

Bakteriel nedbrydning af immunglobulin A1 (IgA1) som en mulig virulensfaktor ved parodontale sygdomme

Afhandlingen gennemgår de observerede typer af IgA-nedbrydning forårsaget af bakterier isoleret fra dybe tandkødsloomer og disses mulige betydning for parodontitispatogenesen i lyset af IgA's vigtige rolle i opretholdelsen af slimhindernes integritet

Ellen V. Grønbæk Frandsen

De parodontale sygdommes patogenese er kompleks og resultatet af den kumulerede effekt af mange forskellige virulensfaktorer hos de koloniserende mikroorganismer. Det er velkendt at parodontitis kan forløbe både hurtigt og langsomt, og at mange sites ikke progredierer i lange perioder. På trods af tilstedeværelse af plak med potentielle parodontitisbakterier er værtsforsvaret åbenbart i sådanne sites i stand til at opretholde en balance med de koloniserende bakterier. Formentlig er den inflammatoriske immunreaktion den vigtigste årsag til parodontal nedbrydning, men pga. velfungerende reguleringsmekanismer kan den holdes i skak, og kun i de sites hvor mikrofloraen pga. en særlig patogen sammensætning har overskredet grænsen for et balanceret forhold til værtsforsvaret, vil der komme destruktion.

Bakteriel nedbrydning af IgA er et eksempel på en gruppe af virulensfaktorer der forstyrrer balancen mellem vært og mikroorganismer. IgA er det dominerende antistof på slimhindeoverfladerne, hvor dets virkning samlende kan betegnes ved »immun eksklusion«, idet IgA hæmmer mikrobiel adhærence og hæmmer antigen penetration ved at fange antigener i sekretlaget. I gingivalvæsken og serum er IgG det hyppigst forekommende antistof efterfulgt af IgA. IgA anses her for at spille en vigtig rolle i reguleringen af de immunologiske reaktioner. Det aktiverer kun dårligt komplement, det hæmmer IgG- og IgM-medieret komplementaktivering, og det blokerer IgG-, IgM- og IgE-medierede reaktioner såsom kemotaksi, fagocytose, immunlyse etc. Derfor anses IgA også for at nedregulere inflammationsreaktionen ved en »fredelig« fjernelse af antigener.

Bakteriel nedbrydning af IgA kan derfor have en direkte beskyttende virkning for bakterien, men kan samtidig tænkes

at inducere en relativt forøget aktivitet i den inflammationsstimulerende del af immunsystemet. Dette kan lede til forøget destruktion af parodontiet.

Af den subgingivale flora hos patienter med juvenil parodontitis og recurrens af parodontitis nedbryder 28% IgA på tre forskellige måder:

1. Fraspaltning af kulhydratsidekæder på IgA-molekylet, hvilket for bakterierne kan tjene det dobbelte formål af ernæring og unddragelse af immunforsvaret, idet IgA uden kulhydratsidekæder hæmmes i udøvelsen af sine funktioner og bliver mere følsom for nedbrydning med proteolytiske enzymer. Denne egenskab er især observeret hos grampositive stave, streptokokker og *Veillonella*-arter hos den subgingivale flora. Formentlig kan de involverede bakterielle enzymer også fraspalte kulhydratsidekæder på andre proteiner, hvorfor store dele af immunforsvaret kan påvirkes.
2. Totalnedbrydning af IgA med bredspektrede proteolytiske enzymer hvilket har et oplagt dobbeltformål, idet det forsyner bakterierne med peptider og aminosyrer for vækst og ødelægger antistoffunktionen og derfor kan tjene til omgåelse af immunforsvaret. Totalnedbrydning af IgA forårsages af en gruppe bakterier der ofte er fremhævet som associerede med parodontitis, bl.a. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* og *Prevotella nigrescens*, som også kan nedbryde andre immunglobuliner, komplementfaktorer, jernholdige plasmaproteiner o.l. Man taler derfor om at disse bakterier kan inducere en lokal immunparalyse.
3. Spaltning af den dominerende IgA1-subklasse af IgA i hængselregionen vha. specifikke IgA1-proteaser. Spaltningen

efterlader intakte Fab- og Fc-fragmenter, hvorfor en direkte ernæringsmæssig funktion af IgA1-proteaserne kan udelukkes. Blandt mundhulebakterier produceres IgA1-proteaserne af de streptokokarter som er de mest fremtrædende i tidlig plak på tænderne samt på den bukkale og faryngeale mucosa. I alle tre tilfælde er floraen sparsom med nær kontakt til salivas indhold af IgA1. Desuden er IgA1-proteaser fundet hos en række *Prevotella* og *Capnocytophaga* arter, der tilhører gruppen af gramnegative stave, hvis andel af floraen er væsentligt forøget i subgingival plak. Bakterierne formodes at profitere af enzymaktiviteten ved gennem fraspaltningen af Fc-delen at eliminere de Fc-medierede effektorfunktioner. Desuden kan Fab-fragmenterne, som bibeholder deres antigenbindende evne, tænkes at maskere celleoverfladeantigener og således forhindre binding af intakte antistoffer.

Prevotella og *Capnocytophaga* IgA1-proteaserne er aktive in vivo. Imidlertid kan der kun måles lave titre af hæmmende antistoffer mod dem. Dette kan skyldes både en lav immunogenitet af enzymerne og et svagt immunrespons hos værten. Der er efterhånden adskillige fund der tyder på at immunsystemet reagerer svagt på den fastboende flora som det skal leve i balance med, og at høje titre af antistoffer primært ses i forbindelse med kolonisering med patogene arter. Dette bekræftes af de lave titre af hæmmende antistoffer mod orale bakteriers IgA1-proteaser i modsætning til de høje titre mod IgA1-proteaser fra patogene arter som *H. influenzae* og *S. pneumoniae*, både ved den asymptomatiske bærertilstand og efter infektion. Det lave niveau af hæmmende antistoffer mod og mangel på hæmning med fysiologiske proteasehæmmere af *Prevotella* og *Capnocytophaga* IgA1-proteaserne åbner mulighed for længerevarende aktivitet in vivo.

Opfattelsen af IgA som et antiinflammatorisk antistof der fjerner antigener uden at aktivere inflammationsreaktionen og som hæmmer IgG- og IgM-medierede aktiviteter, kan være af særlig betydning ved kroniske inflammatoriske sygdomme som de parodontale sygdomme, hvor inflammationsreaktionen i sig selv bidrager væsentligt til destruktioenen. Hvis den antiinflammatoriske del af immunforsvaret i form af IgA hæmmes, hvad enten dette sker gennem bakteriel fraspaltning af kulhydratsidekæder, proteolytiske enzymer med bred aktivitet eller specifikke IgA1-proteaser, kan det tænkes at forværre den parodontale destruktioen gennem en relativt øget IgG-medieret inflammationsreaktion.

Hvorvidt de IgA1-nedbrydende enzymer er afgørende virulensfaktorer i udviklingen af parodontitis, er lige så kompliceret at undersøge for disse som for enhver anden virulensfaktor. I lyset af vor nuværende viden om og opfattelse af de parodontale sygdommes patogenese er det ikke sandsynligt at man når til en snarlig afklaring af dette spørgsmål. De

IgA1-nedbrydende bakteriearter repræsenterer en af flere måder hvorpå bakterier i den subgingivale flora kan forstyrre de normale immunreaktioner og skabe ubalance mellem bakterier og vært.

Afhandlingen er udgået fra Afdeling for Oral Biologi, Tandlægeskolen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, og består af syv artikler og en oversigtsartikel »Bacterial degradation of immunoglobulin A1 in relation to periodontal diseases«. Sidstnævnte er udgivet som supplementum til APMS (no. 87, vol. 107, 1999) på Munksgaards Forlag og kan rekvireres hos forfatteren.

Bedømmelsesudvalget har bestået af lektor, dr. odont. *Flemming Isidor*, Afdeling for Protetik og Bidfunktionslære, Tandlægeskolen, Århus, professor *Gunnar Dahlén*, Afdeling for Oral Mikrobiologi, Göteborg Universitet, samt professor *Philip Marsh*, Centre for Applied Microbiology and Research, Salisbury, England. De to sidstnævnte fungerede som officielle opponenter ved det offentlige forsvar, der fandt sted den 26. marts 1999 på Aarhus Universitet.

Forfatter

Ellen V.G. Frandsen, lektor, dr. odont.

Afdeling for Oral Biologi, Bartholin Bygningen, Aarhus Universitet