontit. Och vissa är känsligare än andra, berättar Anna som började studera prostaglandin E2:s betydelse för parodontit lite av en slump.

– Jag hade läst bioteknologi innan jag utbildade mig till tandläkare och tack vare det slapp

”

Syftet var att studera om mPGES-1 kan vara ett nytt terapeutiskt målenzym för att hämma PGE2-syntesen och om det i så fall kan användas vid behandling av kronisk inflammation som parodontit.

jag vissa grundkurser under termin 1. Istället deltog jag i ett forskningsprojekt som leddes av docent Tülay Yucel-Lindberg, molekylärbiolog med inflammationsforskning som huvudområde, på institutionen för odontologi, Karolinska Institutet.

Med tiden blev det både sommarjobb, sommarforskar skola, ett examensarbete och forskarstudier med docent Tülay som handledare. Anna Kats menar att det är viktigt att det



Anna Kats

fungerar bra med handledaren eftersom det är så krävande att doktorera.

– På sätt och vis kan man kanske säga att jag valde handledare istället för ett specifikt projekt.

Jakten på ett nytt terapeutiskt målenzym

Efter att ha varvat forskning med barnledighet och kliniskt arbete doktorerade Anna Kats 2014 på en avhandling om enzymet prostaglandin E-syntas (mPGES-1) som reglerar det sista steget i bildningen av fettsyran prostaglandin E2 (PGE2). Hos patienter med parodontit är nivåerna av PGE2 ofta förhöjda och studier har visat att enzymet mPGES-1 har en central roll i PGE2-produktionen.

– Syftet var att studera om mPGES-1 kan vara ett nytt terapeutiskt målenzym för att hämma PGE2-syntesen och om det i så fall kan användas vid behandling av kronisk inflammation som parodontit, berättar Anna.

Frågan var om det går att påverka PGE2-produktionen genom att hämma mPGES-1, utan att de andra stegen i PGE2-processen påverkas? Om det fungerar skulle det teoretiskt sett kunna ge en säkrare behandling av inflammation med färre biverkningar, jämfört med traditionella läkemedel som NSAID.

Både NSAID och kortison påverkar kroppens prostaglandinsystem som är inblandat i utvecklingen av kronisk inflammation, exempelvis parodontit. Eftersom den typen av mediciner påverkar andra prostaglandiner kan de ge biverkningar och det är därför inte motiverat att använda dem vid långtidsbehandling. Tidigare gavs även så kallade selektiva cox-hämmare som också påverkar prostaglandinsystemet, men de visade sig öka risken för allvarliga biverkningar som blodproppar och stroke och drogs in från den kliniska marknaden 2004.

PGE2-processen

Anna Kats inledde studierna med att undersöka förekomsten av PGES-zymer i tandköttsvävnad från patienter med parodontit och identifiera vilka celler som bidrog till de förhöjda nivåerna av PGE2.

– I de funktionella studierna såg vi att fibroblaster och glatta muskelceller var de celltyper som producerade mest PGE2.

Nästa steg var att undersöka om det går att påverka PGE2-syntesen genom att hämma mPGES-1-enzymet som är centralt i processen.

– Vi identifierade ett antal substanser som hämmade mPGES-1-enzymet genom en ”virtuell dockning” mot enzymets proteinstruktur. Flera av dem hade gemensamma strukturella egenskaper och identifierades som aminothiazoler.

Två aminothiazoler som undersöktes närmare visade sig kunna hämma mPGES-1-enzymet, utan att påverka de andra enzymerna i PGE2-syntesen. När PGE2-produktionen minskade, hämmades även bildningen av osteoklastliknande celler som är centrala vid bennedbrytning.

Resultaten indikerar att aminothiazoler kanske kan användas vid framtida behandlingar av inflammatorisk benförlust, för att minska inflammation och främja hälsan hos de parodontala vävnaderna som tandkött, ligament och ben. Experimentella studier visade också att aminothiazolerna hämmade utvecklingen av parodontit hos råttor.

En slutsats från studierna är att enzymet mPGES-1 är viktigt i produktionen av PGE2 i tandköttsvävnad hos patienter med parodontit. En annan slutsats är att nya så kallade mPGES-1-hämmare kan minska PGE2-produktion och benresorption, i alla fall i experimentella studier med celler och råttor.

Text: Åsa Eckerrot
Foto: Staffan Claesson

Kort om forskaren

Namn: Anna Kats

Profession: ST-tandläkare i parodontologi

Titel och placering: Leg. tandläkare och med. dr, Specialisttandvården Kaniken

Drivkraft och motivation: Nyfikenhet och det interdisciplinära utbytet av kunskap och erfarenheter.