

Speekselklieren: klieren met speeksel

Verleden, heden en toekomst: panta rhei

Samenvatting van de rede uitgesproken door prof. dr. A. van Nieuw Amerongen bij zijn afscheid als hoogleraar in de Orale Biochemie aan de Vrije Universiteit Amsterdam/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam op donderdag 11 oktober 2007

Nieuw Amerongen A van. Speekselklieren: klieren met speeksel. Verleden, heden en toekomst: panta rhei

Ned Tijdschr Tandheelkd 2008; 115: 40-41



Prof. dr. A. van Nieuw Amerongen, met de tijdens zijn afscheidsymposium ontvangen koninklijke onderscheiding.

Speeksel wordt gevormd in 3 paren grote speekselklieren en honderden kleine speekselklieren die verdeeld over de zachte mondweefsels voorkomen. Elk type speekselklier produceert een specifiek secret: een speeksel met een klierspecifieke eiwitsamenstelling. De voortdurend wisselende samenstelling van speeksel heeft tot gevolg dat de eigenschappen en daarmee ook de functies van speeksel continu worden aangepast aan wisselende situaties. Daarom is speeksel wel te analyseren, maar kan er geen enkele eenduidige formulering

worden gevonden voor een speekselsubstituut.

Speeksel heeft in de mond een groot aantal functies: bescherming van de gebitselementen, bescherming tegen mondinfecties, initiatie van de spijsvertering, articulatie bij het spreken en versnelling van de bloedstolling en de wondgenezing. Bij al deze functies zijn speeksel-eiwitten betrokken. Verschillende speeksel-eiwitten zijn zelfs betrokken bij meer dan één functie. Door de introductie van nieuwe technieken, zoals de organisch-chemische synthese van peptiden, is steeds meer de nadruk komen te liggen op hele kleine functionele domeinen van grotere eiwitten en van heel kleine speekselpetiden.

Mucinen zijn slijmstoffen die bijna bij elke functie van speeksel betrokken zijn. Daardoor behoren zij tot de belangrijkste speeksel-eiwitten. Zij bestaan uit een lange eiwitketen waaraan honderden suikerketens gebonden zijn. De suikerketens zijn persoonsgebonden, voor een belangrijk deel bepaald door de bloedgroep van een individu. Begin jaren '70 van de vorige eeuw werd ontdekt dat speekselmucinen bloedgroepactiviteit bezitten. De bloedgroep van een individu is bij secretors (80% van de bevolking) evengoed in speeksel als in bloed te bepalen. Secretors zijn personen die

hun bloedgroepantigenen tot expressie brengen in de diverse lichaamsvloeistoffen. Deze ontdekking heeft een aantal gevolgen gehad. De binding van mucinen aan micro-organismen, die grotendeels wordt bepaald door de eindstandige suikers aan de koolhydraatketens, kan verschillend zijn voor mensen die tot verschillende bloedgroepen behoren. Dat houdt in dat er tussen de mensen met verschillende bloedgroepen verschil kan zijn in de ontvankelijkheid voor microbiële infecties. Verder is ontdekt dat mucinen waarvan de eiwitketen door hetzelfde gen wordt gecodeerd, organen klierspecifieke eigenschappen krijgen. Dit gebeurt onder invloed van posttranslationele veranderingen, zoals glycosylering, sulfatering en fosforylering, die zijn toegespitst op de specifieke functies van een bepaald orgaan of weefsel.

Mucinen zijn speekselklierspecifiek. Dit heeft onder andere tot gevolg dat de beruchte maagbacterie *Helicobacter pylori* en ook de pathogene keelbacterie *Haemophilus influenzae* in speeksel alleen gebonden wordt door mucine vanuit de palatinale speekselklieren.

In speeksel zijn 2 soorten mucinen aanwezig: hoogmoleculair MUC5B en laagmoleculair MUC7. MUC7 is specifiek voor speeksel. Het is een plakkerig glycoproteïne. Vandaar dat speeksel plakt op elk soort oppervlak, zowel op de slijmvliezen als op de gebitselementen als aan micro-organismen en voedingsmiddelen. Het bindt aan een grote verscheidenheid van micro-organismen, zowel bacteriën als schimmels en virussen, zoals HIV. Het speelt daarmee een belangrijke rol bij het onschadelijk maken van de honderden soorten micro-organismen die de mond binnenkomen.

Al vele jaren is bekend dat mucinen een waterige oplossing viskeus maken en bij hogere concentratie zelfs tot een gel maken. De hoogmoleculaire speekselmucinen (MUC5B) maken een oplossing ook elastisch. Deze eigenschap is van essentieel belang voor de bescherming van de beweeglijke slijmvliezen van de tong, de lippen en de wangen. Vooral de mucinen uit de glandulae sublinguales geven aan totaalspeeksel visco-elastische eigenschappen. Kennelijk zijn dezelfde hoogmoleculaire mucinen uit de verschillende speekselklieren verschillend in eigenschappen en waarschijnlijk ook verschillend in samenstelling. De bevinding dat hoogmoleculaire mucinen

niet alleen viskeuze eigenschappen aan een vloeistof geven maar ook elastische, heeft de weg geopend naar de formulering van nieuwe speekselsubstituten voor patiënten met een droge mond. Het speekselsubstituut Xialine® bevat als basis xanthaangom dat visco-elastisch is. Een speekselsubstituut met antiseptische werking is echter (nog) niet op de markt.

Als antiseptisch agens in mondverzorgingsproducten zijn antimicrobiële peptiden gesynthetiseerd. Deze peptiden zijn afgeleid van de in speeksel voorkomende antimicrobiële peptiden, de histatinen. Histatinen zijn op te vatten als peptidenantibiotica en -antimycotica. Ze hebben een breed-spectrumwerking en zijn ook effectief tegen multiresistente stammen van *Staphylococcus aureus*, de zogenaamde ziekenhuisbacterie (MRSA). Deze multiresistente stammen worden door histatinen effectief gedood. Ze doden ook schimmels als *Candida albicans*, die frequent in de mond voorkomen. Bovendien lijken bacteriën minder gemakkelijk resistentie tegen de antimicrobiële peptiden te kunnen ontwikkelen dan tegen de klassieke antibiotica. Een belangrijke vinding was dat histatinen synergistisch werken met klassieke antimycotica, zoals amphotericine B, waardoor de effectieve dosis van een antimycoticum drastisch zou kunnen worden verlaagd. Naast histatinen bevat speeksel ook andere antimicrobiële peptiden, onder andere LL-37 dat bestaat uit 37 aminozuren. Het biologisch actieve domein bestaat uit ongeveer 25 aminozuren. Het kan bacteriële lipopolysachariden, die bij een septische shock in de bloedbaan worden uitgescheiden door gramnegatieve bacteriën, binden en neutraliseren. Het vermindert daardoor de kans op een septische shock.

Sommige antimicrobiële peptiden kunnen ook enkele virussen inactiveren. Voor de mond is het echter niet gewenst dat deze geheel vrij is van micro-organismen. Integendeel, niet-pathogene micro-organismen zijn in staat om pathogene bacteriën te bestrijden. Het is daarom van wezenlijk belang dat hun breedspectrumwerking kan worden teruggebracht tot monospecifieke doding van een enkel pathogeen. Daartoe is een begin gemaakt door peptiden te koppelen aan immuunglobulinen die specifiek gericht zijn tegen de bacterie *Streptococcus mutans*, die nu selectief kan worden gedood.

Door klinisch onderzoek is duidelijk geworden dat het speeksel van zeker 80% van de patiënten met gebitsslijtage niet of nauwelijks afwijkt. Bij het merendeel lijkt het verlies van gebitsweefsel vooral te worden veroorzaakt door het excessieve gebruik van zure dranken en voedingsmiddelen. Vaak is het chemische proces van erosie bij een patiënt met verlies van gebitsweefsel gecombineerd met fysische gebitsslijtage: attritie en abrasie. Erosie wordt steeds meer waargenomen bij jonge kinderen. Dit wordt mede in de hand gewerkt wordt door consumptie van zuur snoepgoed, waaronder sprays, gels, lollies en wijngoms.

Bij het onderzoek naar biologisch actieve peptiden is een klein, positief geladen peptide in speeksel ontdekt: opiorphin. Dit vermindert de pijngewaarwording en versterkt en

verlengt de anesthetische werking van morfine, waardoor de dosering van morfine kan worden verlaagd.

Door verfijndere eiwitanalyse met behulp van nanotechnologie, proteomics en genomics is de weg geopend om in speeksel specifieke biomarkers kwantitatief te bepalen. Deze kunnen worden gebuikt voor de vroege diagnostiek van bepaalde ziektebeelden, zoals auto-immuunziekten en mondkanker. Daarnaast zijn er biomarkers in speeksel voor de diagnostiek van borsttumoren, stress, en slaapstoornissen.

Recentelijk is ontdekt dat in speeksel naast de reeds lang bekende groeifactoren, ook antimicrobiële peptiden groei-stimulerende eigenschappen bezitten.

Naast wondgenezende eigenschappen heeft speeksel ook antimicrobiële, pijnstillende, en bloedstollende eigenschappen. Dit spectrum van factoren vormt de fysiologische basis van het instinctieve likken van wonden door mens en dier. Deze eigenschappen van speeksel zijn waarschijnlijk de reden dat verwondingen in de mond snel genezen doordat zowel de bloedstolling als de wondsluiting wordt bevorderd. Hierbij is het opmerkelijk dat in de mond geen of nauwelijks littekenvorming optreedt.

Enkele jaren geleden is een peptide, exenatide, uit het speeksel van een giftige hagedis geïsoleerd. Dit peptide stimuleert de afgifte van insuline door de pancreas van de mens, waardoor de bloedsuikerspiegel wordt verlaagd. Exenatide kan dus worden toegepast voor regulering van de bloedsuikerspiegel van patiënten met type-2-diabetes. Bovendien treedt gewichtsvermindering op. Met een nieuwe formulering van exenatide wordt na subcutane toediening zelfs een effect gedurende een gehele week bereikt.

Al een groot aantal jaren is bekend dat de speeksels van diverse soorten insecten, bijvoorbeeld muskieten, muggen en teken, bijzondere eiwitten bevatten met opmerkelijke fysiologische eigenschappen. Deze eigenschappen zijn remming van de bloedstolling, remming van bloedvatontwikkeling, dilatatie van bloedvaten, afbraak van eiwitten en lipiden van de gastheer, remming van ontstekingen, remming van huidirritatie, remming van pijn, aanwezigheid van antimicrobiële peptiden en eiwitten en overdracht van pathogene micro-organismen. Duidelijk is dat deze insectenspeeksels lijken op een apotheek vol van bijvoorbeeld anesthesiemiddelen, ontstekingsremmers en antistollingsfactoren. Er zijn met deze kennis diverse medicamenten ontwikkeld die bij de mens inmiddels worden toegepast.

Aan een universitaire onderwijsinstelling dient het onderwijs nauw te worden gekoppeld aan het onderzoek. Hierdoor wordt het onderwijsniveau verhoogd of eigenlijk verdiept. Inmiddels heeft in Amsterdam het speekselonderwijs ook een bescheiden plaats gekregen in het curriculum geneeskunde. Het verdient aanbeveling dat ook aan geneeskundestudenten meer onderwijs wordt gegeven over het belang van speeksel, niet alleen voor de spijsvertering, maar ook voor de immunologische afweer en voor de ontwikkeling van de mondweefsels.