

MIKROBIOLOGI EKSAMENSSÆT 2025

Eksamen august 2024

Opgave 1

Streptococcus species kan forårsage sygdomsudvikling i mundhule og luftveje, der ved behov typisk behandles med penicilliner.

1. **Beskriv væsentlige virulensfaktorer for henholdsvis *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus mutans* og angiv tilhørende sygdom**

S. pyogenes er en grampositiv fakultativ kok, hvis virulensfaktorer er streptokinase, der opløser fibrinkoagler. Desuden opløser *S. Pyogenes* DNA (via deoxyribonuklease), lyserer erythrocytter (via hæmolysin), opløser bindevæv (hyaluronidase) og fungerer som et superantigen via sit erythrogen toxin, der fremkalder scarlatina (et rødt udslæt). *S. Pyogenes* kan føre til tonsillitis og scarlatina

S. Pneumoniae er en grampositiv fakultativ kok, hvis virulensfaktor er at den er omringet af en polysakkaridkapsel, der fungerer antifagocytisk og er afgørende for patogenicitet. Forårsager 50% af alle pneumoni tilfælde. Desuden kan den føre til otitis media, meningitis, sinusitis og sepsis

S. Mutans er en grampositiv fakultativ oral-streptokok, hvis virulensfaktor er at den er acidurisk, hvorved den kan overleve og producere syre i lav pH og dermed nedbryde tandemalje. Desuden fermenterer den kulhydrater og danner polysakkariderne dextran og mutan, som bakterien kan bruge til biofilmdannelse. *S. Mutan* kan føre til dental caries.

2. **Beskriv virkningsmekanisme og farmakokinetik for penicilliner.**

Penicilin er et smalspektret, bakteriecidt stof, som forekommer i form af beta-lactamringe, der binder til penicilin-bindende-proteiner på bakteries overflade, oftest de grampositive kokker under vækst. Når penicilin binder til receptorerne, fører det til hæmning af cellevægsyntesen, ved at penicilin hæmmer enzymer (transpeptidase) involveret i krydsbindingerne i peptidoglykansyntesen. Cellevæggen vil destabiliseres og derefter bryde, grundet det øgede osmotiske tryk.

Farmakokinetikken beskriver kroppens virkning på lægemidler - dvs. hvordan antibiotikas koncentration påvirkes af absorption, fordeling og udskillelse af stoffet (kroppens påvirkninger). Penicilin V gives per oral og har moderat absorption. Penicilin G gives parenteralt, da det nedbryder mavesyre. Penicilin fordeles godt i de fleste væv, men begrænset penetration til CNS, såfremt der ikke er inflammation.

3. **Redegør for, hvordan resistens over for antibiotika kan opstå i streptokokker, samt for de mulige konsekvenser af resistens hos disse bakterier i henholdsvis mundhule og luftveje.**

Resistens over for antibiotika kan opstå i streptokokker via enten naturlig resistens, resistens som følge af mutationer eller erhvervet resistens.

Ved naturlig resistens forstås medfødte resistensegenskaber. Dette ses fx hos orale streptokokker, der mangler det enzym, der reducerer metronidazol til dets reaktive metabolit. Et andet eksempel er gramnegative bakteriers ydre membran, der blokerer passage af mange antibiotika

Mutationer kan opstå spontant i gener, som fx koder for penicilin-bindende-receptorer eller i multiresistente efflux-pumper i bakteriens cytoplasma.

Ved erhvervet resistens forstås at resistensoverførsel af gener erhverves. Overførslen kan ske på fire måder; Konjugation, transduktion, transformation og transposition.

- Konjugation: Overførsel af genetisk materiale via pili, hvor bakterierne har fysisk kontakt. Generne overføres med plasmider fra en bakteriecelle til en anden ved direkte cellekontakt
- Transduktion: Overførsel af genetisk materiale via bakteriofager - som er virus rettet mod bakterier. Bakteriofager lysere bakterier, optager deres genetiske materiale og overfører til en ny bakterie
- Transformation: Optagelse af fritliggende genetiske materiale fra døde bakterie (hyppigt i biofilm)
- Transposition: Transposon - dele af DNA som kan flyttes fra plasmider til kromosomer- på bakteriekromosom overføres til plasmider, så den kan overføres.

Resistens hos streptokokker i mundhule kan bl.a. omfatte *S. Mutans*, *S. sanguinis* og *S.Mitis*. Dette kan føre til, at behandling af orale infektioner bliver vanskeligere, især mod penicilin og makrolider. Orale streptokokker kan fungere som reservoirer for resistensgener, som kan overføres til mere patogene mikroorganismer, hvilket kan give flere komplikationer.

Resistens hos streptokokker i luftvejene omfatter bl.a. *s. pneumonia* og *s. pyogenes*. Ved infektioner som pneumoni, otitis media og sinusitis kan resistens føre til behandlingssvigt og øget komplikationer, som fx spredning til meninges eller blodbanen.

Opgave 2

Forskellige virus kan overføres under behandling på tandklinikken.

1. *Beskriv den generelle opbygning af og karakteristika for virus.*

Virus er obligate intracellulære parasitter på 20-300nm i str., som er for små til at indeholde egne organeller, hvorfor de ikke har en selvstændig metabolisme og kræver en værtselle for at udnytte dens synteseapparat. Virus danner virioner, som er viruspartikler, der frigives fra cellen og overfører det virale genom til andre celler. Virus har desuden eget genomisk materiale omringet af en proteinskal (kapsid), der tilsammen kaldes nukleokapsid. Mens de fleste DNA vira replikerer i kernen, replikerer de fleste RNA vira i cytoplasma.

Virus kan klassificeres ud fra nukleinsyre: enten DNA eller RNA, dobbeltstrenget eller enkeltstrenget, samt om det er cirkulært eller lineært. Endvidere klassificeres virus baseret på deres morfologi: Om de er heliske, kubiske eller har en kompleks struktur. Til sidst kan de klassificeres ud fra, om de er kappebærende eller ej. Kappen fungere som beskyttelse under transport i værten.

2. *Angiv to virus, der kan overføres ved inokulationssmitte, og to virus, der kan overføres ved dråbe/aerosolsmitte på tandklinikken, samt de tilhørende sygdomme.*

Virus der kan overføres ved inokulationssmitte:

- Hepatitis B: Kan føre til levercirrose, levercancer og kronisk hepatitis
- HIV: Kan føre til AIDS ved forværring, giver svækket immunforsvar, opportunistiske infektioner og cancersygdomme.

Virus der kan overføres ved dråbe/aerosolsmitte:

- Coronavirus: Kan føre til feber, pneumoni og sygdommen er COVID-19
- Influenza A/B virus: Kan føre til feber, kulderystelser, muskelsmerter og hovedpine og sygdommen er influenze

3. *Redegør for, hvorledes du vil forebygge overførsel af virus og efterfølgende sygdomsudvikling ved henholdsvis a) inokulationssmitte og b) dråbe/aerosolsmitte på tandklinikken.*

Forebyggelse af overførsel af virus og efterfølgende sygdomsudvikling ved inokulationssmitte kan ske via vaccination mod hepatitis A/B. Desuden skal man som tandlæge anvende personlige værnemidler såsom beskyttelsesbriller og handsker, således at virus forhindres at træde ind i blodbanen gennem rifter og ikke-intakt hud. Desuden skal alle skarpe instrumenter og brugte kanyler anbringes omhyggeligt i separate beholdere for risikoaffald, så både tandlæger og personale undgår stikskader.

Forebyggelse af overførsel af virus ved dråbe/aerosolsmitte på tandklinikken sker bedst at følge de generekke infektionshygiejniske retningslinjer såsom at bruge personlige værnemidler som handsker, mundbind, beskyttelsesbriller og uniform for at undgå kontaminering og videreførelse af potentiel patogene bakterier. Desuden skal der

være god udsugning, så bakterier ikke svæver rundt i luften.

Slutteligt er det vigtigt med korrekt og effektiv hånddesinfektion, overfladedesinfektion og henstandsdesinfektion, netop for at forhindre indirekte kontaktsmitte fra luftbårne bakterier, der lander på overflader osv.

Opgave 3

Alle humane overflader inkl. mundhulen koloniseres af en normal mikrobiota.

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

Kontamination: Bakterier har sat sig på en overflade. En mikrobiel forurening af en overflade, uden at de vokser eller trænger ind i væv.

Kolonisation: Etablering og vækst af mikroorganismer på en overflade (fx hud, slimhinder eller klinikbord), hvor der samtidig ses en inkorporering af den normale mikrobiota. Forårsager ikke sygdom.

Infektion: Patogene mikroorganismer trænger ind i væv og udløser immunrespons, symptomer eller kliniske tegn. Kan være eksogen eller endogen.

2. **Angiv helt overordnet hvorledes bakteriel kolonisation af tandoverflader kan have henholdsvis positive og negative effekter for værten.**

Bakterier på tandoverflader er under normale fysiologiske og økologiske forhold i balance med miljøet i mundhulen. Da der er begrænsning på næring og plads, kan disse bakterier udkonkurrere exogene bakterier, og derved have en beskyttende effekt mod potentielt patogene mikroorganismer (kolonisationsresistens). Desuden vil disse bakterier være i samspil, hvor nogle bakterier udnytter metaboliske affaldsprodukter fra andre bakterier og derved hindrer større fald i pH. Fx udnytter Veillonella lactat, der produceres af streptokokker.

De negative effekter ved bakteriel kolonisation af tandoverfladen omfatter særligt de orale streptokokkers anaerobe kulhydratfermentering, der resulterer i produktion af lavmolekylære organiske syrer såsom laktat, ethanol og acetat. Dette kan over tid føre til initiering af caries.

3. **Beskriv de økologiske forhold, der karakteriserer den dybe parodontale poche, samt den typiske sammensætning af den subgingivale mikrobiota her.**

Ved parodontitis ændres de økologiske forhold, når plak ophobes og bliver tykkere, hvor ilttensionen reduceres og derfor også bakteriernes vækstforhold. Desuden ses øget flow af gingivalvæske, øget pH til neutralt/let basisk og et let proteolytisk miljø, da proteolytiske bakterier nedbryder proteiner fra gingivalvæsken og fra blodbanen. Alt dette vil fremme anaerobe forhold og anaerobe bakteriearter favoriseres.

Bakteriesammensætningen består af gramnegative anaerobe stave, der vil dominere i den subgingivale plakflora, hvorimod der ved sunde forhold primært ses orale streptokokker. Bakterierne som ses er bl.a. *P. gingivalis*, *Prevotella*, *Tanarella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter* og *Spirochaeta*.

Opgave 4

Forsvar imod virus

1. **Beskriv hvordan det innate immunsystems celler registrerer virus.**

Celler i det innate immunsystem (dendritiske celler, makrofager/ monocytter, granulocytter) genkender virus/antigener ved at detektere PAMP (karakteristisk struktur for virus), der sidder på alle fremmede antigener. PAMP genkendes af PRR, som findes på mange celler i det innate immunforsvar - især dendritiske celler, makrofager og neutrofile granulocytter.

PRR aktiveres, hvorved de intracellulære signaleringsveje igangsættes. Produktionen af cytokiner vil således begynde og der forekommer en aktivering af NK-celler og tiltrækning af leukocytter. Således hæmmes virus og immunforsvaret aktiveres.

2. **Angiv hvordan T-celler registrerer, at en celle er inficeret med virus.**

T-celler registrerer at en celle er inficeret med virus gennem en meget specifik interaktion mellem deres receptor (TCR) og peptidfragmenter præsenteret på MHC-molekyler på overfladen af den inficerede celle

3. **Nævn den type T-celler, der er i stand til at slå virusinficerede celler ihjel og dermed forhindre virus i at replicere.**

Cytotoksiske T-celler med CD8 som overfladeprotein, der styrker binding mellem TCR og MHC-molekylet

4. **Angiv den celletype fra det innate immunsystem, det er involveret i forsvar imod virus, og beskriv kort de mekanismer, disse celler bruger til at genkende og dræbe virusinficerede celler.**

Den vigtigste celletype fra det innate immunsystem, som er involveret i forsvaret mod virus er NK-celler, som er store lymfoide celler. Disse dræber inficerede celler, som ikke udtrykker MHC-I eller udtrykker fremmede antigener på MHC-molekylet på virusinficerede celler eller tumorceller.

NK-cellerne kan udskille perforin og granzym, der angriber målcens overflade og danner porer i den inficerede celle. Derudover kan de inducere apoptose ved at binde til FAS receptorer på den fremmede mikroorganisme

5. **De fleste af vores krops celler er i stand til at producere to (nært beslægtede) cytokiner, der dels nedsætter virus' replikationshastighed, dels signalerer til omgivelserne, at de er blevet inficerede. Nævn disse to cytokiner.**

Interferon-alfa

Interferon-beta

Cytokin	Produceres af	Funktion
IFN- α	Inficerede celler, især plasmacytoide dendritceller	Hæmmer virusreplikation, immunaktivering
IFN- β	Næsten alle celletyper	Samme funktion som IFN- α , virker lokalt og systemisk

6. **Angiv hvilke(n) rolle(r) antistoffer spiller i vores forsvar imod virus, om nogen.**

Neutralisation: Antistoffer binder direkte til viruspartikler og forhindrer dem i at binde til og trænge ind i værtsceller.

Opsonisering: Antistoffer dækker overfladen af virus eller virusinficerede celler, hvilket gør dem lettere at genkende og fagocyttere af makrofager og neutrofile granulocytter.

Komplementaktivering: Antistoffer, især igM og igG kan aktivere den klassiske pathway, hvilket kan føre til opsonisering, lysis af kappebærende virus og rekruttering af immunceller.

7. **Angiv forudsætningerne for, at en vaccine vil virke imod en given virusinfektion, samt hvilken type af vacciner, der er mest almindeligt brugt ved vaccination imod virusinfektioner (for eksempel vaccinerne imod mæslinger, røde hunde og fåresyge).**

Vaccinen skal målrette konstante (ikke hurtigt muterende) virale proteiner, så immunforsvaret kan genkende virus ved fremtidig eksponering.

Virus skal udtrykke antigener, som immunforsvaret kan huske og reagere effektivt på.

Vaccinen skal inducere hukommelses B- og T-celler.

Enten skal vaccinen blokere infektion helt (steril immunitet) eller den skal mildne sygdomsforløbet ved hurtig reaktioner.

Den mest almindelige vaccinetype mod virusinfektioner er levende, svækkede vacciner.

Eksamen juni 2024**Opgave 1**

Bakterier kan danne biofilm på forskellige overflader

1. Redegør for karakteristika ved og konsekvenser af biofilmdannelse på henholdsvis a) hjertets endocardium og b) dentalunits vandsystemer.

Biofilmdannelse karakteriseres ved en mikrobiel samling, der lever i en ernæringsmæssig symbiose (udnytter hinandens affaldsprodukter), hvor disse bl.a. kan udvikle resistensgener med hinanden. Biofilmen beskytter MO mod antibiotika og værtens immunforsvar og er forbundet med øget resistens og kronisk infektion.

Hjertet er et sterilt miljø, som ikke indeholder en resistent mikrobiota. Biofilm på hjertets endocardium ses typisk ved infektiøs endocarditis. Biofilmen kan her opstå efter bl.a. forskellige tandbehandlinger med blødning og bakteriæmi til følge, hvorved bakterier kan slå sig ned på en eller flere hjerteklapper og give infektion. Det er bakterier såsom *S. aureus*, der koloniserer det beskadigede endocardievæv, fx ved tilstedeværelse af kunstige hjerteklapper eller efter tidligere hjertesygdom. Biofilmen vil på hjertets endocardium beskytte bakterierne mod fagocytose og antibiotika, hvilket fører til kronisk infektion med risiko for bl.a. hjertesvigt og klapdestruktion.

Biofilm dannes desuden let i de snævre, fugtige vandledninger i dentalunits som er gode vækstbetingelser i omkring 30-45 grader for mikroorganismer såsom *Legionella pneumophila* og *Pseudomonas aeruginosa*. Biofilmen i dentalunits kan føre til kontaminering af vandet og udgøre risiko for krydsinfektion ml. patienter, smittelse af klinikpersonale via aerosoler og infektion hos immunsvækkede personer.

Bakteriearten *Legionella pneumophila* er en fakultativ gram negativ stav, der kan foremere sig intracellulært i fx makrofager og har LPS, der begge er nogle af bakteriens virulensfaktorer til inflammation. Bakterien kan føre til svær pneumoni og legionærsyge hos ældre. Dette inkludere symptomer som bl.a. feber, dyspnø og ubehag.

2. Redegør for, hvordan du som tandlæge kan forebygge biofilmdannelse på de to forskellige lokalisationer

Som tandlæge kan man forebygge biofilmdannelse på hjertets endocardium ved at indetificere risikopatienter, som er patienter med tidligere endocarditis, patienter med medfødte eller erhvervede hjertesygdomme samt patienter med kunstige hjerteklapper. Her kan man gøre brug af antibiotikaprofylakse før invasive tandbehandlinger for at forebygge bakteriæmi og dermed kolonisering af endocardiet. Her gives 3g amoxicillin peroralt 1 time inden indgrebet.

For at forebygge biofilmdannelse på dentalunits skal vandet regelmæssigt tjekkes og kemisk desinficeres med klorforbindelser eller hydrogenperoxid, da fysiske rengøringsmetoder som regel ikke er tilstrækkeligt. Der må max registreres 500 cfu/ml ved 37 grader og kimtallet med ikke overstige drikkevand. De dentale units bør skylles hver nat med 0.5-1ppm natriumhypoklorit efterfulgt af gennemskyllning med rent vand.

Opgave 2

Mikroorganismer kan inaktiveres ved hjælp af både fysiske og kemiske metoder.

1. **Beskriv hvorledes fysiske metoder anvendes til inaktivering af mikroorganismer på tandklinikken.**

Af fysiske metoder antages det til inaktivering af mikroorganismer redskaber/overflader, som anvendes under behandlingen.

For redskaber brugt under behandling, vil der først ske en mekanisk rengøring, der fjerner snavs. Herefter følges varmedesinfektion i fx en dental opvaskemaskine ved enten 90 grader i 1min, 85 grader i 3min eller 80 grader i 10min, der vil minimere antallet af mikroorganismer. Herefter følger inspektion, pakning og mærkning efterfulgt af sterilisation i en autoklave ved 121 grader i 15min under 2 atm eller ved 134 grader i 3min under 3atm, hvor alle mikroorganismer fjernes/inaktiveres.

2. **Beskriv kriterier for valg af biocider/kemiske desinfektionsmidler til desinfektionsopgaver på tandklinikken.**

Ved overvejelser for valg af kemiske desinfektionsmidler bør følgende kriterier overvejes:

- Virkningspektrum: Bredspektret stof med veldokumenteret effekt på alle relevante grupper af mikroorganismer, kontra skadelige virkninger på patienter, personale, instrumenter og det omgivende miljø.
- Anvendelsesområde: Midlet skal være egnet til det specifikke område såsom hånddesinfektion til hænder, overfladedesinfektion til bord/units/håndtag, henstandsdesinfektion til vandveje og instrumentdesinfektion før sterilisering
- Kontakttid: Effektiviteten afhænger af, hvor længe midlet er i kontakt med overfladen.

3. **Redegør for elementerne i en fornuftig antibiotikapolitik, der kan bidrage til, at antibiotika også fremover kan anvendes til behandling af infektionssygdomme**

En fornuftig antibiotikapolitik har til formål at begrænse udviklingen af antibiotikaresistens og samtidig sikre at antibiotika fortsat er effektive af infektionssygdomme.

Elementerne i en fornuftig antibiotikapolitik, der kan bidrage til, at antibiotika fremover også kan anvendes til behandling af infektionssygdomme vælger sundhedsstyrrelsen retningslinjer, såsom at det valgte antibiotikum kun skal anvendes, hvis der er indikation på en bakteriel infektion og at behandlingen gør patientens sygdomsforløb kortere da man ellers øger resistensudviklingen.

Derudover skal det valgte antibiotika være smalspektret, således at det er rettet mod få og bestemt bakterier og dermed minimere påvirkelsen af normalfloraen.

Bredspektrede antibiotika er forbeholdt patienter med livstruende tilstande og patienter, hvor smalspektret ikke er tilstrækkeligt.

Behandlingen bør desuden være kort og effektiv og gives profylaktisk til behandlinger af patienter med kendte risici som fx hjertepatienter.

Opgave 3

Komplementsystemet

1. Hvad kaldes de tre aktiveringsveje i komplementsystemet?

Den Klassiske Aktivering: Aktiveres når antistoffer binder til antigener på MO

Den Alternative Aktivering: Aktiveres spontant ved spaltning af C3 og tilstedeværelse af LPS

Lektin Aktivering: Aktiveres når MBL binder til mannose på MO

2. Nævn de komplementkomponenter, der indgår i hver af de tre aktiveringsveje.

Den klassiske aktiveringsvej aktiveres af antistofferne IgG og IgM, der binder på antigenet på MO og aktiverer proteinet C1, som tiltrækker C2 og C4. C2 og C4 danner tilsammen C3-konvertasen. C3b binder og danner C5-konvertase.

- IgM og IgG
- C1, C2, C4, C3-konvertase, C3b, C5-konvertase, C5b, C6, C7, C8, C9
- MAC

Lektinaktiveringsvejen aktiveres ved at mannosebindende lektin binder til mannose på mikroorganismer, hvilket virker som C1, der tiltrækker C2 og C4. Resten som den klassiske.

- MBL
- C2 og C4, C3-konvertase, C3b, C5-konvertase, C5b, C6, C7, C8, C9

Den alternative aktiveringsvej aktiveres spontant ved hydrolyse af C3 og tilstedeværelse af LPS

- C3
- Faktor B
- Faktor D spalter faktor B
- C3b + faktor Bb > C3 konvertase, C3b, C5-konvertase, C5b, C6, C7, C8, C9

Fælles videre aktivering: C5b binder og tiltrækker C6,7,8 og-9 og danner tilsammen MAC, hvilket fører til cellelyse

3. Angiv tre måder, hvorpå komplementsystemet medvirker til forsvar imod bakterier.

- C3b virker som opsonin, der fremmer fagocytose/mærker MO til nedbrydelse
- MAC-komplekset danner porer i bakterien > Cellolyse
- C3a, C4a og C5a medierer inflammation ved bl.a. kemotaksi
 - Øger karpermeabilitet og tiltrækker immunceller (kemotaktisk effekt)
 - Aktiverer mastceller, som frigiver histamin

4. Hvilke immunglobulinklasser er i stand til at aktivere komplement, og hvilken komplementkomponent binder til disse?

IgG og IgM er i stand til at aktivere komplement via den klassiske aktiveringsvej.

Oral immunologi

1. Nævn mindst tre indholdsstoffer i saliva – ud over antistoffer – der har beskyttende effekt overfor mikroorganismer.

- Lysozym: Nedbryder bakteriens cellevægge, specielt hos gram positive
- Laktoferrin: Et jernbindende protein, der hæmmer bakterievækst ved at fratage bakterier adgang til frit jern til deres vækst
- Peroxidase: Danner reaktive iltforbindelser som har bakteriecid eller fungicid effekt.

2. Nævn to grupper af antimikrobielle peptider og hvilke(n) celletype(r), der producerer dem, og beskriv hvordan de virker.**IKKE RIGTIGT - DEFENSINER**

Både NK-celler og cytotoksiske T-celler udskiller antimikrobielle peptider såsom perforin og granzym, som fører til apoptose i målcellens cytoplasma. NK-celler genkender celler, som mangler eller har nedsat MHC-I, fx cancerceller eller virusinficerede celler. Ved aktivering udskiller NK-celler perforin, som danner porer i målcellens membran og granzym, der trænger ind i målcellen og inducerer apoptose.

Cytotoksiske T-celler genkender MHC-I, hvor antigener nedbrydes i proteasomer og præsenteres via MHC-I. T-cellen binder så til komplekset via sin TCR og bliver aktiveret, hvorefter den også udskiller perforin og granzym, der fører til celledrab via apoptose.

3. Angiv hvilken immunglobulinklasse, antistoffer i saliva tilhører.

I saliva findes IgA, der beskytter ved at hindre mikroorganismernes adhæsion og indtrængen. (Aktiverer ikke komplement)

Opgave 4

Caries økologiske forhold og virulensfaktorer.

1. Beskriv hvilke økologiske forhold, der karakteriserer en carieslæsion.

De økologiske forhold inkluderer:

- Overfladeforhold
- Fysiologiske forhold
- Vækstforhold
- Øvrige forhold

En carieslæsion sker som følge af en forskydning i de økologiske forhold, hvilket følger den økologiske plakhypotese. Overfladeforhold karakteriseres ved en glat emaljeoverflade, hvor det maksimale overfladeforhold bidrager til pelliceldannelse langs margo gingiva. Det minimale overfladeforhold inkluderer bakterienes mulighed for at adhære. Pelliceldannelsen initieres ved, at orale gram positive kokker først binder via uspecifikke svage bindinger. Herefter dannes stærke specifikke bindinger via bakterienes adhæsiner. Dette vil føre til co-aggregation, hvor flere bakterier binder til. Bakterierne vil herefter danne ekstracellulære polysakkarider, der udgør matrix bestående af de dannede polysakkarider. Dette fører til en intermikrobiel substans,

der holder bakterierne sammen, hvorved der fås en tykkere biofilm. Miljøet er nu anaerobt og anaerobe bakterier såsom veillonella, fusobacterium og spirokæter dominerer.

Fysiologiske forhold er forhold som temperatur, pH og iltforhold. I biofilmen ses ikke ændret temperatur (36-37 grader), men pH-forholdene ændres og bliver mere acidurisk. Kulhydratmetabolismen fører til dannelse af lavmolekylære organiske syrer, hvilket får pH til at falde og omgivelserne bliver mere sure. Dette fører til et acidurisk miljø, hvor aciduriske bakterier såsom *S. mutans* favoriseres. Iltforholdet ses også at falde i biofilmen, hvorved anaerobe bakterier favoriseres.

Vækstforholdene ved carieslæsionen stammer primært fra saliva, modsat ved parodontitis hvor det primært stammer fra gingivalvæsken.

Saliva kan både virke væksthæmmende og vækstfremmende. Af væksthæmmende faktorer er der bl.a. glycoproteiner, proteiner og glukose, som alle indgår i dannelsen af pelliclen og som bakterier bruger som næring til at vokse. Væksthæmmende faktorer omfatter bl.a. IgA-protease og laktoferin, der begge bidrager til at hæmme bakterievæksten.

De øvrige faktorer omfatter bl.a. indtagelse af medicin. Her kan fx indtagelse af antidepressiv medicin nedsætte spyttsekretion og dermed flow, hvorved bakterier nemmere kan få mulighed for adhæsion. Desuden vil faktorer som mundhygiejne også spille en afgørende rolle, da en god mundhygiejne er med til at opretholde de økologiske forhold i munden. En dårlig mundhygiejne kan hurtigt føre til forskydning i de økologiske forhold, hvorved carieslæsionen vil initieres.

2. **Beskriv virulensfaktorer hos caries-associerede bakterier.**

Virulensfaktorer hos caries-associerede bakterier omfatter:

- Kolonisation og vækst
- Vævsdestruktion
- Unddragelse af værtsforsvar

Virulensfaktorer hos bakterier ved kolonisation udgøres af bakteriernes adhæsiner, der bidrager til dannelsen af specifikke stærke bindinger mellem receptorer på glycoproteiner og de bakterielle adhæsiner såsom pili, frimbriae og kapsel. De grampositive bakterier. Til vækst kan visse gram-positive bakterier, især orale streptokokker, være hæmolytiske, hvilket betyder at de kan nedbryde erythrocytter og frigive hæmoglobin. Dette giver adgang til jern, som bakterien kan bruge til sin metabolisme.

Ved vævsdestruktionen har bakterierne egenskab til at danne lavmolekylære organiske syre såsom laktat, hvilket fører til lavt pH. Hermed favoriseres aciduriske bakterier og det lave pH fører til demineralisering af emaljen. Desuden har bakterier også evnen til at danne ekstracellulære polysakkarider, der fungerer som energi- og næringsreserve, ud fra sukrose.

Bakterier har flere virulensfaktorer til unddragelse af værtsforsvaret. Fx kan nogle

bakterier undgå værtsforsvaret ved brug af polysakkaridkappe/kapsel, der virker antifagocytistik. Desuden kan mange orale bakterier i plakken såsom *S. sanguinis* og *S. mitis* danne IgA-proteaser, der nedbryder IgA i spytet. Hermed vil bakterierne ikke fjernes fra overfladen, hvilket gør bakteriel adhæsion og kolonisation nemmere. Gram-positive bakterier har et tykt peptidoglykanlag med lipoteichosyre og teichosyre. Lipoteichosyre sørger for forankring af peptidoglykanlaget til cytoplasmamembranen, mens teichosyren er vigtige antigener på overfladen, hvortil bakteriofager kan adsorberes og trænger dermed ikke ind.

3. **Beskriv principperne for, hvordan man i det mikrobiologiske laboratorium kan undersøge, hvilke kulhydrater en given bakterie er i stand til at nedbryde, og hvordan denne information kan bruges til bakteriel identifikation.**

I laboratoriet kan man identificere mikroorganismer via forskellige teknikker. Mange bakterier kan nedbryde kulhydrater via fermentering, hvorved der dannes syrer. Dette er artsspecifikt og kan derved anvendes til identifikation af bakterier.

Man kan have forskellige dyrkningsmedier med forskellige kulhydrater. Under inkubation vil bakterierne eventuelt fermentere kulhydrater og der dannes syrer, hvorved pH sænkes og farven skiftes.

Bakterierne kan også udsættes for en katalase test, hvorved der kan differentieres mellem staphylokokker (katalase positive) og streptokokker (katalase negative) - med undtagelse af *S. aureus* som både er katalase og koagulase positiv. Ved dyrkning på forskellige vækstmedier, såsom maltagar, blodagar eller NACL plader, kan der skelnes mellem mikroorganismene. For en mere præcis differentiering af bakterienes biokemiske egenskaber (kulhydratmetabolisme) kan der anvendes Api strips. Denne metode udføres ved at en bakterie tilsættes nogle kamre, der indeholder tørret substrat og inkuberes i 24-48 timer. Farveændringer registreres og bruges til at sammenligne med en database, hvorved bakterien identificeres til slægt og art. (Brøndene kan aflæses, hvoraf disse sammenlignes med en oversigt over bakteriernes egenskaber, herunder deres individuelle evne til at metabolisere forskellige kulhydrater.

Eksamen august 2023**Opgave 1**

På tandklinikken anvendes antibiotika og kemiske desinfektionsmidler til forskellige opgaver.

1. Beskriv hvorfor der generelt bør anvendes antibiotika med et smalt virkningsspektrum, men kemiske desinfektionsmidler med et bredt virkningssektum på tandklinikken.

Antibiotika kan både have bakterieicide og bakteriostatiske virkningsmekanismer, hvorved det vil være med til at dræbe/hæmme væksten af bakterier. Antibiotika med smalt virkningsspektrum er rettet mod få og bestemte bakterier og bør således anvendes, så bakterier fra normalfloraen påvirkes mindst muligt. Alle antibiotika vil på en eller anden måde påvirke den samlede bakterieflora og naturligvis risikere, at der sker selektion af resistente bakterierstammer, således at andelen af resistente bakterier øges som følge af bedre vækstbetingelser. Men ved brug af smalspektrede vil normalfloraen både påvirkes i mindre grad og risikoen for spredning og udvikling af patogene bakterier reduceres. De bredspektrede antibiotika (fx tetracykliner) er forbeholdt patienter med livstruende tilstande og patienter, hvor de smalspektrede ikke er tilstrækkeligt.

(Formål: Behandle infektioner uden at skade kroppens naturlige mikrobiota eller bidrage unødigt til resistensudvikling)

På tandklinikken anbefales kemiske desinfektionsmidler med et bredt virkningsspektrum, der har veldokumenteret effekt på alle relevante mikroorganismer. På tandklinikken bruges kemiske desinfektionsmidler til at fjerne mikroorganismer på overflader og instrumenter. Her kan der være en lang række mikroorganismer (både bakterier, svampe og virus - patogene eller ej), uden at man ved hvilke der er tilstede. Derfor kan man med et bredt virkningsspektrum sikre, at flest muligt dræbes. Dette er også med til infektionsforebyggelse, hvor desinfektionsmidler ikke blot bruges til selektiv drab af bestemte bakterier, men total reduktion for at forhindre kontaminering og smitte.

(Formål: Forebygge infektioner ved at dræbe eller inaktivere så mange mikroorganismer som muligt i omgivelserne og på udstyr.)

2. Beskriv virkningsmekanisme og farmakodynamik for penicillin V.

Penicilin V er smalspektret, bæktiecidt stof, der forekommer i form af beta-lactamringe, der binder til penicilin-bindende-proteiner på bakteriers overflade, herunder hovedsageligt grampositive kokker under vækst. Penicilin hæmmer enzymer transpeptidaser, der normalt katalyserer krydsbindingerne i peptidoglykanlaget, således at cellevæggen destabiliseres og vil bryde grundet øget osmotisk tryk.

Farmakodynamik beskriver lægemidlets virkning på kroppen. Penicilin er farmakodynamisk et tidsafhængigt antibiotikum, hvilket vil sige, at effekten afhænger af hvor lang tid antibiotikakonzentrationen er over MIC (mindste hæmmende

koncentration). Det nytter således ikke noget med høje topkoncentrationer, men derimod anbefales det at penicilin V gives i mindre doser i over længere tid.

3. Angiv krav til kemiske desinfektionsmidler, der skal anvendes til henholdsvis hånddesinfektion, overfladedesinfektion og henstandsdesinfektion.

Kemiske desinfektionsmidler til hånddesinfektion:

- Hånddesinfektion anvendes på synligt rene hænder før rent arbejde, efter urent arbejde samt efter brug af handsker. Desinfektionsmidler skal indeholde 60-85% ethanol og gnides på hænderne i ca. 30 sekunder til tørhed opnås. Midlerne skal helst være bredspektrede, så flest mulige mikroorganismer elimineres. Desuden anbefales hånddesinfektionsmidler med glycerol eller andre fugtgivende stoffer, for at forhindre udtørring ved hyppig brug.

Kemiske desinfektionsmidler til overfladedesinfektion:

- Overfladedesinfektion anvendes på rene og tørre overflader. Er overfladen uren, rengøres den manuelt og efterlades til indtørring. Overfladedesinfektion sker ved brug af desinfektionsklude/ethanolklude, som har bredt virkningsspektrum og der desinficeres med en kontakttid på min. 1 minut.

Kemiske desinfektionsmidler til henstandsdesinfektion:

- Henstandsdesinfektion anvendes ved aftryk eller andet tandteknisk arbejde. Aftrykket anbringes her i et lukket kar (efter manuel rengøring) med kemisk desinfektionsmiddel fx klor i 1 time med mindre andet er angivet. Desinfektionsmidlet skal her have et bredt virkningsspektrum og en proteinopløsende effekt, da det skal kunne opløse blod, spyt og andre organiske rester. Desuden skal midlet være skånsomt overfor de materialer, der desinficeres.

Alle desinfektionsmidler bør have dokumenteret virkning, være CE-mærkede og anvendesefter producentens anvisninger.

4. Beskriv hvorfor bakterier i biofilm generelt er mere resistente over for antimikrobielle midler.

Det at bakterier i biofilm generelt er mere resistente, skyldes flere mekanismer. Først og fremmest producerer bakterier polysakkarider, der danner en ekstracellulære matrix som biofilmen består af. Denne ECM danner en fysisk barriere, der nedsætter penetrationen af antibiotika, hvorved at antibiotika får svært ved at trænge igennem den intermikrobielle substans.

Herudover er der i en biofilm flere metaboliske stadier, afhængigt af placeringen i biofilmen (yderst til inderst). Nogle bakterier vil i biofilmen mangle næring (grundet konkurrence), hvilket nedsætter deres vækst. Langsomtvoksende bakterier er mindre følsomme over for mange antibiotika, der kun virker på bakterier i vækst/celledeling.

Bakterier kommunikerer desuden via quorum sensing/horisontal genoverførsel, hvor bakterierne udveksler gener mellem dem. Dette kan være gener der koder for antibiotikaresistent. Fx kan bakterier opregulere antibiotikapumper og nedregulere

transportproteiner, hvilket begge gør dem mere resistente. Den tætte bakteriepopulation fremmer således overførsel af resistensgener.

Opgave 2

Både herpes simplex virus og hepatitis B virus kan overføres på tandklinikken

1. **Beskriv herpes simplex virus opbygning, det typiske forløb (opståen og senere udvikling) af en herpesvirusinfektion, samt hvordan en herpesinfektion i/ved mundhulen kan fremstå klinisk.**

HSV findes i to typer: type I og type II "over the belt and below the belt". Herpesvirus er dobbeltstrengede. Herpesvirus er dobbeltstrengede DNA-virus, som bærer en kappe. Smittevejene for HSV omfatte kontaktsmitte, seksuel smitte og vertikal transmission. Herpes ses typisk som herpes whitlov, herpes genitalis og herpes labialis.

HSV 1 sidder typisk latent efter en primær infektion (fx i barndommen) indtil et stimuli (fx stress) reaktiverer virussen. Ved den primære infektion vandrer virus fra huden/slimhinden ind til ganglion trigeminale, hvor det bliver latent. Ved reaktivering vandrer det ud fra gangliet og forårsager infektion lokalt i huden eller slimhinden. Virussen træder typisk frem som herpes labialis, hvor der dannes små blærer og sår (forkølelssår). Reaktivering af vira resulterer i reciderende infektioner, altså tilbagevendende infektioner.

2. **Beskriv den overordnede opbygning af hepatitis B virus, og angiv hvilke komplikationer/senfølger kronisk HBV-infektion kan medføre.**

Hepatitis B virus er en kappebærende virus, som består af cirkulært dobbeltstrengt DNA. Virussen indeholder som alle andre vira ikke organeller, hvorfor den kræver værtcellens synteseapparat for at metabolismen kan fortsætte. Hepatitis virus retter sig mod hepatocytterne og kan ved kronisk infektion føre til levercirrose, levercancer og andre alvorlige leverskader.

3. **Beskriv overordnet, hvordan du vil forebygge spredning af henholdsvis herpes simplex virus og hepatitis B virus på tandklinikken.**

Herpes simplex-virus (HSV) forebygges primært ved at bruge handsker, mundbind og øjenværn samt god håndhygiejne for at undgå kontaktsmitte via spyt eller vesikler. Behandling bør om muligt udsættes ved synlige, aktive herpeslæsioner. Hepatitis B-virus (HBV) smitter via blod og forebygges ved vaccination af personale, korrekt sterilisation af instrumenter, brug af værnemidler og sikker håndtering af skarpe genstande. Da HBV kan overleve længe uden for kroppen, er grundig rengøring og desinfektion vigtig. For begge virus gælder det, at standardforholdsregler altid skal følges – uanset patientens kendte smittestatus.

Opgave 3

Bakterier koloniserer forskellige overflader i mundhulen

1. **Beskriv de økologiske forhold på henholdsvis kindslimhinden, tungeryggen og en ren tandoverflade, og forklar på baggrund af disse den typiske bakterielle sammensætning på de tre lokalisationer.**

De økologiske forhold varierer på kindslimhinden, tungeryggen og tandoverfladen, hvorfor bakteriesammensætningen også er forskellig.

Kindslimhinden er glat og epithelcellerne har høj turn-over-rate, hvorfor bakterierne har sværere ved at adhærere med mindre bidemærker ses. Derudover vil spyttets konstant skyllende effekt kontinuerligt skylle og rense mundhulen for potentielt cariogene bakterier. Det er derfor kun mikroorganismer med specifikke adhæsiner, der binder til receptorerne på epithelcellerne, hvilket kan initiere biofilmdannelsen. Biofilmen vil dog relativt hurtigt afstødes grundet epithelens høje turn-over-rate. Den bakterielle sammensætning på kindslimhinden er lav og er domineret af fakultative orale streptokokker såsom *s.mitis*, *s.salivarius*, *s. sanguinis* [m.fl.](#)

På tungeryggen ses en mere omfattende og blandet mikrobiota grundet tungens mange papiller. Imellem disse findes gode vækstforhold for bakteriekolonioer uden adhæsiner, da bakterierne har god mekanisk retention. Salivas flow vil naturligvis fjerne nogle af bakterierne, men ikke dem der findes mellem papillerne. Desuden har tungen lav turn-over-rate, hvilket medfører høj bakteriedensitet. Sammensætningen af bakterier omfatter gram-positve kokker (udgør 50%) især *s. mitis* og *s. salivarius*, samt grampositive stave (udgør 20-25%) såsom *actinomyces* arter og nogle gramnegative bakterier såsom *veillonella*, *fusobacterium*, *p.gingivalis* og *prevotella*. Således er der en meget blandet bakteriesammensætning på tungen, hvoraf flest er fakultative, men her ses også en del anaerobe.

På tandens overflade ses ikke turn-over, men til gengæld har saliva en betydende funktion for sammensætningen. Saliva har nemlig både væksthæmmende (IgA, laktoferrin, lysozym, histatiner) og vækstfremmende (glykoproteiner) faktorer. Ved normale forhold glykoproteiner fra saliva binde sig til tanden, hvormed kolonisering af bakterier begynder. Først via uspecifikke svage bindinger efterfulgt af specifikke stærke bindinger. Dette tiltrækker og binder fakultative, grampositive kokker såsom *s. oralis*, *s. mitis* og *s.gordonii*. Via hjælp af coaggration kan 2. kolonister, der omfatter fakultative grampositive stave såsom *actinomyces* spp. binde sig. Når biofilmen har ligget uberørt i en længere periode, vil 3. kolonisatorer, der omfatter gramnegative kokker og stave ses. Fysiologiske og ændrede økologiske forhold, der har betydning for sammensætningen er sukker samt føde- og drikkevarer, der accelerer biofilmdannelsen, som over tid bliver mere impermeabel. Dette stimulerer bakteriel anaerob kulhydratfermentering og dannelse af syrer, der fører til fald i pH og surt miljø, hvorved aciduriske bakterier favoriseres.

2. *Beskriv de bakterielle virulensfaktorer, der kan føre til nedbrydning af henholdsvis tænderne og tændernes støttevæv og deres effekt.*

Virulensfaktorer, der kan føre til nedbrydning af tænder omfatter:

- Kolonisation og vækst
- Vævsdestruktion
- Unddragelse af værtsforsvar

Virulensfaktorer hos bakterier ved kolonisation udgøres af bakteriernes adhæsiner, der bidrager til dannelsen af specifikke stærke bindinger mellem receptorer på glycoproteiner og de bakterielle adhæsiner såsom pili, frimbriae og kapsel.

Bakterierne danner desuden ekstracellulære polysakkarider såsom glukaner og fruktaner, der gør plakken tykkere, hvilket ændrer miljøet, der over tid forskydes mod anaerobe forhold og favoriserer aciduriske bakterier, der kan leve her.

Ved vævsdestruktionen har bakterierne egenskab til at danne lavmolekylære organiske syre såsom laktat under fermentering af kulhydrater, hvilket fører til lavt pH. Hermed favoriseres aciduriske bakterier og det lave pH fører til demineralisering af emaljen. Desuden har bakterier også evnen til at danne intracellulære polysakkarider, der fungerer som energi- og næringsreserve, ud fra sukrose.

Bakterier har flere virulensfaktorer til unddragelse af værtsforsvaret. Fx kan nogle bakterier undgå værtsforsvaret ved brug af polysakkaridkappe/kapsel, der virker antifagocytisk. Desuden kan mange orale bakterier i plakken såsom *S. sanguinis* og *S. mitis* danne IgA-proteaser, der nedbryder IgA i spytet. Hermed vil bakterierne ikke fjernes fra overfladen, hvilket gør bakteriel adhæsion og kolonisation nemmere. Gram-positive bakterier har et tykt peptidoglykanlag med lipoteichosyre og teichosyre. Lipoteichosyre sørger for forankring af peptidoglykanlaget til cytoplasmamembranen, mens teichosyren er vigtige antigener på overfladen, hvortil bakteriofager kan adsorberes og trænger dermed ikke ind.

Virulensfaktorer, der kan føre til nedbrydning tændernes støttevæv omfatter:

- Kolonisation
- Multiplikation
- Unddragelse af værtsforsvar
- Vævsdestruktion.

Tændernes støttevæv omfatter parodontalligamentet og kolonisering her omfatter bindinger til såvel tandoverflade som epithelceller vha. af bakteriernes pili og kapsler (adhæsiner). Dette sker ofte via specifikke bindinger til receptorer på vævsoverfladerne. Til vækst kan visse gram-positive bakterier, især orale streptokokker, være hæmolytiske, hvilket betyder at de kan nedbryde erythrocytter og frigive hæmoglobin. Dette giver adgang til jern, som bakterien kan bruge til sin metabolisme.

Multiplikation omhandler bakteriernes evne til at formere sig og er også en grundlæggende virulensfaktor, da den forstærker effekten af andre virulensfaktorer. Jo flere bakterier, desto større udbredelse af inflammation. Multiplikationen afhænger af vækstfaktorer/hæmmere i gingivalvæsken samt bakteriernes indbyrdes forhold.

Til unddragelse af værtsforsvaret ses flere virulensfaktorer hos bakterierne. Nogle bakterier danner fx toxiner, der hæmmer/skader komponenter i immunsystemet. Fx ses der i den parodontale poche dominans af IgG. Bakterier såsom *P. gingivalis* danner IgG-proteaser, der spalter IgG og hæmmer dermed komplementaktivering. Så er der nogle bakterier der danner superoxiddismutase og katalase, der nedbryder fagocyterende leukocytters hydrogenperoxid og superoxid anioner, hvilket medfører intracellulært celledrab hos fagocytter. Nogle bakterier har kapsel, der dækker cellevæggens LPS, der normalt aktiverer komplementsystemet. Til sidst er der nogle bakterier, der danner leukotoxin, der lyses de fleste typer af leukocytter.

Ved vævsdestruktion skelner man mellem den direkte og den inddirekte vævsdestruktion. Den direkte vævsdestruktion omfatter enzymer, der nedbryder det parodontale væv. Eksempler på disse enzymer er proteolytiske enzymer (fx kollagenase), der nedbryder kollagen, fosfataser der nedbryder knoglevæv, decarboxylaser og hyaluronaser, der nedbryder bindevæv samt fosfolipider, der nedbryder cellens cytoplasmamembran.

Udover enzymer, kan bakterierne også udskille toxiner fx leukotoxiner eller endotoxiner, der bl.a. nedbryder leukocytter og inducerer inflammation. Endvidere kan de producere cytotoksiske metabolitter fx laktat/lavmolekylære orgniaske syrer/ ammoniak, der alle bidrager til vævsnedbrydning.

Den indirekte vævsdestruktion fører til tab af parodontalt støttevæv og skyldes inflammation og immunpatologiske reaktioner, der udløses af mikroorganismerne i det gingivale område.

Opgave 4

Immunologi

1. **Angiv (gerne i form af en tabel) op til fem innate immunceller og deres vigtigste funktioner.**

Innate immuncelle	Funktion
Makrofag	- Fagocytose af MO og celleaffald - APC til T-lymfocytter
Mastcelle	- Frigiver histamin ved vævsskade og allergi
Dendritisk celle	- APC - Har MCH I og II på overflade
NK-Celle	- Genkender cancerceller og virusinficerede celler
Neutrofile granulocytter	- Fagocytose af bakterier og svampe via toxiner - Første celle ved inflammation.

2. **Beskriv kort, hvordan disse celler registrerer, at der er en infektion med henholdsvis bakterier og virus.**

Immuncelle	Registrering af bakterier	Registrering af virus
Neutrofile granulocytter	TLR2 og TLR4 genkender bakterielle cellevægskomponenter (fx LPS, peptidoglykan)	Mindre rolle i virusinfektion; kan respondere på virusinficerede celler via alarmins (DAMPs)
Makrofager	PRR (fx TLR2, TLR4, NOD-receptorer) genkender bakteriers cellevæg og DNA	TLR3, TLR7, TLR9 genkender viralt RNA/DNA i endosomer; aktiverer IFN-produktion
Dendritiske celler	Samme som makrofager (TLR2, TLR4); vigtig i aktivering af adaptive immunitet	Plasmacytoide dendritceller genkender virus via TLR7/9 og producerer store mængder type I interferon
NK-celler	Genkender indirekte via cytokiner fra makrofager og dendritceller ved bakteriel infektion	Genkender celler uden MHC-I eller med virus-inducerede ligander (fx via NKG2D) → drab
Mastceller	TLR2 og Fc-receptorer aktiveres af bakterier og bakterielle toksiner	Genkender virus via TLR3/7; kan frigive cytokiner og histamin tidligt i forløbet

- **Bakterier** registreres især via **TLR2, TLR4 og NOD-receptorer**, der binder til fx LPS og peptidoglykan.
- **Virus** registreres via **TLR3, TLR7, TLR9** (for virus-RNA og -DNA), og via ændringer i cellers MHC-udtryk som aktiverer **NK-celler**.

Kort svar:

Innate immunceller registrerer infektioner via PRR, der genkender PAMPs. Ved bakterieinfektion genkender fx neutrofile granulocytter, makrofager og dendritiske celler komponenter som LPS og peptidoglykan via bl.a. TLR2 og TLR4. Ved virusinfektion genkender makrofager og dendritiske celler viralt RNA og DNA via TLR3, TLR7 og TLR9, hvilket udløser produktion af type I interferoner. NK-celler aktiveres, når virusinficerede celler nedregulerer MHC I. Mastceller kan aktiveres af både bakterielle toksiner og virale komponenter og frigiver cytokiner og histamin.

3. **Beskriv kort hvordan cellerne reagerer på disse stimuli.**

Efter registrering af bakterier eller virus aktiveres innate immunceller og udløser typiske forsvarsreaktioner: neutrofile og makrofager fagocyterer og dræber patogener, mens makrofager og dendritceller udskiller cytokiner og præsenterer antigen til T-celler. Dendritiske celler migrerer til lymfeknuder og aktiverer det adaptive immunforsvar. NK-celler dræber virusinficerede celler direkte, og mastceller frigiver inflammatoriske mediatorer, som øger karpermeabilitet og rekrutterer andre celler til infektionsstedet.

4. **Efter mødet med et ekstracellulært patogen præsenterer udvalgte innate immunceller peptider fra patogenet til det adaptive immunsystem.**

- **Hvad kaldes denne proces, og hvilke celler er involverede?**
Processen er en antigenpræsentation, der sker via makrofager, dendritiske celler eller B-lymfocytter.
- **Angiv (gerne i form af en tegning) de molekulære interaktioner, der foregår under denne proces.**
Først sker antigenoptagelse af de antigenpræsenterende celler, der fagocyterer det ekstracellulære patogen. Antigenet nedbrydes til peptider i en vacuole. Herefter binder peptider på MHC II, danner kompleks og

transporteres til overfladen. TCR på en naiv CD4/T-celle genkender komplekset og binder. Herefter binder CD28 til B7 på APC. Således er T-cellen aktiv og producerer cytokiner, som den frigiver, hvoraf reaktion afhænger af det frigivede cytokin.

Eksamen juni 2023**Opgave 1**

I laboratoriet har du identificeret *Streptococcus pyogenes* fra en patient med infektion. Resistensbestemmelsen viser, at bakterien er fuldt følsom for penicillin V, amoxicillin og tetracyklin, men resistent for erythromycin og metronidazol.

1. *Beskriv kort principperne for identifikation af gram-positive kokker.*

Identifikation af grampositive kokker sker først ved gramfarvning ved lysmikroskopi, hvor grampositive kokker vil farves violette, mens gramnegative vil ses som lyserøde. Herefter kan udføres en katalase test på kokkerne for at skelne mellem stafylokokker (katalase positiv) og streptokokker (katalase negativ). Man kan også vurdere hæmolyseaktivitet på blodagar.

2. *Hvilke sygdomme kan bakterien forårsage, og hvordan er deres smittevej?*

S. pyogenes kan medføre scarlatina, tonsillitis og alvorligere sygdomme som bakteræmi og sepsis. Smitten sker primært via dråber eller direkte kontakt med sår eller hudlæsioner.

3. *Begrund hvilket antibiotikum, du vil vælge til at behandle patientens infektion.*

Jeg ville vælge penicilin V, da *S. pyogenes* er fuldt følsom for dette smalspektrede antibiotikum. Penicilin V er førstevalg, fordi det er effektivt, skåner normalfloraen og mindsker resistensudvikling, modsat det bredspektrede antibiotikum amoxicillin. Resistens over for erythromycin udelukker denne som alternativ og metronidazol er ikke relevant, da den kun virker på strikt anaerobe bakterier.

4. *Beskriv de mulige årsager til *Streptococcus pyogenes*' resistens over for henholdsvis metronidazol og erythromycin*

Resistens mod metronidazol skyldes, at dette antibiotikum udelukkende virker på anaerobe bakterier, da det kræver et anaerobt miljø for at blive aktiveret inde i cellen. Her ses således naturlig resistens.

Resistens for erythromycin kan skyldes erhvervet resistent, hvor bakterien har optaget gener fra andre døde bakterier, der koder for resistens overfor erythromycin. Dette kan være resistensgener som effluxplumper i bakteriens cytoplasma, hvorved antibiotikummet vil pumpes ud igen.

Opgave 2

På tandklinikker anvendes forskellige klorforbindelser til desinfektion af henholdsvis tandtekniske arbejder og dentalunits vandsystemer.

1. *Beskriv hvilke kriterier, du som tandlæge med ansvar for den kliniske hygiejne vil anvende, når du skal vælge et kemisk desinfektionsmiddel til en procedure på tandklinikken.*

Som tandlæge vælger jeg kemiske desinfektionsmidler ud fra deres dokumenterede brede virkningsspektrum, så de er effektive mod bakterier, svampe og relevante virus til både hånddesinfektion, overfladedesinfektion og henstandsdesinfektion. Midlerne skal være CE-mærkede og testet inden brug. De skal have kort virketid med en

kontakttid på 1min og være skånsomme overfor både personale, patienter og materialer. Til sidst skal de være økonomisk og miljømæssigt forsvarlige. (Generelt ses på virkningsspektrum og skadepåvirkning)

2. *Beskriv proceduren for desinfektion af tandtekniske arbejder.*

Desinfektion af tandtekniske arbejder begynder med manuel rengøring med brug af hansker, hvor synlige blodrester, spyt eller cement fjernes med vand og evt. en blød børste. Herefter sættes det tandtekniske ned i et lukket kar med egnet kemisk desinfektionsmiddel, fx klor i en time med mindre andet er angivet.

3. *Redegør for baggrunden for, at det er nødvendigt at desinficere dentalunits vandsystemer og de mulige konsekvenser af mangelfuld desinfektion.*

Biofilm dannes let i de snævre, fugtige vandledninger i dentalunits som er gode vækstbetingelser i omkring 30-45 grader for mikroorganismer såsom *Legionella pneumophila* og *Pseudomonas aeruginosa*. Biofilmen i dentalunits kan føre til kontaminering af vandet og udgøre risiko for krydsinfektion ml. patienter, smittelse af klinikpersonale via aerosoler og infektion hos immunsvækkede personer.

Bakteriearten *Legionella pneumophila* er en fakultativ gram negativ stav, der kan forene sig intracellulært i fx makrofager og har LPS, der begge er nogle af bakteriens virulensfaktorer til inflammation. Bakterien kan føre til svær pneumoni og legionærsyge hos ældre. Dette inkludere symptomer som bl.a. feber, dyspnø og ubehag.

Opgave 3

Ifølge den økologiske plakhypotese udvikles caries som følge af ændrede økologiske forhold.

1. *Nævn to økologiske forhold, der ændres som følge af udvikling fra sundhed til caries, og beskriv de bakterielle aktiviteter, som er ansvarlige for ændringer i disse to forhold.*

pH og bakteriesammensætning. Ved overgangen fra sundhed til caries falder pH i plakmiljøet pga. bakteriernes produktion af lavmolekylære organiske syre såsom laktat ved fermentering af kulhydrater. Samtidig ændres bakteriesammensætningen, da syretolerante arter som *S. mutans* og *Lactobacillus* selekteres. Disse bakterielle aktiviteter fører til et surt og ubalanceret miljø, som fremmer demineralisering af tandemaljen og udvikling af caries.

2. *Beskriv hvilke ændringer, der ses i bakteriesammensætningen i biofilmen på tandoverfladen som følge af de to nævnte ændringer i økologiske forhold.*

Her ses på, hvordan bakteriepopulationen ændres. Ved lave pH-værdier, vil bakterier der trives ved neutral pH hæmmes, mens syreproducerende arter favoriseres da de kan overleve og vokse i surt miljø. Der vil ses øget forekomst af bakterier såsom *S. mutans*, *Lactobacillus* og visse *actinomyces* spp, mens sundhedsassocierede streptokokker såsom *S. sanguinis*, *S. gordonii* og *S. mitis* hæmmes.

3. Redegør for hvordan de ændrede økologiske forhold udover at fremme caries samtidig kan have en beskyttende effekt i forhold til udvikling af parodontitis

De økologiske ændringer, der fremmer caries – herunder lav pH og dominans af syretolerante bakterier – skaber et miljø, som hæmmer væksten af parodontitis-associerede bakterier, der kræver neutral pH og anaerobe forhold. Dermed kan de cariogene forhold indirekte have en beskyttende effekt mod udviklingen af parodontitis, selvom de er sygdomsfremmende i forhold til emaljen.

Opgave 4

Immunglobuliner (antistoffer) er vigtige komponenter i immunsystemet.

1. Nævn de forskellige immunglobulinklasser, angiv (evt. i form af tegninger) strukturen af hver af disse immunglobulinklasser, og beskriv deres fordeling i kroppen.

IgA:

- Membranbundet eller opløselig dimér.
- Findes på slimhinder og i spyt.

IgD:

- Altid membranbundet. Har ukendt funktion

IgE:

- Membranbundet eller opløselig monomer

IgM:

- Membranbundet eller opløselig pentamer
- Ses ved inflammation i pocher

IgG:

- Membranbundet eller opløselig monomer
- Findes i alt serum, men ikke hjernen
- Mest almindelig i blod
- Kan aktivere den klassiske pathway
- Ses ved inflammation i pocher

2. Beskriv hver af disse immunglobulinklassers funktion(er), og angiv hvilken immunglobulinklasse, der produceres først under et immunrespons.

IgA findes primært i sekreter som spyt, der forhindrer mikroorganismers adhæsion, men aktiverer ikke komplement direkte.

IgD har ukendt funktion.

IgE binder til mastceller og basofile granulocytter, hvorved der frigives histamin. Ses typisk ved allergiske reaktioner.

IgM er stor og er den immunglobulinklasse, der produceres først under et immunrespons og den kan aktivere den klassiske pathway.

IgG binder til opløselige antigener i kroppen, hvorved antigen og antistof danner immunkomplekser, som aktiverer immunsystemet.

Først IgM også IgG

3. Angiv hvad der er det første og essentielle signal (signal 1) til B-celleaktivering.

En moden naiv B-lymfocyt fra knoglemarven har BCR (IgM/IgD) på overfladen, der ved det første signal genkender det fremmede antigen via epitoperne og binder til. Første signal er således binding af specifikt antigen til B-cellens BCR.

4. Angiv det signal, der yderligere kræves for at B-cellen kan lave isotypeskift (klaseskift) af immunglobuliner, og nævn den celletype, der leverer det.

For at B-cellen kan lave isotypeskift, kræves et andet signal i form af binding mellem CD40 på B-cellen og CD40L på T-cellen. Cytokiner fra T-cellen binder til cytokinreceptor på B-cellen og afgør, hvilken Ig-klasse, B-cellen skifter til.

5. Nævn den celletype, der er hovedansvarlig for at secernere antistoffer til blodet.

Plasmaceller er hovedansvarlige for at secernere antistoffer til blodet. De udvikles fra aktiverede B-celler og producerer store mængder immunglobuliner, som bidrager til den humorale immunitet.

6. Forklar hvad der forstås ved antistof-afhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC), og nævn den gruppe af receptorer, som ADCC udløses igennem.

Antistof-afhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC) er en proces, hvor antistoffer binder til en målcelle og medieres af NK-celler, som genkender disse antistoffer via Fc-receptorer. Det fører til aktivering af NK-cellen og drab på målcellen ved frigivelse af perforin og granzym B.

RIGTIGT:

ADCC er en proces, hvor egencelle i kroppen har fået virus, der laver virale proteiner. Disse udtrykkes med MHC I, hvorpå IgG binder. IgG har en Fc-region, der genkendes af NK-cellen, som har en Fc-receptor. NK-celles Fc-receptor binder til antistoffets Fc-region, hvorved NK-cellen aktiveres og frigiver perforin og granzym B. Perforin danner porer i målcellen og granzym B inducerer apoptose(celledød).

7. Nævn desuden mindst én anden effekt, som aktivering af disse receptorer kan udløse i makrofager og neutrofile granulocytter.

Fc-receptorer er proteiner på overfladen af immunceller, der genkender og binder til Fc-delen af antistoffer, som er bundet til antigener. Makrofager og neutrofile granulocytter bruger Fc-receptorer til at genkende opsoniserede mikroorganismer.

Eksamen august 2022**Opgave 1**

Staphylococcus aureus kan være en del af vores normale mikrobiota, men kan også forårsage både lokale og systemiske infektioner.

1. Beskriv opbygningen af en *S. aureus* celle.

S. aureus er en grampositiv fakultativ staphylokok, der forekommer som en del af den naturlige flora i hud, hår og vestibulum nasi. Da det er en grampositiv bakterie, har den en tyk peptidoglykanvæg, der indeholder lipoteicosyre og teicosyre. Desuden har den en cytoplasmamembran, hvorunder cytoplasmaet indeholder DNA og ribosomer. Nogle stammer har en beskyttende kapsel og bakterien udskiller toxiner og beta-lactamase, der alle virker som virulensfaktorer.

2. Angiv fem virulensfaktorer med tilhørende effekt, som *S. aureus* kan besidde.

Koagulase, der nedbryder fibrinogen til fibrin

Deoxyribonuclease, der nedbryder DNA

Hyaluronidase, der opløser bindevæv

Leucocidin, som er porerdannende og dræber hvide blodlegemer.

Toxisk chok syndrom, der fungerer som et superantigen ved at producere toxiner, der aktiverer mange T-hjælpeceller på samme tid og kan resultere i tilstande som toxisk shock syndrom.

3. Beskriv to bakterielle resistensmekanismer, der kan gøre *S. aureus* resistent over for penicilliner.

Der er overordnet 3 bakterielle resistensmekanismer: inaktivering af antibiotikum, ændring af receptor og ændring af permeabilitet.

S. aureus kan danne beta-lactamase, som nedbryder beta-lactamringen i penicilliner, hvilket inaktiverer det pågældende antibiotikum, så det ikke kan binde til bakteriens penicilin-bindende-receptorer.

Desuden kan ændring af penicilin-bindende-proteiner på bakterien føre til, at penicilin ikke kan bindes.

4. Beskriv hvad MRSA er, og hvorfor den giver anledning til bekymring.

MRSA er multiresistent staphylococcus aureus, dvs. en særlig type *S. aureus* som er blevet resistent overfor almindelige beta-lactam-antibiotika såsom penicilin og methicilin. Da MRSA er resistent over for flere penicilliner, gør det den også sværere at behandle. Det kræver behandling med bredere og mere toksiske midler såsom Vancomycin, der hæmmer peptidbindingerne i peptidoglykanlaget ved at binde alanin. Desuden kan MRSA kolonisere på hud og næse uden at give symptomer, hvorved den er let at sprede på klinikker, hvilket kræver øget infektionskontrol.

Opgave 2

Herpes simplex virus type 1 og hepatitis B virus kan begge spredes på tandklinikken.

1. Beskriv opbygningen af herpes simplex virus type 1 og hepatitis B virus.

HSV findes i to typer: type I og type II "over the belt and below the belt". Herpesvirus er dobbeltstrengede DNA-virus, som bærer en kappe.

Hepatitis B virus er en kappebærende virus, som består af cirkulært dobbeltstrengt DNA. Virussen indeholder som alle andre vira ikke organeller, hvorfor den kræver værtcellens synteseapparat for at metabolismen kan fortsætte. Hepatitis virus retter sig mod hepatocytterne og kan ved kronisk infektion føre til levercirrose, levercancer og andre alvorlige leverskader.

2. Beskriv kort smittevej og infektionsforløb efter smitte med henholdsvis herpes simplex virus type 1 og hepatitis B virus.

Smittevejene for HSV omfatte direkte kontaktsmitte som spyt eller hud, seksuel smitte og vertikal transmission. Herpes ses typisk som herpes whitlow, herpes genitalis og herpes labialis.

HSV 1 sidder typisk latent efter en primær infektion (fx i barndommen) indtil et stimuli (fx stress) reaktiverer virussen. Ved den primære infektion vandrer virus fra huden/slimhinden ind til ganglion trigeminale, hvor det bliver latent. Ved reaktivering vandrer det ud fra gangliet og forårsager infektion lokalt i huden eller slimhinden. Virussen træder typisk frem som herpes labialis, hvor der dannes små blærer og sår (forkølelssår). Reaktivering af vira resulterer i reciderende infektioner, altså tilbagevendende infektioner.

Hepatitis smitter via inokulationssmitte, seksuelt og perinatalt (ved fødslen) og giver en akut leverinfektion, der i nogle tilfælde kan udvikle sig til kronisk hepatitis med risiko for levercirrose, levercancer og anden leverskade.

3. Redegør for hvordan du vil forebygge smitte og efterfølgende sygdomsudvikling med henholdsvis herpes simplex virus type 1 og hepatitis B virus på tandklinikken

Herpes simplex-virus (HSV) forebygges primært ved at følge de generelle infektionshygiejniske retninger såsom at bruge handsker, mundbind og øjenværn samt god håndhygiejne for at undgå kontaktsmitte via spyt eller vesikler. Behandling bør om muligt udsættes ved synlige, aktive herpeslæsioner. Hepatitis B-virus (HBV) smitter via blod og forebygges ved vaccination af personale, korrekt sterilisation af instrumenter, brug af værnemidler og sikker håndtering af skarpe genstande. Da HBV kan overleve længe uden for kroppen, er grundig rengøring og desinfektion vigtig. For begge virus gælder det, at standardforholdsregler altid skal følges – uanset patientens kendte smittestatus.

Opgave 3

Biofilmdannelsen på tandoverfladen følger en koordineret proces.

- 1. Redegør for den successive dannelse af biofilm på tandens overflade fra tidspunktet lige efter tandbørstning indtil den modne biofilm, som har siddet uforstyrret i 14 dage.**

Efter tandbørstning vil den negative ladning på tænder tiltrække positive calciumioner fra saliva, som herefter tiltrækker negativt ladede glykoproteiner fra saliva som også binder sig til. Disse proteiner danner tilsammen pelliklen, der fungerer som et beskyttende lag mod syreangreb, men danner også substrat for bakteriernes adhæsion. Bakterierne vil først danne uspecifikke (svage) bindinger med pelliklen. Herefter vil bakterierne nærme sig og danne specifikke (stærke) bindinger ml. receptorer i pelliklen og bakteriernes adhæsiner og giver ophav til den initiale biofilm, der domineres af orale streptokokker såsom *S. mitis*, *S. sanguinis* og *S. oralis*, der har receptorer som andre bakterier kan binde til. Dette omfatter bl.a. grampositive stave såsom *actinomyces* spp. ved coaggregation. Når biofilmen har siddet uforstyrret i 14 dage, vil bakteriesammensætningen ændres og domineres af gramnegative stave og kokker, der også binder ved coaggregation. Dette er bakterier såsom *Veillonella*, *P. gingivalis* og *Neisseria*

- 2. Beskriv hvilke ændringer i de økologiske forhold, som sker i og omkring biofilmen i forbindelse med 14 dages uforstyrret vækst af biofilmen.**

Ændringer i de økologiske forhold omfatter lavere ilttension. I takt med at biofilmen bliver tykkere, reduceres ilttensionen og miljøet i de dybere lag bliver anaerobt. Dette giver vækstbetingelser for anaerobe bakterier. Desuden sker fald i pH, som følge af fermentering af kulhydrater med slutprodukt af lavmolekylære organiske syrer. Det lave pH vil favorisere aciduriske bakterier såsom *S. mutans* og *Lactobacillus*. Samtidig bliver biofilmen mere kompleks og struktureret med øget bakteriel diversitet.

Opgave 4

Immunologi - Antigen-præsentation

- 1. Nævn tre typer af antigen-præsenterede celler.**

Dendritiske celler
Makrofager
B-lymfocytter

- 2. Hvad kaldes de molekyler, hvorpå antigen præsenteres for T-celler?**

MHC-molekyler

- 3. Nævn de to overordnede klasser af disse molekyler og hvilke typer af T-celler, de henvender sig til.**

MHC I præsenterer intracellulære antigener og genkendes af cytotoksiske T-celler (CD8+T-celler) (virusser)

MHC II præsenterer ekstracellulære antigener og genkendes af T-hjælper celler (CD4 + T-celler) (antigener)

4. På hvilke celletyper findes ovennævnte to klasser af antigen-præsenterende molekyler?

MHC I findes på alle kroppens celler med kerner (alle undtagen røde blodlegemer)
MHC II præsenteres på APC: dendritiske celler, B-lymfocytter og makrofager.

De to klasser af antigenpræsenterede molekyler reagerer med hver sin type af T-celler på grund af nogle molekyler på T-celler, der sidder nær ved T-cellereceptoren, og som også binder til de antigenpræsenterede molekyler.

Hvilke molekyler på T-cellerne er der tale om?

Molekylerne på T-cellerne er hhv. CD4 og CD8. CD4 sidder på T-hjælperceller og CD8 sidder på cytotoksiske T-celler. De fungerer som coreceptorer ved siden af TCR

5. Beskriv de antigener, der binder til ovenstående molekyler og præsenteres for T-celler.

MHC klasse I præsenteres for endogene antigener, hvilket bl.a. omfatter virusantigener og andre intracellulære antigener. MHC klasse II præsenteres for eksogene antigener, der omfatter bakterier, toksiner og proteiner optaget via fagocytose.

Hypersensitivitetsreaktioner

1. Beskriv mekanismen bag hver af de fire typer af hypersensitivitetsreaktioner.

Type I: (IgE medieret)

Ved første eksponering for et allergen (fx pollen) produceres IgE-antistoffer af B-celler. IgE vil binde til Fc-receptorer på mastceller og basofile granulocytter. Ved eksponering igen binder allergenet nu til IgE og mastcellen aktiveres, som frigiver histamin og cytokiner, hvilket bl.a. medfører ødemer, kløe og bronkiekonstriktion.

Type II: (Antistofmedieret cytotoxicitet)

IgG eller IgM binder til antigener på kroppens egne celler. Dette aktiverer komplementsystemet til celledestruktion via MAC. Desuden aktiveres ADCC til celledrab via NK-celler og til sidst aktiveres fagocytose af mærkede celler. Resultat ved type II er celletab eller vævsskade.

Type III: (Immunkompleksmedieret)

Immunkomplekser af antigen og antistof (ofte IgG) dannes i blodet. Komplekserne aflejres i væv (fx karvægge, nyrer og led), hvilket aktiverer komplementsystemet og neutrofile granulocytter som tiltrækkes og frigiver vævsskadelige enzymer. Resultat heraf er inflammation og vævsskade.

Type IV: (T-cellemedieret > Andre 3 antistofmedieret)

Ved type IV-hypersensitivitet har T-celler tidligere mødt og genkendt et antigen og er blevet sensibiliseret. Ved fornyet kontakt med antigenet præsenterer APC'er det igen, hvilket aktiverer T-cellerne. CD4⁺ T-celler udskiller cytokiner, der rekrutterer og aktiverer makrofager, mens CD8⁺ T-celler direkte kan dræbe målceller. Resultatet er en **lokal inflammation og vævsskade**, som opstår **forsinket (24–72 timer efter kontakt)**.

Eksamen juni 2022 (2021)**Opgave 1**

Bakterier kan danne biofilm på forskellige overflader.

1. *Beskriv de generelle karakteristika for bakterielle biofilm.*

En bakteriel biofilm kendetegnes ved overfladeadhæsion, hvor primære kolonisatorer binder til en erhvervet pellikel eller en overflade. I biofilmen vil bakterierne producere ECM af polysakkarider, proteiner, DNA og lipider, der fungerer som en beskyttende barriere og holder biofilmen sammen. Biofilmen indeholder ofte mange bakteriearter, hvor mikroorganismerne udveksler næringsstoffer og danner et funktionelt økosystem. Ilt, pH og næring varierer i biofilmen, hvor der på overfladen ofte ses et aerobt miljø, mens der dybere i biofilmen er et anaerobt miljø, hvilket giver plads til mange forskellige mikroorganismer med forskellige krav. Bakterierne i en biofilm er desuden mere resistente, hvilket bl.a. skyldes en matrixbarriere. Biofilmen udvikler sig over tid og kan sprede sig til nye områder.

2. *Beskriv de typiske bakterier i biofilm i dentalunits vandsystemer samt mulige konsekvenser af denne biofilmdannelse.*

Typiske bakterier i dentalunits er gramnegative bakterier såsom legionella pneumophilla og Pseudomonas aeruginosa. Legionella pneumophilla er en fakultativ gramnegativ stav. Denne bakterie smitter via aerosoler og forekommer ofte i lunket vand, brusere og dentalunits. Legionella kan føre til svær pneumoni og legionæsyge hos ældre og immunsvækkede mænd. Pseudomonas aeruginosa er opportunistisk patogen, resistent og biofilm dygtig. Konsekvenser af biofilmdannelse i dentalunits vandsystemer er, at vandet kan blive forurenet og frigive bakterier via aerosoler, hvorved infektionsrisikoen øges. Desuden kan det være vanskeligt at rengøre, da biofilm ofte er resistente overfor almindelig desinfektion.

3. *Redegør for hvordan tandlægen kan forebygge og kontrollere biofilmdannelse i dentalunits vandsystemer og tilkoblede roterende instrumenter*

For at forebygge biofilmdannelse på dentalunits skal vandet regelmæssigt tjekkes og kemisk desinficeres med klorforbindelser eller hydrogenperoxid, da fysiske rengøringsmetoder som regel ikke er tilstrækkeligt. Der må max registreres 500 cfu/ml ved 37 grader og kimtallet med ikke overstige drikkevand. De dentale units bør skylles hver nat med 0.5-1ppm natriumhypoklorit efterfulgt af gennemskylning med rent vand.

Minimum hver 12. måned skal vandkvaliteten kontrolleres i alle units på klinikken. Her tages en prøvetagning på minimum 100ml vand fra airroter eller ultralydstandrener, hvor kimtallet i vandet ikke må være højere end 500cfu ved 37 grader. Der må ikke kunne påvises mere end 100 cfu Legionella pneumophila pr. liter vand fra dentalunits. Denne bakterie anvendes som indikatorbakterie for patogene eller opportunistisk patogene bakterier

Opgave 2

Behandling med antibiotika.

1. **Beskriv kort opbygningen af tre mulige angrebepunkter for antibiotika i bakteriecellen.**

Antibiotika kan angribe cellevægssyntesen. Bakterier har en cellevæg af peptidoglykan, som giver dem styrke og form. Peniciliner/beta-lactam hæmmer enzymet transpeptidase, der svækker cellevægen, hvorved cellen brister af øget osmotiske tryk. Peptidoglykanlagen består af N-acetylglukosamin og muraminsyre, der er bundet sammen via kulhydratbindinger. Selve muraminsyrerne er bundet sammen via peptidbindinger (krydsbindinger).

Desuden kan antibiotika også hæmme proteinsyntesen, som er mål for bl.a. tetracykliner og makrolider. Antibiotika vil binde til ribosomets enheder og blokere translation. Helt specifikt hæmmer tetracykliner 30S, mens makrolider hæmmer 50S.

En gruppe antibiotika hæmmer også nukleinsyresyntesen, hvor Quinoloner hinner DNA-gyrase/topoisomerase og forhindrer DNA-replikation. Herudover er der Metronidazol, der aktiveres i anaerobe bakterier og skader DNA direkte, som fører til celledød.

2. **Beskriv tre resistensmekanismer knyttet til den enkelt bakteriecelle.**

En bakteries generelle resistensmekanismer er inaktivering af et antibiotikum, ændring af receptor og ændring af permeabilitet.

Bakterier kan inaktivere et antibiotikum ved bl.a. at udskille beta-lactamase, der nedbryder beta-lactamringen i peniciliner. Et eksempel på en sådan bakterie er staphylococcus aureus. Herved mister antibiotikum sin effekt, inden det når sit mål i bakteriecellen. Bakterier kan desuden ved mutation i deres penicilin-bindende-receptorer, få ændret receptoren, hvorved penicilinerne ikke kan binde. Den tredje resistensmekanisme er ændring af permeabilitet. Her vil bakterien fx ved tetracyklinresistens udtrykke efflux-pumper, der aktivt transporterer tetracyklin ud igen inden den når at have effekt.

3. **Beskriv den generelle opbygning af et virus og angiv, hvorfor virusinfektioner ikke kan behandles med antibiotika.**

Virus er intracellulære parasitter, som er for små til at indeholde egne organeller, hvorfor det ikke har en selvstændig metabolisme, men kræver en værtscelle. Et virus består af nukleinsyre (RNA eller DNA) omringet af kapsid, som beskytter genomet og tilhæfter værtscellen. Nogle vira kan have en lipidkappe. Vira danner virioner, som er viruspartikler, der frigives fra cellen og overfører det virale genom til andre celler. Virusinfektioner kan ikke behandles med antibiotika, da antibiotika rammer strukturer såsom cellevæg (penicilin), ribosomer (tetracykliner, makrolider) og DNA-replikation (metronidazol), hvilket er strukturer som vira ikke besidder af. Vira har nemlig ikke en cellevæg, har ikke egne ribosomer (bruger værtscellens) og heller ingen metabolisme uden for værtscellen.

4. Angiv to centrale anbefalinger i Sundhedsstyrelsens "Vejledning om ordination af antibiotika", og beskriv formålet med og betydningen af anbefalingerne.

Det valgte antibiotikum skal være så smalspektret og påvirke normalfloraen så lidt som muligt, for at undgå at sunde bakterier fra normalfloraen angribes og dermed risikere at udvikle resistens.

Antibiotika skal kun anvendes, hvis der er indikation for bakteriel infektion og at behandlingen afkorter patientens sygdomsforløb.

Opgave 3

Bakteriesammensætningen afspejler de økologiske forhold på en given overflade.

1. Beskriv de væsentligste økologiske faktorer som påvirker bakteriesammensætningen på henholdsvis kinden, tungen og tandoverfladen langs gingiva ved sunde orale forhold.

De økologiske forhold varierer på kindslimhinden, tungeryggen og tandoverfladen, hvorfor bakteriesammensætningen også er forskellig.

Kindslimhinden er glat og epithelcellerne har høj turn-over-rate, hvorfor bakterierne har sværere ved at adhærere med mindre bidemærker ses. Derudover vil spyttets konstant skylende effekt kontinuerligt skylle og rense mundhulen for potentielt cariogene bakterier. Det er derfor kun mikroorganismer med specifikke adhæsiner, der binder til receptorerne på epithelcellerne, hvilket kan initiere biofilmdannelsen. Biofilmen vil dog relativt hurtigt afstødes grundet epithelens høje turn-over-rate. Den bakterielle sammensætning på kindslimhinden er lav og er domineret af fakultative orale streptokokker såsom *s.mitis*, *s.salivarius*, *s. sanguinis* [m.fl.](#)

På tungeryggen ses en mere omfattende og blandet mikrobiota grundet tungen mange papiller. Imellem disse findes gode vækthforhold for bakteriekolonier uden adhæsiner, da bakterierne har god mekanisk retention. Salivas flow vil naturligvis fjerne nogle af bakterierne, men ikke dem der findes mellem papillerne. Desuden har tungen lav turn-over-rate, hvilket medfører høj bakteriedensitet. Sammensætningen af bakterier omfatter gram-positive kokker (udgør 50%) især *s. mitis* og *s. salivarius*, samt grampositive stave (udgør 20-25%) såsom *actinomyces* arter og nogle gramnegative bakterier såsom *veillonella*, *fusobacterium*, *p.gingivalis* og *prevotella*. Således er der en meget blandet bakteriesammensætning på tungen, hvoraf flest er fakultative, men her ses også en del anaerobe.

På tandens overflade ses ikke turn-over, men til gengæld har saliva en betydende funktion for sammensætningen. Saliva har nemlig både væksthæmmende (IgA, laktoferrin, lysozym, histatiner) og væksthfremmende (glykoproteiner) faktorer. Ved normale forhold glykoproteiner fra saliva binde sig til tanden, hvormed kolonisering af bakterier begynder. Først via uspecifikke svage bindinger efterfulgt af specifikke stærke bindinger. Dette tiltrækker og binder fakultative, grampositive kokker såsom *s. oralis*, *s. mitis* og *s.gordonii*. Via hjælp af coaggregation kan 2. kolonister, der omfatter fakultative grampositive stave såsom *actinomyces* spp. binde sig. Når biofilmen har ligget uberørt i en længere periode, vil 3. kolonisatorer, der omfatter gramnegative

kokker og stave ses. Fysiologiske og ændrede økologiske forhold, der har betydning for sammensætningen er sukker samt føde- og drikkevarer, der accelerer biofilmdannelsen, som over tid bliver mere impermeabel. Dette stimulerer bakteriel anaerob kulhydratfermentering og dannelse af syrer, der fører til fald i pH og surt miljø, hvorved aciduriske bakterier favoriseres.

2. Nævn tre forskellige laboratorteknikker, som kan benyttes til at identificere, hvilke bakterier der findes på tandoverfladen, herunder mindst én teknik, der kan differentiere de orale streptokokker. Beskriv de overordnede principper for hver af de tre teknikker

Gramfarvning kan benyttes til at skelne gram-positive bakterier fra gram-negative. Dette sker ved en farvemethode, der ved gram-positive bakterier farves violet, mens det ved gram-negative bakterier vil farves lyserødt. Gramfarvningen afgøres ud fra, om bakterierne som ved gramnegative har den ekstra ydre membran. Således er bakterierne grupperet i de to hovedgrupper.

Katalasetest benyttes til at påvise enzymet katalase, som spalter hydrogenperoxid til vand og ilt. Her skelnes mellem katalase-positive stafylokokker og katalase-negative streptokokker.

Api-strips er en test-strip, der indeholder mange kamre med forskellige substrater. Bakterien sættes i hver kammer og metaboliserer substrat forskelligt. Dette giver et resultat, der kan sammenlignes med database, hvor man kan artsbestemme bakterier. Fx at skelne mellem streptokokker, lactobaciller, actinomyces [m.fl.](#)

3. Beskriv forskelle mellem de økologiske forhold på tandoverfladen langs gingiva ved sunde forhold sammenlignet med subgingivalt ved parodontitis

De økologiske forhold på tandoverfladen langs gingiva ved sunde forhold karakteriseres ved et lavt plakvolumen. Desuden er iltforholdet aerobt eller let fakultativt, hvorfor der ser orale gram-positive streptokokker såsom *S. mitis*, *S. oralis* og *S. salivarius*. pH vil være neutralt, mængden af gingivalvæsken vil være lav og her domineres af saliva med lav bakteriediversitet.

De økologiske forhold subgingivalt ved parodontitis karakteriseres først og fremmest af dybe pocher med høj bakteriel diversitet. Iltationen i de dybe pocher vil være lavt, hvorved anaerobe bakterier såsom *Prevotella*, *P. gingivalis* og *Tannerella* favoriseres. Desuden ses et lavt basisk pH og bakterierne her vil være proteolytiske, hvor de udnytter proteinerne, jern og hæmoglobin i den øgede mængde gingivalvæske til næring. Disse faktorer fører til høj virulens hos bakterierne, hvorved vævet i værtsorganismen nedbrydes.

Opgave 4

Det adaptive immunsystem.

1. Angiv (gerne ved hjælp af en tegning) de molekyler, der er involveret, når henholdsvis en cytotoxisk T-celle og en T-hjælpercelle bliver stimuleret.

Molekyler involveret ved aktivering af cytotoxisk T-celle er CD8, der stabiliserer interaktion mellem TCR og MHC I.

Molekyler involveret ved aktivering af T-hjælpercelle er CD4, der binder til MHCII. CD28 bidrager til costimulation og er nødvendig for fuld aktivering.

2. *Hvorfra (ekstracellulært eller intracellulært) stammer de antigener, der stimulerer henholdsvis cytotoksiske T-celler og en T-hjælpercelle?*

T-cytotoksiske (CD8+T-celle) celler stimuleres af antigener båret på MHC type I, hvor antigenerne stammer fra intracellulært fra ved fx virusinfektioner.

T-Hjælperceller (CD4+T-celle) stimuleres af antigener båret på MHC type II, hvor antigenerne er optaget ekstracellulært som fx bakterier, proteiner og andre fremmedlegemer.

3. *Hvad er funktionen af cytotoksiske T-celler og T-hjælperceller?*

Cytotoksiske T-celler er at dræbe kroppens egne celler, som er blevet inficeret med intracellulære patogener (fx virus) eller cancerceller. Dette sker som følge at de genkender antigener præsenteret på MHC I, hvorved de aktiveres og udskiller perforin og granzym B. Perforin danner porer i målcellens membran mens granzym B direkte inducere celledød.

T-hjælperceller aktiverer og regulerer andre immunceller. Fx stimulere den B-celler til at producere antistoffer, makrofager stimuleres til at udføre fagocytose og de hjælper også cytotoksiske T-celler med deres aktivering. Det sker ved, at T-hjælperceller genkender antigener på MHC II på APC'er, hvoraf resultat er at de udskiller cytokiner. Funktionen afhænger af det udskilte cytokin.

4. *Genet for den tunge kæde af et immunglobulin ligger på kromosom 14, og de lette kæder (kappa og lamda) kodes fra to gener på hhv. kromosom 2 og 22. Beskriv de mekanismer, der gør, at man ud fra disse tre gener kan danne antistoffer mod millioner af forskellige antigener*

Mekanismer bag dannelsen af antistoffer mod millioner af forskellige antigener er rekombination. Den somatiske rekombination (V(D)J-rekombinationen) vælger tilfældige V, J og D segmenter, der resulterer i mange kombinationer og aminosyresekvenser. Kombinationen af forskellige V, D og J-segmenter giver **stor genetisk variation** i antigenbindende domæne.

Ved junktional diversitet kan der sker mutationer mellem gensegmenterne, hvilket skaber yderligere variation. Til sidst er der kombinationen af tung og let kæde, hvilket også giver mere variation.

Eksamen august 2019**Opgave 1**

Bakterielle luftvejsinfektioner kan spredes på tandklinikken

1. *Beskriv hvorledes bakterier kan kolonisere luftvejsepithel.*

Bakteriers kolonisering af luftepithel sker først og fremmest ved at bakterierne adhærere epithellet. Dette sker via bakteriernes adhæsiner, der binder til de specifikke receptorer i epithellet. Adhæsinerne udgøres af hårlignende frimbriae og pili. Når bakterierne har hæftet sig, begynder de at formere sig og etablere en biofilm.

2. *Angiv tre bakterier, der kan give nedre luftvejsinfektioner, og karakteriser dem med hensyn til morfologi, gramfarvbarhed, forhold til ilt og vigtigste virulensfaktor.*

S. pneumonia, S.aureus og H.influenza kan give nedre luftvejsinfektioner. S. pneumonia er en grampositiv fakultativ streptokok, hvorved den både kan leve anerobt og aerobt. Dens virulensfaktor er, at den har en polysakkaridkapsel, der modvirker fagocytose. Denne er en hyppig årsag til pneumoni og smittes typisk gennem dråbe- og aerosolsmitte.

3. *Redegør for hvorledes luftvejsinfektioner hos personalet på tandklinikken som følge af smitte fra henholdsvis 1) patienterne og 2) dentale vandsystemer kan forebygges*

Luftvejsinfektioner på en tandklinik kan overføres mellem patient og behandler gennem luftbåren smitte, hvor aerosoler kan inhaleres.

Smitte fra patienter forebygges overordnet ved at følge de generelle infektionshygiejniske retningslinjer, der anbefaler brug af værnemidler såsom medicinske hansker, beskyttelsesbriller og mundbind. Desuden bør behandler være i uniform for at undgå kontaminering og videreførelse af potentielle patogene bakterier. Tandklinikken skal have god udsugning og personale skal have god håndhygiejne.

Dentale units er et oplagt sted for bakterier at kolonisere sig med de snævre, fugtige vandrør med lunknetemperaturer. Bakterierne kan i løbet af kort tid adhære til andre bakterier i vandrør og danne biofilm, hvorved risikoen for at de løsriveres og frigives med vandet er stor. Dette gælder bakterier såsom legionelle pneumophila. Ved forebyggelse af smitte fra dentale vandsystemer, skal vandkvaliteten regelmæssigt tjekkes i de enkelte units og kemisk desinficeres med klorforbindelse, da fysiske rengøringsmetoder ikke vil være tilstrækkeligt. I vandkvaliteten må der maks registreres 500cfu/ml ved 37 grader og kimtallet må ikke overstige drikkevand.

Opgave 2

Bakterielle virulensfaktorer ved caries og parodontitis

1. *Beskriv tre fælles bakterielle virulensfaktorer med tilhørende effekt, der kan medvirke til udvikling af både caries og parodontitis.*

Bakterier der medvirker til udvikling af caries og parodontitis har generelt forskellige virulensfaktorer, men der ses også nogle ligheder. Dette indebærer bakteriernes adhæsiner, der bidrager til kolonisationen af bakterien til overfladen på både tand (caries) og i pochen (parodontitis). Bakterierne anvender bl.a. pili og frimbria til adhæsion.

Herudover kan nogle bakterier være bærer af en polysakkaridkapsel, der virker antifagocytisk. En tredje fælles virulensfaktor er, at bakterier kan indeholde IgA-proteaser, som nedbryder sekretorisk IgA i spyt og dermed undgår at blive neutraliseret i mundhulens slimhinder – en vigtig mekanisme for koloniseringen. IgA forhindrer nemlig bakteriers adhæsion til overflader.

2. *Redegør for de specifikke virulensfaktorer med tilhørende effekt, der er vigtige for vævsdestruktion ved henholdsvis caries og parodontitis.*

Ved caries skal bakterierne være aciduriske og dermed kunne leve ved lave ilt-forhold. Bakterierne skal desuden fermentere kulhydrater under dannelse af lavmolekylære organiske syrer, som kan medvirke til demineralisering af emaljen. Disse bakterier kan også danne ekstracellulære polysakkarider såsom glukaner og fruktaner, der danner en intermikrobiel matrix.

Ved parodontitis skal bakterierne derimod kunne arbejde ved anaerobe forhold, da iltationen i en parodontal poche er lav. Desuden vil bakterierne være proteolytiske (fx gingipain), hvorved de nedbryder proteiner og hæmoglobin i gingivalvæsken til fordel for deres vækst. Bakterierne ved parodontitis domineres af gramnegative bakterier, som har LPS i in cellevæg. LPS aktiverer immunrespons via den alternative pathway og medfører vævsnedbrydning. Desuden vil bakterierne ofte have IgG-proteaser, der nedbryder IgG, som dominerer i blodet. Bakterierne kan have en polysakkaridkapsel, der virker antifagocytiske osv. Mens den direkte vævsdestruktion omfatter enzymer proteolytiske enzymer (kollagenaser, fosfataser, hyaluronidaser) samt toxiner og cytotoxiske metabolitter, vil den indirekte vævsdestruktion føre til tab af væv ved inflammation og immunpatologiske reaktioner, som udløses af MO i det gingivale område.

Caries:

- Syretolerante, syreproducerende, adhæsion, danner poly-S

Parodontitis:

- Proteolytiske, kapsel, IgG-proteaser, anaerobe, LPS, direkte/indirekte

3. Angiv mindst to specifikke bakterier, der associeres til caries, og to der associeres til parodontitis, og angiv deres morfologi, gramfarvbarhed og forhold til ilt.

Cariesassocierede bakterier er bl.a. *S. mutans* og *Lactobacillus*. *S. mutans* er en oral grampositiv streptokok, der er fakultativ anaerob og mere acidurisk. *Lactobacillus* er grampositive stave, som varierer i iltforholdet.

Parodontitisassocierede bakterier omfatter *P. gingivalis* og *Prevotella*. Begge er gramnegative stave, lever under strikt anaerobe forhold og proteolytiske.

Opgave 3

Penicilliner er de hyppigst anvendte antibiotika på tandklinikker

1. Beskriv virkningsmekanisme og farmakodynamik for penicilliner, og angiv tre typer af penicilliner med tilhørende virkningsspektrum.

Penicilin V er smalspektret, baktericidt stof, der forekommer i form af beta-lactamringe, der binder til penicilin-bindende-proteiner på bakteriers overflade, herunder hovedsageligt grampositive kokker under vækst. Penicilin hæmmer enzymet transpeptidaser, der normalt katalyserer krydsbindingerne i peptidoglykanlaget, således at cellevæggen destabiliseres og vil briste grundet øget osmotisk tryk.

Farmakodynamik beskriver lægemidlets virkning på kroppen. Penicilin er farmakodynamisk et tidsafhængigt antibiotikum, hvilket vil sige, at effekten afhænger af hvor lang tid antibiotikakonzentrationen er over MIC (mindste hæmmende koncentration). Det nytter således ikke noget med høje topkoncentrationer, men derimod anbefales det at penicilin V gives i mindre doser i over længere tid.

Penicilin V er smalspektret og virker på grampositive kokker i vækst, Amoxilin er bredspektret og virker på både grampositive og gramnegative og Methicilin er smalspektret og anvendes til grampositive bakterier.

2. Angiv to bakterielle resistensmekanismer over for penicilliner, og beskriv tre måder hvorpå bakterier kan erhverve disse resistensmekanismer.

Bakterielle resistensmekanismer omfatter ændring af receptor og ændring af permeabilitet. Resistensmekanismerne kan erhverves via konjugation, transduktion og transformation. Ved konjugation vil plasmider overføres fra en bakteriecelle til en anden via direkte kontakt via bakteriernes sexpili, der danner en proteintunnel. Transduktionen sker via bakteriofager, der er en virus hvis målcelle er bakterier. Bakteriofagen kan optage gener fra en bakterie og overføre det videre inde i en anden bakterie. Ved transformationen kan en levende bakterie opsamle en død bakteries genetiske materiale fra omgivelserne og dermed erhverve sig de ny gener. (hyppigt i biofilm).

Transposition = Resistente gener i plasmid overføres til bakteriens kromosomer.

3. Redegør for hvorledes bredspektret antibiotisk behandling kan påvirke kroppens normale mikrobiota, samt hvilke konsekvenser en sådan påvirkning kan have.

Antibiotika behandling bruges til enten at hæmme eller dræbe bakterier direkte. Ved bredspektret antibiotika, vil det ramme mange bakteriearter både grampositive og gramnegative. Ulempen ved dette er, at det bredspektrede antibiotika vil ramme bakterier, der ikke nødvendigvis er patogene, men som indgår i kroppens normale mikrobiota. Antibiotika kan selektivt dræbe specifikke bakterier, hvorved der vil kunne ske dominans af få resistente arter. Konsekvenserne heraf er, at bakterierne vil kunne udvikle resistens mod det pågældende antibiotikum, hvorved det ved eventuel senere brug ikke vil virke på disse bakterier. Det øger desuden risikoen for superinfektioner (fx med *Candida albicans*), opportunistiske infektion (ved immunsvækkede), resistensudvikling samt nedsat immunforsvar.

Opgave 4

Immunologi

A: Komplementsystemet

1. Nævn de komponenter, der indgår i hver af de tre aktiveringsveje for komplementsystemet.

Alle 3 veje fører til dannelse af C3-konvertase, der spalter C3 til C3a og C3b. Desuden dannelse af C5-konvertase, der spalter C5 til C5a og C5b og starter dannelsen af MAC, som er en blanding af C5b, C6, C7, C8 og C9. MAC dannerer porer i patogenets membran.

2. Redegør for, hvorledes aktivering gennem hver af de tre aktiveringsveje finder sted.

Aktivering af den klassiske aktiveringsvej sker ved at IgM eller IgG binder til antigener på bakterien, hvorved C1 aktiveres. C1 tiltrækker så C2 og C4, der danner C3-konvertasen.

Aktivering af den alternative aktiveringsvej starter med spontan hydrolyse af C3 og forstærkes af LPS. C3b vil binde til faktor Bb og danne C3bBb

Lektin aktiveringsvejen aktiveres ved at mannosebindende lektin binder til lektin på bakterien. Dette trin virker som C1, hvorefter C2 og C4 tiltrækkes og danner C3 konvertasen.

B: B-celler

1. Beskriv (gerne ved hjælp af en tegning) den receptor, hvorigennem B-celler genkender antigener.

B-cellerecellerne har BCR-receptorer, som også er IgM. B-cellen vil i sin aktive form udskille BCR til ECM og i sin inaktive form vil BCR sidde i membranen på B-cellen. Så inaktiv B-celle har membranbundet IgM/IgD på overfladen som BCR, mens aktiv B-celle fungerer som en plasmacelle, der producerer antistoffer afhængigt af hvilken klasse den skifter til.

2. Redegør kort for de genetiske mekanismer, som sikrer, at det enkelte menneske kan udvikle et meget stort antal B-celler med hver deres unikke specificitet.

Mekanismer bag dannelsen af et stort antal B-celler med hver deres specificitet er rekombination. Den somatiske rekombination (V(D)J-rekombinationen) vælger tilfældige V, J og D segmenter, der resulterer i mange kombinationer og aminosyresekvenser. Kombinationen af forskellige V, D og J-segmenter giver **stor genetisk variation** i antigenbindende domæne.

Ved junktional diversitet kan der sker mutationer mellem gensegmenterne, hvilket skaber yderligere variation. Til sidst er der kombinationen af tung og let kæde, hvilket også giver mere variation.

3. I hvilke organer/anatomiske lokalisationer finder disse processer sted?

Rekombinationen foregår mens B-cellen endnu ikke er modnet. B-cellen dannes og modnes i knoglemarven, hvorfor rekombinationen også foregår her.

Eksamen juni 2019**Opgave 1**

Bakterier kan vokse i biofilm, hvilket har betydning for deres følsomhed for antibiotika

1. *Beskriv opbygningen af en bakteriecelle, og angiv hvilke komponenter der kan medvirke til kolonisation af tandoverflader. (KCCCKFFE)*

Bakterier er prokaryote celler og de opdeles efter deres gramfarvning; gram-negativ og gram-positiv, samt deres morfologi. Bakterier findes nemlig i kokker, som er kugleformede, der yderligere kan inddeles i streptokokker, stafylokokker og diplokokker. Herudover findes de også i stave og som skrueformede. Stave er aflange og cylindriske, mens de skrueformede kan inddeles i de bøjelige spirokæter og stive spiriller.

Bakteriecellen har cirkulært dobbeltstrenget DNA, der er vedhæftet til cytoplasmamembranen og mangler kernemembran. Cytoplasma har højt osmotisk tryk og 70S ribosomer, der er essentielle for bakteriens metabolisme. Cytoplasmamembranen består af et dobbelt fosfolipidlag og er forankret til cellevæggen via lipoteicosyre eller LPS. Bakteriens cellevæg består af peptidoglykan, der består af N-acetylglukosamin og muraminsyre bundet sammen via peptidbindinger. Tykkelsen af cellevæggen afhænger af om bakterien er gram-positiv (tykt lag) eller gram-negativ (tyndt lag). På grampositive bakteriers cellevæg ses lipoteicosyre, mens der på gramnegative ses lipopolysakkarid. Nogle bakterier har desuden et tykt lag af polysakkarider, der udgør en kapsel og har en antifagocytisk funktion samt har den funktion i adhæsion. Andre overfladestrukturer omfatter fimbria og pili, der er bakteriens specifikke adhæsiner, der bidrager til adhæsion på overfladen. Pili har herudover også funktion ved konjugation. De bevægelige bakterier har flageller, som består af flagellin. Til sidst kan nogle bakterier danne endosporer under ugunstige forhold (metabolisk hvilende bakterier), som er modstandsdygtige overfor høje temperaturer, lav pH osv.

Kolonisation af tandoverflader = Fimbria og pili

2. *Beskriv kort hvorfor bakterier, der vokser i biofilm, er mere resistente over for antibiotika end planktoniske celler.*

Det at bakterier i biofilm generelt er mere resistente, skyldes flere mekanismer. Først og fremmest producerer bakterier polysakkarider, der danner en ekstracellulære matrix som biofilmen består af. Denne ECM danner en fysisk barriere, der nedsætter penetrationen af antibiotika, hvorved at antibiotika får svært ved at trænge igennem den intermikrobielle substans.

Herudover er der i en biofilm flere metaboliske stadier, afhængigt af placeringen i biofilmen (yderst til inderst). Nogle bakterier vil i biofilmen mangle næring (grundet konkurrence), hvilket nedsætter deres vækst. Langsomtvoksende bakterier er mindre følsomme over for mange antibiotika, der kun virker på bakterier i vækst/celledeling.

Bakterier kommunikerer desuden via quorum sensing/horisontal genoverførsel, hvor bakterierne udveksler gener mellem dem. Dette kan være gener der koder for antibiotikaresistent. Fx kan bakterier opregulere antibiotikapumper og nedregulere

transportproteiner, hvilket begge gør dem mere resistente. Den tætte bakteriepopulation fremmer således overførsel af resistensgener.

3. Angiv to centrale anbefalinger i Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af antibiotika, der henvender sig til (bl.a.) tandlæger, og forklar formålet med og betydningen af anbefalingerne.

Det valgte antibiotikum skal være så smalspektret og påvirke normalfloaren så lidt som muligt, for at undgå at sunde bakterier fra normalfloraen angribes og dermed risikere at udvikle resistens.

Antibiotika skal kun anvendes, hvis der er indikation for bakteriel infektion og at behandlingen afkorter patientens sygdomsforløb. Mange odontogene infektioner (fx tandbylder, marginal parodontitis) kan ofte behandles effektivt med kirurgisk intervention som drænage, rodbehandling eller ekstraktion uden antibiotika.

Opgave 2

Bakteriesammensætningen i orale biofilm afspejler områdets økologiske forhold

1. Beskriv de økologiske forhold på henholdsvis kindslimhinden og tungeryggen, og forklar med baggrund i disse den typiske bakterielle sammensætning på de to lokalisationer.

Kindslimhinden er glat og epithelcellerne har høj turn-over-rate, hvorfor bakterierne har sværere ved at adhærere med mindre bide mærker ses. Derudover vil spyttets konstant skylende effekt kontinuerligt skylle og rense mundhulen for potentielt cariogene bakterier. Det er derfor kun mikroorganismer med specifikke adhæsiner, der binder til receptorerne på epithelcellerne, hvilket kan initiere biofilmdannelsen. Biofilmen vil dog relativt hurtigt afstødes grundet epithelens høje turn-over-rate. Den bakterielle sammensætning på kindslimhinden er lav og er domineret af fakultative orale streptokokker såsom *s.mitis*, *s.salivarius*, *s. sanguinis* [m.fl.](#)

På tungeryggen ses en mere omfattende og blandet mikrobiota grundet tungens mange papiller. Imellem disse findes gode vækforhold for bakteriekolonioer uden adhæsiner, da bakterierne har god mekanisk retention. Salivas flow vil naturligvis fjerne nogle af bakterierne, men ikke dem der findes mellem papillerne. Desuden har tungen lav turn-over-rate, hvilket medfører høj bakteriedensitet. Sammensætningen af bakterier omfatter gram-positive kokker (udgør 50%) især *s. mitis* og *s. salivarius*, samt grampositive stave (udgør 20-25%) såsom *actinomyces* arter og nogle gramnegative bakterier såsom *veillonella*, *fusobacterium*, *p.gingivalis* og *prevotella*. Således er der en meget blandet bakteriesammensætning på tungen, hvoraf flest er fakultative, men her ses også en del anaerobe.

2. *Beskriv hvorledes de økologiske forhold lokalt ændrer sig fra sunde forhold til gingivitis, og beskriv hvorledes den bakterielle sammensætning i den supragingivale plaque afspejler disse økologiske ændringer.*

Gingivitis er en reversibel inflammation, der opstår i tandkødet. Ved sunde forhold langs margo gingiva ses aerobe forhold med neutral pH og lav bakteriediversitet. Bakteriernes næring kommer primært via kulhydrater fra føde og vækstfaktorer i saliva og det er domineret af grampositive kokker og stave såsom *S. mitis*, *S. salivaris* og *actinomyces* spp.

Ved akkumulering af plak langs margo gingiva vil de økologiske og fysiologiske forhold forskydes. Plakken bliver tykkere, hvilket fremmer et øget anaerobt miljø og pH falder til let sur, hvor anaerobe bakterier såsom *P. gingivalis*, *Fusobacterium* og *Veillonella* tiltrækkes. Grampositive kokker og stave vil stadig være til stede, dog i mindre omfang end ved de sunde forhold. Bakterierne (proteolytiske) vil efterhånden udnytte næringen i den øgede mængde gingivalvæske, der bl.a. omfatter proteiner og hæmoglobin. Gingivitis kan forebygges ved oprettelse af sunde forhold i munden.

Udviklingen af gingivitis følger den økologiske plakhypotese, hvor ændringer i miljøet i munden fører til ændringer af bakteriesammensætning.

3. *Beskriv hvorledes de økologiske forhold lokalt ændrer sig fra gingivitis til parodontitis, og beskriv hvorledes den bakterielle sammensætning i den subgingivale plaque afspejler disse økologiske ændringer.*

Gingivitis er som beskrevet kendetegnet ved et surt miljø, mindre ilttension end ved sunde forhold, øget mængde af proteolytiske anaerobe bakterier, næring fra både glykoproteiner i saliva og fra proteiner i gingivalvæsken og er reversibelt (uden vævsdestruktion).

Parodontitis opstår ved alvorlig inflammation af gingiva som følge af store plakakumulationer, hvor der dannes store og dybe pocher med øget mængde af gingivalvæsken. Ved parodontitis ændres biofilmen og værtsresponsen bliver destruktiv, hvilket fører til irreversibel vævsdestruktion. Sulcus ved margo gingiva bliver dybere og bliver til en parodontal lomme. I den dybe poche falder ilttensionen, hvorved der nu domineres af strikt anaerobe gramnegative bakterier såsom *P. gingivalis* og *Prevotella* og de orale streptokokker er udkonkurreret. Bakterierne er proteolytiske og får alt næring fra gingivalvæskens proteiner. Miljøet er nu et let basisk og inflammatorisk miljø grundet nedbrydning af proteiner.

Opgave 3

I Danmark anslås ca. 15.000 mennesker at være kroniske bærere af hepatitis B virus (HBV)

1. *Beskriv den overordnede opbygning af hepatitis B virus, og angiv hvilke senfølger kronisk HBV-infektion kan medføre.*

Hepatitis B virus er en kappebærende virus, som består af cirkulært dobbeltstrengt DNA. Virussen indeholder som alle andre vira ikke organeller, hvorfor den kræver værtcellens synteseapparat for at metabolismen kan fortsætte. Hepatitis virus retter sig mod hepatocytterne og kan ved kronisk infektion føre til levercirrose, levercancer og andre alvorlige leverskader.

Kronisk HBV kan føre til levercirrose, levercancer og vedvarende inflammation af leveren.

2. *Angiv smittevejene for hepatitis B virus samt hvilken smittevej, der hyppigst giver anledning til kronisk HBV-infektion.*

Hepatitis B kan smitte via blod, seksuelt samvær og perinatal fra mor til barn. Den hyppigste smittevej er via blod/inokulationssmitte, hvor virus eksponeres ved eksisterende læsioner i hud og slimhinde eller ved stikuheld på kontaminerede kanyler.

3. *Angiv den omtrentlige estimerede infektionsrisiko ved eksposition for HBV på tandklinikken, og beskriv hvorledes smitte og efterfølgende infektion med HBV under tandbehandling forebygges.*

Infektionsrisikoen ved eksposition for HBV på tandklinikken er langt højere end HIV. Risikoen er ift. NIR omtrent 30-40%. Smitten kan forebygges ved korrekt håndtering af skarpe instrumenter og kontaminerede kanyler ved kassering i en beholder og anbringes i risikoaffald. Derudover forebygges HBV også ved anvendelse af medicinske handsker, beskyttelsesbriller og mundmind, således at smitte gennem læsioner mindskes. Endvidere er det vigtigt med korrekt håndvask og hånddesinfektion samt overfladedesinficering for at undgå spredning af bakterier.

Den mest effektive måde at forebygge hepatitis B på er dog en vaccination mod hepatitis B. Efter uheld med mulig eksposition for hepatitis B virus indledes vaccination mod hepatitis B virus.

Opgave 4

Immunologi

A. T-celler

1. *I hvilket organ dannes T-celler?*

Knoglemarven

2. *I hvilket organ modnes T-celler?*

Thymus

3. ***T-cellereceptoren (TCR) består af to kæder (alfa og beta), som kodes fra loci fra henholdsvis kromosom 14 og 7. Beskriv kort de mekanismer, der gør, at et meget stort antal TCR (og hermed mange T-celler med forskellige specificiteter) kan kodes ud fra ét locus for hver kæde.***

Mekanismer bag dannelsen af et stort TCR ud fra ét locus for hver kæde er først og fremmest rekombination. Den somatiske rekombination (V(D)J-rekombinationen) vælger tilfældige V, J og D segmenter, der resulterer i mange kombinationer og aminosyresekvenser. Kombinationen af forskellige V, D og J-segmenter giver **stor genetisk variation** i antigenbindende domæne.

Ved junktional diversitet kan der ske mutationer mellem gensegmenterne, hvilket skaber yderligere variation. Til sidst er der kombinationen af tung og let kæde, hvilket også giver mere variation.

Rekombination foregår i thymus

4. **Beskriv processen, som kaldes positiv selektion af T-celler**

OM DE BINDER

Positiv og negativ er to centrale processer i T-cellemodningen i Thymus, som sikrer et effektivt og selv-tolerant immunsystem.

Den positive selektion af T-celler sikrer, at T-celler kan genkende kroppens egne MHC-molekyler, der præsenterer antigener. Dette sker tidligt i T-cellemodningen i thymus og foregår ved at umodne T-celler udtrykker en nydannet TCR. Denne TCR testes for evnen til at binde svagt til kroppens egne MHC-molekyler.

Hvis TCR ikke kan binde til MHC induceres celledød. Det er kun T-celler, der kan binde svagt, som overlever.

5. **Beskriv processen, som kaldes negativ selektion af T-celler**

HVOR STÆRKT DE BINDER

Positiv og negativ er to centrale processer i T-cellemodningen i Thymus, som sikrer et effektivt og selv-tolerant immunsystem.

Den negative selektion fjerner T-celler, der binder for stærkt til kroppens egne antigener (selv-antigener) præsenteret på MHC-molekyler, for at forebygge udvikling af autoimmunitet (/så immunsystemet ikke angriber kroppens egne celler). Dette sker efter positiv selektion i thymus og foregår ved, at T-celler der overlevede positiv selektion nu testes mod selv-antigener præsenteret på MHC. Hvis TCR binder stærkt til selv-antigen undergår T-cellen apoptose. Nogle omdannes i stedet til T-hjælperceller.

Under T-cellemodningen i thymus gennemgår cellerne to selektionsprocesser: positiv og negativ selektion. **Positiv selektion** foregår i cortex og har til formål at sikre, at T-cellerne kan genkende kroppens egne MHC-molekyler. Umodne T-celler, der udtrykker en ny T-celle-receptor (TCR), testes for deres evne til at binde svagt til MHC. Hvis de binder til MHC I, modnes de til CD8⁺ cytotoksiske T-celler, og hvis de binder til MHC II, bliver de CD4⁺ hjælper-T-celler. Celler, der slet ikke binder, fjernes ved apoptose.

Negativ selektion finder sted i medulla og har til formål at eliminere T-celler, der binder for stærkt til kroppens egne antigener præsenteret i MHC. Dette forhindrer udviklingen af autoimmunitet. T-celler, der reagerer kraftigt på selv-antigener, dør ved apoptose, mens nogle kan omdannes til regulatoriske T-celler (Tregs), der spiller en vigtig rolle i at dæmpe uønskede immunreaktioner i kroppen.

6. **Hvilken type af lymfocytter spiller en vigtig rolle i opretholdelsen af perifer tolerance?**

T-hjælperceller

7. **Hvilke tre typer af T-hjælperceller kan defineres på baggrund af deres cytokinproduktion?**

Th1-celler (interferon-gamma + IL-2): Bekæmper intracellulære bakterier og vira

Th2-celler (IL-4): Bekæmper parasitter

Th17-celler (IL-17): Bekæmper ekstracellulære bakterier og svampe

B. Antigen præsensation

1. **Nævn tre typer af antigen-præsenterede celler.**

Dendritiske celler, makrofager og B-lymfocytter

2. **Hvad kaldes de molekyler, hvorpå antigen præsenteres for T-celler?**

MHC-molekyler

3. **Nævn de to overordnede klasser, der findes for disse molekyler, og hvilke typer af T-celler, de henvender sig til.**

MHC type I henvender sig til T-cytotoksiske celler

MHC type II henvender sig til T-hjælper celler

4. **Denne specificitet overfor forskellige typer af T-celler bestemmes af molekyler på T-celler, som sidder nær ved TCR. Hvilke?**

CD4 > På T-hjælperceller > Binder til MHC II

CD8 > På T-cytotoksiske celler > Binder til MHC I

5. **Hvilken type af molekyler kan præsenteres for T-celler og dermed virke som antigen?**

Svar: Peptider

Peptider fra endogene proteiner præsenteres af MHC I og genkendes af T-cyto

Peptider fra exogene proteiner præsenteres af MHC II og genkendes af T-hjælper

Eksamen august 2018**Opgave 1**

Bakterier kan kolonisere forskellige overflader på kroppen

1) Angiv to bakterielle komponenter, inkl. deres funktion, der kan have betydning for bakteriers kolonisation af epitelooverflader.

Adhæsiner. Adhæsiner binder bakterien til epitelooverfladers receptorer via specifik binding. Adhæsiner er fx fimbriae og pili.

Pulysakkaridkapsel. Kan beskytte mod fagocytose, med også fremme vedvarende adhæsion.

Flagel. Giver mobilitet hen mod overflader.

2) Beskriv hvorledes en tandoverflade koloniseres.

Efter tandbørstning vil den negative ladning på tænder tiltrække positive calciumioner fra saliva, som herefter tiltrækker negativt ladede glykoproteiner fra saliva som også binder sig til. Disse proteiner danner tilsammen pelliklen, der fungerer som et beskyttende lag mod syreangreb, men danner også substrat for bakteriernes adhæsion. Bakterierne vil først danne uspecifikke (svage) bindinger med pelliklen. Herefter vil bakterierne nærme sig og danne specifikke (stærke) bindinger ml. receptorer i pelliklen og bakteriernes adhæsiner og giver ophav til den initiale biofilm, der domineres af orale streptokokker såsom *S. mitis*, *S. sanguinis* og *S. oralis*, der har receptorer som andre bakterier kan binde til. Dette omfatter bl.a. grampositive stave såsom *actinomyces* spp. ved coaggregation. Når biofilmen har siddet uforstyrret i 14 dage, vil bakteriesammensætningen ændres og domineres af gramnegative stave og kokker, der også binder ved coaggregation. Dette er bakterier såsom *Veillonella*, *P. gingivalis* og *Neisseria*

3) Angiv helt overordnet hvorledes bakteriel kolonisation af tandoverflader kan have henholdsvis positive og negative effekter for værten

Bakterier på tandoverflader er under normale fysiologiske og økologiske forhold i balance med miljøet i mundhulen. Da der er begrænsning på næring og plads, kan disse bakterier udkonkurrere exogene bakterier, og derved have en beskyttende effekt mod potentielt patogene mikroorganismer (kolonisationsresistens). Desuden vil disse bakterier være i samspil, hvor nogle bakterier udnytter metaboliske affaldsprodukter fra andre bakterier og derved hindrer større fald i pH. Fx udnytter *Veillonella* laktat, der produceres af streptokokker.

De negative effekter ved bakteriel kolonisation af tandoverfladen omfatter særligt de orale streptokokkers anaerobe kulhydratfermentering, der resulterer i produktion af lavmolekylære organiske syrer såsom laktat, ethanol og acetat. Dette kan over tid føre til initiering af caries.

4) Beskriv hvorledes bakteriesammensætningen i en supragingival plaque ændres fra den initiale kolonisation af tandoverfladen til en veletableret plaque i løbet af ca. en uge.

Bakteriesammensætningen afhænger af miljøet på tanden. I den initiale kolonisation af tandoverfladen er pH neutral, ilttensionen høj og bakteriediversiteten er lav. Her ses bakterier, der normalt er i mundens permanent normalflora, der bl.a. omfatter

fakultativt anaerobe grampositive kokker og stave *S. oralis*, *S. mitis* og *S. gordonii*. Disse binder til pelliclen vha adhæsiner og producerer ekstracellulære poly-S, der skaber grundlag for biofilm

Efter en uge, vil den veletablerede plak forsat have mange orale streptokokker og actinomyces, men der vil også ses en øget mængde af gramnegative kokker og stave. Dette skyldes, at bakterierne i løbet af ugen ved hjælp af coaggregation har samlet flere bakterierarter. Den øgede bakteriediversitet fører til fald i iltkoncentrationen, hvorved miljøet bliver mere anaerobt og anaerobe bakterier vil således favoriseres.

Således vil den supragingivale plak hovedsageligt stadig bestå af grampositive bakterier, men andelen af gramnegative er øget. Miljøet er mere anaerobt og surt, samt vil biofilmen nu være lagdelt og har både tidlige og sene kolonisatorer.

Opgave 2

Antibiotika kan have helbredende virkning, men også negative effekter

1) **Redegør for elementerne i en fornuftig antibiotikapolitik, der kan bidrage til at bremse resistensudvikling over for antibiotika.**

Antibiotika bruges til at hæmme/dræbe væksten af bakterier, hvorved resistensudviklingen skal undgås. For at bidrage til at undgå dette, skal det valgte antibiotikum være så smalspektret som muligt og skade normalfloraen mindst muligt. Bredspektrede antibiotika hæmmer mange bakteriearter, hvilket kan påvirke den permanente mundflora og de ramte bakterier får mulighed for at udvikle resistens. Dette betyder, at bakterierne ved senere behandling af antibiotika ikke vil påvirkes og behandlingen går tabt. Desuden varigheden af antibiotikabehandlingen være så kort som muligt, men lang nok til at sikre effekt. Profylaktisk behandling bør også undgås og bør kun anvendes i særlige kliniske situationer hos patienter med øget infektionsrisiko.

2) **Angiv to antibiotika fra forskellige klasser, der i høj grad kan bidrage til biologiske bivirkninger, og beskriv deres virkningsmekanisme.**

Penicilin V, methicilin, amoxiicilin, ampicilin, vancomycin

Hæmmer transpeptidase, der laver bindinger i peptidoglykanlag > Celler brister grundet øget osmotisk tryk

proteinsyntese: makrolider, tetracykliner, clindamyciner

Bindet til 50S og 30S via reversibel binding og hæmmer proteinsyntesen

nukleinsyresyntese: metronidazol, quinoler

Metronidazol binder og inducerer brud i DNA

Quinoler inhiberer DNA-gyrase

3) **Angiv hvilke områder methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) normalt vil kolonisere, og angiv minimum fem sygdomme, MRSA kan forårsage.**

MRSA er en kategori *S. aureus*, der koloniserer og/eller er en del af normalfloraen i vestibulum nasi, på huden og i svælget. MRSA kan føre til infektiøs endocarditis, bakteræmi, sepsis, pneumoni, diarré

Opgave 3

Desinfektion anvendes til forskellige opgaver på tandklinikken

1) *Beskriv to metoder til varmedesinfektion af instrumenter efter anvendelse til tandbehandling.*

Varmedesinfektion skal altid anvendes, hvis muligt, da desinfektion med fugtig varme er den sikreste, billigste og mest miljøvenlige desinfektionsmetode.

Varmedesinfektion kan foregå i en dentalopvaskemaskine eller under kogning i en mikrobølgeovn.

I dentalopvaskemaskinen indsættes instrumenterne, der forinden grovrengøres. Processen starter med kold afskyling, hvorefter de skylles med varmt vand og sæbe og desinficeres ved 90 grader i 1 min, 85 grader i 3 min eller 80 grader i 10 min, hvorefter de tørres og pakkes. Foretrækkes fremfor mikroovn, da her sker mindre håndtering af instrumenter.

I mikrobølgeovnen indsættes et begrænset antal instrumenter i et kar med vand og sæbe. Vandet opvarmes til kogepunkt og koger i 5 min. Herefter rengøres instrumenterne manuelt under rendende vand, de afskylles og tørres. Der er større usikkerhed forbundet med denne metode grundet øget håndtering af instrumenterne.

2) *Redegør for kriterierne for valg af et kemisk desinfektionsmiddel til anvendelse på tandklinikken.*

Ved overvejelser for valg af kemiske desinfektionsmidler bør følgende kriterier overvejes:

- Virkningspektrum: Bredspektret stof med veldokumenteret effekt på alle relevante grupper af mikroorganismer, kontra skadelige virkninger på patienter, personale, instrumenter og det omgivende miljø.
- Anvendelsesområde: Midlet skal være egnet til det specifikke område såsom hånddesinfektion til hænder, overfladedesinfektion til bord/unit/håndtag, henstandsdesinfektion til vandveje og instrumentdesinfektion før sterilisering
- Kontakttid: Effektiviteten afhænger af, hvor længe midlet er i kontakt med overfladen.
- Ikke i sprayform
- Materialetolerance: Midlet må ikke beskadige overflader

3) *Beskriv proceduren for henholdsvis hånddesinfektion, overfladedesinfektion og henstandsdesinfektion.*

Kemiske desinfektionsmidler til hånddesinfektion:

- Hånddesinfektion anvendes på synligt rene hænder før rent arbejde, efter urent arbejde samt efter brug af handsker. Desinfektionsmidler skal indeholde 60-85% ethanol og gnides på hænderne i ca. 30 sekunder til tørhed opnås. Midlerne skal helst være bredspektrede, så flest mulige mikroorganismer elimineres. Desuden anbefales hånddesinfektionsmidler med glycerol eller andre fugtgivende stoffer, for at forhindre udtørring ved hyppig brug.

Kemiske desinfektionsmidler til overfladedesinfektion:

- Overfladedesinfektion anvendes på rene og tørre overflader. Er overfladen uren, rengøres den manuelt og efterlades til indtørring. Overfladedesinfektion sker ved brug af desinfektionsklude/ethanolklude, som har bredt virkningsspektrum og der desinficeres med en kontakttid på min. 1 minut.

Kemiske desinfektionsmidler til henstandsdesinfektion:

- Henstandsdesinfektion anvendes ved aftryk eller andet tandteknisk arbejde. Aftrykket anbringes her i et lukket kar (efter manuel rengøring) med kemisk desinfektionsmiddel fx klor i 1 time med mindre andet er angivet. Desinfektionsmidlet skal her have et bredt virkningsspektrum og en proteinopløsende effekt, da det skal kunne opløse blod, spyt og andre organiske rester. Desuden skal midlet være skånsomt overfor de materialer, der desinficeres.

Alle desinfektionsmidler bør have dokumenteret virkning, være CE-mærkede og anvendesefter producentens anvisninger.

Opgave 4

Immunologi

A: Komplementsystemet

1) Der findes tre aktiveringsveje i komplementsystemet. Hvad kaldes disse aktiveringsveje?

Den klassiske aktiveringsvej
Den alternative aktiveringsvej
Lektin aktiveringsvejen

2) Nævn de komplementkomponenter, der indgår i hver af de tre aktiveringsveje.

C3-konvertase, C5-konvertase, C5b, C6, C6, C8, C9 og MAC.
C5b initierer dannelse af MAC = C5b, C6, C7, C8 og C9 = poredannelse i
cellemembran = Lysering

3) Angiv tre måder hvorpå komplementsystemet medvirker til forsvar imod bakterier.

C3a er en anafylatoksin, der rekrutterer fagocytose og fører til inflammation
C3b virker som en opsonin, der genkendes af makrofager
C3b fører til produktion af MAC
MAC fører til cellelyse. Den danner en porre, der medfører osmotisk lysering af især gram-negative bakterier

4) Hvilke immunglobulinklasser er i stand til at aktivere komplement, og hvilken komplementkomponent binder til disse?

IgM og IgG er i stand til at aktivere komplement og de binder til C1q som er en del af det første komponent i den klassiske aktiveringsvej.

B: Cytotoksiske T-celler

1) Hvad er funktionen af cytotoxiske T-celler?

Cytotoxiske T-celler er at dræbe kroppens egne celler, som er blevet inficeret med intracellulære patogener (fx virus) eller cancerceller. Dette sker som følge af de genkender antigener præsenteret på MHC I, hvorved de aktiveres og udskiller perforin og granzym B. Perforin danner porer i målcens membran mens granzym B direkte inducere celledød.

2) Hvilke molekulære interaktioner mellem målcellen og den cytotoxiske T-celle er nødvendige for, at T-cellen kan udøve denne funktion?

Interaktionen mellem TCR og antigenpeptid + MHC I

Interaktionen mellem CD8 og MHC I

CD28 binder til B7 (co-stimulation)

3) Hvilken type vaccine aktiverer bedst cytotoxiske T-celler?

Levende svækket vaccine > Er bedst til at aktivere cytotoxiske T-celler, fordi de leverer antigener direkte til MHC-I-præsentation via intracellulær replikation.

Eksamen juni 2018**Opgave 1**

Tilstedeværelse af bakterier kan have både gavnlige og skadelige konsekvenser

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

Kontamination: Bakterier har sat sig på en overflade. En mikrobiel forurening af en overflade, uden at de vokser eller trænger ind i væv.

Kolonisation: Etablering og vækst af mikroorganismer på en overflade (fx hud,

slimhinder eller klinikbord), hvor der samtidig ses en inkorporering af den normale mikrobiota. Forårsager ikke sygdom.

Infektion: Patogene mikroorganismer trænger ind i væv og udløser immunrespons, symptomer eller kliniske tegn. Kan være eksogen eller endogen.

2) *Beskriv hvorledes kolonisation af hjerteklapperne med orale streptokokker hos risikopatienter for udvikling af infektiøs endocarditis kan forebygges.*

Som tandlæge kan man forebygge biofilmdannelse på hjertets endocardium ved at identificere risikopatienter, som er patienter med tidligere endocarditis, patienter med medfødte eller erhvervede hjertesygdomme samt patienter med kunstige hjerteklapper. Her kan man gøre brug af antibiotikaproylakse før invasive tandbehandlinger for at forebygge bakteræmi og dermed kolonisering af endocardiet. Her gives 3g amoxillin peroralt 1 time inden indgrebet.

3) *Redegør for baggrunden for at infektion med Legionella pneumophila kan opstå under behandling på tandklinikken, samt hvordan det kan forebygges.*

(Bakteriearten Legionella Pneumophila er en fakultativ gram negativ stav, der kan foremære sig intracellulært i fx makrofager og har LPS, der begge er nogle af bakteriens virulensfaktorer til inflammation. Bakterien kan føre til svær pneumoni og legionærsyge hos ældre. Dette inkludere symptomer som bl.a. feber, dyspnø og ubehag.)

Legionella pneumophila forekommer ofte i områder med lunket vand herunder dental units vandsystemer på tandklinikken. Bakterien kan herfra sprede sig via aerosoler til både patient og klinikpersonale. Forebyggelse kan ske via daglig skylning af unitslanger. Desuden skal vandet regelmæssigt tjekkes og kemisk desinficeres med klorforbindelser. Vandkvaliteten må maks vise 500cfu/ml ved 37 grader eller 100 100 cfu Legionella pr. liter vand og kimtallet må ikke overstige drikkevand.

Opgave 2

Bakterier kan udveksle gener for virulens og resistens

1) *Angiv de fem overordnede bakterielle virulensfaktorer.*

Kolonisation, multiplikation, invasion, vævsdestruktion, unddragelse af værtsforsvar

2) *Angiv tre virulensfaktorer for Staphylococcus aureus samt minimum fem sygdomme, S. aureus kan være årsag til.*

Virulensfaktorer omfatter koagulase, deoxyribonuklease, hyaluronidase, leucocidin og toksisk shock.

S. aureus kan føre til infektiøs endocarditis, sepsis, bakteræmi, diarré, pneumoni

3) *Beskriv den mest udbredte form for overførsel af gener mellem bakterieceller.*

Konjugation: Overførsel af genetisk materiale via pili, hvor bakterierne har fysisk kontakt. Generne overføres med plasmider fra en bakteriecelle til en anden ved

direkte cellekontakt

4) Angiv tre resistensmekanismer knyttet til den enkelte bakteriecelle, og beskriv endvidere hvorfor bakterier, der vokser i biofilm, er mere resistente end planktoniske celler.

Ændring af penicilin-bindende-receptor, så penicilin ikke kan binde

Ændring af permeabilitet via fx efflux-pumper, der pumper antibiotika ud igen

Inaktivering af antibiotikum ved fx at producere beta-lactamase, der nedbryder betalactam-ringen i antibiotika.

Det at bakterier i biofilm generelt er mere resistente, skyldes flere mekanismer. Først og fremmest producerer bakterier polysakkarider, der danner en ekstracellulære matrix som biofilmen består af. Denne ECM danner en fysisk barriere, der nedsætter penetrationen af antibiotika, hvorved at antibiotika får svært ved at trænge igennem den intermikrobielle substans.

Herudover er der i en biofilm flere metaboliske stadier, afhængigt af placeringen i biofilmen (yderst til inderst). Nogle bakterier vil i biofilmen mangle næring (grundet konkurrence), hvilket nedsætter deres vækst. Langsomtvoksende bakterier er mindre følsomme over for mange antibiotika, der kun virker på bakterier i vækst/celledeling.

Bakterier kommunikerer desuden via quorum sensing/horisontal genoverførsel, hvor bakterierne udveksler gener mellem dem. Dette kan være gener der koder for antibiotikaresistent. Fx kan bakterier opregulere antibiotikapumper og nedregulere transportproteiner, hvilket begge gør dem mere resistente. Den tætte bakteriepopulation fremmer således overførsel af resistensgener.

Opgave 3

Mundhulen er koloniseret af en blanding af mange bakterier

1) Definer begrebet den permanente orale mikrobiota.

Mikrobiota inddeles i den permanente og transiente mikrobiota. Den permanente orale mikrobiota er den sammensætning af bakterier, som under normale økologiske og fysiologiske forhold lever i harmoni med hinandens i mundhulens væv og beskytter den mod fremmede mikroorganismer, tilhørende den transiente mikroflora.

2) Beskriv hvorledes den permanente orale mikrobiota er afgørende for opretholdelse af oral homeostase.

Den permanente orale mikrobiota spiller en central rolle i opretholdelsen af oral homeostase, hvilket skyldes flere mekanismer. I mikrobiotaen vil der være begrænset plads og næring til bakterierne, hvorved de allerede eksisterende bakterier er i konkurrence om disse forhold. Dette forhindrer kolonisation af exogene potentielt patogene mikroorganismer, da de netop udkonkurreres (kolonisationsresistens). Bakterierne kan desuden gøre nytte af hinandens metaboliske slutproduktet og bruge det til egen fordel. Fx vil laktat produceret af orale streptokokker udnyttes af Veillonella, hvilket mindsker fald i pH. Mikroorganismer deltager desuden i nedbrydningen af fødeemner, især proteiner og kulhydrater. Den

permanente mikroflora bidrager således til dannelse af K og B vitamin, medvirker til fordøjelse og optagelse af næringsstoffer og styrker immunforsvaret.

3) Redegør for hvorledes forskelle i økologiske forhold indvirker på sammensætningen af den permanente orale mikrobiota på henholdsvis kindslimhinde, tungeryg og tandens overflade.

De økologiske forhold varierer på kindslimhinden, tungeryggen og tandoverfladen, hvorfor bakteriesammensætningen også er forskellig.

Kindslimhinden er glat og epithelcellerne har høj turn-over-rate, hvorfor bakterierne har sværere ved at adhærere med mindre bidemærker ses. Derudover vil spyttets konstant skyllende effekt kontinuerligt skylle og rense mundhulen for potentielt cariogene bakterier. Det er derfor kun mikroorganismer med specifikke adhæsiner, der binder til receptorerne på epithelcellerne, hvilket kan initiere biofilmdannelsen. Biofilmen vil dog relativt hurtigt afstødes grundet epithelens høje turn-over-rate. Den bakterielle sammensætning på kindslimhinden er lav og er domineret af fakultative orale streptokokker såsom *s.mitis*, *s.salivarius*, *s. sanguinis* [m.fl.](#)

På tungeryggen ses en mere omfattende og blandet mikrobiota grundet tungens mange papiller. Imellem disse findes gode vækthforhold for bakteriekolonier uden adhæsiner, da bakterierne har god mekanisk retention. Salivas flow vil naturligvis fjerne nogle af bakterierne, men ikke dem der findes mellem papillerne. Desuden har tungen lav turn-over-rate, hvilket medfører høj bakteriedensitet. Sammensætningen af bakterier omfatter gram-positive kokker (udgør 50%) især *s. mitis* og *s. salivarius*, samt grampositive stave (udgør 20-25%) såsom *actinomyces* arter og nogle gramnegative bakterier såsom *veillonella*, *fusobacterium*, *p.gingivalis* og *prevotella*. Således er der en meget blandet bakteriesammensætning på tungen, hvoraf flest er fakultative, men her ses også en del anaerobe.

På tandens overflade ses ikke turn-over, men til gengæld har saliva en betydende funktion for sammensætningen. Saliva har nemlig både væksthæmmende (IgA, laktoferrin, lysozym, histatiner) og væksthfremmende (glykoproteiner) faktorer. Ved normale forhold glykoproteiner fra saliva binde sig til tanden, hvormed kolonisering af bakterier begynder. Først via uspecifikke svage bindinger efterfulgt af specifikke stærke bindinger. Dette tiltrækker og binder fakultative, grampositive kokker såsom *s. oralis*, *s. mitis* og *s.gordonii*. Via hjælp af coaggregation kan 2. kolonister, der omfatter fakultative grampositive stave såsom *actinomyces* spp. binde sig. Når biofilmen har ligget uberørt i en længere periode, vil 3. kolonisatorer, der omfatter gramnegative kokker og stave ses. Fysiologiske og ændrede økologiske forhold, der har betydning for sammensætningen er sukker samt føde- og drikkevarer, der accelerer biofilmdannelsen, som over tid bliver mere impermeabel. Dette stimulerer bakteriel anaerob kulhydratfermentering og dannelse af syrer, der fører til fald i pH og surt miljø, hvorved aciduriske bakterier favoriseres.

A. Hypersensitivitet

- 1) **Beskriv de fire typer hypersensitivitetsreaktioner (adverse type reactions), herunder hvilke komponenter af immunsystemet, der er involveret. Angiv et eksempel på hver af de fire typer.**

Type I: (IgE medieret)

Ved første eksponering for et allergen (fx pollen) produceres IgE-antistoffer af B-celler. IgE vil binde til Fc-receptorer på mastceller og basofile granulocytter. Ved eksponering igen binder allergenet nu til IgE og mastcellen aktiveres, som frigiver histamin og cytokiner, hvilket bl.a. medfører ødemer, kløe og bronkiekonstriktion.

Eksempel: Astma og anafylaktisk chok

Type II: (Antistofmedieret cytotoxicitet)

IgG eller IgM binder til antigener på kroppens egne celler. Dette aktiverer komplementsystemet til celledestruktion via MAC. Desuden aktiveres ADCC til celledrab via NK-celler og til sidst aktiveres fagocytose af mærkede celler. Resultat ved type II er celletab eller vævsskade.

Eksempel: Hæmolytisk anæmi (og Graves sygdom)

Type III: (Immunkompleksmedieret)

Immunkomplekser af antigen og antistof (ofte IgG) dannes i blodet. Komplekserne aflejres i væv (fx karvægge, nyrer og led), hvilket aktiverer komplementsystemet og neutrofile granulocytter som tiltrækkes og frigiver vævsskadelige enzymer. Resultat heraf er inflammation og vævsskade.

Eksempel: Serumsyge

Type IV: (T-cellemedieret > Andre 3 antistofmedieret)

Ved type IV-hypersensitivitet har T-celler tidligere mødt og genkendt et antigen og er blevet sensibiliseret. Ved fornyet kontakt med antigenet præsenterer APC'er det igen, hvilket aktiverer T-cellerne. CD4⁺ T-celler udskiller cytokiner, der rekrutterer og aktiverer makrofager, mens CD8⁺ T-celler direkte kan dræbe målceller. Resultatet er en **lokal inflammation og vævsskade**, som opstår **forsinket (24–72 timer efter kontakt)**.

Eksempel: Kontaktdermatitis (fx nikkelallergi)

B. Autoimmunsygdomme

- 1) **Hvilke af ovenstående fire typer hypersensitivitetsreaktioner kan give anledning til autoimmunsygdom?**

De type II, III og IV hypersensitivitetsreaktioner kan føre til autoimmune sygdomme, mens type I ikke er involveret i autoimmunitet.

Årsag:

Type II: Autoantistoffer binder til kroppens egne celler eller vævskomponenter → celledrab eller dysfunktion

Type III: Immunkomplekser af autoantistoffer og selvantigener aflejres i væv → inflammation og vævsskade.

Type IV: T-celler reagerer mod kroppens egne antigener → inflammation og vævsdestruktion.

Type I: **Bidrager ikke** til klassiske autoimmunsygdomme, da det er rettet mod eksterne allergener – ikke kroppens egne væv.

2) **Hvad er immunpatogenesen bag Graves' sygdom?**

Graves' sygdom skyldes stimulerede autoantistoffer, hvor antistoffer efterligner TSH. Dette fører til en stigning af T3 og T4, hvilket medfører forhøjet stofskifte. Sygdommen er et klassisk eksempel på en type II hypersensitivetsreaktion, hvor antistoffer ikke dræber, men forstyrrer receptorfunktion.

3) **Nævn to T-cellemedierede autoimmunsygdomme.**

Multipel sklerose og diabetes type 1

4) **Hvilket gen, hvis genprodukt er af central betydning for immunsystemet, udgør som regel den stærkeste genetiske disposition for autoimmunsygdom?**

Gener der koder for MHC-II molekyler.

Eller: HLA gener, som koder for MHC-molekyler

5) **Hvilken celletype spiller en central rolle i at dæmpe autoimmune reaktioner?**

T-hjælperceller:

- (Hæmmer aktiveringen af autoreaktive T-celler, som ellers kunne angribe kroppens eget væv.
- Udskiller antiinflammatoriske cytokiner
- Virker direkte på andre T-celler, B-celler, dendritceller og makrofager og opretholder immunologisk tolerance.)

Eksamen august 2017**Opgave 1**

Forskellige blodbårne virus kan overføres under arbejdet på en tandklinik

1. **Angiv to virus med tilhørende sygdom, der kan overføres ved inokulationssmitte på tandklinikken.**

Hepatitis B: Kan føre til levercirrose, levercancer og kronisk hepatitis

HIV: Kan føre til AIDS ved forværring, giver svækket immunforsvar, opportunistiske infektioner og cancersygdomme.

2. **Beskriv den generelle opbygning af de to nævnte virus.**

Hepatitis B virus er en kappebærende virus, som består af cirkulært dobbeltstrengt DNA. Virussen indeholder som alle andre vira ikke organeller, hvorfor den kræver værtcellens synteseapparat for at metabolismen kan fortsætte. Hepatitis virus retter sig mod hepatocytterne og kan ved kronisk infektion føre til levercirrose, levercancer og andre alvorlige leverskader.

HIV er også en kappebærende virus, men består af RNA. HIV vil de første 1-6 uger være en akut infektion (evt. asymptomatisk), hvorefter den fra 1-20 år vil være klinisk latent med vedvarende virus i blodet med evt. hævede lymfer og candida albicans i munden.

3. **Redegør for hvorledes blodbåren smitte og efterfølgende sygdomsudvikling kan forebygges før og efter mulig eksposition på tandklinikken.**

Forebyggelse af blodbåren smitte og efterfølgende sygdomsudvikling ved inokulationssmitte kan ske via vaccination mod hepatitis A/B. Desuden skal man som tandlæge anvende personlige værnemidler såsom beskyttelsesbriller og handsker, således at virus forhindres at træde ind i blodbanen gennem rifter og ikke-intakt hud. Desuden skal alle skarpe instrumenter og brugte kanyler anbringes omhyggeligt i separate beholdere for risikoaffald, så både tandlæger og personale undgår stikskader.

Opgave 2

Streptokokker er en del af menneskets normalflora, men kan også forårsage forskellige sygdomme

1. **Beskriv den typiske sammensætning af normalfloraen på henholdsvis kindslimhinde, tungeryg og tandoverflader.**

Se tidligere besvarelse

2. **Beskriv hvorledes orale streptokokker kan forårsage vævsdestruktion i mundhulen, og redegør for de betydelige virulensfaktorer for denne proces.**

Orale streptokokker er en del af den permanente normalflora, men ved ubalance kan de medvirke til vævsdestruktion ved især caries men i nogle tilfælde også parodontitis.

Ved vævsdestruktionen ved caries har bakterierne egenskab til at danne lavmolekylære organiske syre såsom laktat, hvilket fører til lavt pH. Hermed favoriseres aciduriske bakterier og det lave pH fører til demineralisering af emaljen. Desuden har bakterier også evnen til at danne ekstracellulære polysakkarider, der fungerer som energi- og næringsreserve, ud fra sukrose. Ved vævsdestruktion i blødt væv kan orale streptokokker via co-aggrektion binde andre mikroorganismer, der

muliggør udvikling af en kompleks biofilm.

3. Angiv to ikke-orale streptokokker, der kan give sygdomme uden for mundhulen. Angiv sygdommen, smitteveje og de væsentligste virulensfaktorer for de to nævnte infektioner.

s. pneumonia > pneumoni. Smitteveje er via dråbe og kontaktsmitte. Virulensfaktorer er dens kapsel

s. pyogenes > scarlatina, sepsis. Smitteveje er via dråbe og kontaktsmitte. Virulensfaktorer omfatter streptokinase, hæmolysin, deoxyribonuklease, hyaluronidase og erythrogen toxin.

Opgave 3

Biofilmvækst påvirker bakteriers egenskaber, herunder deres forhold til antibiotika

1. Redegør for hvorledes bakterier, der vokser i biofilm, adskiller sig fra planktoniske celler.

Bakterier der vokser i biofilm er generelt mere resistente end planktoniske celler, hvilket skyldes flere mekanismer. Først og fremmest producerer bakterier polysakkarider, der danner en ekstracellulære matrix som biofilmen består af. Denne ECM danner en fysisk barriere, der nedsætter penetrationen af antibiotika, hvorved at antibiotika får svært ved at trænge igennem den intermikrobielle substans.

Herudover er der i en biofilm flere metaboliske stadier, afhængigt af placeringen i biofilmen (yderst til inderst). Nogle bakterier vil i biofilmen mangle næring (grundet konkurrence), hvilket nedsætter deres vækst. Langsomtvoksende bakterier er mindre følsomme over for mange antibiotika, der kun virker på bakterier i vækst/celledeling.

Bakterier kommunikerer desuden via quorum sensing/horisontal genoverførsel, hvor bakterierne udveksler gener mellem dem. Dette kan være gener der koder for antibiotikaresistent. Fx kan bakterier opregulere antibiotikapumper og nedregulere transportproteiner, hvilket begge gør dem mere resistente. Den tætte bakteriepopulation fremmer således overførsel af resistensgener.

2. Beskriv tre former for overførsel af gener, der koder for antibiotikaresistens, der kan forekomme i biofilm.

I en biofilm kan overførsel af gener ske via konjugation (oftest), transformation og transduktion. Konjugation: Overførsel af genetisk materiale via pili, hvor bakterierne har fysisk kontakt. Generne overføres med plasmider fra en bakteriecelle til en anden ved direkte cellekontakt

Transduktion: Overførsel af genetisk materiale via bakteriofager - som er virus rettet mod bakterier. Bakteriofager lysere bakterier, optager deres genetiske materiale og overfører til en ny bakterie

Transformation: Optagelse af fritliggende genetiske materiale fra døde bakterie (hyppigt i biofilm)

3. *Beskriv tre resistensmekanismer over for antibiotika, der knytter sig til den enkelte bakteriecelle.*

En bakteries generelle resistensmekanismer er inaktivering af et antibiotikum, ændring af receptor og ændring af permeabilitet.

Bakterier kan inaktivere et antibiotikum ved bl.a. at udskille beta-lactamase, der nedbryder beta-lactamringen i peniciliner. Et eksempel på en sådan bakterie er staphylococcus aureus. Herved mister antibiotikum sin effekt, inden det når sit mål i bakteriecellen. Bakterier kan desuden ved mutation i deres penicilin-bindende-receptorer, få ændret receptoren, hvorved penicilinerne ikke kan binde. Den tredje resistensmekanisme er ændring af permeabilitet. Her vil bakterien fx ved tetracyklinresistens udtrykke efflux-pumper, der aktivt transporterer tetracyklin ud igen inden den når at have effekt.

Opgave 4

Immunologi

A. Komplementsystemet

1. *Hvad kaldes de tre aktiveringsveje i komplementsystemet?*

Klassisk, alternativ, lektin

2. *Nævn de komplementkomponenter, der indgår i hver af de tre aktiveringsveje.*

C3-konvertase, C5-Konvertase, C5b, C6, C7, C8, C9 der danner MAC

3. *Angiv tre måder hvorpå komplementsystemet medvirker til forsvar imod bakterier.*

C3b fører til produktion af MAC, som danner porer en porer, der medfører osmotisk lyses af især af gramnegative bakterier.

C3a virker anafylatisk, der rekrutterer makrofager og fører til fagocytose.

C3b virker som et opsonin, der genkendes af makrofager

4. *Angiv hvilke immunglobulinklasser der er i stand til at aktivere komplement, samt hvilken komplementkomponent de binder til.*

IgG og IgM kan aktivere komplement via den klassiske aktiveringsvej. De binder sig til C1q/C1-komplekset.

B. Blodtyper og vævstyper

1. *Benævn de forskellige blodtyper, der findes inden for AB0-systemet.*

Blodtype A, B, AB, O

2. *Hvilken immunglobulinklasse tilhører antistoffer imod disse blodtypeantigener.*

Anti-A og anti-B antistoffer tilhører hovedsageligt IgM

3. *En persons vævstype bestemmes af vedkommendes HLA-molekyler. Generne, som koder for disse molekyler, sidder hos mennesket i MHC-regionen på kromosom 6. Hvad hedder de tre klasse I-molekyler, som kodes herfra?*

De tre MHC klasse-I molekyler, der bestemmer en persons vævstype, er: HLA-A, HLA-B og HLA-C

4. *Hvad er den immunologiske funktion af disse molekyler?*

MHC klasse I-molekyler (HLA-A, -B, -C) har til opgave at præsentere endogene antigener for CD8⁺ cytotoksiske T-celler, hvilket muliggør specifik drab af inficerede eller abnorme celler.

Eksamen juni 2017**Opgave 1**

Opbygningen af bakteriecellens overflade har betydning for dens funktion

1. **Angiv tre komponenter i forskellige overfladelag på bakteriecellen, der kan udgøre bakterielle virulensfaktorer, og beskriv deres effekt.**

Kapsel > Lag af poly-S, der virker antifagocytisk og fremmer adhæsion

LPS > Endotoksin på overflade af gramnegative bakterier > Inducerer inflammation

Adhæsiner > Pili og frimbria > Bidrager til kolonisation

2. **Beskriv to forskellige resistensmekanismer knyttet til den enkelte bakteriecelles overflade.**

En bakteries generelle resistensmekanismer er inaktivering af et antibiotikum, ændring af receptor og ændring af permeabilitet.

Bakterier kan inaktivere et antibiotikum ved bl.a. at udskille beta-lactamase, der nedbryder beta-lactamringen i peniciliner. Et eksempel på en sådan bakterie er staphylococcus aureus. Herved mister antibiotikum sin effekt, inden det når sit mål i bakteriecellen. Bakterier kan desuden ved mutation i deres penicilin-bindende-receptorer, få ændret receptoren, hvorved penicilinerne ikke kan binde. Den tredje resistensmekanisme er ændring af permeabilitet. Her vil bakterien fx ved tetracyklinresistens udtrykke efflux-pumper, der aktivt transporterer tetracyklin ud igen inden den når at have effekt.

3. **Redegør for komponenter i en antibiotikapolitik, der forebygger udvikling af resistens.**

Antibiotika bruges til at hæmme/dræbe væksten af bakterier, hvorved resistensudviklingen skal undgås. For at bidrage til at undgå dette, skal det valgte antibiotikum være så smalspektret som muligt og skade normalfloraen mindst muligt. Bredspektrede antibiotika hæmmer mange bakteriearter, hvilket kan påvirke den permanente mundflora og de ramte bakterier får mulighed for at udvikle resistens. Dette betyder, at bakterierne ved senere behandling af antibiotika ikke vil påvirkes og behandlingen går fortabt. Desuden skal varigheden af antibiotikabehandlingen være så kort som muligt, men lang nok til at sikre effekt. Profylaktisk behandling bør også undgås og bør kun anvendes i særlige kliniske situationer hos patienter med øget infektionsrisiko.

Opgave 2

Både bakterier og virus kan overføres ved kontaktsmitte

1. **Beskriv forekomsten af Staphylococcus aureus, og angiv 5 forskellige sygdomme der kan forårsages af S. aureus.**

S. aureus koloniserer/ eller er en del af normalfloraen i vestibulum nasi, huden og svælget og kan forårsage infektiøs endocarditis, diarre, pneumoni, sepsis og bakteræmi

2. **Beskriv herpes simplex virus opbygning, det typiske forløb (opståen og senere udvikling) af en herpesvirusinfektion, samt hvordan en herpesinfektion i/ved mundhulen kan fremstå klinisk.**

HSV findes i to typer: type I og type II "over the belt and below the belt". Herpesvirus

er dobbeltstrengede. Herpesvirus er dobbeltstrengede DNA-virus, som bærer en kappe. Smittevejene for HSV omfatte kontaktsmitte, seksuel smitte og vertikal transmission. Herpes ses typisk som herpes whitlov, herpes genitalis og herpes labialis.

HSV 1 sidder typisk latent efter en primær infektion (fx i barndommen) indtil et stimuli (fx stress) reaktiverer virussen. Ved den primære infektion vandrer virus fra huden/slimhinden ind til ganglion trigiminale, hvor det bliver latent. Ved reaktivering vandrer det ud fra gangliet og forårsager infektion lokalt i huden eller slimhinden. Virussen træder typisk frem som herpes labialis, hvor der dannes små blærer og sår (forkølelsessår). Reaktivering af vira resulterer i reciderende infektioner, altså tilbagevendende infektioner.

3. Redegør detaljeret for to metoder til at forebygge kontaktsmitte på tandklinikken, herunder baggrunden for valg af procedurer, samt hvordan personalet skal instrueres i at udføre disse.

To helt centrale metoder til forebyggelse af kontaktsmitte i tandklinikken er:

Konsekvent og korrekt udført håndhygiejne

Brug af personlige værnemidler – især engangshandsker

Begge metoder kræver systematisk oplæring og kontrol for at sikre korrekt anvendelse og effektiv smitteforebyggelse i klinisk praksis

Opgave 3

Sammensætningen af den orale mikroflora kan variere på forskellige overflader og over tid

1. Beskriv den typiske bakteriesammensætning på henholdsvis kindslimhinden, tungeryggen og i saliva. Angiv herunder minimum 2 eksempler på ofte forekommende bakterieslægter/-arter på hver lokalisation.

Kindslimhinden er glat og epithelcellerne har høj turn-over-rate, hvorfor bakterierne har sværere ved at adhærere med mindre bidemærker ses. Derudover vil spyttets konstant skyllende effekt kontinuerligt skylle og rense mundhulen for potentielt cariogene bakterier. Det er derfor kun mikroorganismer med specifikke adhæsiner, der binder til receptorerne på epithelcellerne, hvilket kan initiere biofilmdannelsen. Biofilmen vil dog relativt hurtigt afstødes grundet epithelens høje turn-over-rate. Den bakterielle sammensætning på kindslimhinden er lav og er domineret af fakultative orale streptokokker såsom *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis* [m.fl.](#)

På tungeryggen ses en mere omfattende og blandet mikrobiota grundet tungens mange papiller. Imellem disse findes gode vækforhold for bakteriekolonioer uden adhæsiner, da bakterierne har god mekanisk retention. Salivas flow vil naturligvis fjerne nogle af bakterierne, men ikke dem der findes mellem papillerne. Desuden har tungen lav turn-over-rate, hvilket medfører høj bakteriedensitet. Sammensætningen af bakterier omfatter gram-positve kokker (udgør 50%) især *S. mitis* og *S. salivarius*, samt grampositive stave (udgør 20-25%) såsom *Actinomyces* arter og nogle gramnegative bakterier såsom *Veillonella*, *Fusobacterium*, *P. gingivalis* og *Prevotella*. Således er der en meget blandet bakteriesammensætning på tungen, hvoraf flest er fakultative, men her ses også en del anaerobe.

Saliva indeholder ikke en fast biofilm, men fungerer som transportmedie for bakterier fra hele mundhulen. Bakterierne i saliva er en blanding af mikroorganismer fra slimhinder, tunge og tænder. typiske bakterier er orale streptokokker såsom *S. mitis* og *S. salivaris*, desuden ses grampositive stave som *Actinomyces* og gramnegative bakterier såsom *Fusobacterium* og *Veillonella*. Sammensætningen varierer afhængigt af oral hygiejne, kost og sygdomstilstand

2. *Beskriv hvorledes bakteriesammensætningen i en supragingival plaque ændres fra den initiale kolonisation af tandoverfladen til en veletableret plaque i løbet af ca. en uge.*

Bakteriesammensætningen afhænger af miljøet på tanden. I den initiale kolonisation af tandoverfladen er pH neutral, ilttensionen høj og bakteriediversiteten er lav. Her ses bakterier, der normalt er i mundens permanent normalflora, der bl.a. omfatter fakultativt anaerobe grampositive kokker og stave *S. oralis*, *S. mitis* og *S. gordonii*. Disse binder til pelliclen vha adhæsiner og producerer ekstracellulære poly-S, der skaber grundlan for biofilm

Efter en uge, vil den veletablerede plak forsat have mange orale streptokokker og *Actinomyces*, men der vil også ses en øget mængde af gramnegative kokker og stave. Dette skyldes, at bakterierne i løbet af ugen ved hjælp af coaggregation har samlet flere bakterierarter. Den øgede bakteriediversitet fører til fald i ilttensionen, hvorved miljøet bliver mere anaerobt og anaerobe bakterier vil således favoriseres.

Således vil den supragingivale plak hovedsageligt stadig bestå af grampositive bakterier, men andelen af gramnegative er øges. Miljøet er mere anaerobt og surt, samt vil biofilmen nu være lagdelt og har både tidlige og sene kolonisatorer.

3. *Redegør for hvordan økologiske forhold kan forklare forskelle i bakteriesammensætningen på henholdsvis kindslimhinden, tungeryggen og i supragingival plaque.*

Økologiske forhold omfatter først og fremmest overfladeforhold, hvor der på kindslimhinden ses en glat overflad med høj turn-over-rate, på tungeoverfladen en ru overflade med papiller og gode vækstforhold i mellem og i den supragingivale plak gode muligheder for adhæsion. De fysiologiske forhold forklarer også bakteriesammensætningen. Temperaturen i munden er typisk 35-37 grader og pH er neutralt. Dog vil der i den supragingivale plaque ses et surt pH.

Bakteriesammensætningen afhænger også af ilttensionen. De ernæringsmæssige forhold omfatter kost, saliva, gingivalvæske og bakterielle interaktioner.

Tungeryggen har mange papiller med dybe furer og lav salivagennemstrømning, hvilket skaber både aerobe og anaerobe miljøer. Kindslimhinden er glat og fugtig med høj epithelomsætning. Påvirkes konstant af saliva flow og har et iltrigt miljø. Tænderne har hårdt væv uden turn-over-rate, hvilket giver mulighed for stabil biofilm. Her er konstant tilførsel af næringsstoffer fra saliva og er lagdelt med indre anaerob og ydre aerob.

Opgave 4
Immunologi

A. Cytotoksiske T-celler har vigtige funktioner, som det kræver specifikke signaler at igangsætte.

1. Hvad er funktionen af cytotoksiske T-celler?

Cytotoksiske T-celler er at dræbe kroppens egne celler, som er blevet inficeret med intracellulære patogener (fx virus) eller cancerceller. Dette sker som følge af at de genkender antigener præsenteret på MHC I, hvorved de aktiveres og udskiller perforin og granzym B. Perforin danner porer i målcens membran mens granzym B direkte inducere celledød.

2. Hvilke molekulære interaktioner mellem målcellen og den cytotoksiske T-celle er nødvendige for, at T-cellen kan udøve denne funktion?

Interaktion mellem TCR og antigenpeptid + MHC I

Interaktionen mellem CD8 og MHC I

Interaktionen mellem CD28 og B7 (Co-stimulation)

3. Hvilken type vaccine aktiverer bedst cytotoksiske T-celler?

Levende svækkede > Er bedst til at aktivere cytotoksiske T-celler, fordi de leverer antigener direkte til MHC-I-præsentation via intracellulær replikation.

4.

B. Immunologisk hypersensibilitet ("adverse type reactions") af type II, III og IV kan alle give anledning til autoimmunsygdom.

1. Beskriv kort mekanismen bag hver af disse tre typer hypersensibilitet.

Type II = Antistofmedieret

Type III = Immunkompleksmedieret

Type IV = T-cellemedieret

Type II: (Antistofmedieret cytotoxicitet)

IgG eller IgM binder til antigener på kroppens egne celler. Dette aktiverer komplementsystemet til celledestruktion via MAC. Desuden aktiveres ADCC til celledrab via NK-celler og til sidst aktiveres fagocytose af mærkede celler. Resultat ved type II er celletab eller vævsskade.

Eksempel: Hæmolytisk anæmi (og Graves sygdom)

Type III: (Immunkompleksmedieret)

Immunkomplekser af antigen og antistof (ofte IgG) dannes i blodet. Komplekserne aflejres i væv (fx karvægge, nyrer og led), hvilket aktiverer komplementsystemet og neutrofile granulocytter som tiltrækkes og frigiver vævsskadelige enzymer. Resultat heraf er inflammation og vævsskade.

Eksempel: Serumsyge

Type IV: (T-cellemedieret > Andre 3 antistofmedieret)

Ved type IV-hypersensitivitet har T-celler tidligere mødt og genkendt et antigen og er blevet sensibiliseret. Ved fornyet kontakt med antigenet præsenterer APC'er det igen, hvilket aktiverer T-cellerne. CD4⁺ T-celler udskiller cytokiner, der rekrutterer og

aktiverer makrofager, mens CD8⁺ T-celler direkte kan dræbe målceller. Resultatet er en **lokal inflammation og vævsskade**, som opstår **forsinket (24–72 timer efter kontakt)**.

Eksempel: Kontaktdermatitis (fx nikkelallergi)

2. Angiv 4 eksempler på autoimmunsygdomme.

Multipiel sklerose, diabetes type 1, Graves' sygdom, gigtfeber

Ekstra opgaver fra 2021 og 2020**2021 juni**

Delopgave 1

- **Beskriv opbygningen af *Streptococcus pneumoniae*, og forklar funktionen af de enkelte celledele.**

S. pneumoniae er en fakultativ grampositiv diplokok. Bakterien består af en kerne uden kernemembran, som er omringet af cytoplasma med bl.a. DNA og ribosomer og en cytoplasmamembran, der består af et dobbelt fosfolipidlag og er foranket til lipoteicosyre. Desuden har den en tyk cellevæg af peptidoglykan med lipoteicosyre og teicosyre, der hhv. forankrer cellevæggen og påvirker immunrespons.

S. pneumoniae har en kapsel af polysakkarider, der både virker antifagocytisk og har funktion i adhæsion. *S. pneumoniae* kan udtrykke adhæsiner i form af pili og fimbriae, der fremmer kolonisation og adhæsion til slinhinder.

- **Beskriv kort den vigtigste virulensfaktor for *Streptococcus pneumoniae*, bakteriens forekomst, samt hvorledes infektioner med *Streptococcus pneumoniae* forebygges.**

S. pneumoniae's vigtigste virulensfaktor er dens tilstedeværelse af polysakkaridkapslen, der både virker antifagocytisk og fremmer adhæsionen. Da *S. pneumoniae* smitter via kontakt og dråbe, kan den forebygges ved god tilrettelæggelse af hygiejniske værnemidler. Gør brug af medicinske handsker, beskyttelsesbriller, mundbind og klinisktøj, samt oprethold god håndhygiejne for at især undgå kontaktsmitte. Smitte via dråber kan forebygges ved god udluftning og ellers brugen af de nævnte værnemidler.

Delopgave 2

- **Beskriv forskelle og ligheder for tre penicilliner med hensyn til virkningsmekanisme og –spektrum, resistensmekanismer og væsentligste bivirkninge**

Penicilin V, ampicilin og methicilin. Alle 3 har samme virkningsmekanisme, hvor funktionen er at hæmme cellevægssyntesen, ved at binde til penicilin-bindende-receptorer på bakterierne. Mens penicilin V og methicilin er smalspektret, er ampicilin bredspekret. Penicilin V og ampicilin har en fælles resistensmekanisme, som er at produktion af betalactamase, der vil nedbryde dem. Herudover vil ændringer i penicilin-bindende-receptorer også være en resistensmekanisme over for dem. Methicilinresistent *S. aureus* (MRSA) er bl.a. resistent over for methicilin, da den også ændrer på det penicilin-bindende-receptor. Den væsentligste bivirkning ved alle 3 er allergi og evt. diarre.

Delopgave 3

- **Redegør for hvorledes ændringer i lokale økologiske forhold på tandoverfladen kan medføre nedbrud af oral homeostase og destruktion af tænder og deres støttevæv.**

Ændringer i lokale økologiske forhold – fx øget sukkerindtag, nedsat saliva, dårlig mundhygiejne – kan forårsage dysbiose i plakbiofilmen. Dette fører til caries (via lav pH og syreproduktion) og parodontitis (via inflammation og anaerobe bakteriers virulensfaktorer). Dermed nedbrydes den orale homeostase og både tænder og støttevæv risikerer at gå tabt.

Delopgave 4

- **Beskriv de strukturelle forskelle mellem antigener, som genkendes af BCR, og antigener, som genkendes af T-cells antigen-receptor (TCR).**

BCR genkender et bredt udvalg af intakte antigener direkte på deres overflade vha af antigenernes epitroper. Genkender både proteiner, polysakkarider, lipider mm.

TCR genkender peptidfragmenter, som er præsenteret på MHC-molekyler. Netop disse strukturelle forskelle har stor betydning for, hvordan B- og T-celler deltager i det adaptive immunrespons.

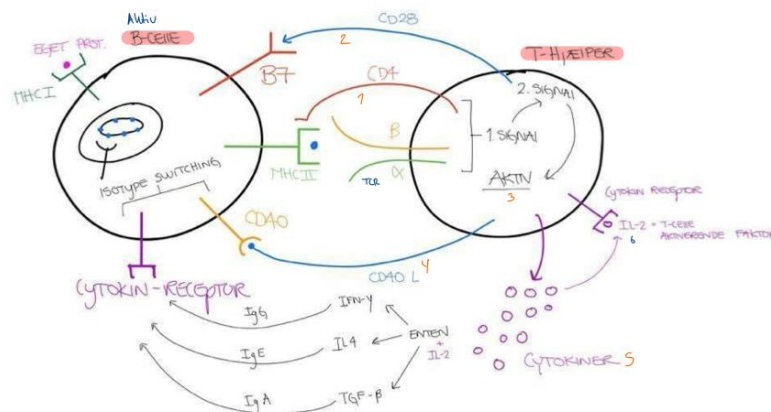
- **Redegør (evt. ved hjælp af en tegning) for den "cross-talk", der finder sted mellem B-celler og T-celler, efter at B-cellen har bundet sit antigen via BCR.**

Kaldes også T-celle-afhængig aktivering af B-celler. Først optages antigen i B-cellen via BCR (membranbundet antistof) og nedbrydes i endosomer. Peptidfragmenterne præsenteres på B-cellens overflade bundet til MHC II og B-celle fungerer nu som APC. En T-hjælpercelle med TCR der passer til peptidfragmentet genkender og binder til B-cellen. CD4 stabiliserer interaktionen med MHC II. Desuden sker der co-stimulation ved at T-cellens CD40 L binder til B-cellens CD40 og T-cellen udskiller cytokiner, der binder til cytokinreceptorer på B-cellen. B-cellen aktiveres og:

- **Proliferation:** B-cellen deler sig (klonal ekspansion).
- **Isotypeskift (class switch):** fx fra IgM → IgG, IgA eller IgE (afhængig af cytokiner).

Affinitetsmodning: via somatisk hypermutation i germinale centre.

- **Differentiering:** til **plasmaceller** (antistofproduktion) eller **hukommelses-B-celler**.



- **Nævn det molekyle på B-cellens overflade, der (ud over binding af antigen til BCR) er af afgørende betydning for, at B-celler kan foretage isotypeskift af antistoffer og udvikle sig til memory-celler.**

CD40 på B-cellen er det centrale molekyle, der – via interaktion med CD40L på T-hjælperceller – muliggør isotypeskift og udvikling til hukommelses-B-celle

- **Anfør hvilken immunglobulinklasse, der vil blive produceret, hvis B-cellen ikke foretager isotypeskift.**

IgM - IgM er den første og standard-immunglobulinklasse, som alle naive B-celler producerer efter aktivering.

2021 august

Delopgave 1

- **Beskriv den typiske opbygning og sammensætning af henholdsvis en supragingival og en subgingival dental biofilm.**

Supragingival biofilm er mere simpel og iltrig, mens subgingival biofilm er mere kompleks og anaerob. Sammensætningen afspejler de økologiske forhold, og ændringer i mikrobiotaen er centralt for udvikling af oral sygdom.

Egenskab	Supragingival biofilm	Subgingival biofilm
Lokalisation	Over tandkødsranden	Under tandkødsranden (gingivalrende/lomme)
Ilthforhold	Aerob/fakultativ anaerob	Anaerob
Dominerende bakterier	Gram-positive kokker og stave	Gram-negative anaerobe stave og spirokæter
Typiske bakterier	<i>Streptococcus</i> , <i>Actinomyces</i>	<i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i>
Associerede sygdomme	Caries, gingivitis	Parodontitis

- **Redegør for hvordan tandlægen kan forebygge resistensudvikling over for antibiotika 1) som følge af biofilmdannelse og 2) i den enkelte bakteriecelle**

Bakterier i biofilm (fx på tandoverflader eller i parodontale lommer) er langt mere resistente over for antibiotika end fritlevende (planktoniske) bakterier – op til 1000 gange mere.

Forebyggelse af resistensudvikling over for antibiotika som følge af biofilmdannelse.

- Mekanisk biofilmkontrol > Fjernelse af plak og tandsten ved tandrensning
- Kirurgi > Ved svært tilgængelige biofilm (fx i dybe lommer) kan parodontal kirurgi være nødvendigt
- Brug af klorhexidin eller andre antimikrobielle skylninger som supplement til mekanisk rensning
- Undgå unødigt antibioikabehandling

Forebyggelse af resistensudvikling over for antibiotika i den enkelte bakteriecelle.

Bakterier kan blive resistente ved inaktivering af antibiotikum, effluxpumper, ændring af penicilin-bindende-receptor og ved mutationer/genoverførsel.

- Rationel antibiotikabehandling > Kun ved klare indikationer
- Valf af smalspektret antibiotikum
- Korrekt dosering og varighed

Delopgave 2

- **Beskriv opbygningen af henholdsvis MRSA og SARS-CoV-2 samt deres virulensfaktorer / hvordan de hver især fremkalder sygdom**

MRSA er en bakterie med resistens og vævsnedbrydende evner, mens SARS-CoV-2 er en virus, der via spike-protein og ACE2-interaktion fremkalder sygdom gennem celledestruktion og immunoverreaktion.

MRSA er en grampositiv kok, med tykt peptidoglykanlag, adhæsiner og evt. kapsel. Virulensfaktorer er at den er resistent over for β -lactamantibiotika, samtidig koagulase, deoxyribonuclease, hyaluronidase, lecocidin aktivitet og toksisk chok syndrom.

SARS-CoV-2 er en enkeltstrenget RNA-virus med lipidmembran og kapsid, membranprotein og nukleoprotein. SARS forårsager covid-19 og har virulensfaktorer såsom den har indgang i celler og virusreplikation fører til celledød.

- **Beskriv de vigtigste smitteveje for henholdsvis MRSA og SARS-CoV-2 samt de generelle infektionshygiejniske metoder til afbrydelse af disse smitteveje.**

MRSA smitter direkte eller indirekte via kontaminerede overflader.

Infektionshygiejniske metoder til afbrydelse af disse smitteveje er håndhygiejne, brug af værnemidler, rengøring og desinfektion samt screening af patienter.

SARS-CoV smitter ved dråbesmitte som fx ved hoste, smitter ved kontaktsmitte og smitter ved aerosolsmå dråber. Afbrydes ved fysisk afstand, brug af maske, håndhygiejne, øget ventilation, overfladedesinfektion og vaccination af personale og patienter.

- **Redegør for forskelle og ligheder i de supplerende infektionshygiejniske retningslinjer for tandbehandling for henholdsvis MRSA og SARS-CoV-2, samt for hvornår de skal anvendes (jf. retningslinjer gældende for foråret 2021)**

For visse infektioner gælder der supplerende infektionshygiejniske retningslinjer ud over de generelle. Dette er aktuelt for både MRSA og SARS-CoV-2, men der er forskelle i smitteveje og forholdsregler. MRSA håndteres primært med fokus på kontaktforebyggelse, mens SARS-CoV-2 også kræver aerosol- og dråbebeskyttelse, respiratoriske værnemidler, samt i mange tilfælde udskydelse af behandling.

Sammenligning: Forskelle og ligheder

Faktor	MRSA	SARS-CoV-2 (forår 2021)	
Smitteveje	Kontaktsmitte (primært)	Dråbe-, kontakt- og aerosol (ved AGP)	
Hvornår gælder særtiltag?	Ved kendt MRSA eller mistanke	Ved bekræftet eller mistænkt COVID-19	
Værnemidler	Handsker, kittel, kirurgisk maske, visir	Handsker, kittel, FFP2/3-maske, visir	
Behandling udskydes?	Nej, kun hvis status er ukendt	Ja, medmindre det er akut	
Rækkefølge i behandlingsplan	Sidste patient på dagen	Kun på udpegede klinikker eller med ekstra tiltag	
Desinfektion	Grundig efter behandling	Grundig, plus ventilation/udluftning	

Delopgave 3

- **Det viser sig, at der er tale om *Streptococcus mutans*. Beskriv *Streptococcus mutans* virulensfaktorer, og forklar deres relevans for udvikling af caries.**

s.mutans er en grampositiv fakultativ kok. Den producerer ekstracellulære polysakkarider dextran og mutan. Den spiller en hovedrolle i udviklingen af caries i dentin og emalje. s.mutans har adhæsiner på overfladen, som gør det muligt at binde til den erhvervede pellicel. Desuden fermenterer s.mutans kulhydrater under dannelse af lavmolekylære. s.mutans er acidurisk (syretolerant) og kan derved leve ved de sure forhold.

Delopgave 4

- **Angiv mindst tre immunologiske forsvarsmekanismer, der normalt beskytter imod virus.**

- NK-celler > Genkender og dræber celler med nedsat MHC-I
- Cytotoksiske T-celler > Genkender viruspeptider præsenteret på MHC I. Dræber inficerede celler via perforin og granzym
- Komplementsystemet > Kan lysere virus og viralt inficerede celler
- Makrofager og dendritceller > Fagocytose og antigenpræsentation
- Neutraliserende antistoffer (IgG, IgA) > Blokerer virus' binding til celler

- **Hvad kaldes den celletype, der spiller den største rolle ved igangsættelse af et adaptivt immunrespons?**

Dendritiske celler er helt centrale for initiering af det adaptive immunrespons, fordi de aktiverer naive T-celler og bestemmer typen af immunrespons (Th1, Th2, Th17, Treg).

- **Redegør for fordele og ulemper ved traditionelle levende, svækkede vacciner versus inaktiverede vacciner og subunit-vacciner**

Vacciner kan opdeles i forskellige typer afhængigt af, hvordan antigenet præsenteres for immunsystemet.

Levende svækkede vacciner = En vaccine der indeholder levende mikroorganismer, som er blevet svækket (attenueret), så de ikke længere forårsager sygdom, men stadig kan replikere og aktivere immunsystemet.

- Fordele:
 - Langvarig immunitet
 - Hele immunsystemet aktiveres
 - Mere specifikt
 - Efterligner en naturlig infektion
 - Ofte kun én dosis nødvendig
 - Relativ billig
- Ulemper:
 - Kan give sygdom hos immundeficiente individer
 - Risiko for overfølsomhed
 - Kan give kortvarig immunseppresion
- Eksempel: Vacciner med varicella (skoldkopper)

Inaktiveret /ikke-levende vacciner = En vaccine der indeholder mikroorganismer, som er dræbt/inaktiveret, så de ikke kan replikere. Antigenerne bevares, så kroppen kan danne antistofrespons uden risiko for infektion.

- Fordele:
 - Giver ikke sygdom
 - Kan gives til immunsupprimerede og gravide
 - Holdbar selv i opløst tilstand
- Ulemper:
 - Mindre effektiv end levende

- Kan være besværligt at aktive Tc celler, da disse kræver IC inficering
- Kræver gentagne doser
- Eksempel: Hepatitis A

Subunit-vacciner (kun dele af patogenet) = En vaccine der kun indeholder udvalgte komponenter (dele) af mikroorganismen, fx overfladeproteiner eller kapselantigener, som er nok til at stimulere immunrespons, men uden at inkludere hele patogenet.

- Fordele:
 - Meget sikker - indeholder ikke levende komponenter
 - Færre bivirkninger
 - Kan målrettes specifikke antigener
- Ulemper:
 - Lavere immunitet
 - Booster nødvendig
 - Aktiverer kun Th og antistofproduktion, ikke Tc
 - Immunrespons afhænger af korrekt antigenvalg

2020 juni

Delopgave 2

- **Beskriv kort forskelle og ligheder i celleopbygning mellem *Staphylococcus* og *Candida***

S. aureus er en grampositiv fakultativ stafylokok og er dermed en prokaryot (bakterie), mens *Candida albicans* er en eukaryot. *S. aureus* har ingen cellekerne, har en cellevæg med tykt peptidoglykan, dobbelt fosfolipidmembran og ingen organeller. *Candida* har en cellekerne med kernemembran, cellevæg med chitin og glukose, fosfolipidmembran med ergosterol og har organeller såsom mitokondrier, ribosomer og golgi. *S. aureus* reproducerer sig ved binær fission, mens *Candida* reproducerer sig gennem knopskydning. Men *S. aureus* har en str. på 0.5-1 µm, er *Candida* større og har en str. på 3-6 µm.

- **Redegør for hvilke infektionshygiejniske procedurer du vil efterleve på klinikken for denne konkrete patient, hvis du ved, at infektionen skyldes henholdsvis 1) *Candida albicans* eller 2) MRSA (du skal ikke omtale procedurer for behandling af instrumenter mellem patienter).**

Candida albicans er primært endogen, men kan også smitte via kontaktsmitte (hænder, proteser, overflader mf.). Infektionshygiejniske procedurer omfatter standard forholdsregler såsom håndhygiejne, brug af handsker, mundbind, beskyttelsesbriller og kliniktøj. Desuden god ventilation og grundig desinfektion af patientnære overflader. Herudover kan patienten behandles som vanligt.

MRSA smitter primært via kontaktsmitte enten direkte eller indirekte. MRSA kræver supplerende forholdsregler. Udover standardforholdsregler, bør patienten behandles som den sidste på dagen og der foretages grundig rengøring af alle kontaktflader på klinikken efter behandling.

Delopgave 4

- **Du træder på et gammelt bræt og får et rustent søm op i foden. Der sidder naturligvis masser af bakterier på det. Beskriv de innate og adaptive immunologiske reaktioner, der herved går i gang.**

Når du træder på et rustent søm, brydes hudens barriere, og bakterier føres ind i vævet. Dette aktiverer først det innate immunforsvar og dernæst det adaptive. Inden for nogle timer aktiveres det innate immunrespons.

Makrofager og dendritceller i vævet genkender bakterier via mønstergenkendelse (fx TLR) og frigiver cytokiner (IL-1, TNF- α), som tiltrækker neutrofile fra blodet. Neutrofile fagocytterer bakterier og udskiller bakteriedræbende stoffer. Komplementsystemet aktiveres, hvilket fremmer inflammation og bakteriedrab.

Efter nogle dage aktiveres det adaptive immunrespons. Dendritceller præsenterer bakterieantigener i lymfeknuder for CD4⁺ T-hjælperceller, som aktiverer B-celler til at danne antistoffer (især IgG) og aktiverer makrofager med IFN- γ . Ved behov aktiveres også CD8⁺ T-celler mod eventuelt inficerede celler. Der dannes hukommelsesceller for fremtidig beskyttelse.

Sammenfattende initieres en hurtig, uspecifik innate reaktion med neutrofile, makrofager og komplement, efterfulgt af et langsommere, men specifikt og langtidsholdbart adaptivt immunrespons, hvor T- og B-celler aktiveres og skaber immunologisk hukommelse. Samspillet mellem disse systemer sikrer effektiv bekæmpelse af infektionen og minimerer risikoen for systemisk spredning og sygdom som fx stivkrampe.

2020 august

Delopgave 1

- **Beskriv to streptokokkarter, der kan give anledning til luftvejsinfektioner, mht. smitteveje, vigtigste virulensfaktorer og sygdom.**

S. pyogenes er en grampositiv fakultativ kok, der smitter via kontakt og dråbe. Dens vigtigste virulensfaktorer er streptokinase (opløser fibrin), hæmolysin (opløser erythrocytter), deoxyribonuklease (opløser DNA), hyaluronidase (opløser bv) og erythrogen toxin. *S. pyogenes* fører til scarlatina, otitis media og sepsis.

S. pneumoniae er en grampositiv fakultativ kok, der også smitter via kontakt og dråbe. Dens vigtigste virulensfaktorer er dens polysakkaridkapsel og adhæsiner og den fører oftest til pneumoni, men fører også til otitis media og sinusitis.

Delopgave 2

- **Redegør for de økologiske forhold i en dental biofilm, som din patient selv kan påvirke, samt hvordan det kan influere på sygdomsudvikling i mundhulen.**

Sammensætningen af biofilmen påvirkes af en række økologiske forhold, som patienten selv kan påvirke. Hyppigt indtag af fermenterbare kulhydrater (sukker) medfører fx øget produktion af organiske syrer fra orale streptokokker. Dette sænker pH i biofilmen, hvilket favoriserer syretolerante og aciduriske bakterier. Desuden vil ringe tandbørstning føre til ophobning af plaque, som får lov til at videreudvikle sig til en moden biofilm. Patient kan desuden inddirekte påvirke mængden af spyt via væskeindtag, kost og medicinforbrug. Brug af flourid styrker tandemaljen og hæmmer bakteries evne til at danne syre.

Delopgave 3

- **Beskriv fordele og ulemper samt de forskellige anvendelsesområder for henholdsvis termisk og kemisk desinfektion på tandklinikken.**

Desinfektion dræber mikroorganismer i sådan et omfang, at det desinficerede kan benyttes uden risiko for infektion. Termisk desinfektion foregår typisk i en dentalopvaskemaskine ved brug af varme og vand. Det anvendes til udstyr, der kan tåle varme såsom bakker, instrumenter, spejle og vinkelstykker. Den termiske desinfektion er sikrest, billigst og mest miljøvenligt, dog er ulemperne at denne metode ikke kan anvendes til varmfølsomme materiale og det kræver investering i maskineri.

Den kemiske desinfektion anvendes som væske til desinfektion af udstyr og overflader. Midlerne indeholder ofte alkohol, klorforbindelser, klorhexidin eller hydrogenperoxid. Anvendes på overflader i klinikken og på varmfølsomme genstande såsom proteser, afstryksskeer eller slanger. Fordelene er at det kan anvendes på varmfølsomme materiale og er nemt at bruge. Ulempen er dog, at den er mindre effektiv, risiko for materialeskader ved gentagen brug og irriterende for hud og slimhinder.

- **Redegør for de principielle forhold ved valg af antibiotikum til behandling af patienter med odontogene infektioner.**

Ved valg af antibiotikum til odontogene infektioner skal tandlægen tage højde for klinisk indikation, typisk mikrobiota, og principper for rationel antibiotikaanvendelse. Penicillin V er førstevalg. Antibiotika bør aldrig stå alene, men kombineres med mekanisk behandling og symptomlindring, hvor det er relevant. Et velovervejet valg bidrager til effektiv behandling og mindsker risikoen for resistensudvikling.

Delopgave 4

- **Beskriv immunsystemets forsvarsmekanismer overfor virusinfektioner.**

♦ 1. Innat (medfødt) immunrespons – første forsvarslinje

Denne reaktion aktiveres hurtigt efter infektion og forsøger at begrænse virusspredning, indtil det adaptive forsvar kan tage over.

a) Interferoner (type I – IFN- α og IFN- β)

- Udskilles af inficerede celler
- Inducerer et **antiviralt stadium** i naboceller
- Hæmmer virusreplikation og stimulerer MHC I-ekspression

b) Naturlige dræberceller (NK-celler)

- Dræber virusinficerede celler, særligt dem med nedsat MHC I
- Udskiller perforin og granzym B $\rightarrow$ apoptose

c) Komplementsystemet

- Aktiveres via alternativ eller klassisk vej
- Medfører opsonisering, inflammation og evt. lysering af visse viruspartikler

d) Fagocytter (makrofager, dendritceller)

- Fagocyterer virus og virusinficerede celler
- Dendritceller præsenterer antigen for T-celler og starter det adaptive respons

♦ 2. Adaptivt (erhvervet) immunrespons – specifikt og langtidsholdbart

Dette respons aktiveres nogle dage efter infektionen og giver både målrettet bekæmpelse og hukommelse.

a) CD8⁺ cytotoxiske T-celler

- Genkender viruspeptider på MHC I
- Dræber inficerede celler med perforin og granzym B
- Vigtigt forsvar mod intracellulære virus

b) CD4⁺ T-hjælperceller (især Th1)

- Aktiverer cytotoxiske T-celler og makrofager med cytokiner (fx IFN- γ)
- Hjælper B-celler med antistofproduktion

c) B-celler og antistoffer

- **Neutraliserer virus** ved at forhindre binding til værtsceller (især IgA og IgG)
- **Opsoniserer virus** og aktiverer komplement
- Antistoffer dannes efter aktivering af B-celler og isotypeskift med T-celle-hjælp

d) Immunologisk hukommelse

- Memory B- og T-celler sikrer hurtigt og kraftigt respons ved gentagen eksponering

- **Angiv hvilke muligheder, man har for at fremstille vacciner generelt, og angiv hvordan du ville designe en vaccine imod Sars-CoV-2 virus? Begrund svaret.**

Generelle muligheder for fremstilling af vacciner

Vacciner kan fremstilles på flere måder, alt efter hvilket immunrespons man ønsker, og hvilke teknologiske muligheder og sikkerhedsaspekter der spiller ind:

1. **Levende, svækkede vacciner (attenuerede vacciner)**
 - Indeholder en levende, men svækket version af patogenet.
 - Giver ofte stærk og langvarig immunitet, da hele immunsystemet aktiveres.
 - Eksempler: MFR (mæslinger, fåresyge, røde hunde), gul feber.
2. **Inaktiverede (dræbte) vacciner**
 - Patogenet er dræbt, så det ikke kan replikere, men stadig fremkalder immunrespons.
 - Mindre risiko, men ofte mindre immunogenicitet → kræver booster-doser.
 - Eksempler: Polio (Salk), hepatitis A.
3. **Subunit-, rekombinante eller konjugerede vacciner**
 - Indeholder kun specifikke dele (antigener) af patogenet, fx proteiner eller polysakkarider.
 - Mindre bivirkningsrisiko, men kræver ofte adjuvans og flere doser.
 - Eksempler: HPV-vaccine, hepatitis B.

Design af en vaccine mod SARS-CoV-2

Valg: mRNA-vaccine, der koder for spike-proteinet (S-proteinet) fra SARS-CoV-2.

Begrundelse:

1. **Spike-proteinet er det vigtigste antigen**
 - S-proteinet er ansvarligt for virus' binding til ACE2-receptoren på humane celler.
 - Neutraliserende antistoffer rettet mod dette protein kan forhindre virusinfektion.
 - Spike-proteinet er immunogent (fremkalder et stærkt immunrespons).
2. **mRNA-teknologiens fordele**
 - Hurtig udvikling og tilpasning i tilfælde af mutationer.
 - Ingen risiko for infektion, da der ikke anvendes levende virus.
 - Stimulerer både humoral (antistofmedieret) og cellulær (T-celle) immunitet.
 - mRNA pakkes ind i lipid-nanopartikler, som sikrer effektiv levering til cellerne og aktivering af immunsystemet.
3. **Høj effektivitet**
 - Kliniske forsøg med mRNA-vacciner (Pfizer og Moderna) har vist høj beskyttelsesgrad mod COVID-19.
 - Let at opdatere ved fremkomst af nye varianter, blot ved at ændre sekvensen.