



Suun limakalvopellikkeli – elimistön suojamuuri



Hyväksytty julkaistavaksi 1.10.2021.



Tässä katsausartikkelissa kuvataan suun limakalvoja peittävän limakalvopellikkelin koostumusta ja kiinnittymistä epiteelisoluihin. Lisäksi pohditaan sen merkitystä suun terveydelle.

Limakalvopellikkeli muodostuu epiteelin ja syljen rakenneosista, ja siihen kuuluu kaksi kerrosta: ankku-roiva osa ja huuhteleva osa. Limakalvopellikkelin tärkeimpiä komponentteja ovat syljen sekreetoriset musiinit MUC5B ja MUC7 sekä epiteelisolujen tuottama MUC1. Ne muodostavat verkoston, johon muut limakalvopellikkelin rakenneosat, kuten sIgA, kystatiini ja stateeriini, kiinnittyvät.

Se, miten limakalvopellikkeli kiinnittyy epiteelisolujen pintaan, riippuu syljen ainesosien pitoisuudesta ja epiteelisolujen rakenteesta. Suuonteloa verhoavan levyepiteelin pintasolujen rakenne mikroharpanteineen (mikroplikat, MPL) on vastaavanlainen kuin liman verhoamien epiteelisolujen rakenne muualla kehossa. Suun limakalvon epiteelisolut tuottavat solukalvon läpäisevää musiinia (MUC1), joka koostuu kolmesta osasta: solun ulkopuolinen osa, solukalvossa oleva osa ja solun sisäinen osa. Solun ulkopuolinen osa muodostaa sidoksen limakalvopellikkelin pääkomponentin eli MUC5B:n kanssa. Liikkuvan limakalvon alueella MUC1 toimii limakalvopellikkelin ankkuroidena proteiiniina, kun taas suulaen keratinisoituneessa epiteelissä ankkuroidena proteiini on MUC16.

Suun limakalvopellikkeli – elimistön suojamuuri

Arja Kullaa, Pekka Asikainen, Ellinoora Sirviö, Jopi Mikkonen

Syljen merkitys suun eri pintojen kostuttajana on tunnettu jo lähes 2 000 vuotta; ensimmäisenä sen huuhtelevaa vaikutusta kuvasi sardinialainen lääkäri **Oribasius** (325–403 jaa.) (1). Syljellä on kuitenkin monia muitakin tehtäviä suunterveyden ylläpitäjänä.

Sylki muodostaa hampaan pinnalle hammaspellikkelin ja vastaavasti suun limakalvon pinnalle limakalvopellikkelin. Molemmat pellikkelytyypit toimivat suojaavana limakerroksena, mutta niiden koostumus ja merkitys poikkeavat toisistaan. Hampaan pinnan pellikkeliin kiinnittyy helposti erilaisia mikrobeja, kun taas limakalvopellikkeli toimii puolustuslinjana mikrobeja vastaan (2).

Suun limakalvojen pinnalle kiinnittyvä limakalvopellikkeli, joka on mainittu tieteellisessä kirjallisuudessa nimeltä ensimmäisen kerran vuonna 1989 (3), koostuu syljen ja pintaepiteelin rakenneosista (2). Limakalvopellikkelin merkitys suun limakalvojen ja koko elimistön suojamuurina on suurelta osin

tuntematon, ja sitä on tutkittu huomattavasti vähemmän kuin hampaan pinnalla olevaa sylkipellikkeliä (kuva 1). Limakalvopellikkelin merkitystä suun fysiologiassa onkin aliarvioitu (2) huolimatta siitä, että noin 80 % suuontelon pinnasta koostuu limakalvosta (4).

Tässä katsausartikkelissa kuvataan nykytietämyksen valossa suun limakalvopellikkelin koostumusta sekä sitä, miten tämä pellikkeli kiinnittyy suun limakalvon epiteelisolujen pintaan. Lisäksi pohditaan limakalvopellikkelin merkitystä suun sairauksien patofysiologiassa.

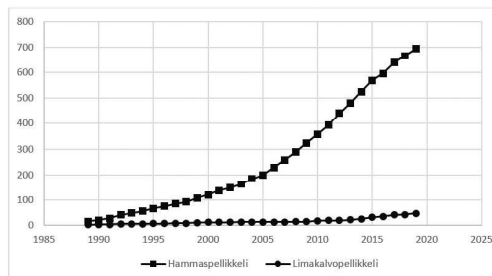
Limakalvopellikkeli ja sen koostumus

Elimistön kaikkien limakalvojen pintaa peittää musiineja sisältävä limakerros, jonka koostumus vaihtelee eri osissa elimistöä. Suuontelo on ainutlaatuisen ympäristö, jonka biologia poikkeaa muista elimistön limakalvoista sekä ihosta. Sylki muodostaa suun limakal-

vojen pinnalle pääasiassa musiineista koostuvan, viskoelastisen kerroksen. Syljen musiinit ovat suuria glykoproteiineja, jotka kostuttavat sekä suun limakalvoja, nenänielua että ruokatorvea (5). Musiineja erittävät erityisesti pienet sylkirauhaset (6).

Jäännös- eli residuaalisylki (RS) on sylkikerros, joka jää suun limakalvolle sen jälkeen, kun ylimääräinen sylki on nieltä pois. Residuaalisyljen määrä on noin 800 µl, ja aiemmissa tutkimuksissa on selvitetty sen merkitystä suun limakalvojen kosteuden ylläpitäjänä (7). On todettu, että RS:n määrä riippuu leposyljen erityisnopeudesta ja että se kuvastaa hyvin limakalvojen kosteutta (8). RS:n paksuus vaihtelee eri osissa suuonteloa; se on paksuun posken ja huulen limakalvoilla ja ohuin suulaessa (8, 9).

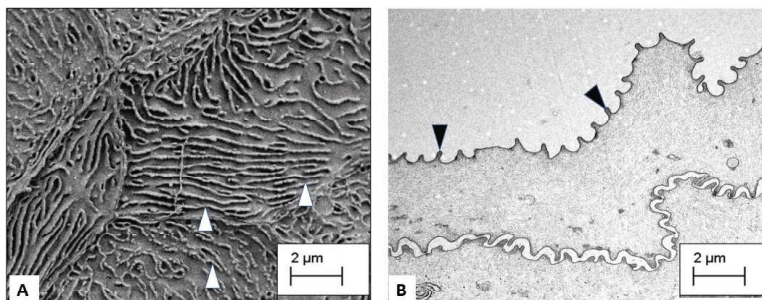
Nykyään limakalvon pinnalla olevaa kerrosta, johon monet syljen proteiinit kiinnittyvät, kutsutaan limakalvopellikiksi. Se on osa suun limakalvon puolustuslinjaa (oral mucosal barrier complex, OMBC), jonka muodostavat suun limakalvon pintaepiteeli, siihen tiukasti kiinnittyvä pellikkeli ja pellikkin päällä liikkuva huuhtova sylki (2, 10). Limakalvopellikkeli on pääasiassa glykoproteiineista muodostuva musiiniverkosto, jonka paksuus voi olla jopa 100 nm (11). Limakalvopellikkeli koostuu sekä epiteelin että syljen rakenneosista, ja siihen kuuluu kaksi osaa: ankkuroiva osa ja huuhteleva osa (11). Pellikkin pääkomponentteja ovat syljestä peräisin olevat sekreetoriset musiinit MUC5B ja MUC7 (12–14), ja siihen kiinnittyy monia muita syljen rakenneosia (taulukko 1). MUC5B on limakalvopellikkin tärkein rakenneosa, kun taas MUC7 sitoo suun bakteereita ja patogeeneja (15). Kolmas tunnistettu musiini limakalvopellikkelissä on MUC1, jota esiintyy sekä sylkirauhasten tuottamana sekreetorisena että solukalvoon kiinnittyvänä eli transmembraanisena musiinina (6, 16–18). Puolustusmekanismin kannalta tärkein limakalvopellikkin rakenneosa on sekreetorinen IgA (sIgA), joka sitoutuu MUC5B:n ja MUC7:n muodostamaan musiiniverkostoon (14, 19).



Kuva 1. Hammaspellikkelistä ja limakalvopellikkelistä viimeisimpien 20 vuoden aikana tehtyjen tieteellisten tutkimusten määrä kertymänä eli kumulatiivisesti esitettynä.

Taulukko 1. Nykykäsitys suun limakalvopellikkin koostumuksesta (2, 3, 6, 9, 12–16, 31).

	Limakalvopellikkeli
Proteiinit	Sekreetorinen IgA, kystatiini, stateriini
Entsyymit	Hiilihappoanhydraasi VI (CA VI)
Glykoproteiinit ja musiinit	MUC1, MUC5B, MUC7, MUC16
Lipidit	Ei tutkittu



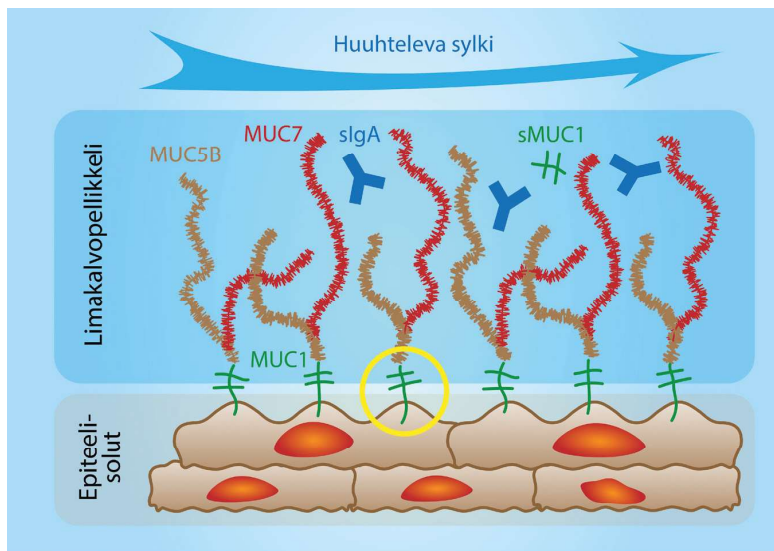
Kuva 2. A) Pyyhkäisyelektronimikroskooppikuvassa nähdään suun limakalvon epiteelisolujen pintarakenteen mikroharjanteet eli mikroplakat (nuolennärjet), jotka ovat yksisuuntaisia tai haarautuvia. B) Läpivalaisuelektronimikroskooppikuvassa MPL:t näkyvät solun ulokkeina (nuolennärjet).

Limakalvopellikkin kiinnittyminen epiteelin pintaan

Limakalvopellikkeli on riippuvainen syljen ainesosien pitoisuuksista ja epiteelisolujen rakenteesta (20). Kaikilla elimistön soluilla on tietty, niiden toiminnan kannalta tarkoituksenmukainen rakenne. Kypsyessään epiteelisolut mukautuvat tulevaan ympäristöönsä – suun epiteelisolut siis elämään kontaktissa syljen kanssa. Suun limakalvon epiteelisolujen pinnan muodostavat runsaslukuiset mikroharjanteet/

mikroplakat (MPL) (kuva 2); rakenne on samankaltainen kuin liman verhoamien pintaepiteelisolujen rakenne muualla elimistössä (21). Suun limakalvon pintaepiteelisolujen MPL-rakenne on tunnettu 1980-luvun alusta lähtien, jolloin biologisia näytteitä alettiin laajemmin tutkia pyyhkäisyelektronimikroskoopilla (22). Mikroplakojen merkitystä ei kuitenkaan vielä ole täysin selvitetty.

Mikroplakat ovat tyypillisiä soluille, jotka ovat kosketuksissa nesteen kanssa.



Kuva 3. Kaavakuva posken limakalvopellikkelistä ja sen kiinnittymisestä suun limakalvoa verhoavan epiteelin pintaan. Syljen sekretoriset musiinit MUC5B ja MUC7 muodostavat epiteelisolujen pinnalle verkoston, johon kiinnittyy syljen komponentteja, esimerkiksi sekretorinen musiini 1 (sMUC1) ja sekretorinen immunoglobuliini A (sIgA). Transmembraaninen eli solukalvon läpäisevä MUC1 kiinnittää limakalvopellikkelin tiukasti solun pintaan muodostaen sidoksen MUC5B:n kanssa. MUC1 ja MUC5B muodostavat limakalvopellikkelin ankuroivan osan (ympyröity).

Esimerkiksi silmän sarveiskalvon (cornea) pintasolujen mikrorakenne muistuttaa suun limakalvon pintaepiteelisolujen rakennetta. Soluihin kiinnittynyt musiini 16 (MUC16) sitoo kyynelnesteen sarveiskalvon pintaan, ja näin pinnan kosteus säilyy siitä huolimatta, että se on yhteydessä ulkoilman kanssa (23). Vastaavanlainen mekanismi on todettu suun limakalvossa, jossa musiini kiinnittyy suuontelon pintaepiteelisoluihin. Liikkuvan limakalvon epiteelisolut tuottavat solukalvon läpäisevää MUC1:tä (16–18), joka koostuu kolmesta osasta: solun ulkopuolinen osa, solukalvossa oleva osa ja solun sisäinen osa (24, 25). MUC1:n solun ulkopuolinen osa muodostaa sidoksen limakalvopellikkelin tärkeimmän komponentin eli MUC5B:n kanssa (26). Suulaen keratinisoituneessa epiteelissä pellikkelin ankuroivana komponenttina toimii MUC1:n sijasta MUC16, joka on suurin

tunnettu epiteeliin kiinnittyvä musiini (25, 27).

Liikkuvan limakalvon alueella epiteelisolujen pintarakenne on säännöllinen, ja mikroplikat muodostavat joko yhdensuuntaisia tai haarautuvia MPL-rakenteita, jotka näkyvät läpivalaisu-elektronimikroskoopilla solun ulokkeina (kuvat 2 A ja B). Vaikka suun epiteelisolut uusiutuvat keskimäärin kolmen tunnin välein (28), ne muodostavat kypsyessään ympäristöön mukautuvan mikrorakenteen. Mikroplikojen ja epiteeliin kiinnittyvien musiinien välinen vuorovaikutus on osoitettu *in vitro* -tutkimuksissa (29–31). Tiedetään, että epiteelin transmembraanisella MUC1:llä on keskeinen rooli limakalvopellikkelin kiinnittymisessä epiteelin pintaan (32). Omissa tutkimuksissamme olemme immunoelektronimikroskopian avulla osoittaneet, että transmembraaninen MUC1 lokalisoituu suun

pintaepiteelisolujen mikroplikojen kärkeen (18). Epiteelisolujen mikroplikat, joihin MUC1 lokalisoituu, toimivat limakalvopellikkelin kiinnittymiskohtana (11, 16, 18), ja MUC5B kiinnittyy epiteelisolun pintaan juuri transmembraanisen MUC1:n välityksellä (26). Kuvassa 3 esitetään suun limakalvopellikkelin rakenne.

Pohdinta

Limakalvopellikkelin tarkka koostumus ja muutokset, joita siinä tapahtuu suun sairauksien yhteydessä, ovat vielä paljolti tuntemattomia. Limakalvopellikkeli voi olla rooli kuivan suun tunteessa (kserostomiassa), suun limakalvosairauksien etiologiassa ja taudinkulussa sekä haavan paranemisessa, koska pellikkeliin on tiivistynyt monia syljen puolustusmekanismiin kuuluvia ainesosia.

Kserostomia voi johtua hyposalivatiosta, mutta sitä voi esiintyä myös normaalin syljenerityksen yhteydessä (33, 34). Tiedetään, että limakalvopellikkelin pääkomponentit – MUC5B, MUC7 ja MUC1 – vastaavat pääosin suun limakalvon kostutuksesta (13, 31). Syljen musiineissa tai niiden alla olevan epiteelin rakenteessa tapahtuvat muutokset saattavatkin vaikuttaa kserostomiaan. Kuivasilmäisyyttä tutkittaessa on todettu, että siihen liittyy sarveiskalvon pintaepiteelisolujen mikrorakenteen muutos (35). Omissa tutkimuksissamme olemme osoittaneet sädehoidon aiheuttavan suun epiteelisolujen mikroplikojen tuhoutumista, mikä saattaa selittää, miksi syöpäpotilas voi kokea kuivan suun tunnetta normaalista syljenerityksestä huolimatta (36). Suun limakalvopellikkelin biokemialliset muutokset yhdistettyinä pellikkelin alla sijaitsevan epiteelin pintasolujen mikrorakenteen muutoksiin saattavat olla yksi selitys kuivan suun tunteelle.

Suun limakalvosairauksien tutkimuksessa syljellä on suuri merkitys sen sisältämien puolustusmekanismien vuoksi. Limakalvopellikkeliä ja etenkin syljessä tapahtuvia biologisia prosesseja voidaan tutkia molekyyli-tasolla käyttäen herkkiä mittaustaitteita,

joiden avulla hyvin pienestäkin näyttestä saadaan selvitettyä yhdellä mitauskerralla erilaiset metaboliatuotteet (37). Yleisimmin käytettyjä menetelmiä ovat massaspektrometria (MS) ja ydinmagneettinen resonanssispektrometria (NMR), joita on hyödynnetty sekä suusairauksien että yleissairauksien aiheuttamien aineenvaihdunnallisten muutosten tutkimisessa (38). Esimerkiksi uusiutuvaa aftyosia stomatiittia sairastavilla syljen MUC7-pitoisuuden on todettu pienentyneen (39); pitoisuuden lasku saattaisi johtaa siihen, että myös sIgA kiinnittyy limakalvopellikkeliin puutteellisesti, jolloin mikrobit pääsevät epiteelin pintaan aiheuttamaan paikallisen haavauman (40). Suun limakalvopellikkeen toiminnan ja merkityksen selvittäminen avaakin suun limakalvosairauksien tutkimuksessa aivan uuden tutkimuslinjan.

Monet limakalvoilla ilmenevät bakteeri-infektiot läpäisevät epiteelin. Elimistön ja suuontelon välillä oleva limakalvopellikkeli toimii ”suojamuurina”, jonka musiinit estävät mikrobien kiinnittymistä epiteelisolujen pintaan (41, 42). Joidenkin bakteerien metalloproteiinaasit kykenevät hajottamaan musiinikerrosta, mikä edesauttaa bakteerien kiinnittymistä solujen pintaan ja infektioiden syntymistä (43). Mikrobien kiinnittymiseen vaikuttaa limakalvopellikkeen ohella epiteelisolujen hilseily; epiteelisolujen irrotaessa niiden pintaan kiinnittyneet mikrobit huuhtoutuvat syljen mukana. Epiteelisolut uusiutuvat 2–3 tunnin välein (28), mutta hilseilevät solut korvautuvat vastaavilla pintasoluilla välittömästi, mikä mahdollistaa limakalvopellikkeen muodostumisen ja kiinnittymisen.

Limakalvopellikkeli toimii osaltaan myös suuontelon immunologisena reservinä. Tässä suhteessa tärkeimmässä roolissa ovat MUC7 ja sIgA (12, 44). Hankitun immunitetin kehitys vauvoilla on mielenkiintoinen tutkimuskohde: Kykeneekö vauvan suun limakalvopellikkeli proteiineineen vastustamaan suun infektiota? Voisiko kehittymättömästä limakalvopellikkelistä

Mucosal pellicle – formation and role

The oral epithelium, together with saliva and its components, forms a complex structure called the mucosal pellicle (MP). This review article provides an overview of the formation of MP based on the present knowledge. The main components of MP are salivary mucins MUC5B and MUC7 which form a network on the oral epithelium. Mucin 1 (MUC1) is expressed by oral

epithelial cells and it has mucin-mucin interactions with MUC5B – binding the MP tightly to the epithelial cells. Other salivary proteins, including secretory IgA (sIgA) attach to the mucin-mucin network. Furthermore, the interaction of MP with epithelial cells is dependent on the microstructure of the cells with microproteins.

löytyä selitys vauvoilla esiintyvään sammakseen, jonka etiologia on edelleen selvittämättä (45)? Transmembraanisten musiinien solunsisäinen osa toimii signaloivana reseptorina; suuontelon ja limakalvon epiteelisolujen välillä tätä tehtävää hoitaa MUC1 (24). Voidaankin päätellä, että MUC1 toimii suun epiteelisolujen pintaproteiininä. Se siis viestittää suuontelossa ja/tai syljessä tapahtuvista muutoksista tietoa elimistölle saaden aikaan immunologisen vasteen kehittymisen.

Miten paikallisesti käytetyt valmisteet ja lääkkeet vaikuttavat limakalvopellikkeliin? Hammastahnojen sisältämän natriumlauryylisulfaatin tiedetään ärsyttävän suun limakalvoja ja edesauttavan aftyjen muodostusta (46), mutta hammastahnojen ja muiden suunhoitotuotteiden vaikutusta limakalvopellikkeliin ei ole tutkittu. Kortisonilääkitys muuttaa nenän limakalvon musiinitasapainoa (47); suun limakalvosairauksissa käytettävien paikallisten lääkkeiden vaikutusta limakalvopellikkeliin ei kuitenkaan tunneta. Limakalvopellikkeen ja epiteelin pintasolujen merkitys olisi kuitenkin järkevää huomioida tulevaisuudessa tehtävissä tutkimuksissa, esimerkiksi paikallisten lääkkeiden ja rokotusten kehitystyössä (48).

Tapa, jolla limakalvopellikkeli kiinnittyy epiteelisolujen pintaan, samoin kuin pellikkeen merkitys suuontelon terveydelle, on osin vielä tuntematon. Suun limakalvon fysiologiaa tai muu-

toksia, joita limakalvon puolustuslinjassa tapahtuu eri limakalvosairauksien yhteydessä, ei toistaiseksi tunneta riittävästi. Tietämys etenkin limakalvopellikkeen merkityksestä suun ”immunireservinä” sekä transmembraanisen MUC1:n toiminnasta signaloivana reseptorina suuontelon/syljen ja limakalvon epiteelisolujen välillä on niukka (24). Limakalvopellikkeli on osa suun monimutkaista ekologiaa, ja tutkimuksella pyritään lisäämään tietämystä sen merkityksestä suun limakalvon tautitiloissa. Hyvä syljeneritys ja terve limakalvo ovat oleellisia suun terveydelle. ■

Arja Kullaa¹, EHL, HLT, professori emerita

Pekka Asikainen², HLT, EHL

Ellinoora Sirviö³, HLL

Jopi Mikkonen⁴, FT, DI

Suulääketieteen oppiaine, Hammaslääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto

Sidonnaisuudet:

¹ Apollonian apuraha 2015

² Apollonian väitöskirja-apuraha

³ Apollonian opiskelija-apuraha

⁴ Apollonian matka-apurahat kongresseihin, väitöskirja-apurahat Orionin Tutkimussäätiöltä ja Suomen Kulttuurirahastoilta



KIRJALLISUUS

1. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol* 2017; 35(5): 477–83.
2. Hannig C, Hannig M, Kensch A, Carpenter G. The mucosal pellicle – An underestimated factor in oral physiology. *Arch Oral Biol* 2017; 80: 144–52.
3. Bradway SD, Bergey EJ, Jones PC, Levine MJ. Oral mucosal pellicle. Adsorption and transepithelial transport of salivary components to buccal epithelial cells. *Biochem J* 1989; 3: 887–96.
4. Collin LM, Dawes C. The Surface Area of the Adult Human Mouth and Thickness of the Salivary Film Covering the Teeth and Oral Mucosa. *J Dent Res* 1987; 66(8): 1300–2.
5. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002; 8(3): 117–29.
6. Sengupta A, Valdramiduo D, Huntley S, Hicks SJ, Carrington SD, Corfield AP. Distribution of MUC1 in the normal human oral cavity is localized to the ducts of minor salivary glands. *Arch Oral Biol* 2001; 46(6): 529–38.
7. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc* 2008; 139 (Suppl): 185–245.
8. Wolff M, Kleinberg I. Oral mucosal wetness in hypo- and normosalivators. *Arch Oral Biol* 1998; 43: 455–62.
9. Pramanik R, Osailan SM, Challacombe SJ, Urquhart D, Proctor GB. Protein and mucin retention on oral mucosal surfaces in dry mouth patients. *Eur J Oral Sci* 2010; 118(3): 245–53.
10. Asikainen P, Ruotsalainen TJ, Mikkonen JJ, Koistinen A, ten Bruggenkatte C, Kullaa AM. The defence architecture of the superficial cells of the oral mucosa. *Med Hypothesis* 2012; 78(6): 790–2.
11. Morzel M, Siying T, Brignot H, Lherminier J. Immunocytological detection of salivary mucins (MUC5B) on the mucosal pellicle lining human epithelial buccal cells. *Microsc Res Tech* 2014; 77(6): 453–7.
12. Gibbins HL, Yakubov GE, Proctor GB, Wilson S, Carpenter GH. What interactions drive the salivary mucosal pellicle formation? *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014; 120(100): 184–92.
13. Gibbins HL, Proctor GB, Yakubov GE, Wilson S, Carpenter GH. Concentration of salivary protective proteins within the bound oral mucosal pellicle. *Oral Dis* 2014; 20(7): 707–13.
14. Gibbins HL, Proctor GB, Yakubov GE, Wilson S, Carpenter GH. SlgA binding to mucosal surfaces is mediated by mucin-mucin interactions. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119677.
15. Fábán TK, Hermann P, Beck A, Fejérdy P, Fábán G. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *Int J Mol Sci* 2012; 13(4): 4295–320.
16. Kullaa AM, Asikainen P, Herrala M, Ukkonen H, Mikkonen JJ. Microstructure of oral epithelial cells as an underlying basis for salivary mucosal pellicle. *Ultrastruct Pathol* 2014; 38(6): 382–6.
17. Ukkonen H, Pirhonen P, Herrala M, Mikkonen JJ, Singh SP, Sormunen R. Oral mucosal epithelial cells express the membrane anchored mucin MUC1. *Arch Oral Biol* 2017; 73: 269–73.
18. Sirviö E, Mikkonen JJ, Koistinen AP, Miinalainen I, Kullaa AM. Localization of transmembrane mucin MUC1 on the apical surface of oral mucosal cells. *Ultrastruct Pathol* 2019; 43(4–5): 184–9.
19. Carpenter GH. Salivary Factors that Maintain the Normal Oral Commensal Microflora. *J Dent Res* 2020; 99(6): 644–9.
20. Coles JM, Chang DP, Zauscher S. Molecular mechanisms of aqueous boundary lubrication by mucinous glycoproteins. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2010; 15(6): 406–16.
21. Asikainen P, Sirviö E, Mikkonen JJ, Singh SP, Schulten EA, ten Bruggenkatte CM. Microplacae – Specialized Surface Structure of Epithelial Cells of Wet-Surfaced Oral Mucosa. *Ultrastruct Pathol* 2015; 39(5): 299–305.
22. Kullaa-Mikkonen A. Scanning electron microscopic study of surface of human oral mucosa. *Scand J Dent Res* 1986; 94(1): 50–6.
23. Gipson I, Argüeso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003; 231:1–49.
24. Kashyap B, Kullaa A. Regulation of mucin 1 expression and its relationship with oral diseases. *Arch Oral Biol* 2020; 117: 104791.
25. Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 431–57.
26. Ployon S, Belloir C, Bonnotte A, Lherminier J, Canon F, Morzel M. The membrane-associated MUC1 improves adhesion of salivary MUC5B on buccal cells. Application to development of an vitro cellular model of oral epithelium. *Arch Oral Biol* 2016; 61: 149–55.
27. Culp DJ, Stewart C, Wallet SM. Oral epithelial membrane-associated mucins and transcriptional changes with Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2019; 25(5): 1325–34.
28. Dawes C. Estimates, from salivary analyses, of the turnover time of the oral mucosal epithelium in humans and the number of bacteria in an edentulous mouth. *Arch Oral Biol* 2003; 48(5): 329–36.
29. Hori Y, Sugiyama H, Soma T, Nishida K. Expression of membrane-associated mucins in cultivated human oral mucosal epithelial cells. *Cornea* 2007; 26(9 Suppl 1): S65–9.
30. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the Transmembrane Mucins MUC1 and MUC16 in Epithelial Barrier Function. *PLoS One* 2014; 9(6): e100393.
31. Morzel M, Siying T, Brignot H, Lherminier J. Immunocytological Detection of Salivary Mucins (MUC5B) on the Mucosal Pellicle Lining Human Epithelial Buccal Cells. *Microsc Res Tech* 2014; 77(6): 453–7.
32. Aybeke EN, Ployon S, Brulé M, De Fonseca B, Bourillot E, Morzel M. Nanoscale Mapping of the Physical Surface Properties of Human Buccal Cells and Changes Induced by Saliva. *Langmuir* 2019; 35(39): 12647–55.
33. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73(1): 20–5.
34. Lee JY, Chung JW, Kim YK, Chung SC, Kho HS. Comparison of the composition of oral mucosal residual saliva with whole saliva. *Oral Dis* 2007; 13(6): 550–4.
35. Koufakis DI, Karabatsas CH, Sakkas LI, Alvanou A, Manthos AK, Chatzoulis DZ. Conjunctival surface changes in patients with Sjögren's syndrome: a transmission electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(2): 541–4.
36. Asikainen P, Dekker H, Sirviö E, Mikkonen J, Engelbert AJM, Bloemena E. Radiation-induced changes in the microstructure of epithelial cells of the oral mucosa: A comparative light and electron microscopic study. *J Oral Pathol Med* 2017; 46(10): 1004–10.
37. Mikkonen J. Infrared and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Methods for Salivary Analysis. Väitöskirja. Kuopio: Itä-Suomen yliopisto; 2019.
38. Hyvärinen E, Savolainen M, Mikkonen JJW, Kullaa AM. Salivary Metabolomics for Diagnosis and Monitoring Diseases: Challenges and Possibilities. *Metabolites* 2021; 11(9): 587.
39. Zad M, Flowers SA, Bankvall M, Jontell M, Karlsson NG. Salivary mucin MUC7 oligosaccharides in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Oral Investig* 2015; 19(8): 2147–52.
40. Pärssinen M, Jäsberg H, Mikkonen JJ, Kullaa AM. Oral mucosal pellicle as an immune protection against micro-organisms in patients with recurrent aphthous stomatitis: A hypothesis. *Med Hypotheses* 2021; 146: 110449.
41. Menon BB, Zhou X, Spurr-Michaud S, Rajaiya J, Chodosh J, Gipson IK. Epidemic keratoconjunctivitis-causing adenoviruses induce MUC16 ectodomain release to infect ocular surface epithelial cells. *mSphere* 2016; 1(1): e00112–5.
42. van Putten JPM, Strijbis K. Transmembrane mucins: Signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer. *J Innate Immun* 2017; 9(3): 281–99.
43. Govindarajan B, Menon BB, Spurr-Michaud S, Rastogi K, Gilmore MS, Argüeso P. A Metalloproteinase Secreted by Streptococcus pneumoniae Removes Membrane Mucin MUC16 from the Epithelial Glycocalyx Barrier. *PLoS One* 2012; 7(3): e32418.
44. Soares RV, Lin T, Siqueira CC, Bruno LS, Li X, Oppenheim FG. Salivary micelles: identification of complexes containing MG2, SlgA, lactoferrin, amylase, glycosylated proline-rich protein and lysozyme. *Arch Oral Biol* 2004; 49(5): 337–43.
45. Vainionpää A, Tuomi J, Kantola S, Anttonen V. Neonatal thrush of newborns: Oral candidiasis? *Clin Exp Dent Res* 2019; 5(5): 580–2.
46. Rantanen I. Betaine in oral hygiene with special attention to dry and sensitive mucosa. Väitöskirja. Turku: Turun yliopisto; 2003.
47. Martínez-Antón A, de Bolós C, Alobid I, Benítez P, Roca-Ferrer J, Picado C. Corticosteroid therapy increases membrane-tethered while decreases secreted mucin expression in nasal polyps. *Allergy* 2008; 63(10): 1368–76.
48. Netsomboom K, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive vs. mucopenetrating particulate drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2016; 98: 76–89.