



14 juni 2025

Planlagt: 09:00-12:00

Eksamensnr: 72

Side 1 af 17

Opgave 1

Bakteriecellens funktioner er knyttet til dens opbygning.

1. Beskriv kort opbygningen af en bakteriecelle, og angiv hvordan den adskiller sig fra henholdsvis humane celler og virus.

En bakteriecelle er prokaryot i modsætning til humane celler som er eukaryote.

Bakteriers arvemateriale består af cirkulært DNA, som ligger frit i cytoplasma i et område kaldet nukleoid. Dette adskiller sig fra humane celler hvor DNA er omringet af en kernemembran. Udover arvematerialet kan bakterier også have ekstrakromosomalt DNA i form af plasmider. I cytoplasmaet er der derudover ribosomer af typen 70s, hvor det er typen 80s i humane celler. I bakteries cytoplasma er der også inklusionsgranulae med næringsstoffer. Bakterier har ikke intramembranøse transportsystemer og har altså ikke ER, golgi og heller ikke mitokondrier. Dette ses til gengæld hos humane celler. Vira har et genom, men har ingen organeller. Rundt om genomet hos vira er der et kapsid.

Rundt om bakteriers cytoplasma er plasmamembranen, som er et dobbelt fosfolipidlag med proteiner, ligesom hos humane celler. Bakterier har dog også en cellevæg. Cellevæggen bestemmer om en bakterie er grampositiv eller gramnegativ. Grampositive har en cellevæg med et tykt peptidoglykanlag med teichosyrer og lipoteichosyrer. Hos gramnegative bakterier er peptidoglykanlaget

tyndt og der er en ydre cellemembran med LPS og et periplasmatisk rum imellem. Hos vira er der ikke en plasmamembran, men nogle vira kan være kappebærende og altså have et dobbelt fosfolipidlag der omringer det.

2. Angiv tre mulige angrebepunkter for antibiotika i bakteriecellen samt den tilknyttede virkningsmekanisme for de aktuelle antibiotika, og angiv et eksempel på hver form for antibiotikum.

Penicilliner er et eksempel på et antibiotikum der *hæmmer cellevægssyntesen*. De virker ved at beta lactam ringen binder til PBP (protein bindende protein).

Normalt binder D-ala-D-ala til PBP og sørger for krydsbindingen i peptidoglykanlaget. Når beta lactam ringen i stedet binder, kan denne krydsbinding ikke finde sted, og dermed dannes en ustabil cellevæg. Dette fører til cellelyse af bakteriecellen på grund af det osmotiske tryk, og de er altså bakteriocide.

Andre antibiotika dræber bakterier ved at *hæmme nukleinsyresyntesen*, og disse er også bakteriocide. Et eksempel er metronizadol. Den fungerer som et prodrug, der først aktiveres intracellulært i strikt anaerobe bakterier ved at blive reduceret. Herefter vil den hæmme DNA polymerasen. Andre slags vil hæmme DNA gyrasen, som for eksempel quinoloner.

Antibiotika, som for eksempel tetracyklin, clindamycin og makrolider, vil virke bakteriostatisk ved at *hæmme proteinsyntesen*. Dette gør de ved at binde til enten 30s (tetracyklin) eller 50s (makrolider, clindamycin) subunit af ribosomer.

3. Beskriv to forskellige resistensmekanismer knyttet til den enkelte bakteriecelles overflade, og beskriv hvilke mekanismer der gør bakterier, der vokser i biofilm, mere resistente end planktoniske celler.

Resistensmekanismer der er knyttet til celledens overflade er ændring af overfladereceptorer og ændring af permeabilitet.

Ændring af receptorer vil gøre at det relevante antibiotikum ikke kan binde til receptoren og dermed ikke udføre sin virkning. Det kan for eksempel være ændring af PBP, så beta lactamer ikke kan binde.

Ændring af permeabilitet kan ske ved at der er færre porer i cellemembranen, hvilket gør det sværere for det pågældende antibiotikum at komme ind i cellen. Det kan også være at der dannes flere efflux pumper i membranen, som gør at det pumpes ud hurtigt. Dette virker mod antibiotika der har sin virkning intracellulært.

Der er flere faktorer der gør, at bakterier i en biofilm er mere resistente end planktoniske bakterier. For det første vil biofilmens ECM virke som en barriere,

som gør det svært for antibiotika at diffundere ind til bakterierne. I biofilm kommunikerer bakterier via signaler, og dette kaldes quorum sensing. Signalerne ændrer genekspressionen for blandt andet resistens og virulens. Udover dette vil der være øget horisontal genoverførsel, grundet at de ligger meget tæt i en biofilm. Overførslen kan ske ved konjugation, transformation og transduktion. På den måde kan resistens sprede sig mellem bakterierne. Til sidst skal det nævnes, at på grund af den indbyrdes konkurrence om plads og næring, der er mellem bakterierne i biofilmen, så vil der være nedsat vækst. Da meget antibiotikum ofte kun virker på aktivt delende bakterier, er dette også en væsentlig faktor.

Opgave 2

Orale streptokokker kan kontaminere eller kolonisere overflader og evt. medføre infektion.

1. Beskriv forskellen på begreberne kontamination, kolonisation og infektion.

Kontamination er en forbigående og midlertidig forurening af en overflade.

Mikroorganismene vil altså ikke etablere sig, og de kan fjernes igen med fx klinisk hygiejne.

Kolonisation indebærer en etablering af mikroorganismer, og de vil blive en del af mikrofloraen. Der er dog balance mellem mikroorganismer og vært, og det er dermed ikke patogent.

Infektion er til gengæld en etablering af patogene mikroorganismer i en mikroflora, som medfører værtsrespons, kliniske tegn og symptomer. Det kan både være endogent (fra egen mikroflora) eller exogent (udefrakommende).

2. Beskriv hvordan du som tandlæge vil forebygge kolonisation af endocardiet og evt. efterfølgende infektion med orale streptokokker.

Kolonisation af endocardiet kan ske hos risikogrupper eller immunsupprimerede efter en procedure der forårsager bakteræmi, altså bakterier i blodet. Derfor vil der gives profylakse til dem der er i risiko inden en invasiv procedure. Risikogrupper for infektiøs endocarditis er dem der tidligere har haft det, skadede hjerteklapper, kunstige hjerteklapper eller medfødte hjertefejl. Derudover gives profylakse også ved omfattende invasive indgreb.

Der gives som udgangspunkt 2 g amoxicillin peroralt 1 time før indgreb. I tilfælde af penicillinallergi gives der i stedet 500 mg clarithromycin 1 time før indgreb.

Det er generelt også en god ide for risikogrupper at have en god mundhygiejne, for at mindske blødning i munden, og dermed indtræden af orale streptokokker i blodbanen. Derfor vil en regelmæssigt tandrensning og instruktion om god mundhygiejne generelt kunne virke forebyggende.

3. Redegør for hvordan du vil forebygge, at kontamination af roterende instrumenter med orale streptokokker kan føre til infektion hos patienter i forbindelse med endodontisk behandling.

Instrumenter skal efter hver patient rengøres, desinficeres og steriliseres, da de blandt andet kontamineres med orale streptokokker. Roterende instrumenter har meget smalle vandrør, og derfor kommer de i en specialautoklave. Her vil de desinficeres og steriliseres. Da de roterende instrumenter ikke kan pakkes i forbindelse med S-

autoklave, skal de efterfølgende pakkes i autoklavepapir og komme i B-autoklaven.

Her vil de steriliseres gennem papiret med mættet vanddamp. Det gøres ved en af følgende tryk:

- 3 atm, 134 min i 3 min
- 2 atm, 121 min i 15 min

Herefter opbevares instrumentet i et skab uden for meget udsættelse for pH og temperaturændringer. Inden jeg bruger instrumentet tjekkes dato for sterilisation og at processindikatoren er slået om, hvilket indikerer at den har været i autoklave. Når papiret åbnes, skal det gøres fra den rigtige side, som man sørger for ikke at kontaminere instrumentet.

Opgave 3

Tændernes overflade er beklædt af en biofilm, hvis mængde og sammensætning er konsekvensen af en række faktorer.

- 1. Beskriv sammensætningen af den tidlige dentale biofilm, som er dannet i timerne efter tandbørstning, samt ændringerne i den biofilm som er forbundet med gingivitis udløst af insuffICIENT hjemmetandpleje.**

I den tidlige biofilm vil det være fakultative gram positive bakterier der dominerer. Der vil nemlig være ilttilgængelighed, og de gram positive bakterier vil være første kolonisatorer som binder til pelliclen på tanden. Det vil primært være bakterier som de orale streptokokker: *S. mitis*, *S. Oralis* og *S. sanguinis* og den grampositive stav *actinomyces* spp. der er til stede.

Ved gingivitis er der dannet en tykkere og mere kompleks plak, på grund af mangelfuld tandbørstning eller manglende brug af tandtråd. Biofilmen skal nemlig fjernes mekanisk. Denne tykke biofilm vil danne et anaerobt miljø. Anaerobe gram negative bakterier vil dermed begynde at udgøre en større del af bakteriesammensætningen. Det er blandt andet gramnegative stave som *fusobacterium nucleatum* og *Prevotella* og den gramnegative kok *Veillonella*.

2. Beskriv hvordan de økologiske faktorer adskiller sig i den tidlige og den modne biofilm, og hvordan disse kan medvirke til udvikling af caries.

Den tidlige biofilm vil være karakteriseret af at have ilttilgængelighed og en neutral pH. Biofilmen vil være tynd og strukturløs og dermed kan stoffer diffundere igennem biofilmen.

I den modne biofilm vil der dannes et anaerobt miljø i dybden af biofilem på grund af at biofilmen er blevet tyk og impermeabel. Det vil kun være små og uladede stoffer der kan diffundere ind til bakterierne, som for eksempel glukose. Syrer dannet af saccharolytiske bakterier vil ikke kunne slippe væk. Der vil være sket et pH fald, da kulhydrater er primære næringskilde, og der dermed dannes syrer på grund af fermenteringen i bakterierne.

Dette gør at pH ved emaljen kan falde til under den kritiske pH, og emaljen vil demineraliseres. Hvis dette sker i en længere periode uden mulighed for remineralisering, vil det udvikle sig til caries.

3. Beskriv de bakterielle egenskaber, der kendetegner henholdsvis caries- og parodontitisassocierede bakterier.

Cariesassocierede bakterier, som *S. mutans* og *Lactobacillus*, er kendetegnet ved at være aciduriske og acidogene. Det betyder at de både kan udholde et lavt ekstracellulært miljø, og at de også selv medvirker til faldet i pH. Dette gør de ved

at være saccharolytiske. De vil ved hjælp af specielle transportmekanismer kunne optage fermenterbare kulhydrater, og intracellulært vil de kunne fermentere dem til syrer. For at undgå celledød udskiller bakterierne syren til omgivelserne.

Dermed falder pH i biofilmen, hvilket kan forårsage demineraliseringen.

S. mutans kan også producere glukosyltransferase og fruktosyltransferaser, hvilket også er en virulensfaktor. De bruges til at kløve sukrose til glukose og fruktose, og derefter danne glukaner og fruktaner med dem. De dannede EPS medfører en hurtigt voksende biofilm der er klæbrig og impermeabel. Dette vil gøre, at glukose kan diffundere ind som næringskilde, men syren der dannes kan ikke diffundere ud af biofilmen. Dermed medvirker det til pH faldet. De dannede EPS fungerer som kulhydratlager, og der er dermed næringskilde for de saccharolytiske bakterier, selv når der ikke indtages kulhydrater.

Parodontitisassocierede bakterier er for eksempel *P. gingivalis* hos voksne og *A. actinomycetemcomitans* hos børn/unge. De er kendetegnet ved at være anaerobe, proteolytiske og basofile gram negative bakterier. På grund af deres proteinmetabolisme, dannes der baser, der får pH til at stige. Næringen får de især fra gingivalvæsken, hvis mængde øges ved inflammation. Disse bakteriers virulensfaktorer forårsager direkte vævsskade på tændernes støttevæv ved at udskille proteolytiske enzymer, toksiner og cytotoxiske metabolitter. De proteolytiske enzymer er blandt andet hyaluronidase, kolagenase og elastase som

nedbryder bindevæv, og phosphatase og geleatinase der nedbryder knoglevævet. Toksinerne kan både være endotoksiner (LPS) og exotoksiner (leukotoksiner, epitheiliotoksiner, fibroblasthæmmere). Udover at forårsage vævsdestruktion har disse bakterier også en evne til at hæmme og undgå immunsystemet. *P. gingivalis* kan for eksempel kløve komplementfaktorer så der dannes anafylatoksinerne c3a og c5a der fører til mere inflammation, mens dens sørger for at c3b og c5b ikke aktiveres, og dermed dræbes bakterien ikke.

Inflammationen, som kronisk er til stede under parodontitis, fører til indirekte vævsdestruktion.

Opgave 4

Immunologi.

1. Beskriv hvordan celler fra det innate immunsystem reagerer på bakterier.

- a. Nævn hvilke strukturer på bakterierne, der aktiverer det innate immunsystems celler såsom neutrofile granulocytter, makrofager og monocytter, og giv tre eksempler herpå.

PAMPs (patogen associated molecular patterns) på bakterierne aktiverer de innate immunceller ved at blive genkendt af PRRs.

PAMPs kan for eksempel være:

- LPS på gramnegative
- Peptidoglykan på grampositive
- Flagellin på de bakterier med flageller.

- b. Nævn hvilke receptorer på disse celler, der genkender mikroorganismer, og giv tre eksempler.

Det er PRR (pattern recognition receptors) på immuncellerne der genkender mikroorganismer, ved at binde til PAMPs.

Et eksempel på PRR er TLR (Toll like receptors). Der findes 10 forskellige slags, og de tre jeg bruger som eksempel er dem der genkender de PAMPs jeg nævnte under spørgsmål a).

- TLR4 (som genkender LPS)
- TLR 1 og 2 (som genkender peptidoglykan)
- TLR 5 (som genkender flagellin)

- c. Nævn de signalmolekyler, der bliver frigivet af det innate immunsystems celler efter denne proces, og giv tre eksempler.

Der frigives proinflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-6 og TNF-alfa

d. Beskriv kort, hvilke konsekvenser dette kan have andre steder i kroppen end i det primært inflammerede område.

Via blodbanen kan inflammation sprede sig til andre steder.

2. Angiv (gerne i form af en tabel) de vigtigste forskelle mellem det innate og det adaptive immunsystem med hensyn til involverede celletyper, receptorer, specificitet samt forløbet af de involverede immunresponses.

Her er en tabel over forskellene mellem det innate og adaptive immunsystem.

Jeg var i tvivl om hvordan jeg *angiver* et forløb af immunrespons, så jeg har angivet nogle immunresponses i tabellen, og nedenunder tabellen lavet en kort beskrivelse af hvordan de forløber.

	Innate	Adaptive
Celletyper	Neutrofile granulocytter Monocytter Makrofager Dendritiske celler Eosinofile granulocytter Mastceller Basofile granulocytter NK-celler	T celler - Hjælper og regulatoriske T celler - Cytotoksiske T celler B celler
Receptorer	PRR	TCR på T celler BCR på B celler
Specificitet	Nej	Ja.

		Antistoffer genkender specifikke antigener.
Hukommelse	Nej Samme respons hver gang	Ja Forbedret respons anden gang
Immunrespons	ADCC Komplementsystem Aktivering af adaptive	T-celle aktivering B-celle aktivering - Differentiering og antistofproduktion

Forløb af immunrespons for det innate:

Et immunrespons, der er vigtigt for det innate, er ADCC. Her vil immunceller genkende celler der har mange antistoffer bundet. Dette vil få dem til at udskille perforin og granzym B.

Det er blandt andet NK-celler der dræber med ADCC. NK-celler genkender også virusinficerede celler ved at de har manglende MHC I og at de har stressmolekyler som MICA.

Komplementsystemet er også et immunrespons der er en del af det innate immunsystem. Det aktiveres enten via den klassiske, lektin eller den alternative vej. Det fører i sidste ende til dannelsen af MAC kompleks der skaber cellelyse. Opsonisering (C3b) vil føre til at fagocytter som neutrofile og makrofager nemmere kan genkende og dermed fagocytere mikroorganismen. Der dannes også anafylatoxiner (C3a og C5a). Disse skaber inflammation ved at rekruttere flere immunceller og aktivere mastceller til at udskille histamin.

Dendritiske celler er vigtige i aktivering af det adaptive immunsystem. De vil optage extracellulære antigener og præsentere peptidfragmenter fra det på MHC II på overfladen. Dette aktiverer CD4 T celler.

Virusinficerede celler eller tumorceller vil præsentere intracellulære antigener på MHC I molekyler. CD8 T celler binder hertil og aktiveres.

Forløb af immunresponser for det adaptive:

T celler aktiveres ved at binde til MHC molekyler.

Cytotoksiske T celler binder til antigener på MHC I præsenteret af virusinficerede celler. CD8 stabiliserer bindingen og der sker co stimulation mellem CD28 og CD80/86. Aktivering af Ct celle fører til udskillelse af perforin og granzym B, som skaber apoptose.

Naive T-celler aktiveres ved at binde til antigener på MHC II præsenteret af antigenpræsenterende celler. CD4 vil stabilisere bindingen. Co stimulation mellem CD28 på t cellen og CD80/86 er nødvendig for aktivering. Cytokiner fra APC bestemmer hvad T cellen differentieres til. Det kan være T1, T2, T17, Tfh eller Treg. T-hjælper celler stimulerer andre immunceller, mens regulatoriske hæmmer immunrespons.

Den aktiverede T celle binder til et antigen præsenteret af en B celle. Hovedsignalet for aktivering af B celle sker mellem CD40L på T celle og CD40 på t celle. Aktiveringen får B cellen til at differentiere sig og til at producerer antistoffer der er

specifikke for antigenet. Der dannes plasmaceller og hukommelsesceller. Der kan ske klaseskift af antistoffet. Antistoffer fungerer aggluterende, neutraliserende, komplementaktiverende og som opsoniner.