

Studien har tagits fram med stöd från Jordbruksverket/Djurskyddsmyndigheten.

## **Cellkulturer som forskningsmodeller för studier av skyddet av kroppens slemhinnor**

**Ingemar Carlstedt, Lunds universitet**

Vi har etablerat cilierade och slemproducerande celler i blandkulturer ('normal human tracheobronchial cells' – NHTB celler) och visat att dessa producerar de cellassocierade mucinerna MUC1 och MUC4 samt MUC16 helt i analogi med normal human luftvägsslemhinna. De cellassocierade mucinerna omsätts snabbt och tycks vara klyvda i en domän intill cellmembranet. MUC16 har visats vara ett utsöndrat mucin snarare än ett cellassocierat och vi har verifierat att så troligen är fallet även i humana luftvägar. MUC5B har påvisats som det dominerande slembildande mucinet utsöndrat från NHTB-cellerna, men till skillnad från human luftvägsslemhinna produceras mycket lite MUC5AC.

NHTB-cellerna har tillsammans med muciner från human vävnad använts för att studera strukturen hos MUC5B och arbetet har lett fram till en ny hypotes om hur slem bildas. Sammanfattningsvis postulerar vi att mucinmonomererna sätts samman i en kondenserad form ('the stacked subunit model') som vid sekretion och slembildning klyvs av ett mucinbundet proteolytiskt enzym. Det mucin-associerade proteaset produceras av NHTB-cellerna, som därmed är en relevant modell för slembildning om det visar sig att vår hypotes är riktig.

Med undantag för frånvaron av MUC5AC har NHTB-kulturerna därmed validerats om en utmärkt modell för human luftvägsslemhinna vad gäller slembildning och cell-associerade muciner, vilket varit projektets huvudsyfte. En väl etablerad och validerad forskningsmodell för kroppens slemhinnor baserad på cellkulturer som används av ledande universitetsforskare kommer med största sannolikehet att exploateras även inom läkemedelsindustrin för att etablera nya 'drug targets' och för att utvärdera 'candidate drugs'. En viktig aspekt med det projekt som nu slutredovisats är att 'prober' och tekniker utvecklas för humana system vilket möjliggör enkel överföring till t.ex. studier av biopsier och annat patientmaterial i framtida kliniska undersökningar. Tillgången till dessa prober kommer i sig att leda forskningen från djurmodeller till humana cellkulturer eller annat kliniskt material.