

Bronkepitelet – mer än ett mekaniskt skydd

Bronkepitelcellens roll vid defekt läkning har uppmärksammats

Luftvägarna har till huvuduppgift att transportera syre till alveolerna där gasutbytet sker. Bronkerna täcks av ett epitel som således är direkt exponerat för omgivningen. Senare års forskning har visat att de celler som bygger upp detta epitel, vid sidan om att vara ett mekaniskt skydd, har mycket sofistikerade funktioner i regleringen av den inflammatoriska reaktionen.

Luftvägsepitelet bildar en kontinuerlig barriär som skyddar oss från omgivningen. Förutom rent mekaniska egenskaper och transportfunktioner deltar bronkepitelet på ett sofistikerat sätt i det inflammatoriska svaret. Således kan bronkepitelcellen ses som en mållcell för olika stimuli från andra inflammatoriska celler. Dessa stimuli kan leda till olika svar, exempelvis förändrad slemsekretion eller cilieaktivitet. Bronkepitelcellen har även funktionen av en effektorcell genom sin förmåga att generera mediatorer och på så sätt aktivt delta i det inflammatoriska svaret. Detta svar åtföljs av en reparationsprocess, vilken har till syfte att återställa vävnaden till ursprungligt utseende och funktion. I denna komplexa process deltar ett flertal celler, och i de allra flesta fall sker också en utläkning utan funktionsförlust. Dock är det inte ovanligt att defekter i denna process leder till rekrytering av mesenkymala celler och till en deposition av bindväv. Resultatet kan bli fibrosbildning och försämrad lungfunktion (Figur 1). Vid kroniska inflammatoriska tillstånd i luftvägarna, exem-

pelvis vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), ses således en subepitelial/peribronkiolär fibros [1, 2] som tecken på en patologisk läkning. Denna fibros kan leda till förträngning av luftvägarna och ge luftvägsobstruktion.

Under det senaste decenniet har bronkepitelcellens roll i denna patologiska läkning rönt ett allt större intresse. Mycket tyder på att den kan ha en central roll i regleringen av läkningsprocessen genom sin förmåga att interagera med mesenkymala celler, exempelvis fibroblaster. Denna översiktsartikel avser att belysa bronkepitelcellens roll i det inflammatoriska svaret och är fokuserad på dess roll i de reparativa processerna.

BRONKEPITELETS ARKITEKTUR

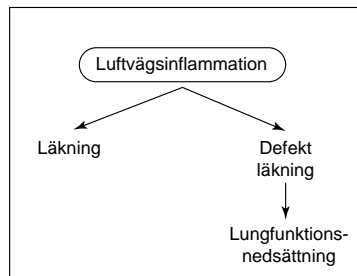
Luftvägarna bekläds av ett kontinuerligt lager av epitelceller. Fördelningen av bronkepitelets celler är dock inte likartad längs bronkernas olika nivåer. I luftvägarnas övre delar dominerar de cilierade cellerna som tillsammans med slemproducerande bägarceller och basalceller bildar ett flerradigt epitel. I de mest distala delarna av luftvägarna saknas cilieförsedda celler, och det finns en ökad andel claraceller. Längs bronkerna finns även submukösa körtlar som bidrar till slemproduktionen.

Celler i bronkernas olika nivåer

De *cilierade cellerna* har till huvuduppgift att genom sina cilier transportera bort ett slemlager där inandade partiklar fastnat. Varje cilierad cell har ca 200–250 cilier som i sin yttre ände når upp till detta mucuslager och under sina slag förflyttar det i proximal riktning.

Bägarceller är att betrakta som encelliga körtlar och innehåller ett stort antal granula och syntetiserar och avger olika former av mucus. I övre delarna av luftvägarna består bronkepitelet av upp till 15–25 procent bägarceller.

Basalceller vilar på basalmembranet och är lokaliserade under de cilierade cellerna/bägarcellerna, vilket ger epitelet ett flerradigt utseende. Man anser att basalcellen är förstadium till de mer dif-



Figur 1. Det inflammatoriska svaret läker i de flesta fall ut, men vid kronisk inflammation sker ofta en defekt läkning som i sin tur kan leda till förlust av lungfunktion.

ferentierade cellerna (cilierade celler/bägarceller) [3].

I de minsta bronkiolerna består luftvägsepitelet till stor del av claraceller. Det är en sekretorisk cell vars exakta funktion är okänd, men den tros ha en antiinflammatorisk funktion bl a genom sin sekretion av det claracellspecifika proteinet CC16 [4, 5].

Neuroendokrina celler utgör en mindre del och är lokaliserade till de distala delarna av luftvägsepitelet och förekommer mest frekvent i bronkioli [6]. Deras funktion är inte helt klarlagd, men kapaciteten att producera ett stort antal bioaktiva produkter som somatostatiner, serotonin och kalcitonin gör att de har föreslagits som en del i ett neuroendokrint system i lungan. Man bör också komma ihåg att bronkepitelet är innerverat, inte bara av parasympatiska (kolinergera) och sympatiska (adrenerga) nerver utan även av det så kallade icke-kolinergera-icke-adrenerga nervsystemet (NANC), som med sina C-fibrer kan secerera bl a substans P och andra neuropeptider, vilka kan förstärka det inflammatoriska svaret [7].

Kontakt mellan bronkepitel och mikrocirkulation/matrix

Bronkepitelcellerna vilar på en bindvävsmatrix som består av basalmembran och under detta lamina propria mucosae, lamina muscularis mucosae samt ett tela submucosa. Lamina propria innehåller ett nätverk av kapillärer, vilket innebär att det in vivo föreligger

Författare

MAGNUS SKÖLD

docent, biträdande överläkare, lungkliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm, vid artikelns tillkomst gästforskare, Pulmonary and Critical Care Medicine Section, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA.

intim kontakt mellan bronkepitel och mikrocirkulation. I den extracellulära matrix finns mesenkymala celler som fibroblaster, glatta muskelceller samt inflammatoriska celler (monocyter/makrofager, lymfocyter samt granulocyter). Det föreligger således en närhet mellan bronkepitelet å ena sidan och de mesenkymala och inflammatoriska cellerna å den andra, vilket ger förutsättningar för interaktioner framför allt vid reparationsprocesser.

BRONKEPITELETS FUNKTION

Bronkepitelet utgör en morfologisk och funktionell barriär gentemot omgivningen. Epitelcellerna förbinds med varandra genom så kallade tight junctions och bildar en ogenomtränglig kontinuerlig yta som leder till vissa funktionella konsekvenser. Barriärfunktionen kan illustreras med att den epiteliäla delen av ett konfluent, sammanhängande lager (monolayer) av epitelceller är resistent mot neutrofil elastas medan samma proteas orsakar att cellerna lossnar i ett icke-konfluent cellager [8]. Bronkepitelcellerna är polariserade i en apikal och en basal del, vilket möjliggör en riktad transport av joner och vatten, som har till uppgift att upprätthålla en adekvat vattenmängd i mucuslagret. Bronkepitelet har också receptorer (framför allt tillhörande integrinfamiljen) som möjliggör kontakt och adhesion med andra celler och underliggande matrix, vilka är viktiga då cellerna förflyttar sig och med hjälp av dessa kan »haka fast» i omgivningen.

Mukociliär transport en effektiv funktion

En effektiv borttransport av inhaleda partiklar inklusive virus/bakterier är beroende av att dessa partiklar kan fastna i ett segt slemlager som sedan transporteras i proximal riktning och därefter elimineras från luftvägarna genom hosta eller sväljning. Den mukociliära transporten är normalt en mycket effektiv funktion, och hos friska individer har deponerade partiklar eliminerats inom 24 timmar. Den övre delen av slemlagret har en högre viskositet, som gör det mycket klabbigt och därigenom effektivt att fånga upp inandade partiklar. Mucuslagret har även förmåga att specifikt binda bakterier exempelvis *H influenzae*, *S pneumoniae* och *S aureus* [9]. En patientgrupp som saknar eller har nedsatt mukociliär clearance är den med »immotile cilia syndrome» eller primär ciliär dyskinesi. Dessa patienter, som i ca 50 procent av fallen är associerade med situs inversus [10, 11], drabbas av upprepade luftvägsinfektioner och utvecklar ofta bronkiektasier. Ett

flertal mediatorer kan påverka den mukociliära transporten. Oxidanter och proteaser främst härrörande från neutrofila granulocyter liksom »major basophilic protein» från eosinofila granulocyter kan minska clearance. Till de ämnen som kan öka clearance, via en kväveoxid(NO)-beroende mekanism, hör de proinflammatoriska cytokinerna interleukin-1beta (IL-1beta) och tumörnekrosfaktor alfa (TNFalfa). Bradykinin, substans P och beta-2-agonister har också förmågan att öka clearance [9]. Längst distalt i luftvägarna finns inte ciliärbeklädda bronkepitelceller, och partiklar som deponeras på denna nivå elimineras genom fagocytos av alveolarmakrofager. I motsats till den snabba mukociliära clearance är den alveolära mycket långsam, och man har visat att deponerade partiklar kan stanna kvar på alveolär nivå i flera år [12, 13].

Sekretion av biologiskt aktiva substanser

Bronkepitelcellen kan producera och secernerar en stor mängd biologiskt aktiva substanser. Antalet ämnen som rapporterats kunna bildas av bronkepitelceller ökar hela tiden och uppgår nu till närmare ett femtiotal [SI Rennard, pers medd, 1998]. Det är givetvis utanför målet med denna artikel att beskriva dem alla. Nedan kommer dock några att tas upp.

Vissa av de av bronkepitelcellen bildade ämnena har övervägande antiinflammatoriska egenskaper. En skada på bronkepitelet kan således få till följd att vissa skyddsmekanismer går förlorade och att den inflammatoriska reaktionen förstärks. Exempel på sådana skyddsmekanismer är olika antioxidantsystem. För att omhänderta det stora inflödet av oxidativ stress exempelvis av inhaleda tobaksrök, ozon och kvävedioxid, men även för att ta hand om den oxidativa bördan som de inflammatoriska cellerna utgör, behövs ett effektivt antioxidantsystem. Bronkepitelet kan bilda en lång rad intracellulära antioxidanter, exempelvis glutation, superoxidismutas och katalas [14]. I det tunna vätskeskikt som täcker bronkepitelet extracellulärt finns även ett flertal antioxidanter, de flesta emanerande från serum.

Inflammatoriska celler såsom neutrofila granulocyter, makrofager, basofiler och mastceller innehåller en stor mängd proteaser, varav den dominerande är neutrofil elastas. Ett antiproteas specifikt bildat av bronkepitelceller är SLPI (sekretoriskt leukocyt proteas inhibitor). SLPI är den huvudsakliga inhibitorn till neutrofil elastas i bronksektret, men den har visat sig även kunna neutralisera andra serinproteaser [15]. Neuralt endopeptidas som huvudsakligen härrör från bronkepitelcellen kan

inaktivera bl a substans P och därigenom minska dess inflammatoriska effekter. Ett flertal andra antiproteaser finns i bronksektret, främst härrörande från serum, men de kan även produceras lokalt av inflammatoriska celler, exempelvis alfa-1-proteasinhämmare och alfa-2-makroglobulin av lungmakrofager. Proteasinhämmaren elafin har nyligen påvisats i bronkoalveolär sköljvätska och har även visat sig kunna produceras in vitro av bl a en claracellinje [16]. Imbalans i proteas-antiproteasystemet ledande till en ökad mängd proteaser i de nedre luftvägarna är associerad till de kroniskt obstruktiva lungsjukdomarna kronisk bronkit och emfysem. I djurexperimentella modeller har man visat att neutrofil elastas leder till både emfysem och hyperplasi av bägarceller [17]. I en nyligen genomförd studie kunde man visa att tillförsel av vitamin A till försöksdjur kunde upphäva elastasinducerat emfysem, vilket indikerar att vitamin A inte bara skulle kunna minska utan även kunna normalisera skadeverknings på lungparenkymet av neutrofil elastas [18].

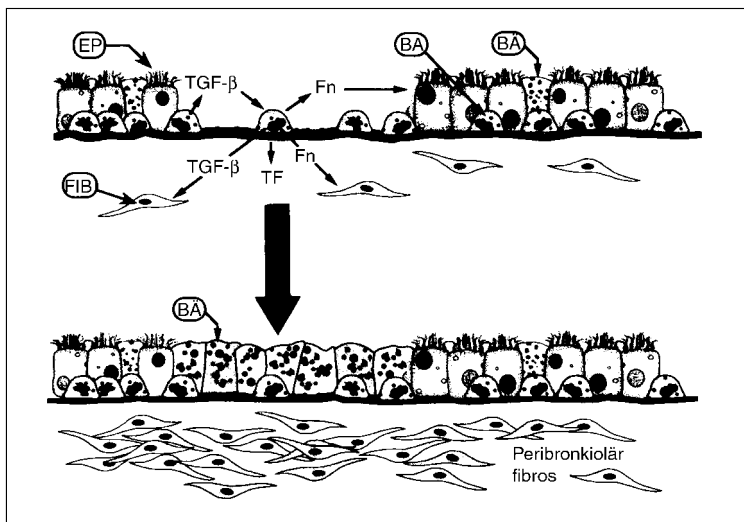
Till skillnad från i serum, där IgG är den dominerande immunglobulinisotypen, är IgA den vanligaste i bronkialektret. Således kan IgA som dimer tas upp i bronkepitelcellens basala delar. Immunglobulinet secernerar därefter till det extracellulära bronkialektret och är då kopplat till den sekretoriska komponenten, som bildats av epitelcellen.

Det är väl känt att bronkepitelet har förmågan att avge ett flertal kemoattrahenter. Inom några timmar efter stimulering med cigarettök eller bakterieprodukter (lipopolysackarider) avger epitelcellerna exempelvis ett flertal eikosanoider såsom leukotrien B4 (LTB4), vilken har förmågan att attrahera neutrofiler [19]. En annan grupp av kemotaktiska substanser som kan frisättas från bronkepitelet exempelvis efter stimulering med IL-1 eller TNF är de så kallade kemokinerna [20]. Till denna grupp hör interleukin-8 (IL-8), som är en av de viktigare attrahenterna för neutrofila granulocyter.

Bronkepitelcellen har förmågan att efter stimuli producera och avge ett stort antal inflammatoriska mediatorer och cytokiner, varav ett flertal kan verka antiinflammatoriskt. Transforming growth factor beta-1 (TGF-beta 1) har, vid sidan om sina fibroserande effekter (se nedan), även antiinflammatoriska egenskaper genom förmågan att exempelvis hämma interleukin-2(IL-2)-beroende proliferation av T-celler och att hämma cytokinproduktionen från makrofager [21, 22]. Prostaglandin E2 (PGE 2) har en rad antiinflammatoriska egenskaper inkluderande förmågan att minska produktionen av neutrofilkemotaktiska ▶

ANNONS

ANNONS



Figur 2. Schematisk skiss över bronkepitelets (EP) roll vid reparativa processer och hur en defekt läkningsprocess kan tänkas leda till KOL. Efter skada på bronkepitelet täcks detta av en provisorisk matrix bestående av plasmaexsudat (övre bilden). Detta underlättar migration av basalceller (BA) som kan täcka skadan. Cellerna kan producera ett flertal mediatorer såsom fibronectin (Fn) och »transforming growth factor»-beta (TGF-beta), vilka verkar som kemoattrahenter och lockar till sig fler celler. Dessa mediatorer och andra tillväxtfaktorer (TF) kan också påverka mesenkymala celler (fibroblaster, FIB) i underliggande matrix. Läkningen kan därefter fortskrida med en förändrad arkitektur av bronkepitelet ledande till proliferation av fibroblaster, deponering av kollagen, remodeling av extracellulär matrix och fibrosering (peribronkiolär fibros)(nedre bilden). De cilierade cellerna i epitelet kan ersättas med slemproducerande bägarceller (BA). Modifierad efter [45] och [46].

ämnen från makrofager [23]. Interleukin-6 (IL-6) har visat sig kunna reducera inflammation i in vivo-modeller av luftvägsinflammation [24]. IL-6 har, som flera andra cytokiner, även proinflammatoriska egenskaper och kan således verka bifunktionellt beroende på den inflammatoriska reaktionens fortskridande.

Luftvägsepitelceller är kapabla att uttrycka MHC(major histokompatibilitets)-antigen, vilket gör att man frågar sig om dessa celler kan presentera antigen åt T-lymfocyter. Uttrycket av MHC klass II-molekyler (HLA-DR, -DP och -DQ) är relativt lågt i det normala bronkepitelet, men uttrycket kan öka dramatiskt vid stimulering [25]. Bronkepitelets förmåga att uttrycka dessa MHC-molekyler anses vara viktig vid uppkomst av den oblitterativa bronkiolit som ses efter lungtransplantation [26].

Bronkepitelceller uttrycker enzymet NOS (nitric oxide synthase), vilket är

nödvändigt för syntes av kväveoxid (nitric oxide, NO). NO har ett flertal effekter i luftvägarna. Det är en potent vasodilator, den kan modulera rekrytering av inflammatoriska celler och kan tjäna som mediator vid reglering av cilieslagfrekvens [27].

BRONKEPITELET S ROLL I LÄKNINGSPROCESSER

En direkt skada på luftvägsepitelet är regel vid de obstruktiva lungsjukdomarna astma och kronisk bronkit. Vid astma ser man exempelvis deskvamation av epitelcellslagret, och de epitelceller som lossnat kan forma s k creolabodies som hittas i sputum. Skadan initierar en reparationsprocess och det skadade området täcks sedan av en provisorisk matrix, som består av en plasmaderiverad glykoproteingel över vilken epitelceller kan migrera [28]. Det har visat sig att en skadad yta kan täckas av epitelceller inom tolv timmar in vivo [29]. Förmågan hos bronkepitelcellerna att migrera över en provisorisk matrix för att på så sätt täcka skadan är således avgörande.

Mekanismen bakom denna migration är komplex och ofullständigt kartlagd men utgörs av ett samspel mellan flera olika celler och matrix (Figur 2). Epitelcellernas förmåga att uttrycka integriner på ytan spelar en viktig roll, som gör att de kan mediera cell-cell- och cell-matrix-kontakt. Bronkepitelcellen kan vidare producera fibronectin, som verkar kemoattraherande på andra epitelceller, och den kan också bilda ämnen som kan modulera produktionen av matrixkomponenter. Exempelvis kan TGF-beta-1 både påverka ackumulering av kollagen och stimulera epitelcellernas fibronectinproduk-

tion som i sin tur kan underlätta migrationen [30].

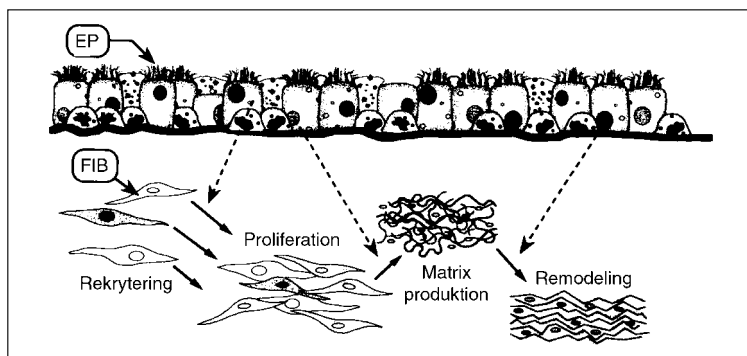
De epitelceller som rekryterats till skadan prolifererar därefter, vilket kan stimuleras exempelvis av monocytter/makrofager och fibroblaster [31]. I normalfallet kan cellerna slutligen differentiera till cilierade celler/bägarceller och epitelet återställs till ursprungligt skick, en process som oftast tar flera dagar [28]. Vid en kronisk skada kan reparationsprocessen emellertid även resultera i en förändrad arkitektur av bronkepitelet. Exempelvis kan de cilierade cellerna ersättas av bägarceller (Figur 2), vilket är fallet vid kronisk bronkit. Det kan i dessa fall även ske en proliferation av fibroblaster peribronkiolärt, vilket kan ge upphov till fibros och luftvägsobstruktion.

De mesenkymala cellernas roll i reparationsprocessen har under senare år tilldragit sig ett allt större intresse. Således ses en ackumulering av bindväv subepitlialt/peribronkiolärt vid de kroniska luftvägssjukdomarna astma och KOL [1, 2]. Denna fibros anses åtminstone delvis vara det anatomiska underlaget till den fixa luftvägsobstruktion som ses hos patienter med KOL [32, 33].

Fibroblasten spelar en nyckelroll

Fibrosutveckling är en komplex process i vilken fibroblasten, den vanligaste cellen i lunginterstitiet, spelar en nyckelroll (Figur 3). Fibroblasten har, förutom att vara en stödjecell, som huvuduppgift att syntetisera matrixproteiner (exempelvis kollagen, proteoglykaner och fibronectin) [34]. Fibroblasten interagerar sedan med dessa makromolekyler vid den omstrukturering (remodeling) av bindväven som sker vid fibrosering. I de strukturella förändringar som iaktas vid remodeling har även de så kallade matrixmetalloproteinaser (kollagenas, stromelysin och gelatinas) en central roll. De är enzymer som kan bildas av mesenkymala celler efter stimulering med bl a IL-1-beta och TNF-alfa och har som uppgift att bryta ned extracellulära matrixkomponenter [35]. Även inhibitorer av matrixmetalloproteinaser (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP) kan bildas av fibroblaster exempelvis vid stimulering med IL-6, vilket indikerar att fibroblasten i detta avseende kan verka bifunktionellt.

Bronkepitelcellens förmåga att interagera och driva fibroserande processer genom sin sekretion av mediatorer har sannolikt stor betydelse för läkning. Epitelceller kan exempelvis bilda faktorer som stimulerar rekrytering och proliferation av fibroblaster [36, 37]. Både fibronectin och TGF-beta-1 kan stimu-



Figur 3. Schematisk modell över olika steg i den fibroserande processen. Läkning efter inflammation innebär rekrytering och proliferation av fibroblaster (FIB) som kan producera extracellulär matrix (kollagen, fibronektin etc). Det kan sedan ske en omorganisation (remodeling) av matrix, där balansen mellan ett flertal faktorer har betydelse för om en fibrosbildning kommer att ske. Bronkiepitelet (EP), liksom andra inflammatoriska celler, har förmåga att påverka alla steg i denna process genom att producera både stimulerande och inhiberande faktorer. Modifierad efter [2].

lera fibroblastmigration och kemotaxis. Fibroblasternas matrixproduktion kan också ökas av TGF-beta-1, dels genom en direkt stimulering av kollagensyntesen [38], dels genom en minskad nedbrytning [39]. Å andra sidan kan PGE 2, som både kan bildas av epitelceller och fibroblaster, minska syntes av typ I-kollagen [40]. Slutligen kan bronkiepitelet påverka remodeling av extracellulär matrix genom att producera både stimulerande och inhiberande faktorer [41].

Ofullständigt kända mekanismer bakom fibrosering

I den skrupning av lungvävnaden som ses vid olika former av fibros är vävnadskontraktion en viktig komponent. Detta är kanske mest uppenbart vid olika former av lungfibros, men även den subepitelial/peribronkiolära fibros som ses vid obstruktiva lungsjukdomar innebär en kontraktion av matrix. En in vitro-modell som har använts för att belysa denna aspekt av remodeling är den tredimensionella gelkontraktionsassayn, vilken innebär att celler odlas i en tredimensionell kollagen gel. Fibroblaster kommer då att funktionellt och morfologiskt mer anta in vivo-liknande förhållanden. Om en kollagen gel innehållande fibroblaster tillåts att flyta i odlingsmedium kommer fibroblasterna att kontrahera gelen. Detta är inte en glatt muskelcellsliknande kontraktion, och de exakta mekanismerna bakom denna skrupning är ofullständigt kända. Modellen har dock ansetts vara en in vitro-modell för en aspekt av

de strukturella förändringar som ses vid fibrosering. I dessa förändringar inkluderar bl a cellmigration, syntes/nedbrytning av matrix och omorganisation (remodeling) av extracellulär matrix. I in vitro-systemet stimulerar exempelvis TGF-beta-1 fibroblastkontraktiliteten, medan PGE 2, beta-2-agonister och andra ämnen som ökar cykliskt AMP (cAMP) har en hämmande effekt [40, 42]. Detta är av intresse ur klinisk synvinkel då de flesta patienter med astma och KOL regelbundet behandlas med inhalerade beta-2-stimulerare.

Glukokortikoider har etablerat sig som förstahandsmedel vid behandling av inflammatorisk luftvägssjukdom. Ett flertal studier har också visat att inhalationssteroider minskar flera aspekter av luftvägsinflammation hos exempelvis astmatiker. Trots att glukokortikoider har förmågan att in vitro minska syntes av tillväxtfaktorer från epitelceller samt blockera TGF-beta-1-inducerad ökning av typ I-kollagen från fibroblaster, är glukokortikoider inte lika effektiva i den fibroserande fasen av det inflammatoriska svaret. En förklaring till detta kan vara att glukokortikoider kan ha förmågan att stimulera remodeling av

extracellulär matrix genom dess kapacitet att öka fibroblastkontraktiliteten i en tredimensionell kollagen gel in vitro [43]. Denna potentiellt fibroserande effekt av steroider kunde emellertid motverkas av substanser som ökar cAMP, vilket kan tala för att kombinationsbehandling glukokortikoider-beta-2-agonister skulle kunna vara gynnsam vid inflammatorisk luftvägssjukdom.

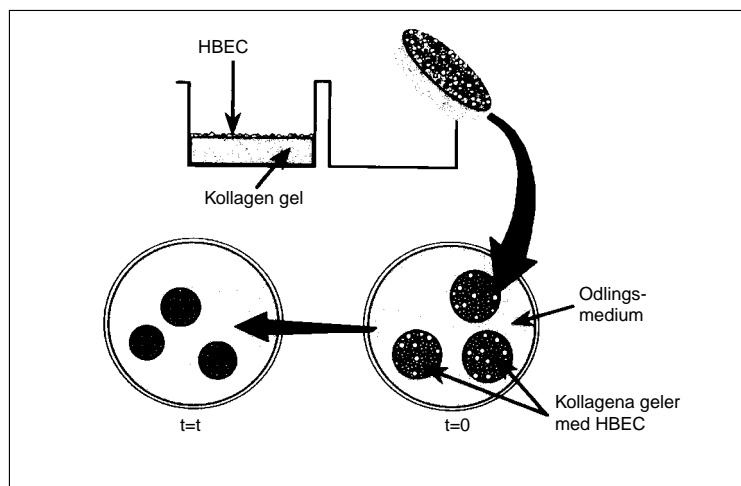
Ny syn på bronkiepitelets roll

En intressant upptäckt angående bronkiepitelcellernas roll vid remodeling gjordes av Liu och medarbetare [44]. Han odlade humana bronkiepitelceller ovanpå en tredimensionell kollagen gel och fann att cellerna i sig själva kunde kontrahera gelen (Figur 4). Kontraktiliteten kunde blockeras av antikroppar riktade mot beta-1-integriner. Resultaten tyder på att bronkiepitelceller kan modulera remodelingprocesser in vitro, inte bara genom en indirekt påverkan på fibroblaster. Cellerna verkar dessutom själva kunna påverka omorganisation av matrix, vilket ger en helt ny syn på bronkiepitelets roll i fibroserande processer.

SAMMANFATTNING

Bronkiepitelcellerna har receptorer för bl a beta-agonister, acetylcholin, histamin och flera neuropeptider. De läkemedel för inhalation som nu används vid behandling av astma och kroniskt obstruktiva lungsjukdomar påverkar

Figur 4. Bronkiepitelceller kan kontrahera en tredimensionell kollagen gel. Humana bronkiepitelceller (HBEC) odlas ovanpå en matrixmodell i form av en gel bestående av kollagen. Då cellerna adhearerat till ytan av gelen överförs denna och fås att flyta i odlingsmedium (t=0). Det sker därefter en tidsberoende kontraktion (t=t) av den kollagen gelen. Efter [44].



därför bronkepitelet via dessa receptorer eller via andra mekanismer. Vidare kan glukokortikoider minska syntes av mediatorer såsom kemokiner eller NO från luftvägsepitelet. Steroider kan även indirekt påverka epitelet genom att minska produktion av TNF-alfa och IL1-beta från mononukleära celler och även på så sätt påverka kemokin- och NO-syntes från luftvägsepitelet. De läkemedel som idag används påverkar således bronkepitelet via ett flertal mekanismer.

Nya möjligheter med riktade läkemedel

Möjligheten att via inhalation direkt administrera läkemedel till bronkepitelet öppnar en rad nya möjligheter. Genterapi, exempelvis, kan direkt ha bronkepitelet som målceller via lämpliga vektorer, t ex virus. Det har således varit möjligt att introducera den normala genen hos patienter med cystisk fibros i luftvägsepitelceller både i djurmodeller och hos patienter [9]. Inom en framtid kan det därför vara möjligt att med sådana strategier både korrigera genetiska defekter och kunna modulera bronkepitelets reaktionssätt i förvärvade sjukdomar.

Det faktum att reparationsmekanismerna efter skada på bronkepitelet kan regleras och manipuleras in vitro ger en potentiell möjlighet att genom läkemedel interferera och eventuellt också kunna påverka och förhindra den patologiska läkningsprocess som sker vid de kroniskt obstruktiva lungsjukdomarna. Inhalerade glukokortikoider är förstahandsmedel vid behandling av astma. Dess effekt i den fibroserande fasen av den inflammatoriska reaktionen är ofullständigt känd, och ytterligare studier, både i in vitro-modeller och på patientmaterial krävs för att klarlägga dess roll i läkningsprocessen.

Fler såväl in vitro- som in vivo-studier krävs

Våra kunskaper om bronkepitelets roll i det inflammatoriska svaret är till stor del hämtade från experimentella modeller med in vitro-odlade celler. Det är viktigt att komma ihåg att data från in vitro-studier alltid bör tolkas med viss försiktighet, främst med tanke på att dessa system saknar mikrocirkulation. De bronkepitelceller som växer ut under in vitro-förhållanden saknar cilier och liknar mer basalceller. De mer differentierade cellerna har således nått ett slutstadium och kan inte förmås till mitos in vitro. Även om in vitro-odlade bronkepitelceller har behållit sin epiteliala fenotyp och i odling på platta kan fås att växa till ett sammanhängande cellager (monolayer) med »tight junctions» är denna in vitro-modell förstas

långt ifrån den komplexa sammansättning av bronkepitelet som man ser in vivo. Icke desto mindre ger det stora antal rapporter om bronkepitelets förmåga att bilda mediatorer ett starkt indicium på att dessa celler kan ha en roll i regleringen av det inflammatoriska svaret. In vitro-systemen medger vidare större möjligheter att utrona/testa effekter av enskilda ämnen förutsatt att man har ett definierat odlingsmedium. I in vivo-modeller gör närvaron av serumderiverade faktorer och den komplexa sammansättningen av ett flertal olika celler det svårt att veta vilken effekt som härrör från en enskild mediator. Dock måste man komma ihåg att kapaciteten att producera ämnen in vitro inte behöver betyda att samma sak sker in vivo. Vi måste därför söka nya kunskaper om bronkepitelets roll såväl i in vitro-studier som i djurmodeller samt på material från patientgrupper med olika typer av luftvägsinflammation. En kronisk inflammation riskerar alltid att läka med ärrbildning och ge permanent nedsatt lungfunktion. Bronkepitelets förmåga att modulera reparativa processer gör att det potentiellt finns möjligheter att via läkemedel interagera med och förhoppningsvis bromsa en patologisk läkning. Slutligen skall man komma ihåg att bronkepitelet ger unika möjligheter för lokal administration av läkemedel utan att några uttalade systembiverkningar behöver förekomma.

Referenser

1. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Hoggate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; i: 520-4.
2. Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD. *European Respiratory Review* 1997; 7: 206-10.
3. Jeffery PK, Reid LM. Ultrastructure of airway epithelium and submucosal glands during development. In: Hodson WA, ed. *Development of the lung*. New York: Marcel Dekker, 1977: 87-134.
4. Johnston DA, Georgieff MK. Pulmonary neuroendocrine cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1807-12.
5. Shelhamer JH, Levine SJ, Wu T, Jacoby DB, Kaliner MA, Rennard SI. NIH conference. Airway inflammation. *Ann Intern Med* 1995; 123: 288-304.
6. Thompson AB, Robbins RA, Romberger DJ, Sisson JH, Spurzem JR, Teschler H et al. Immunological function of the pulmonary epithelium. *Eur Respir J* 1995; 8: 127-49.
7. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 531-54.
8. Tremblay GM, Sallenave JM, Israel-Assayag E, Cormier Y, Gauldie J. Elastase specific inhibitor in bronchoalveolar lavage of normal subjects and farmer's lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1092-8.
9. Massaro G, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nature Medicine* 1997; 3: 675-7.
10. Schall TJ. Biology of the RANTES/SIS cytokine family. *Cytokine* 1991; 3: 165-83.

11. Erjefält J. Airway epithelial shedding: Morphological and functional aspects in vivo [dissertation]. Lund: University of Lund, 1996.
12. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, Pare BR, Hogg JC. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834-9.
13. Sime PJ, Tremblay GM, Xing Z, Särnstrand BO, Gauldie J. Interstitial and bronchial fibroblasts. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 475-89.
14. Nakamura Y, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Mio T, Adachi Y et al. Bronchial epithelial cells regulate fibroblast proliferation. *Am J Physiol* 1995; 269: L377-87.
15. Henke CA, Bitterman PB. Lung repair. In: Stockley RA, ed. *Pulmonary defenses*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1997.
16. Mio T, Liu X, Adachi Y, Striz I, Sköld CM, Romberger DJ et al. Human bronchial epithelial cells modulate collagen gel contraction by fibroblasts. *Am J Physiol* 1998; 274: L119-26.
17. Sköld CM, Liu XD, Zhu YK, Umino T, Takigawa K, Ohkuni Y et al. Corticosteroids augment fibroblast mediated contraction of collagen gels by inhibition of endogenous PGE production. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1999; 111: 249-58.
18. Liu XD, Umino T, Cano M, Ertl R, Veys T, Spurzem J et al. Human bronchial epithelial cells can contract type I collagen gels. *Am J Physiol* 1998; 274: L58-65.
19. Rennard SI. Repair of the airway epithelium. Potential opportunities for therapeutic invention in airway disease. *Allergy International* 1998; 47: 91-7.
20. Rennard SI. Repair mechanisms in asthma. *J All Clin Immunol* 1996; 98: S278-86.

En fullständig referenslista kan erhållas från Magnus Sköld, Lungkliniken, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm.

Summary

The bronchial epithelium more than a mechanical barrier; bronchial epithelial cell as a factor in defective healing reviewed

Magnus Sköld

Läkartidningen 1999; 96: 4419-25.

The pulmonary epithelium forms a continuous lining to the airways and to the environment. In addition to its mechanical and transport functions, the epithelium may also contribute to host defence via interactions with other inflammatory cells and with its surrounding matrix. Moreover, the bronchial epithelium manifests ability to undergo repair after injury. However, this repair process may be impaired, resulting in fibrotic scarring and compromised physiological function. Thus, in all likelihood repair processes play a crucial part in such chronic airway diseases as asthma and chronic obstructive airway disease. The article consists in a brief review of pulmonary epithelial function with regard to host defence and to its involvement in repair processes.

Correspondence: Associate Professor Magnus Sköld, Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.