

Abstract

Although oral mucosal tissue is continually challenged by microbial plaque, it is generally maintained in a healthy state. To understand the basis for this, we investigated innate antiviral immunity in human oral mucosal tissue. Immunostaining data showed that MxA, a potent anti-viral protein, was clearly observed in the epithelial layer of healthy and diseased periodontal tissue. On the other hand, this protein was minimally expressed in the epithelial layer of normal buccal mucosa and oral lichen planus. In periodontal tissue, epithelial MxA immunoreactivity seemed to be stronger in basal and spinous layers than outermost layer of oral epithelium. The experiments were then focused using periodontal tissue model. Immunostaining data consistently showed higher MxA protein expression in the epithelial layer of healthy periodontal tissue as compared with tissue with periodontitis. Human MxA is thought to be induced by type I and III IFNs but neither cytokine type was detected in healthy periodontal tissues. Treatment *in vitro* of primary human gingival epithelial cells (HGECs) with α -defensins, but not with the antimicrobial peptides β -defensins or LL37, led to MxA protein expression. α -defensin was also detected in healthy periodontal tissue. In addition, MxA in α -defensin-treated HGECs was associated with protection against avian influenza H5N1 infection and silencing of the MxA gene using MxA-targeted-siRNA abolished this antiviral activity. To our knowledge, this is the first study to uncover a novel pathway of human MxA induction, which is initiated by an endogenous antimicrobial peptide, namely α -defensin. This pathway may play an important role in the first line of antiviral defense in periodontal tissue.

Keywords: α -defensin, MxA, Homeostasis, Periodontal tissue, antiviral

บทคัดย่อ

แม้ว่าเนื้อเยื่อช่องปากจะถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องโดยจุลชีพในคราบจุลินทรีย์ แต่เนื้อเยื่อช่องปากยังคงรักษาสภาพปกติไว้ได้โดยทั่วไป เพื่อที่จะเข้าใจถึงกระบวนการดังกล่าว คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดต่อไวรัสในเนื้อเยื่อช่องปากมนุษย์ ข้อมูลการย้อมทางด้านอิมมูโนวิทยาแสดงให้เห็นว่า MxA ซึ่งเป็นโปรตีนที่สามารถต่อต้านไวรัสถูกพบอย่างชัดเจนในชั้นของเยื่อผิวของชั้นเนื้อเยื่อปริทันต์ที่ปกติและที่เป็นโรค ในทางตรงข้ามพบการแสดงออกของโปรตีนชนิดนี้ในระดับต่ำในชั้นของเยื่อผิวของชั้นเนื้อเยื่อกระดูกที่ปกติและชั้นเนื้อเยื่อของรอยโรคไลเคนพลาเนีย ในเนื้อเยื่อปริทันต์ การแสดงออกของ MxA ในเยื่อผิวดูเหมือนว่าจะชัดเจนในชั้นเบซิลและชั้นสไปนส์มากกว่าชั้นนอกสุดของเยื่อผิวเหงือก จากนั้นการทดลองจึงเน้นในการใช้เนื้อเยื่อปริทันต์เป็นแบบจำลอง ข้อมูลการย้อมทางด้านอิมมูโนวิทยาแสดงให้เห็นอย่างสอดคล้องว่าพบการแสดงออกของโปรตีน MxA ในชั้นเยื่อผิวของเนื้อเยื่อปริทันต์ที่ปกติสูงกว่าเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อที่เป็นโรคปริทันต์ โปรตีน MxA ของมนุษย์มีการคิดกันว่าถูกชักนำด้วย type I และ type III อินเตอร์เฟอรอน แต่ผู้วิจัยไม่พบไซโตคายน์ชนิดนี้ในเนื้อเยื่อปริทันต์ที่ปกติ การกระตุ้นในหลอดทดลองของเซลล์เยื่อผิวจากเหงือกมนุษย์ด้วย แอลฟา-ดิเฟนซิน นำไปสู่การแสดงออกของโปรตีน MxA แต่ไม่พบปรากฏการณ์นี้ในเปปไทด์ด้านจุลชีพอื่น อย่าง เบต้า-ดิเฟนซิน หรือ LL37 แอลฟา-ดิเฟนซินยังถูกพบในเนื้อเยื่อปริทันต์ที่ปกติอีกด้วย ยิ่งไปกว่านี้ MxA ในเซลล์เยื่อผิวจากเหงือกมนุษย์ที่กระตุ้นด้วยแอลฟา-ดิเฟนซินมีความเกี่ยวข้องกับการป้องกันต่อการติดเชื้อใช้หวัดนก H5N1 และการ silencing ของยีน MxA ด้วย siRNA ที่จำเพาะต่อ MxA เล็กถึงความสามารถในการต้านไวรัสดังกล่าว เท่าที่เรารู้นี่เป็นการศึกษาแรกที่เปิดเผยถึงวิถีทางใหม่ของการชักนำการเกิด MxA ของมนุษย์ ซึ่งถูกเริ่มโดยเปปไทด์ด้านจุลชีพซึ่งเกิดขึ้นภายในช่องปาก ที่มีชื่อว่า แอลฟา-ดิเฟนซิน วิถีทางนี้อาจแสดงบทบาทสำคัญในการเป็นด่านแรกของการคุ้มกันต่อต้านไวรัสในเนื้อเยื่อปริทันต์

คำสำคัญ: แอลฟา-ดิเฟนซิน, MxA, ภาวะอักเสบตุล, เนื้อเยื่อปริทันต์, การต้านไวรัส