

Nedbrutna lärandemål - BV6

Modul 1 - Allmän mikrobiologi	2
Modul 2 - Tropiska sjukdomar	35
Modul 3 - Luftvägs- och hudinfektioner & barnsjukdomar	50
Modul 4 - Mag- och tarminfektioner & antimikrobiell behandling	65
Modul 5 - CNS infektioner & sexuellt överförbara infektioner	90

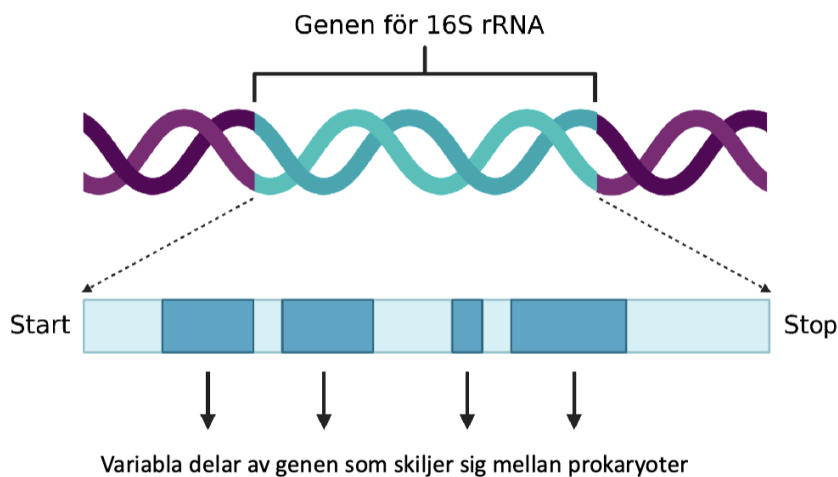
Modul 1 - Allmän mikrobiologi

- Kunna redogöra för metodologiska principer bakom klassificering av bakterier i ordning, familj, släkte, art, subtyper och kloner

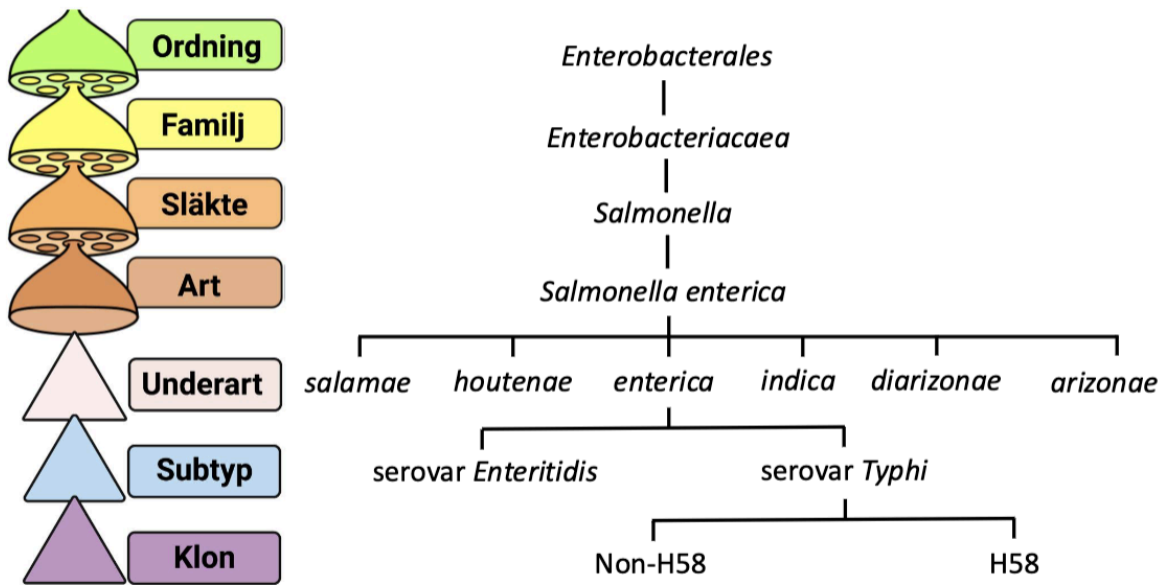
Livet De Rika Flyr Kommer Oftast Från Släktens Artighet, Utan Särskilt Kära Värderingar
Minnesramsa för taxonomin!

Hur går klassificeringen av bakterier till:

Genen för **16s rRNA** används för att bestämma släktskap bland **prokaryoter**. Den har delar som är gemensamma för prokaryoter medan vissa delar varierar. Ju fler överensstämmande variabla delar som två bakterier har, desto närmare släktskap har de.

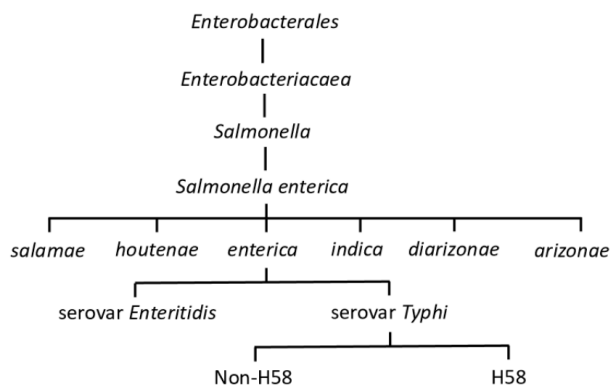


Nedan ser vi ett exempel på klassificering av bakterier med 16s rRNA sekvensering:



Sedan kan man också skilja på underarter mha **biokemiska** och **genetiska** metoder. Klassificering baserat på biokemi innebär att man kollar på vad bakterien kan metabolisera.

När man vill skilja på subtyper så använder man sig av **agglutination** (= antikropp som binder till sitt korresponderande antigen kommer att klumpa ihop sig). Detta beror på specifika antigen-antikropsreaktioner. Man talar om olika **serovars/serotypes**. Hos *Salmonella* används två strukturer som måltavla vid agglutinationen; flagellen och LPS (lipopolysackarid, dvs ytan av bakterien). Flagellens protein kallas för H antigen hos *Salmonella* och antigenet i LPS kallas för O antigen. Dessa kan också användas vid klassificering.



För *Salmonella* använder man sig av **helgenomskvensering** och **SNP (single nucleotide polymorphism)** analys för att skilja på kloner av salmonella. SNP är en metod inom genetiken som används för att identifiera och studera variationer på enskilda nukleotider (baspar) i DNA-sekvensen mellan individer i en population. Man vill skilja på **icke-H58** kloner och **H58** kloner. Det som utmärker H58 klonen är att de har högre tolerans för gallsyror samt är mer resistenta mot fluorokinoloner (läkemedel).

- Kunna redogöra för klassificering av virus, bakterier, parasiter och svampar i olika grupper och förklara skillnaden mellan dessa grupper.

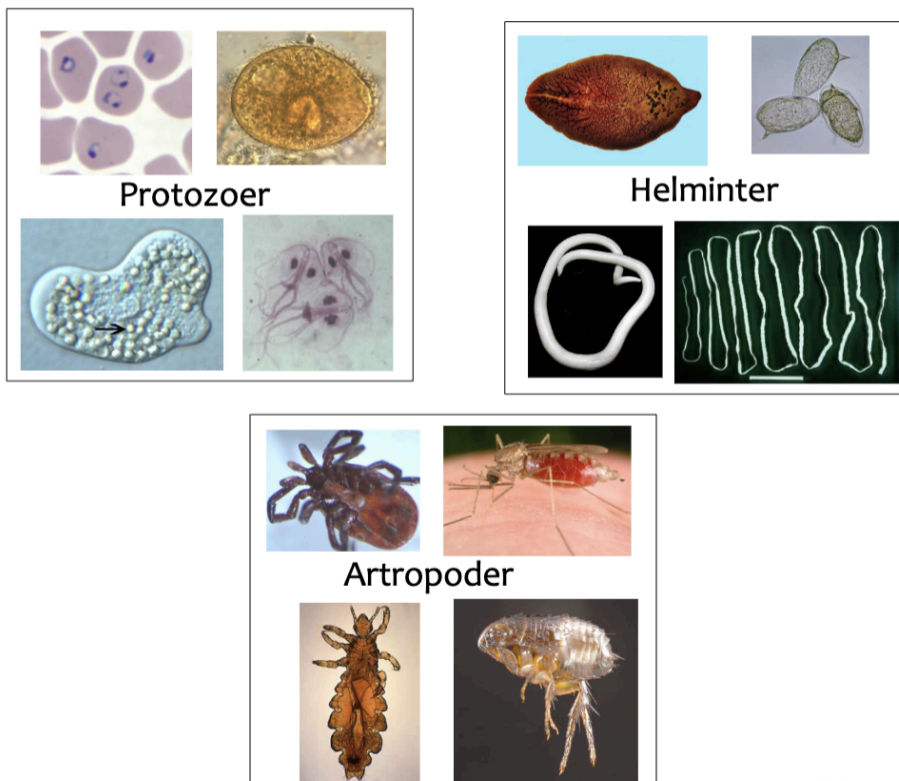
En mikroorganism är en organism som är så liten att den inte kan ses med blotta ögat men definitionerna skiljer sig åt. **Bakterier, virus, prioner, svampar och parasiter** är alla mikroorganismer.

Bakterier är **prokaryoter** och dess klassificering nämns ovan.

Svampar är **eukaryoter** som kan delas in i **mögelsvampar** och **jästsvampar**. Dessa grupper är främst baserade på deras reproduktiva strukturer:

- **Mögelsvampar**
 - Växer i form av flercelliga hyfer
 - Många hyfer tillsammans bildar mögelsvamparnas mycelium.
 - Förökar sig genom apikal extension.
- **Jästsvampar**
 - Växer som encelliga jästceller
 - Förökar sig genom avknoppning och binär fission
 - Producerar pseudohyfer
 - Överlever i högre temperaturen
- **Dimorfa svampar:** Kan växla mellan jäst- och mögelform beroende på miljöförhållanden.

Skillnad: Svampar är eukaryota organismer med komplex cellstruktur. De kan leva både som *saprophyter* (på dött organiskt material) eller som parasiter på levande organismer.



alla bilder från www.cdc.gov/dpdx

Parasiter delas in i olika grupper beroende på deras livscykel och struktur:

- **Endoparasiter**
 - Parasiter som lever inuti sina värdar

- **Protozoer**
 - **Helminter** (maskar)
- **Ektoparasiter**
 - Parasiter som lever utanför eller på sina värdar
 - **Artropeder** (leddjur)
 - **Annelider** (maskar)

Skillnad: Parasiter är eukaryota organismer (har cellkärna) som kan vara antingen encelliga eller flercelliga. De kräver ofta en värd för att fullfölja sin livscykel men är mer komplexa än bakterier och virus.

Vad är protozoer?

- Encelliga eukaryota organismer men i övrigt inte närbesläktade med varandra.
- Majoriteten hittas i vatten och jord och är harmlösa.
- Nästan alla protozoer är endoparasiter och därav orsakar sjukdom inuti värden.
- Alla protozoer reproducerar asexuellt genom **binär fission** eller **multipel fission** (merogoni, schizogoni).
 - Många utbyter genetiskt material genom sexuell rekombination, men detta leder oftast inte till ökat antal.
- Delas in på främst fyra olika sätt baserat på hur de förflyttar sig:

Amöbor:

- Använder sig av **pseudopodier** som är tillfälliga extensioner av cellmembranet för att krypa och kräla fram.

Flagellater:

- Använder **flageller** (pisk-lik extensioner av cellmembraner) för att propellera sig fram i vätska.

Ciliater:

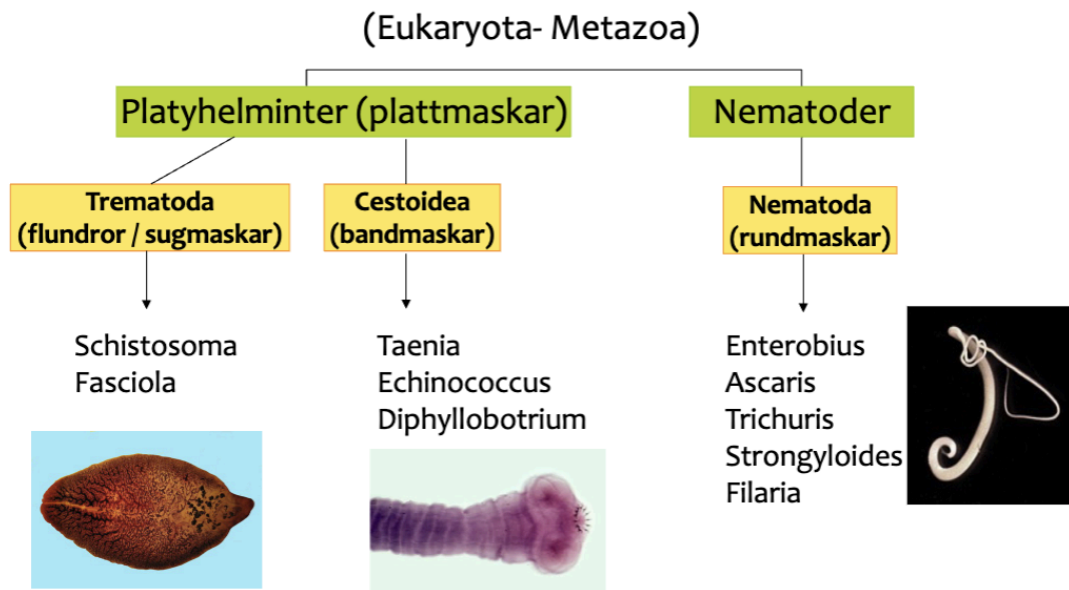
- Använder **cilier** (hår-lik extensioner) som undulerar i vågor som får cellen att simma i vätskor.

Sporozoer:

- Ofta orörliga men vissa stadier förflyttar sig via aktin-myosin driven glidande motilitet.
- **Apicomplexa** utgör nästan majoriteten av sporozoerna.
 - Dessa har ett apikalt komplex (ser nästan ut som en tratt längst fram). I anslutning till denna del sitter en mängd olika organeller.

Vad är helminter?

- Helminter är en generell term för parasitisk mask.
- Multicellulära eukaryota organismer som varierar mycket i storlek.
- Ca 300 helminter är humanpatogena.
- Flesta masksjukdomar är zoonoser.
- Få läkemedel existerar och drogresistens är ett ökande problem. Inga vacciner finns.
- Maskar har ofta komplexa livscyklar. Oftast vektorburna men kan även smitta via föda eller via direktkontakt och ha flera värdar.
- Delas in i **platyhelminter** (plattmaskar) och **nematoder** (rundmaskar):



alla bilder från www.cdc.gov/dpdx

Helminters uppbyggnad:

Komplexa multicellulära organismer med diverse organeller:

- **Cuticle** = icke-cellulära ytterhud hos rundmaskar
- **Tegument** = ytterhud hos plattmaskar.
- Nervsystem
- Muskelfibrer
- Tarmkanal
- Känsorgan

Rundmaskar är tvåkönade medan **plattmaskar** är hermafroditer (dock är schistosoma tvåkönade). Maskar multiplicerar generellt INTE i värden. Antalet maskar i en värd beror alltså oftast på antalet infektionshändelser och kopplat till exponeringsgrad.

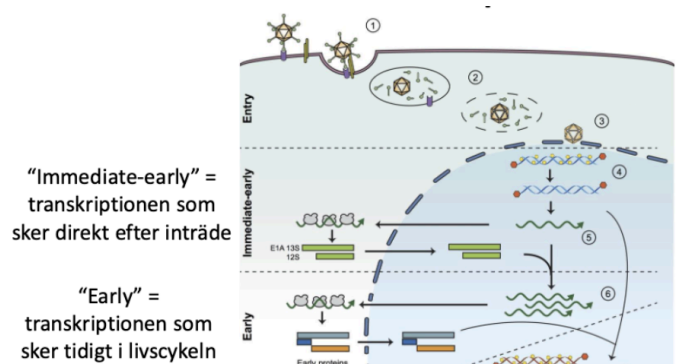
Virus har sin arvsmassa i ett proteinskal med eller utan hölje och enzymer. Dessa är inte levande då de inte kan replikeras, ingen metabolism och är i behov av en värd för att föröka sig. Virus klassificeras baserat på deras genetiska material (DNA-virus eller RNA-virus), struktur (enkelsträngade eller dubbelsträngade), och vilka värddar de infekterar.

Skillnad: Virus är beroende av en värdcell för att replikera sig. De kan inte överleva eller föröka sig utan en värd och de har ingen metabolism.

- **Klassificering i positivt enkelsträngade RNA virus och dubbelsträngade DNA virus samt skillnaden mellan dessa två grupper.**

Gemensamma drag för DNA virus:

1. DNA virus utnyttjar cellens maskineri för replikation av genomet och transkription.
2. DNA virus använder cellens “proof-reading” vilket medför genetisk stabilitet (= färre mutationer).
3. DNA virus replikerar sitt genom i cellkärnan (undantag *poxvirus* som replikerar sitt i cytoplasman).



4. DNA virus har oftast större genom än RNA virus, vilket gör att vissa gener transkriberas tidigt och vissa sent i infektioner (= temporalitet).

DNA virus har generellt större genom än RNA virus.

Ett större genom tillåter **temporalitet** i transkriptionen:

1. **“Immediate-early”** → Transkriptionen som sker direkt efter inträde. Det är oftast gener som kodar för kapsidproteinet som transkriberas.
2. **“Early”** → Transkriptionen som sker tidigt i livscykel.
3. **“Late”** → Transkriptionen som sker sent i livscykel. Här transkriberas gener som behövs för hopsättning av viruspartikeln.

Virus klassificeras ofta baserat på deras genetiska material och replikationsstrategi. Två viktiga kategorier inom denna klassificering är **positivt enkelsträngade RNA-virus** och **dubbelsträngade DNA-virus**.

Nedan följer några skillnader mellan dessa olika typer av virus:

När ett + enkelsträngat RNA virus infekterar en värdcell, kan dess RNA omedelbart fungera som mRNA, vilket startar proteinsyntesen för att bilda de proteiner som behövs för att skapa nya viruspartiklar. Till dess hjälp har den RNA-beroende RNA-polymeras. *Mer om detta nedan.* Dessa är oftast mindre stabila och har högre mutationsfrekvens på grund av RNA-polymerasernas felbenägenhet.

Dubbelsträngade DNA-virus har ett genom som liknar värdcellens. Replikerar sin arvs massa genom att använda värdcellens kärna och dess maskineri för att transkribera DNA till mRNA och sedan replikera sitt DNA. Mer stabila och har lägre mutationsfrekvens eftersom DNA-polymeraser har korrekturläsning förmåga.

- **Klassificering av bakterier utifrån Gram-färgning, av parasiter i sporozoaer och rundmaskar, eller av svampar i dimorfa svampar och icke-dimorfa svampar.**

Gram-negativa bakterier:

- **Tunnare peptidoglykanvägg.**
- Har ett yttre membran som innehåller **lipopolysackarider (LPS)**.
 - LPS består av O antigen (den variabla delen av polysackaridkedjan), polysackaridkedjan samt lipid A.
 - LPS känns igen av toll-like receptorn **TLR4**.
- Dessa bakterier har endotoxiner (ex LPS).

Gram-positiva bakterier:

- **Tjock cellvägg** som består av flera lager peptidoglykan villkor för att de behåller en lila färg under gram-färgningen.
- **Lipoteikonsyra (LPA)** är en viktig komponent i cellväggen hos grampositiva bakterier,
 - Kan trigga igång immunsystemet.

Parasiter delas in **sporozoaer** (en typ av protozoer) och **rundmaskar** (en typ av helminter).

- Sporozoaer är en grupp av encelliga parasiter.
- Rundmaskar är flercelliga, cylindriska maskar med ett matsmältningssystem som sträcker sig från mun till anus.

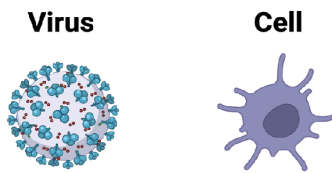
Dimorfa svampar kan existera som mögel eller jäst beroende på miljön. Ett exempel är *Candida albicans* som är en jästsvamp. Denna kan dock existera som pseudohyf och hyf utan att byta miljö. Denna svamp kan orsaka flertal olika infektioner trots att den är en del av mikrobiotan i tarmen. Den kan invadera vävnad genom hyfer och nå blodomloppet via invasion.

Disseminering av *Candida albicans* i kroppen kallas för *invasiv candidiasis*.

Icke-dimorfa svampar är svampar som behåller en enhetlig morfologisk form oavsett miljöförhållanden, antingen som jäst eller mögel.

- Kunna beskriva uppbyggnaden och beståndsdelar för virus, bakterier, parasiter och svampar samt skillnaderna mellan dessa

Nedan ser vi skillnader mellan virus och andra organismer:

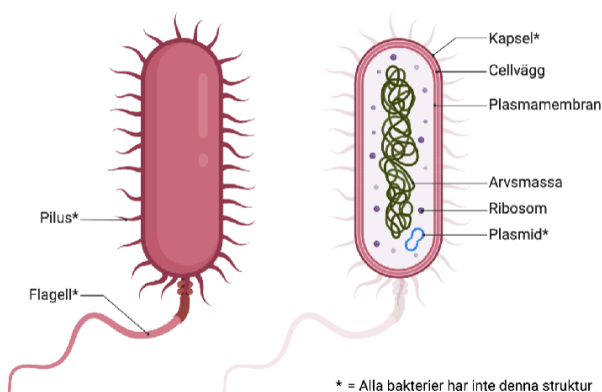


	Virus	Cell
Har arvs massa?	Ja	Ja
Kan reproducera sig självständigt?	Nej	Ja
Kan utföra celledelning?	Nej	Ja
Har metabolism?	Nej	Ja
Kan producera protein självständigt?	Nej	Ja

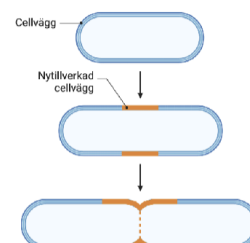
Bakteriers uppbyggnad:

Vad är en bakterie?

= Encelliga organismer (**prokaryoter**) som har arvs massa gjort av **DNA**. De har inte membranbundna organeller men en unik cellvägg.



Cellväggen består av **petidoglykan** som kan länkas ihop. En ny cellvägg tillverkas vid celltillväxt.



NB! Some antibiotics affect production of cell wall

1 Bakterien bygger ny cellvägg och därmed växer bakteriecellen

2 Cellväggen fortsätter växa och bildar en ny cellvägg vid celledelningspunkten

Cellväggen är viktigt för bakterier då det interna trycket (**turgor**) är högt. Cellväggen ger således bakterien stabilitet.

Bakterier har en **kapsel** som består av olika typer av polysackarider (sockerarter). Variation om kapsel uttrycks både mellan olika arter och inom samma art. Individuella kedjor av polysackarider bygger upp kapseln. Den skapas på distinkta platser och sprids ut för att täcka hela bakterien. Kapsel kan utgöra sättet för att klassificera olika grupper inom samma art ex. **serotyper** eller **serogrupper**. Kapseln kan inhibera komplementsystemet från att aktivera genom att hindra celler som fagocyterar från att attackera. Den kan även förhindra adhesion till epitelceller. Bakteriearter som uttrycker kapsel tenderar att orsaka mer allvarliga sjukdomar. Ex – sepsis, hjärnhinneinflammation, endokardit m.f

Vanligtvis används konjugerande kapselvaccin dvs kapselstrukturer kopplade till icke-toxiska toxindelar ifrån tex Drifteria-toxin eller tetanus toxoider. Detta beror på att kapseln i sig inte är immunogen.

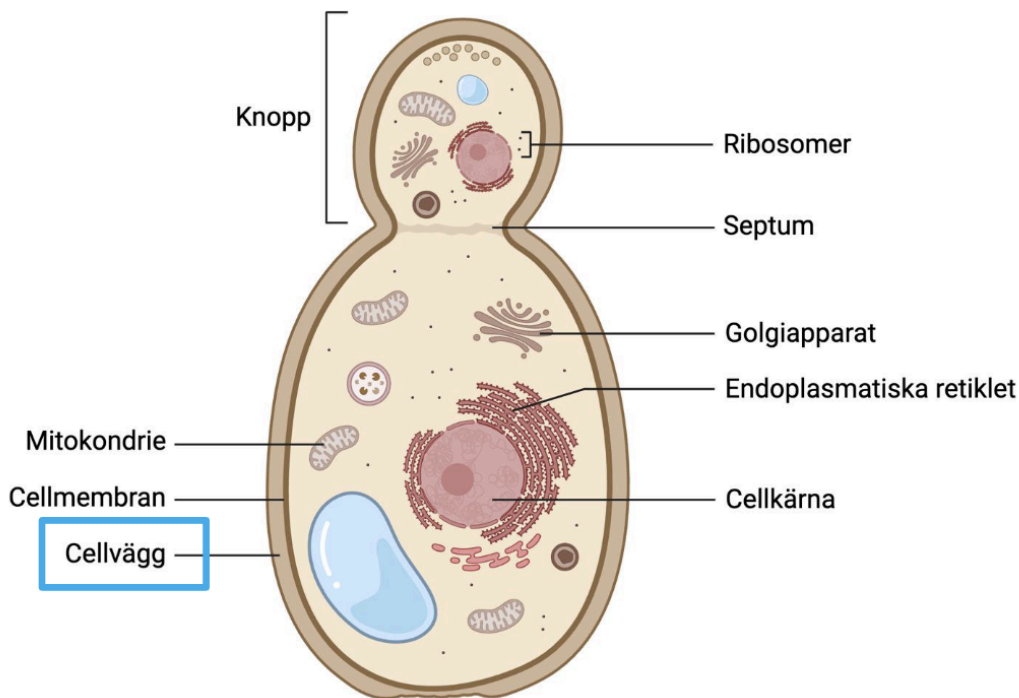
Bakterier har även en **flagell** vilket är bakteriens transportsätt. Drivs "oftast" av "proton motive force" dvs av en konstant låg mängd vätejoner på insidan av cellen jämfört med utsidan som via passage in i cellen driver "motorn" att rotera. Flagellen kan rotera medurs och moturs beroende på signaler som påverkar proteiner i C-ringen. Olika bakterier kan ha olika mängder flageller.

Bakterier har **fimbriae = pilus** som är hårlänkande strukturer på utsidan av bakteriecellen. Dessa möjliggör DNA upptag och cell-adhesion samt viss motilitet (twitching motility). På samma sätt som flagellen är "motorn" är fimbriae/pilus "armar och händer". Längden manipuleras genom polymerisation och de- polymerisation av mindre subenheter som bygger upp fimbriae/pilus.

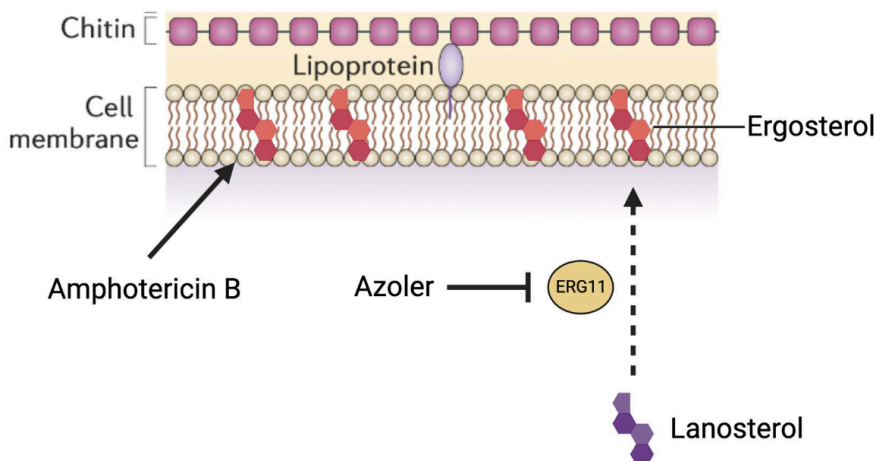
Biofilm: när bakterier går från enskilda celler till en synkroniserad grupp (koloni). Detta skyddar bakterier mot olika miljöfaktorer. De förhindrar dessutom funktionen hos antibiotika. Biofilmer kan vara multimikrobiella vilket betyder att ett flertal olika arter kan samexistera i samma biofilm-matrix.

Sporer är metabolt inaktiva celler som bildas via en process som kallas **sporulering**. Det är enbart vissa bakterier som bildar sporer och dessa är motståndskraftig mot miljöutmaningar som värme, näringsbrist och torrhet. Sporer är särskilt förekommande i sjukdomar såsom matförgiftning.

Svampcellens struktur



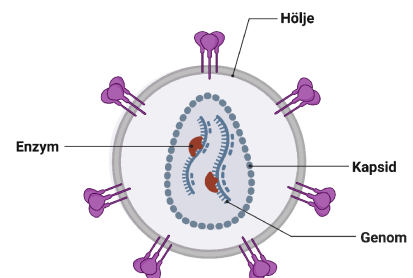
Svampar är inga växter utan de befinner sig i riket “fungi”. Dessa är **eukaryota** organismer som skiljs från andra eukaryoter genom att de har en cellvägg bestående av *kitin* och *glukan* samt cellmembran som innehåller *ergosterol* istället för kolesterol.



Svamparnas cellvägg skiljer sig från bakteriernas då de innehåller B-glukan. De har dessutom en inre och yttre struktur som består av olika molekyler. Ergosterol är även ngt som utmärker svampar och agerar som en måltavla för antifungala läkemedel.

- **Uppbyggnaden och beståndsdelarna av ett höljbärande virus.**

En virus partikel kallas **virion** (*virus* är virion i plural) och består av ett **hölje**, en **kapsid**, **genom** och **enzym**. Virus kan ha genom (=arvsmassa)



bestående av RNA eller DNA och kan klassificeras i 7 olika grupper enligt *Baltimore schemat* baserat på deras genom.

Virusgenomets egenskaper:

LITET:

- Genomen är oftast små till storleken vilket tillåter snabb replikation av genom.
- Tar inte mycket plats, därmed kan viruspartiklarna vara små och många nya virioner kan produceras i en cell.

KOMPAKT:

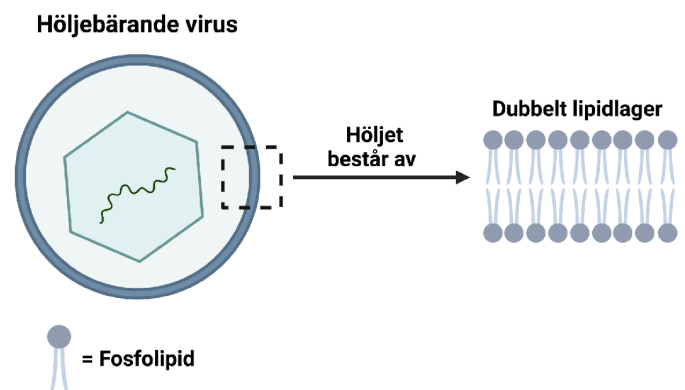
- Eftersom de är så små så är de väldigt kompakta. Hela genomet används alltså för att koda proteiner.
- Ibland överlappande läsramar för gener.
- Saknar det vi i mänskliga genom kallar för *introner*.

Kapsid:

Majoriteten av virus har ett proteinskal runt arvsmassan som kallas kapsid. Virus har specifika proteiner som bygger upp kapsiden s.k **kapsidproteiner**. Kapsiden består oftast av monomerer av ett och samma virusprotein som repeteras i ett specifikt mönster för att bilda kapsiden. Denna skyddar virusets genom samt dess omgivning. Virus utan hölje har stor hjälp av kapsiden. Kapsidprotein fungerar som ligander till virusreceptorer för virus som saknar hölje.

Hölje:

Det varierar en del om virus har hölje eller inte. Höljet består av membran (lipidlager) från cellen som infekterats, dvs från värdcellen men även av virusproteiner som infogas i membranet. Detta membran erhålls vid avknoppning från ett cellulärt membran: dess cellyta, ER eller golgi samt från kärnmembranet (detta är ett enkelt lipidlager t.sk från cellmembranet som är har ett dubbelt cellager). Höljet tillåter större möjlighet att variera ytstrukturen för viruset genom virusproteiner → anledningen till varför man måste vaccinera om sig.



→ *Höljebärande virus:*

Virus med hölje är extra känsliga för dess omgivning såsom uttorkning, pH, temperatur och tvål.

Dessa frisätts **endast** genom **avknoppning**.

Om du förstör höljet på det höljebärande viruset så "förstörs" viruset och det kan inte infektera längre pga virusproteinerna försvinner. Dessa virusproteiner är viktiga vid infektioner och därmed får man inte två nakna viruset då höljet försvinner utan dess funktion försvinner.

→ *Nakna virus:*

Mindre känsliga för dess omgivning och frisätts genom att **lysera** cellen.

Enzym:

Vissa virioner bär med sig enzymer.

- Skillnaden mellan en bakteries cellvägg och en svamps cellvägg.

Bakteriens cellvägg:

- **Peptidoglykan** är den huvudsakliga beståndselen av bakteriernas cellvägg.
 - Består av långa kedjor av sockermolekyler (*N-acetylglukosamin* och *N-acetylmuraminsyra*) korslänkade med korta peptider. Detta ger cellväggen dess styrka och form.
- **Grampositiva bakterier** vs **gramnegativa bakterier** → *se ovan*.

Svampars cellvägg:

- **Kitin** är den viktigaste beståndsdelens hos svampars cellvägg.
 - Polysackarid som består av långa kedjor av *N-acetylglukosamin*, vilket gör den styv och resistent. Kitin ger svampens cellvägg dess mekaniska styrka.
- Innehåller B-glukaner som är en polysackarid bestående av glukos.

- Kunna redogöra för replikationscykler/livscyklar för olika grupper av virus och parasiter samt skillnader mellan dessa.

Virus måste infektera värdceller för att föröka sig. Virus är **obligata** (= kan endast leva under speciella villkor) **intracellulära parasiter**. Virus kan inre själva producera energi eller proteiner utan är beroende av värdcellens maskineri för detta.

Nedan följer de generella stegen i virus livscykel:

1. **Bindning** via rec till cellmembran

- COVID-19 vaccin påverkar SARS- CoC-2s (=virus) förmåga att binda till cellen via sin ACE2 receptorer på cellytan.
- Antikroppar bildade efter vaccination förhindrar inbindning av SARS-CoV-2 då dessa antikroppar binder till Spike proteinet och därmed blockerar virusets förmåga att binda till receptorn.

2. **Inträde och avklädning**

- Kan ske via fusion med membranet eller efter endocytos. *Höljebärande virus* kan träda in via fusion vid cellmembranet eller efter upptag vid endosomalt membran. *Nakna virus* tas alltid upp via endocytos.

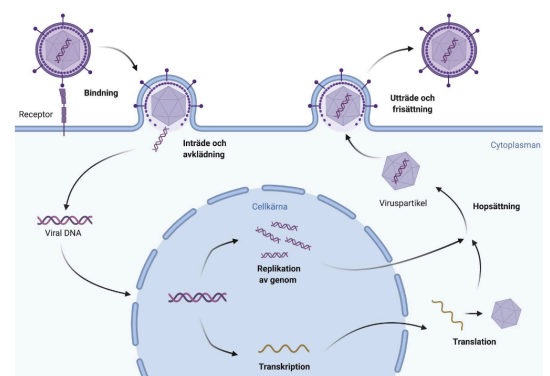
3. Det **viral DNA:et** går in i cellkärnan

4. I cellkärnan sker **transkription** för att bilda mRNA och **replikation av genom**. Produktionen av mRNA börjar tidigt i infektionen men sker sedan kontinuerligt under livscykeln. Alla virus typer måste transkriberas.

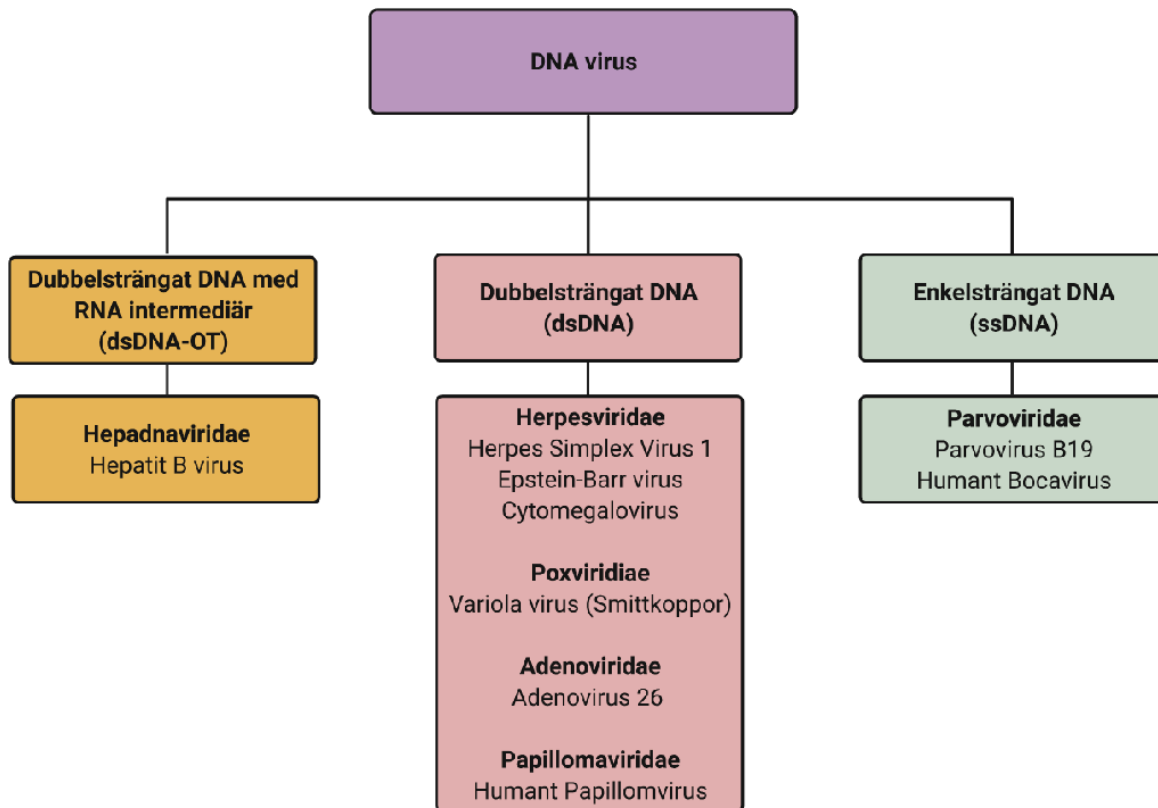
5. Ny-replikerat virusgenom och mRNA **transporteras ut från cellkärnan** och i cytosolen sker **translation av mRNA**. Virus använder sig av cellens ribosomer för translation av sina virusproteiner. Virusgenomerna replikeras efter translation men även parallellt med transkription och translation.

6. **Ihopsättning** av translaterade proteiner (ex kapsid) och genom till viruspartiklar. Hur denna ihopsättning fortlöper beror på viruspartiklarnas struktur.

7. **Utträde och frisättning** av viruspartikeln från cellen. Efter viruspartiklarna är producerade är de redo för utträde för att hitta en ny cell att infekteras. Virus med hölje måste avknoppas från ett cellulärt membran. Nakna virus kan lyseras ut eller ta sig ut via exocytos.

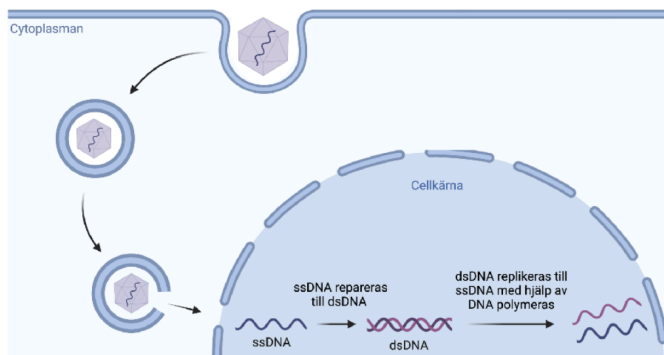


Sedan finns det olika livscyklar beroende på vilket typ av virus det är. Sammanlagt finns det 7 olika livscyklar. NEDAN följer de DNA virus som vi ska kunna, indelade i sina grupper:

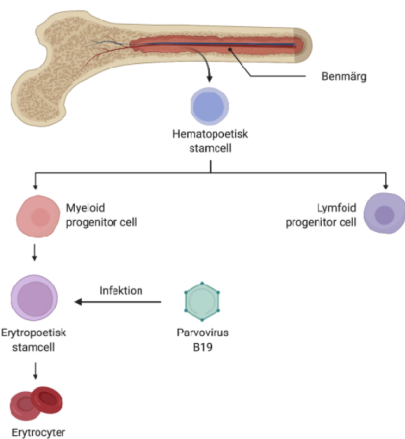


Minnesregeln för alla dubbelsträngade DNA virus är **CAVEHACK**.

Replikation av genom hos **enkelsträngade DNA virus (ssDNA)**:



Parvoviridae är en familj som omfattar några av de minsta och mest motståndskraftiga virus man känner till. Den har två humanpatogener i **Parvovirus B19** som orsakar femte sjuken (*erythema infectiosum*) och **Humant Bocavirus** som orsakar luftvägsinfektion. Dessa virus är enkelsträngade DNA virus (ssDNA). Dessa har små genom och kräver därför **växande celler** för att kunna replikera sitt genom. Detta beror på att DNA polymeraset som används i processen inte uttrycks hela tiden och kräver då växande celler.

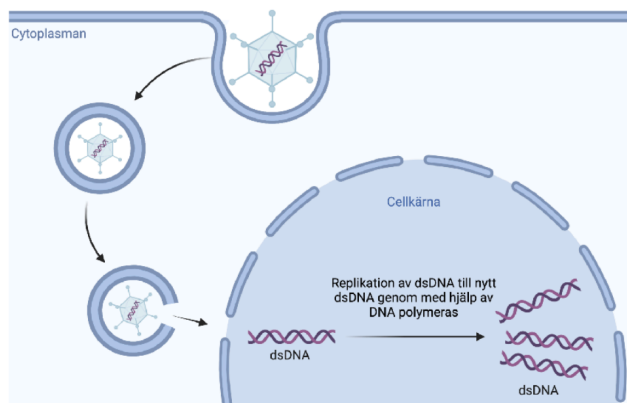


Parvovirus B19 har inget hölje och infekterar **erythropoetiska stamceller (erythroblaster** är förstadiet till dessa) vilket kan ge anemi → femte sjukdom, vilket innebär att detta är barns 5:e sjukdom i livet. Denna sjukdom drabbar således barn i specifika åldrar + omständigheter. Vissa kan vara asymtomatiska men nästintill alla har smittats.

Livscykeln:

1. **ssDNA** (ex parvovirus) tar sig in i cellkärnan via **avklädning** (pga den inte har något hölje).
2. Vår cell ser skadat DNA då det är enkelsträngat. Vårt DNA system reparerar således detta DNA till dubbelsträngat mha **DNA polymeras**.
3. dsDNA **replikeras** tillbaka till ssDNA mha **DNA polymeras**.

Replikation av genom hos dubbelsträngade DNA virus (dsDNA):



DNA virus arvs massa existerar som **episomal DNA** i cellkärnan. Dessa har större genom med fler gener. Behöver inte en växande cell utan de har så många gener att de har förmågan att starta celltillväxt och DNA syntes själva. Många kodar egna polymeraser men har oavsett behov av cellens maskineri för replikation och transkription. De dubbelsträngade DNA virionerna går in i cellen och sedan in i cellkärnan där det sker replikation till dubbelsträngat dsDNA.

Livscykeln:

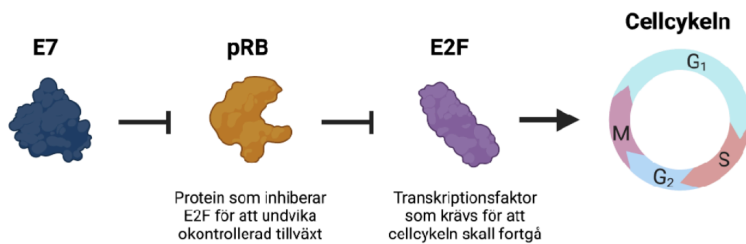
1. Virus kommer in och klär av sig.
2. Släpper sitt dubbelsträngade DNA in i cellen → replikeras mha **DNA polymeras**.
3. DNA virus integrerar **inte** in i värdcellens arvs massa. När DNA virus går in i cellkärnan så sitter de bredvid värdcellens arvs massa. **OBS!** I vissa väldigt sällsynta fall kan

dubbelsträngade DNA virus bli en del av värdcellens arvsmassa av misstag. Cellen är så pass skadat att cellen inte kan åtskilja de olika arvsmassorna virusets arvsmassa existerar således som *episomalt DNA* i cellkärnan. Detta är inte en del av virusets livscykel, utan ett sällsynt misstag.

Human papillomvirus (HPV) är ett dubbelsträngat DNA virus som har proteiner som reglerar cellcykeln.

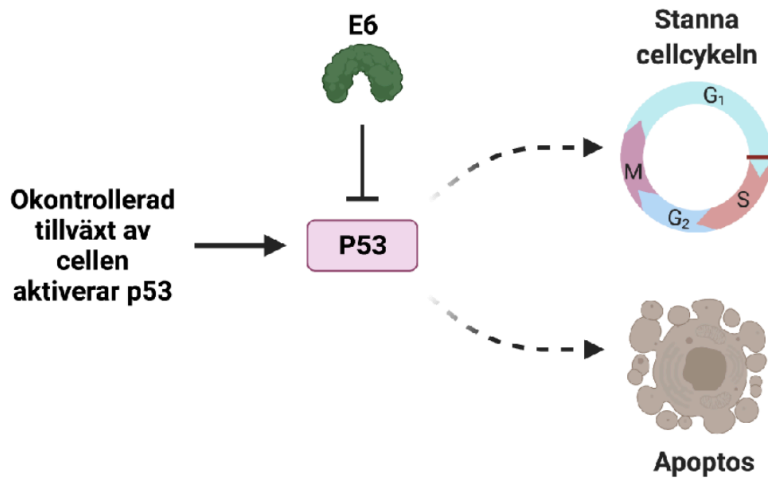
Under en infektion producerar HPV virusprotein **E6** och **E7**.

→ **E7** tillåter kontinuerlig celltillväxt genom att blockera **pRB**.



E2F hålls inaktivt mha pRB så när E7 kommer in i bilden så tar man bort denna blockad och cellcykeln kan fortsätta.

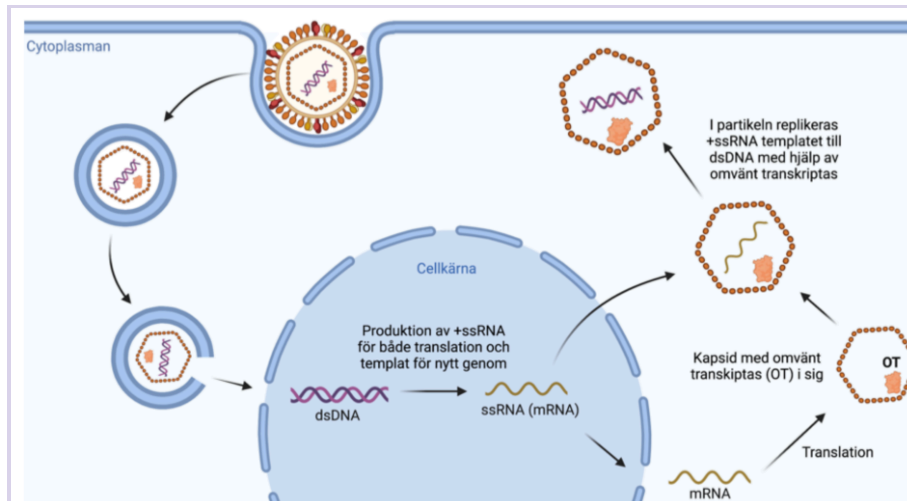
→ **E6** blockerar funktionen av **p53** och tillåter obehindrad tillväxt av cellen.



En **HPV** infektioner kan driva på celltillväxten his epitelcellerna i livmoderhalsen vilket indirekt leder till livmoderhalscancer. Notera att HPV i sig inte leder till cancer.

OBS: poxvirus är ett dubbelsträngat DNA virus men den replikerar sin arvsmassa i cytoplasman istället för cellkärnan. Detta beror på att dess gener är så pass stora att de kodar för sina egna polymeras och enzymer som ger nukleotider för DNA syntes. De har dock inga ribosomer så de behöver frf hjälp.

Replikation av genom hos **dubbelsträngade DNA virus med RNA intermediär (dsDNA-OT):**

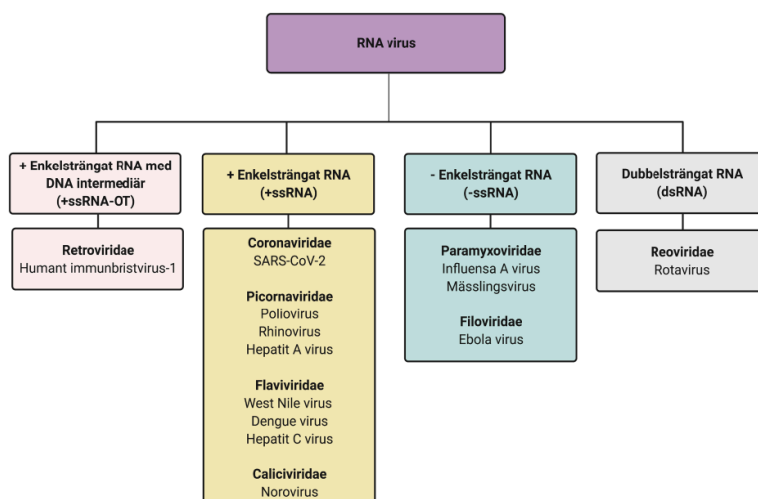


Replikation av Hepatit B virus genom från RNA till DNA sker efter hopsättning under mogning av viruspartikeln. **Omvänt transkriptas (OT)** är ett enzym som har förmågan att skapa DNA från RNA.

1. Virion med dsDNA-OT kommer in i cellen och går in i cellkärnan via **avklädning**.
2. **dsDNA omvandlas till + ssRNA** för både translation och templat för nytt genom. + ssRNA ger upphov till mRNA liknande struktur som går att läses av cellen.
3. **mRNA** lämnar cellkärnan och det sker translation vilket bildar **kapsiden**.
4. Kapsiden kommer även innehålla **omvänt transkriptas (OT)**.
5. Sedan sker replikationen av ssRNA till dsDNA mha detta OT (omvänt transkriptas) i kapseln.

Det finns även persisterande infektioner som är **kroniska** också (jmf. de som är latenta). Hepatit B virus är ett sådant exempel. Hepatit B kan vara både akuta och kroniska infektioner. De kroniska infektionerna är asymtomatiska under största delen av infusions tiden.

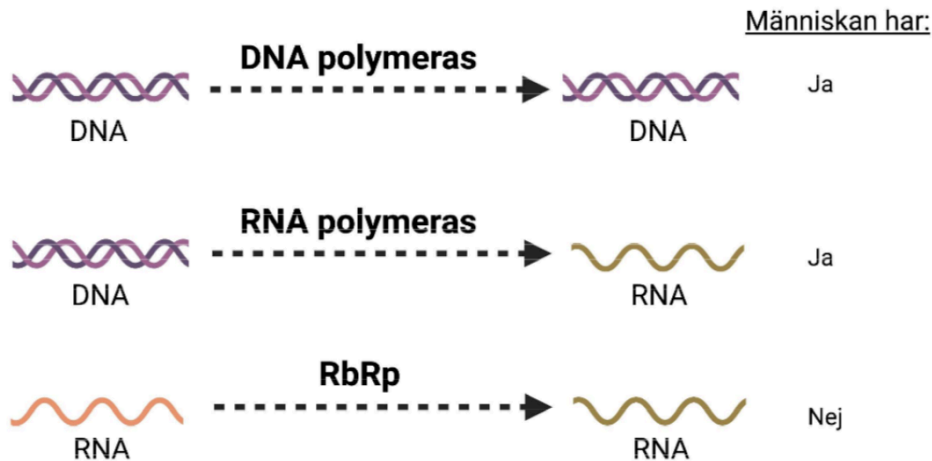
Nu går vi vidare till RNA virus där det finns 4 olika grupper som vi ska ha koll på:



Gemensamma drag för RNA virus:

- Har generellt mindre genom än DNA virus.
- Bär med sig eller kodar för RNA-beroende RNA polymeras.

- **DNA-beroende RNA polymeras (RNA polymeras)** är något som människan har men **RNA-beroende RNA polymeras (RbRp)** saknas hos människan. RbRp saknar “proof-reading” vilket gör att mutationer ansamlas snabbare än hos DNA virus (undantag för coronaviruset som har proof-reading).
- RNA virus orsakar ofta akuta sjukdomar t.sk DNA virus tex influensa.



Ovan ser vi vilka enzym som behövs vid omvandling av DNA → RNA osv.

Vad innebär + och - enkelsträngat?

Ett mRNA har en 5' ända och en 3' - ända. Translationen sker alltid från 5' → 3'.

När vi har ett templat som ska bilda mRNA så kallas processen transkription.

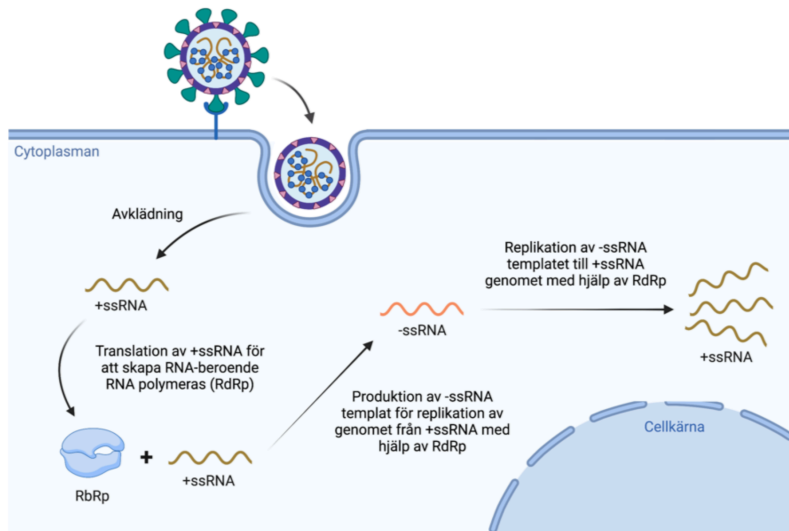
Om vi ska skapa arvsmassa från mRNA så kallas det för replikation.

RNA produktionen är skapandet av mRNA men som inte ska användas till arvsmassa.

En + enkelsträngat (+ssRNA) läses från 5' → 3' men den saknas “cap” och “svans”. Ribosomen kan läsa.

En - enkelsträngat (-ssRNA) läses från 3' → 5' vilket gör att ribosomen inte kan läsa det som ska kodas.

Livscykeln för + enkelsträngat RNA virus (+ssRNA):



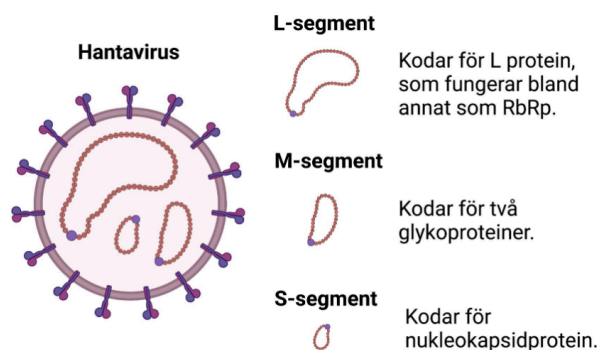
1. Inträde och avklädning
2. Kan translateras direkt mha *RNA polymeras* för att skapa ett protein **RNA-beroende RNA polymeras (RdRp)**. Detta protein kan sedan klyvas för att vara till hjälp under livscykeln.
3. Man kan inte göra plus från plus utan man måste först göra minus för att sedan få plus.
4. Därav sker sedan en produktion av -ssRNA templat för replikation av genom från + ssRNA mha RdRp.
5. -ssRNA replikeras tillbaka till +ssRNA genom RdRp.

Dessa bär inte med sig RdRp eftersom de kan producera det direkt inne i cellen. Arvsmassan liknar ett vanligt mRNA men är inte identiskt till mRNA i sin struktur.

Livscykeln för - enkelsträngat RNA virus (- ssRNA):

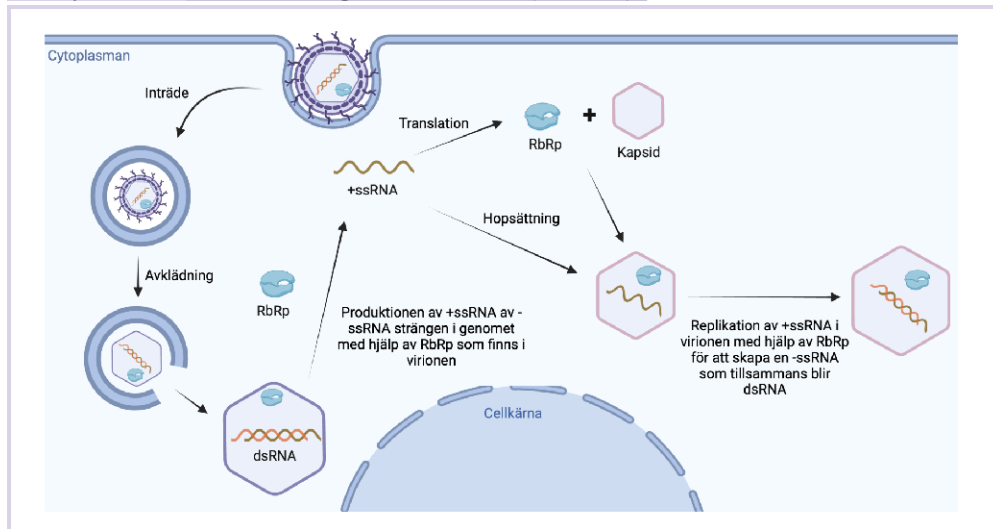
1. Inträde + avklädning.
2. Den har sin negativa arvsmassa men den bär med sig RdRp. Den måste ha med sig detta protein då det annars är omöjligt att läsa av minus och det är plus som kodar för proteinet.
3. Den läser av sin arvsmassa för att producera plus.

Segmenterade -ssRNA virus kodar för olika protein på varje segment



En egenskap hos -ssRNA är att de har segmenterade genom.

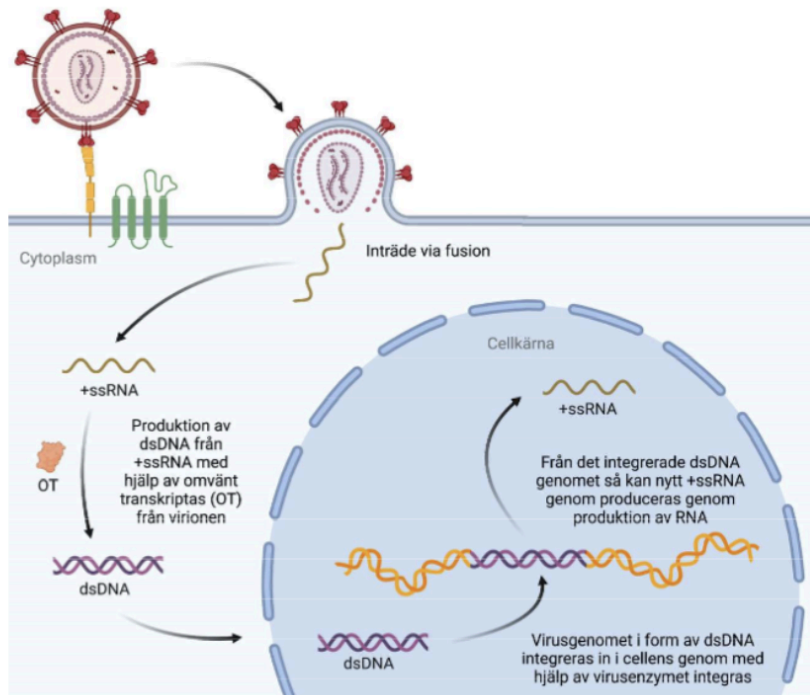
Livscykeln för **dubbelsträngat RNA virus (dsRNA)**:



Dubbelsträngat RNA virus (dsRNA) består av **komplementära +ssRNA och -ssRNA** som tillsammans bildar dsRNA. De bär med sig **RNA beroende RNA polymeras** i viruspartikeln för att skapa mRNA mha -ssRNA som templat (även om +ssRNA kan i teorin användas som mRNA direkt).

1. Inträde och avklädning.
2. Eftersom dsRNA består av både +ssRNA och -ssRNA behövs bara -ssRNA för att producera ännu en +ssRNA. Således läses -ssRNA av i kapsiden medan +ssRNA skjuts ut.
3. +ssRNA används för translation och hopsättning.
4. Produktion av +ssRNA från -ssRNA mha RbRp.
5. Sedan sker en replikation av +ssRNA i virionen mha RbRp för att skapa en -ssRNA som tillsammans blir dsRNA.

Livscykeln för + enkelsträngat RNA virus med DNA intermediär (+ssRNA-OT):



1. Intråde via fusion.
2. Produktionen av dsDNA från +ssRNA mha *omvänt transkriptas (OT)* från virionen.
3. Virusgenomet i form av dsDNA tar sig in i cellkärnan och integrerar sig in i cellens genom mha virusenzymet *integreras*.
4. Från det integrerade dsDNA genomet så kan nytt +ssRNA produceras genom produktion av RNA.

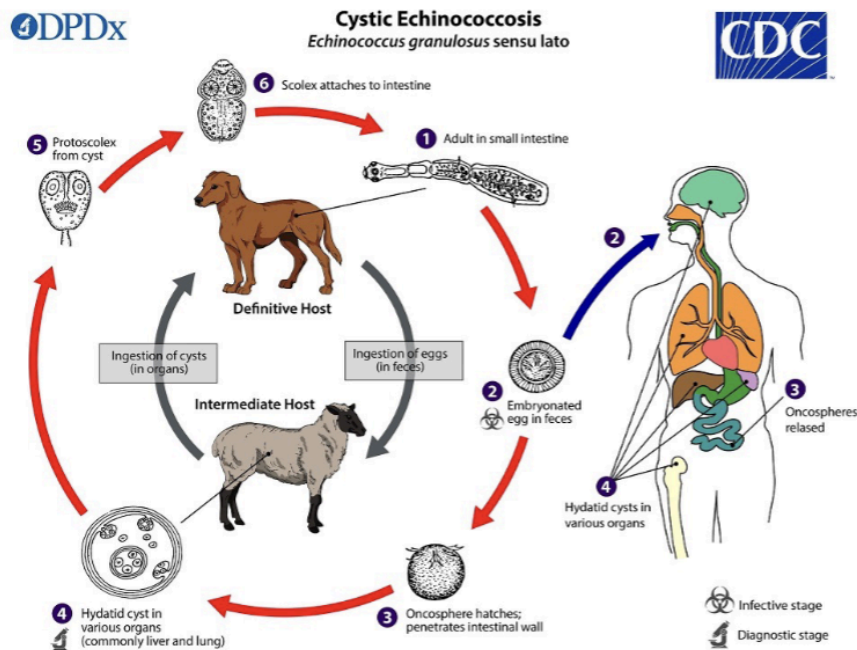
Integration av virusets genom in i värdcellens arvs massa gör att infektionen pågår tills värden dör. HIV-1 har inte ett segmenterat genom men det bär med sig två kopior av sitt RNA genom.

• Livscykeln för echinokocker.

Echinococcus (dvärgmaskar) orsakar cystisk och alveolär echinokockos. Det är en tropisk sjukdom och en fekal-oral smitta men hittas även i andra ställen. Echinokockos har egentligen inget att göra i oss men vi blir en olycksalig värd.

Echinococcus granulosus livscykel:

1. Vi får in en embryonalt ägg som kläcks i tarmen och frisätter **onkosfärer**.
2. Onkosfärer penetrerar tarmväggen och migrerar med cirkulationen till olika organ (främst lever och lunga).
3. Onkosfärerna utvecklas till tjockväggade **hydatida cystor** som gradvis växer.



Echinococcus multilocularis livscykel:

Oncosfärerna mognar inte helt till cystor utan bildar vesiklar som kan spridas vidare aggressivt. Denna variant ger upphov till en "trasig" cysta och kallas istället för **alveolära cystor**. Dessa är mindre och sprider sig lättare.

Symtom för både alveolär och cystisk echinokockos uppstår efter lång inkubationstid och är grava och allvarliga! Inkluderar leverförstoring, obstruktion av gallgångar. Liknande effekter i lunga och hjärna. Om alveolär echinokockos lämnas obehandlad – 70% mortalitet

- **Skillnader mellan replikationscykeln för ett enkelsträngat DNA virus och ett dubbelsträngat RNA virus.**

Måste ha nämnts någonstans...

- Kunna beskriva verkningsmekanismerna för virulensfaktorer och egenskaper hos bakterier som bidrar till patogenesen i människokroppen.

Bakterier kan delas upp i breda grupper beroende på metaboliska förutsättningar: **heterotrof**, **autotrof**, **fototrof** och **mixotrof**.

Heterotrofa bakterier:

- Skapar energi genom **oxidation av organiska molekyler** (ex socker).
- Den vanligaste typen av bakteriemetabolism, särskilt från ett medicinskt perspektiv.
- Tar upp och utnyttjar metabola substrat som syntetiserats ifrån andra organismer.
- **Fermentering** sker då en organisk molekyl (ex socker) är den slutgiltiga elektron mottagaren i avsaknad på andra alternativ, i den oxidativa fosforyleringen som skapar energi.

- Fermenteringen leder till metaboliter som restprodukter ex jästsvamp, mjölksyra (bakterier).

Autotrofa bakterier:

- Skapar energi genom **oxidation av inorganiska molekyler** (ex nitrat, ammoniak, svavel- eller järnföreningar).
- Beroenden av CO₂ som källa för kol som byggsten för organiska molekyler.
- Har därmed möjlighet att bygga upp egen energi oberoende av komplexa molekyler i sin omgivning.

Fototrofa bakterier:

- Uttnyttjar energin hos solljuset för att skapa organiska molekyler.
- Beroende av CO₂ och H₂O (H₂S) för denna reaktion (precis som fotosyntes hos växter)
- Använder sig av bakterieklorofyll som skiljer sig ifrån gröna växters klorofyll
- Nästan enbart **Gram-negativa** bakterier har upptäckts vara fototrofa

Mixotrofa bakterier:

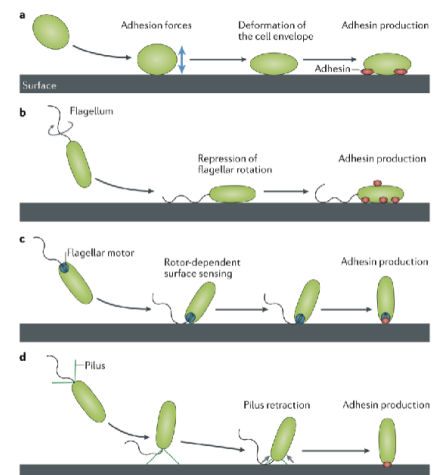
Beroende på metabola förutsättningar hos en bakterie kan man säga mixotrof, dvs en mix av de ovan.

Bakterier kan delas upp i två breda klasser; *aeroba* och *anaeroba*. Dock är obligat aeroba bakterier relativt ovanligt. Mer vanligt förekommande är *fakultativt anaeroba bakterier*. I likhet med människans celler kan fakultativt anaeroba bakterier utnyttja olika metabola processer för en syrerik och syrefattig miljö.

Virulensfaktorer är egenskaper hos bakterier som främjar överlevnad vid infektion och därmed bidrar till sjukdomsbildning. Cellulära strukturer eller specialiserade strategier som gör det möjligt för mikrobiella patogener att kolonisera, undkomma och motarbeta immunsvaret, få näringsämnen från värden, känna av miljöförändringar osv.

Många bakterier kan **kolonisera** människan utan att orsaka sjukdom ex *stafylokokker* på huden, *streptokokker* i näsan, *meningokokker* i halsen och *Enterobacteriaceae* i mag-tarmkanalen. Strikta patogener som *Salmonella enterica subsp. Typhi* eller *Vibrio cholerae* kan invadera kroppen och infektera vävnader utan att kolonisera människan först. Oavsett kolonisation eller direkt infektion så måste bakterier **adhera**, alltså binda till värdceller först.

När bakterier adhererar så bildas en adhesion force som gör att bakterien ändrar form och bildar adhesion för att binda ännu starkare. Flagellen kan också binda till ytan vilket minskar dess rörelse och möjliggör adhesionbildningen. Det finns en del faktorer som påverkar adherensen såsom laddning. Adhering är första steget för mer komplexa beteende.



Berne, C. et al. (2018), Bacterial adhesion at the single-cell level

- **Hur en bakteries kapsel skyddar bakterien i kroppen eller hur biofilm bidrar till bakteriens överlevnad.**

Besvarat ovan.

- **Att en bakteries förmåga att adherera till en yta bidrar till förmågan att invadera celler och bilda biofilm.**

Besvarat ovan.

- Kunna beskriva smittvägar för virus och redogöra för aspekter i virus livscyklar som bidrar till sjukdomsbilden vid en virusinfektion så som smittsamhet, celltropism, eller typ av infektion.

Smittspridning:

- **Kontaktsmitta**

- *Direkt*

Överföring via beröring → hudkontakt eller slemhinnekontakt.

Sexuell smitta är ett specialfall av kontaktsmitta.

EX: sårinfektioner, hudinfektioner som *herpes simplex*, skabb, sexuellt överförda infektioner.

- *Indirekt*

Överföring via föremål eller mellanhand.

Viktigt framför allt i sjukvårdsmiljö.

Hur är det i offentliga miljöer som tunnelbanan?

Osannolikt med indirekt kontaktyta och därav är det inte så farligt att röra på handtag osv.

Många mikroorganismer torkar ihjäl snabbt i släta ytor. Även om du tar i ytan så måste tillräckligt många partiklar nå målorganet vilket är ganska osannolikt hos vuxna.

EX: Sjukvårdspersonal som inte tvättar händerna mellan patienterna (Semmelweis, dålig rengöring av medicinsk utrustning (tex endoskop).

- *Sexuell*

- Överlapp med kontaktsmitta och blodsmitta.
- Smittämnet finns i genitalierna.
- Smittar via slemhinnekontakt.
- Känsliga mikroorganismer gör andra smittvägar osannolika.

EX: klamydia, gonorré, HPV. Många sexuellt överförda infektioner kan också överföras via blod (tex HIV, hepatit B, syfilis).

- *Blodsmitta*

- Historiskt via blodtransfusioner men idag är missbruk en vanlig anledning.
- Smittar via kontakt blod-blod eller blod-slemhinna
- Kan också överföras via tex injektionsnålar.
- Kan också smitta sexuellt eller vertikalt (mor-barn).

EX: HIV, hepatit B, hepatit C, syfilis

Många virus kan egentligen smitta via blod, men "blodsmitta" utmärks av:

- Kronisk viremi utan symptom
- Begränsat med andra smittvägar utmärker även blodsmitta.

- **Droppsmitta**

- Droppar/aerosol från luftvägarna

- Stora och små droppar
- Bildas genom hosta, nysningar, tal, men även i viss utsträckning vid utandning
- Flertalet luftvägsvirus smittar på detta sätt
- Huvudsaklig smittrisk genom större droppar på nära håll <2m

- Smittämnet når sina målceller genom inhalation av droppar
- Kan också smitta genom att droppar (**fomiter**) förorenar ytor. Kräver då att man manuellt får in smittämnet i mun/näsa/ögon. Förekommer därför troligen mest bland barn.
- **Luftburen smitta**
 - Traditionellt egen grupp agens där smitta överförs i luften över större avstånd
 - Egentligen flytande övergång till droppsmitta
 - Särskild ventilation behövs för isolering
 - Vattkoppor, *mässling*, tuberkulos

*Mässling är en luftburen smitta medan *influenza* är en droppsmitta.*

Mekanism:

- Våldigt små droppar kan färdas långt i luften.
- Direkt interaktion behövs inte
- **Fekaloral smitta (tarmsmitta)**
 - Gäller mikroorganismer som replikerar i mag-tarmkanalen
 - Intag via mat eller vatten. Kommer från spyta eller diarée vid dålig hygien.
 - Huvudsakligen olika typer av gastroenterit (magsjuka)
 - Fekalt förorenade livsmedel tex
 - Gödsel från djur
 - Avloppsvatten i dricksvattnet
 - Dålig handhygien vid hantering av mat
 - **EX:** Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, EHEC, kolera, norovirus, rotavirus
 - Även mikroorganismer som inte ger magsjuka, tex hepatit A, polio sprids fekaloralt.
- **Vektorburen smitta**
 - Infektioner överförda av insektsbett.
 - **EX:** Malaria (myggor), Denguefeber (myggor), TBE (fästingar) & Borrelia (fästingar)
- **Endogen smitta**
 - Många infektioner orsakas av människans egna normalflora
 - **EX:** lunginflammation, urinvägsinfektioner och sårinfektioner.

Vilka förutsättningar måste äga rum för att en smitta ska ske?

- Mikroorganismerna måste ta sig ut från den smittades kropp.
- Mikroorganismerna måste överföras till en annan person.
- Mikroorganismerna måste nå sitt målorgan (cellerna kan ej överleva på alla ytor).
- Utan egen rörelseförmåga

Smittsamhet är en sannolikhetsfråga som påverkas av:

- Antal utsöndrade mikroorganismer
- Mikroorganismernas överlevnadstid
- Symtom (tex hosta) och beteende (tex avstånd)
- Mottaglighet

Det finns en viss säsongsvariation i smittsamhet. På vintern blir inomhusluften torr vilket leder till att droppar torkar fortare och flyger längre.

Smittsamhet kan beräknas mha **reproduktionsstal = R**.

Det beskriver hur många nya smittas av varje fall i genomsnitt. Om jag är sjuk och smittar två personer så är $R = 2$.

OM $R > 1$ så växer epidemin.

OM $R < 1$ så krymper epidemin.

R_t = observerat reproduktionstal vid en viss tidpunkt.

R_0 är alltså då man observerar en ny sjukdom då det ännu inte finns immunitet eller åtgärder.

Celltropism = en mikroorganismers preferens eller förmåga att infektera vissa celltyper i en organism. Den beror på **närvaro av virusreceptorer** (mottaglighet) på värdcellen och **cellens lämplighet för virusreplikation** och **proteinsyntes** (medgivande).

- **Vilka celler herpes simplexvirus infekterar hur de orsakar en latent infektion som kan reaktivera.**

Vissa dubbelsträngade DNA virus kan skapa **persisterande infektioner** som är **latenta** men kan reaktiveras. Munsår är orsakat av reaktiverad latent **Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) infektion**.

Hur sker denna latenta aktivering?

1. HSV-1 infekterar mukosan i munnen och når nervändan vid tex slemhinna i munnen.
2. Transport av virioner längs axonen in mot cellkärna.
3. I cellkärnan lindas virusets genom in i histoner för att tysta ner den.
4. Reaktivering av virion produktion kan ske när man tex blir stressad.
5. Transport av virioner längd med axonen ut mot nervänden.
6. Symtom i form av ex munsår. I vissa fall kan man producera virus men sakna symtom.

- **Mässling är en luftburen smitta medan influensa är en droppsmitta**

- Kunna förklara hur bakteriers metaboliska förutsättningar och anpassningsförmåga påverkar deras livsstilar och möjligheter till att kolonisera olika nischer i människokroppen.

- **Att bakterier har olika metaboliska egenskaper som därmed kan bidra till att vissa till exempel kan överleva magsyra.**

Bakterier är anpassade till optimal tillväxt vid särskilda temperaturer och därmed kan bakterier delas in i grupper beroende på **temperaturpreferens**. Kyla och värme får bakterier att pausa men de kan anpassa sig med hjälp av särskilda proteiner. Bakterier kan även delas upp i olika grupper beroende på **pH preferens**. Bakterier kan tåla låga pH-värden genom flera olika system:

- Dekarboxylaser
- Modifikation av membranet
- Nedbrytning av urea
- Protein chaperoner (GroEL)

Bakterier integrera med varandra och modifierar pH i sin omgivning. Både pH och **tillgång till näring** kan påverka formen hos bakterier.

Nedan följer således de anpassningar som bakterier kan göra beroende på de miljöförändringarna som de exponeras till:

- Tillväxtkurva
- Näringsbehov
- Syre-beroende (aeroba, obligat anaeroba, fakultativt anaeroba, mikroaerofila)
- Temperatur
- pH

- Kunna beskriva lokaliseringen av kroppens mikrobiota, redogöra för dess huvudsakliga komponenterna av mikrobiotan, samt beskriva hur den bidrar till kroppens hälsa

Mikrobiota = Alla mikrober på kroppen eller i en specifik lokal (tex organsystem så som mag-tarm kanalen).

Mikrobiom = Samtliga gener hos mikroberna i den specifika lokalen (tex alla mikrobiella gener i mag-tarm kanalen).

Dysbios = En störd mikrobiota där mångfalden är rubbad. Inte sällan kopplad till sjukdom.

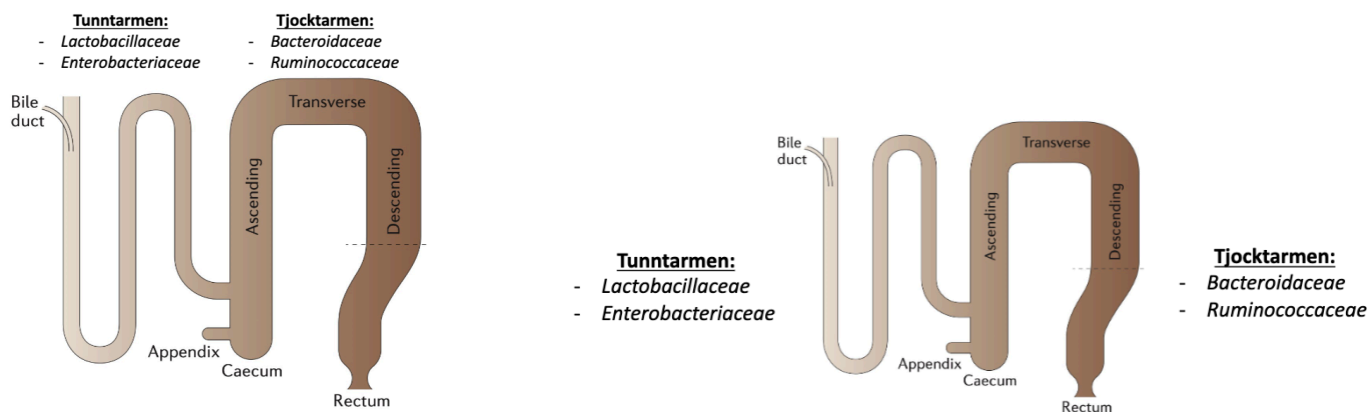
Mikrobiotans komposition varierar i kroppen. Notera att mikrobiotan inte enbart består av bakterier utan även svampar, virus och andra mikrober. Mikrobiotan varierar från person till person och det finns ett flertal faktorer som påverkar mikrobiotans komposition.

Tarmens mikrobiota:

Man kan odla över 1000 arter från tarmens mikrobiota och mängden bakterier ökar från tunntarmen till rektum. Vissa bakteriefylum dominerar i mag- och tarmkanalen:

- Bacterioidetes
- Firmicutes
- Actinobacteria
- Proteobacteria
- Verrucomicrobia

Miljön i tarmen påverkar vilka bakterier som finns var i tarmen.



En vanligt förekommande bakteriefamilj i tunntarmen är *Enterobacteriaceae*. Bland Enterobacteriaceae finns arten *Escherichia coli* som vid tillfälle kan orsaka **opportunistiska infektioner** = patogener som kan orsaka sjukdom men som normalt inte gör det.

- **I hudens mikrobiota ingår Gram-positiva bakterier såsom stafylokokker och svampar såsom Malassezia.**

Hudens mikrobiota varierar och det finns flera olika mikroorganismer på huden. Propionibacterium (heter idag **Cutibacterium**) dominerar i oljiga miljöer. **Malassezia** är främsta svampen som förekommer på huden. Foten verkar vara speciell med hänsyn till svampar på huden.

Även här finns opportunisterna på huden. *Staphylococcus* släktet innehåller arten *Staphylococcus aureus* som är en av de främsta opportunisterna.

- Kunna redogöra för hur en mikrobiota i dysbios kan leda till sjukdom, redogöra för vanligt förekommande opportunisterna i mikrobiotan, samt beskriva hur pre- och probiotika kan bidra till att förhindra uppkomsten av sjukdomar.

Mikrobiotan skyddar mot invaderande patogener via kolonisationsresistens. Mikrobiotan och patogenen påverkar varandra. Mikrobiotan kan exempelvis begränsa tillgången till näring medan patogenen kan döda mikrobiotan. Mikrobiotan kan dessutom stimulera epitelcellerna genom *short-chain fatty acids* (SCFAs) och stimulera immunsystemet för försvar. Vidare kan mikrobiotan stimulera immunförsvaret för försvar.

• Hur utarmning av mikrobiotan i tarmen, via till exempel behandling med bredspektrum-antibiotika, kan ge upphov till en *Clostridium difficile*-infektion.

En obalanserad mikrobiota (*dysbios*) kan leda till en *clostridioides difficile* infektion (CDI).

C.difficile existerar som sporer i tarmen. Om sporeerna kommer i kontakt med primära gallsyror så kommer dessa aktiveras (germination) och bilda vegetativa bakterier som växer till sig. Dessa bakterier kan sedan utsöndra toxiner som skadar tarmen och orsakar svår inflammation i tarmen.

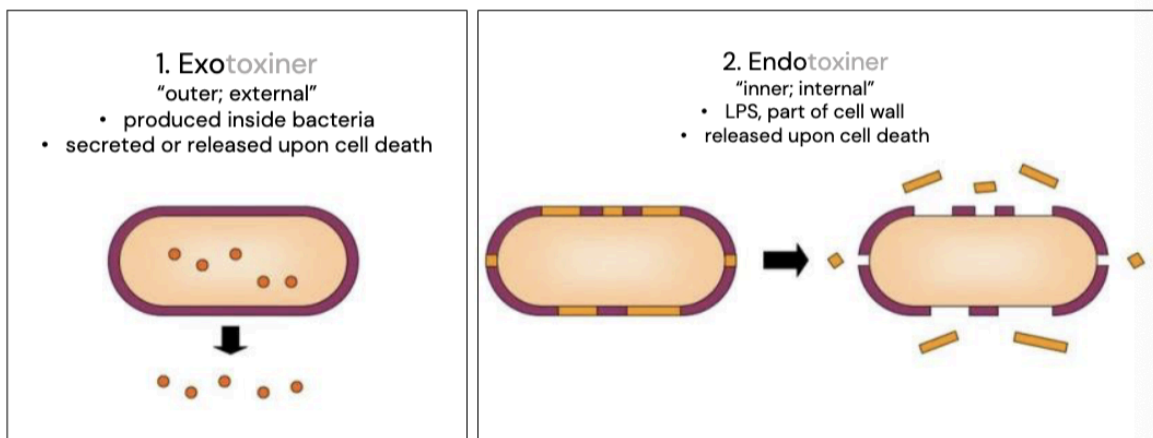
Dessa sporer är väldigt tåliga mot påtryckningar från miljön och karaktäriseras av att de:

- Tål UV ljus
- Tål extrem hetta
- Tål strålning
- Tål kemikalier
- Kräver ingen näring
- Inaktiv
- Skyddar genomet för långtida överlevnad

En balanserad mikrobiota metaboliserar primära gallsyror och tävlar om näring med *C.difficile*.

Antibiotikabehandling skapar dysbios som främjar *C.difficile* och dödar mikrobiotan. Flera primära gallsyror frigörs för germination av sporer. I samma veva frigörs näring åt *C.difficile* som därmed kan växa till sig. Dessa kan sedan orsaka skada via toxiner.

Det finns två olika typer av toxiner; **exotoxiner** och **endotoxiner**.



Det finns tre olika **exotoxiner**.

→ **Typ 1 exotoxiner**

= superantigener som tvingar fram en cytokinstorm → okoordinerad respons som inte riktar sig mot någonting.

→ **Typ 2 exotoxiner**

= bildar porer på värdcellens yta genom att polymerisera → innehållet läcker ut och värdcellen dör.

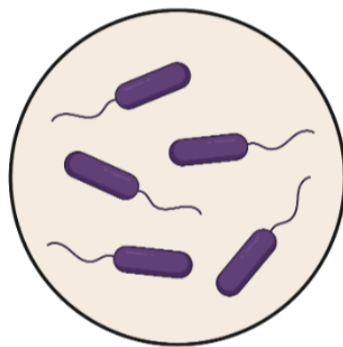
→ **Typ 3 exotoxiner**

= de transporteras in i cellen och påverkar cell-signalering → bla celldöd och diarré (leder till ökad spridning).

Exotoxiner kan ha flera olika grupp-namn beroende på målcell, plats och symptom. Ex: hemolysiner och cytolysiner.

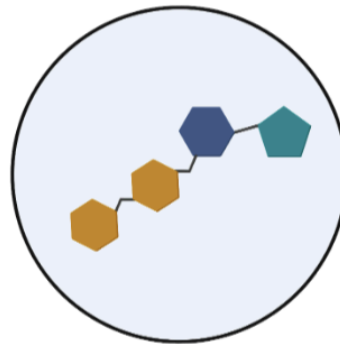
Kan behandlas med **facal mikrobiota transplantation (FMT)** och frågan är om detta räknas som probiotika??

Probiotika



Levande mikroorganismer som, när de administreras i tillräckliga mängder, ger värden en hälsofördel.

Prebiotika



Ett substrat som selektivt används av värdmikroorganismer som ger hälsofördelar.

- Kunna redogöra för barriärer i kroppen och celler inom det konstitutiva infektionsförsvaret (innate immune system) och det integrerade infektionsförsvaret (adaptive immune system) och översiktligt beskriva hur de bidrar till infektionsförsvaret.

Första linjens immunförsvaret mot virusinfektioner:

- **Fysiska barriärer**

Såsom huden, slem, cilier på epitelceller, magsaftens låga pH och gallsalter.

- **Konstitutiv immunitet**

Mönsterigenkänning, interferon, cytokiner (IL-1, TNF, IL-6), NK-celler, komplement, makrofager och dendritiska celler. Interferoner aktiverar ex gener som ger många antivirala effekter: hämning av proteinsyntesen (RNaseL & Proteinkinase R) samt potentiering av immunsvaret.

Antimikrobiella peptider (AMP) utsöndras från celler i det medfödda immunsystemet (tex keratinocyter, epitelceller, neutrofiler) och bildar porformation/spänning som förstör cellmembran på den infektiösa organismen. De binder till intracellulära molekyler i infektiösa organismen som stör tex enzym aktivitet.

Andra linjens immunförsvar mot virusinfektioner:

- **Adaptiv immunitet**

Specifik, nödvändig för att övervinna infektionen och inducera långvarigt skydd (minne).

- **B-celler, antikroppar**

Neutraliserande, opsonerande, cytotoxiska, antikroppsmedierad cellulär cytotoxicitet (ADCC)

- **T-celler**

Möjliggör igenkänning av andra virusantigen än de som finns på viruspartikelns utsida:

- CD8, endogena viruspeptider presenterade av MHC-1 på alla celler
- CD4, exogena viruspeptider presenterade av MHC-2 på APC

Infektiösa agens känns igen mha receptorer (pattern recognition receptors - PRP) som känner igen specifika molekyler på mikroorganismer → patogen associerade molekyllära mönster = **PAMP** och därmed binder till de. Toll-like receptors (TLR) och RIG-I like receptorer (RLR) är specialiserade på att känna igen RNA virus.

Stressade eller skadade celler uttrycker molekyler som indikerar på vävnadsskada → danger associated molecular patterns (**DAMP**).

- Kunna redogöra för strategier som virus och parasiter använder sig av för att undkomma och samverka med värdens immunförsvar samt beskriva hur de bidrar till patogenes.

Virus har en dualistisk livsstil. De är obligata intracellulära parasiter där den extracellulära tillvaron är passiv. Viruspartiklar är en transportör till nya celler, inom en värd och mellan värdar.

Virus inträdesportar:

- **Luftvägar** (droppar, aerosol)
- **Mag-tarmkanalen** (förorenad föda, vatten)
- **Övriga slemhinnor** (ögon, sexuell kontakt)
- **Huden** (ovanligt, huden ger ett fysiskt skydd men ej fullt ut för HSV och HPV)
- **Blod** (via vektorer, iatogent)

Sedan sprider sig viruspartiklarna till nya celler **inom en värd:**

- **Lokal spridning** → till närliggande celler
- **Hematogen spridning** → via celler i blodbanan
- **Viremi** → via blodet
- **Neuronal spridning** → via nervtrådar.

Virus kan även sprida sig till celler i **nya värdar:**

- **Horisontellt:** person till person
- **Vertikalt:** mor till foster
- **Horisontellt:** vektorburen zoonos.

Virus behöver hinna infektera nya värdar och då delas virusinfektioner in i de med hög smittsamhet och låg smittsamhet.

Virus cell- och vävnadstropism bidrar till hur smittsam ett virus kan bli. Dvs närvaro av virusreceptor på värdcellen samt cellens lämplighet för virusreplikation och proteinsyntes. Utöver den tidigare klassifikationen som vi nämnde där man delade in virus i höljbärande och naket samt baserat på dess spridningsvägar, så kan man även klassificera virus beroende på cell-/vävnadstropism.

Parasiter är generellt svåra att eliminera/utrota:

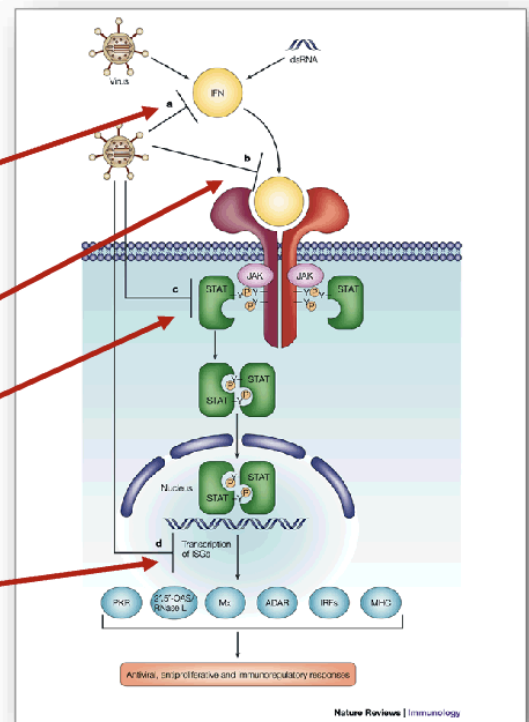
- **Eukaryota** → mer lika oss och därefter svårare att utvecklas specifika läkemedel.
- Ofta mer **komplexerade livscyklar**
- Många är **vektorburna** eller har långlivade och beständiga transmissions-stadier.
- **Zoonoser** → många parasiter orsakar zoonotiska infektioner och därför svåra att kontrollera.
- Många sprids i **tropiska** och **fattiga** delar av världen
- Infektionerna är ofta **asymtomatiska** men **opportunistiska** vilket gör att de undgår diagnostik.

- **Hur virus motverkar interferonpåslag.**

Virus försöker motverka interferon

Strategier för virus att blockera och störa interferons signalväg:

- A. Blockera uttrycket av IFN
- B. Påverka receptor-bindningen genom att uttrycka "falska" ('decoy') lösliga IFN-receptorer
- C. Störa IFNs intracellulära signalväg
- D. Nedreglera uttrycket av IFN-stimulerade gener



- **Hur antigenvariation hos parasiter uppstår och bidrar till att undkomma immunförsvaret.**

Parasiter orsakar sjukdom på olika sätt och för individuella parasiter kan ofta flera, sammanlänkade mekanismer ligga till grund för patogenesen. Målet för parasiten är att överleva länge nog för att kunna **etablera kronisk infektion eller spridas** till en ny värd.

Parasiters undvikande av värdens immunförsvaret involverar ett brett spektrum av strategier och mekanismer, däribland:

- **Intracellulär lokalisering**
 - Gömmer sig från immunsystemet.
 - Inhiberar värdcellens försvar och antigenpresentation.
- **Maskering med värdantigen/värd-lika antigen**
 - Alternativ till intracellulär lokalisering kan dölja antoge genpm att täcka utsidan med värdantigen.
 - Utsidan kan också täckas av antigen som ser ut som värdens egna
- **Immunsuppression och modulering**
 - Trycker ned människans immunsva, ex nedtryckning av parasit-specifika B- och T-cellssva.
- **Antigenvariation**
 - Infektiösa mikrobers ytor hittas och känns lätt igen av immunsystemet och därav är det smart av parasiter att variera denna yta för att undslippa värdens immunsva.
 - Antigenvariation innebär alltså att parasiter växlar/byter uttryck av proteiner från multigen-familjer, vilket involverar sofistikerade mekanismer för aktivering och nedtystande av gener.
 - Denna process kan leda till att dessa infektiösa organismer kan binda till alternativa receptorer/celler/vävnader vilket leder till en celltropism.

Hur går detta till egentligen?

Har massa genkopior av samma proteiner i sin arvs massa som möjliggör detta. Parasiter använder multi-genfamiljer och olika och väldigt komplexa molekylära mekanismer för att åstadkomma antigenvariation

- Kunna beskriva vad vårdhygien är genom redogörelse av grundläggande hygienprinciper och sterilitetsbegrepp.

- Steril miljö och bakteriefria händer inget önskemål i hemmet eller på förskolan
- Speciellt på sjukhus
 - Kirurgiska ingrepp
 - Främmande material i kroppen, tex urinkateter, venösa infarter, implantat
 - Injektioner av läkemedel, blodtransfusioner
 - Mycket antibiotika och därför resistenta bakterier i patienternas flora
 - Känsliga patienter
 - Vårdpersonal som går mellan patienterna
- Mål i sjukhusmiljön:
 - Kirurgi mfl ingrepp helt sterilt
 - Undvika överföring av resistenta bakterier mellan patienter
 - Undvika överföring av infektioner mellan patienter
 - Skydda personalen

Sterilisering = Totalt avdödande inklusive sporer

Desinfektion = Minskning av mikroorganismer till en nivå som inte kan orsaka infektion →

Bakteriesporer kvar då de är allra svårast att ta kål på.

Baktericid = Dödar bakterier

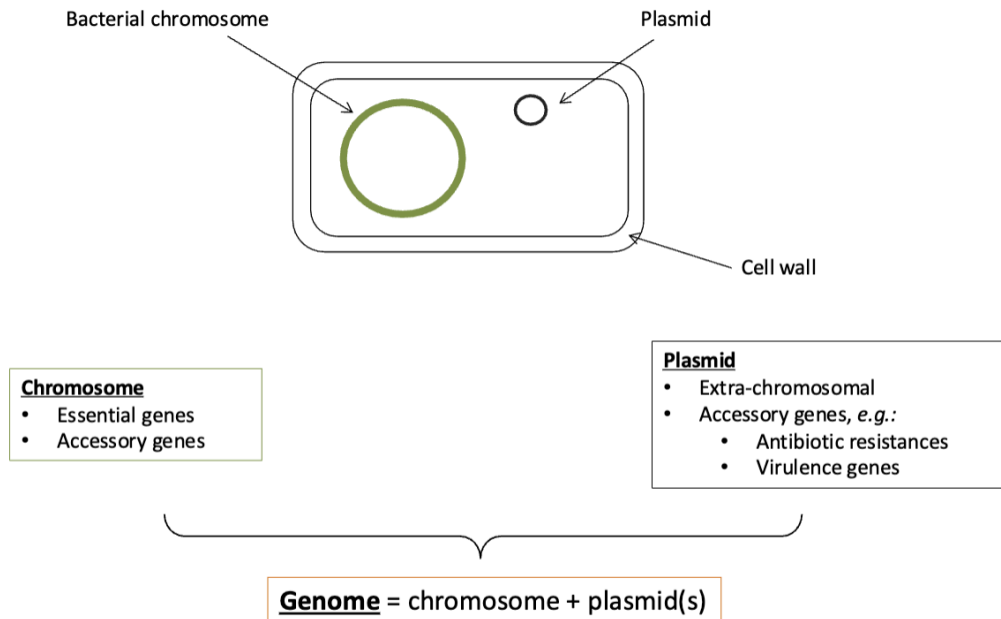
Bakteriostatisk = Förhindrar tillväxt

Antiseptisk = Minskar mängden bakterier i/på levande vävnad

Basala hygienrutiner = Åtgärder som alltid tillämpas för alla personer oavsett om man misstänker smittsam sjukdom. **EX:** handhygien, skyddshandskar, visir eller munskydd i kombination med skyddsglasögon vid risk för stänk. Arbetskläder, hår och skägg samt smycken och bandage på händer och underarmar.

- **Kunna redogöra för hur genetisk information utbyts och nedärvs hos bakterier genom att kunna beskriva horisontell genöverföring och organisationen av bakteriegenomet.**

- **Hur konjugation leder till överföring av plasmider.**
- **Hur mutationer i bakteriekromosomen nedärvs.**



Bakteriers genetiska material är cirkulärt. **Plasmider** är små DNA ringar som bakterier kan ha väldigt många av. Dessa innehåller extra gener och innehåller saker som kan orsaka sjukdom + antibiotikaresistens. **Genom** består av både **kromosomer** och **plasmider**.

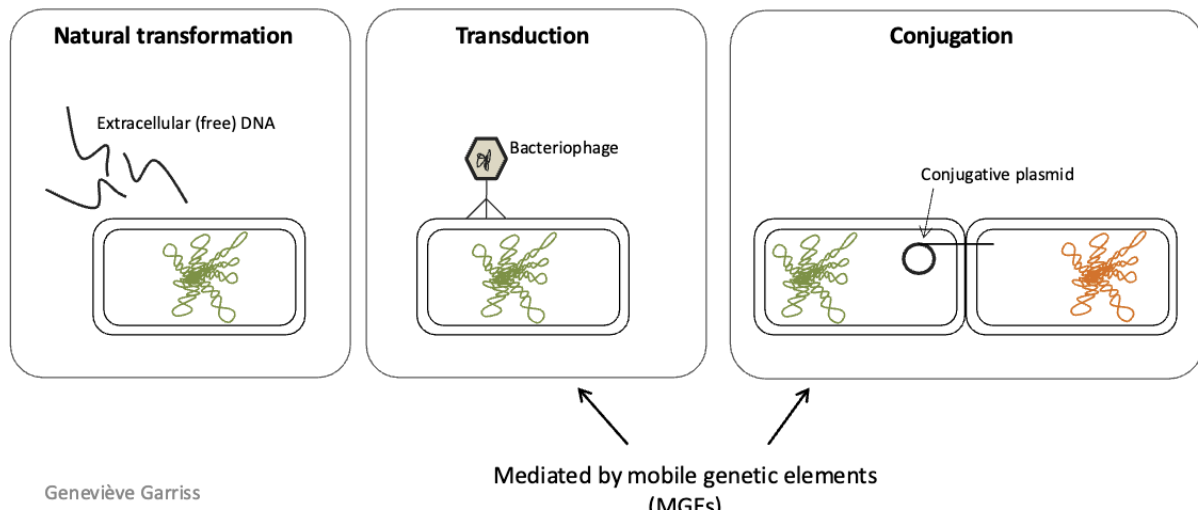
Bakteriegenom kan modifieras via mutationer (ändringar i DNA sekvensen) samt genom att bakterierna kan ta nya gener utifrån och göra de till en del av sitt egna genom. Mutationerna sker genom **punkt mutationer** (ändrar en nukleotid) eller via **frameshift mutationer** (insertion eller deletion av en nukleotid).

Överföring av genetisk material hos bakterier:

Vertikal överföring: En individs mutationer nedärvs till alla barn via DNA replikation. Överföringen av genetiskt material sker således under celluppdelning. Här får man inga nya gener.

Horisontell överföring (HGT): Överföring av genetiskt material mellan bakterieceller oberoende av celluppdelning — som modifierar det bakteriella genomets. Vid denna överföring kan man få nya

gener. Det finns tre horisontella överföringsmekanismer:



Natural transformation: Bakterien tar extracellulärt DNA till sig. Om en bakterien dör så finns extra DNA som de nya bakterierna kan ta. Dess **pilus** är viktigt för detta.

1. Först måste de bilda spöet
2. Sedan binder de till det dubbelsträngade extracellulärt DNA:t
3. Degradering av en sträng för att bilda en ssDNA. Detta binder till bearbetnings- och rekombinationsproteiner (DprA, RecA). Samtidigt sker import av ett enkelsträngat DNA (ssDNA) för att integreras med kromosomen.
4. Integrering av det nya DNA:t till kromosomen → letar efter homologi mha *rekombinas*.

Transduktion: bakteriofager kan överföra bakteriellt DNA under sin livscykel. Detta sker oftast av misstag. De injicerar sitt genom i bakterier och genomet replikeras och packas in i nya bakteriofager. Av misstag kan DNA som tillhör bakterien packas in i bakteriofagen och transporteras till en annan bakterie. Medieras via mobila genetiska element (MGEs) = DNA-segment som kan röra sig av sig själva.

Konjugation: överföring av plasmider. Sker genom translokation av en ssDNA från plasmiden till den andra bakterien via typ IV-sekretionssystem (T4SS). Medieras via mobila genetiska element (MGEs).

- Kunna beskriva verkningsmekanismer för olika grupper av antibiotika.

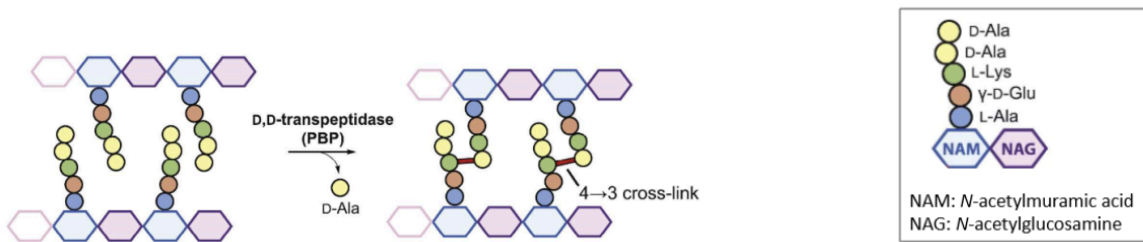
- Att fluorokinolonerna, däribland ciprofloxacin, inhiberar DNA gyras förmåga att ligera ihop DNA fragment efter att DNA gyras har kapat DNAt för att lätta på dess supercoiling.

β-laktamantibiotika och **glykopeptider** är två olika antibiotika som hämmar cellväggssyntesen hos bakterier. En bakterie som saknar en intakt cellvägg börjar lysa.

Hur ser bakteriens cellvägg ut egentligen?

Både gram-negativa och gram-positiva bakterierna hr en cellvägg som är uppbyggt av **peptidoglykaner**. Dessa peptidoglykaner är sedan uppbyggda av olika **monomerer**. Monomererna består sedan av en **pentapeptid kedja** och en **disackarid** innehåller NAM och NAG). Vi vill sedan att dessa pentapeptidkedjor ska vindas ihop så att vi får en “mesh-liknande” struktur istället för

individuella kedjor. Dessa ansvarar ett protein som heter *transpeptidas* eller **penicillin-bindande proteiner (PBPs)** för.



För att PBPs ska kunna binda ihop dessa kedjor så måste enzymet binda till den terminala delen av kedjan; **D-Ala**. PBPs kommer således känna igen D-Ala och katalyserar en reaktion för att bygga dessa “bryggor”,

Beta-laktamantibiotika är en typ av antibiotika som har en kemiskt struktur som liknar substratet **D-ala D-ala** för **penicillin-bindande proteiner (PBPs)**. Denna typ av antibiotika fungerar genom att hämma bygget av cellväggen då det binder till PBPs och inhiberar dess reaktion på cellväggens D-ala-D-ala sidokedjor. Detta fungerar således eftersom beta-laktamantibiotikan är så pass lik D-ala substratet på pentapeptidens kedja att man “lurar” PBPs att binda till den istället för dess riktiga måltavla. *Penicillin* och *Cephalosporins* är två typer av B-laktamantibiotika.

Glykopeptider är en annan typ av antibiotika. Dessa inhiberar frf PBPs funktion men istället för att härma D-ala substratet så binder det direkt till D-ala och pentapeptidkedjan. PBPs kan således inte utföra sin funktion överhuvud tagit. *Vankomycin* är ett exempel på en glykopeptid.

Sedan har vi antibiotika som riktar in sig på att inhibera proteinsyntesen.

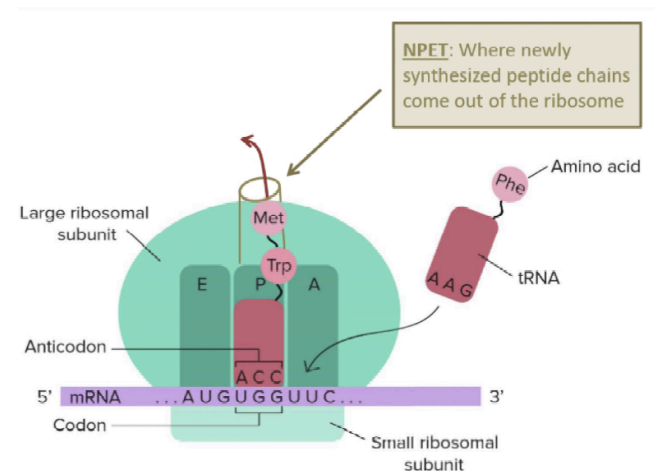
Bakteriella ribosomer består av två subenhet; en liten subenhet (30S) och en stor subenhet (50S). Det finns således olika antibiotika som riktar in sig på respektive subenhet. Vi ska tala om två olika antibiotika nu; **tetracykliner** och **makrolider**.

Tetracyklins verkningsmekanism:

1. Antibiotikan binder till A-platsen på den lilla (30S) ribosomala subenheten.
2. Blockerar A-siten på ribosomen vilket förhindrar den inkommande tRNA:ts inbindning.
3. Proteinsyntesen hämmas.

Makroliders verkningsmekanism:

1. När proteiner syntetiserat klart inne i ribosomen så måste de också kunna komma ut. Detta gör de via **NPET** på den stora 50S subenhet (*se bild till höger*).
2. Makrolider binder således till denna utgång hos ribosomerna (NPET) vilket blockerar förlängning av peptidkedjan.
3. Proteinsyntesen hämmas.



Malaria är en apicomplexa och sprids via **Anopheles myggor**. Det är en tropisk sjukdom (även om det inte alltid varit så) då Anopheles honmyggor trivs som allra bäst där det är fuktigt och varmt. Myggor är mer känsliga för temperaturer då de inte kan reglera sin homeostas som hos människor. Därav är **klimat och malaria transmission** är en av anledningarna till varför malaria återfinns i tropikerna. **Socioekonomiska faktorer** spelar även en stor roll.

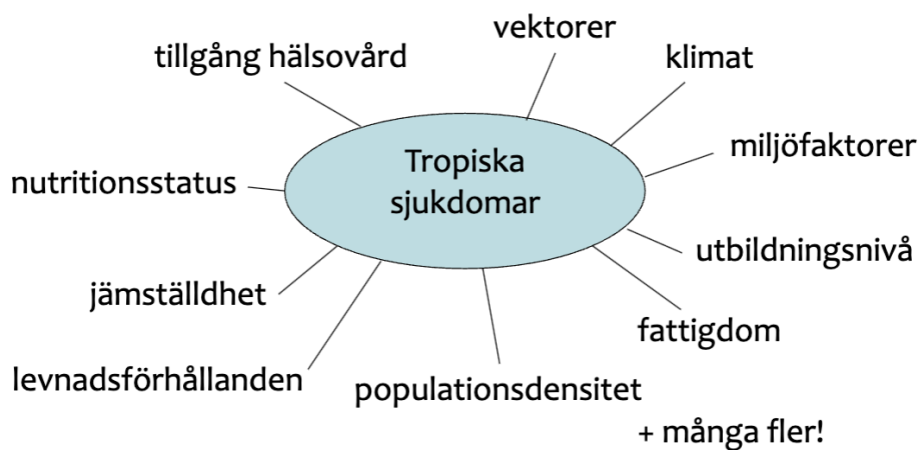
Plasmodium livscykel:

1. Mygga biter värd och släpper **sporozoiter**.
2. Sporozoiter tar sig till levern och invaderar hepatocyter. Schizonter i levern hos värden.
3. Dessa kommer ha genomgått en morfologiförändring och kallas nu för **merozoiter** som tar sig ut i blodet. Det är NU som vi blir sjuka.
 - a. När merozoiterna kommer in så lägger de sig åt sidan och trycker in sig i den RBK mha proteiner. Parasiten äter upp RBK från insidan för att Hb är en bra källa till aminosyror (byggstenar). Parasiten kapar och gör om värdcellen under erytrocyt-fasen av livscykeln:
 - i. Förbrukar hemoglobin
 - ii. Ändrar cytoskelettet
 - iii. Näringskanaler
 - iv. Ytproteiner
 - v. Rigiditet
 1. Erytrocyten blir rigid och har massvis med klistriga ytproteiner → ökad benägenhet att binda andra värdceller. Detta gör att erytrocyten försvinner ur cirkulationen när malariaparasiten mognar i dom.
4. Merozoiterna invaderar våra RBK och genomgår en livscykel där de börjar med ett **ringstadium** → **trofozoiter** → **schizont** → RBK sprängs och merozoiterna tar sig ut igen.
5. En del av parasiten kommer genomgå sexuell utveckling och bilda gametocyter som tas upp av myggan och den sexuella fasen sker).

Gravida blir svårt sjuka av malaria och det finns även risk för skada på fostret. *P. falciparum* gör specialiserade proteiner som exporteras till erytrocytens yta och medierar cytoadherens and rosetting (*se nedan*). Proteinet **VAR2CSA** är ett adherensproteins som uttrycks av *p.falciparum* och är starkt kopplat till graviditetsmalaria. Detta protein binder specifikt till placentan som består av bl.a syncytiotrofoblaster och dessa uttrycker ett protein vid namnet **chondroitinsulfat (CSA)** på sina ytor. VAR2CSA kan binda till CSA vilket gör att infekterade röda blodkroppar ansamlas vid placentan. Har man skydd mot graviditetsmalaria så har man antikroppar mot VAR2CSA. Mödrar bygger upp nytt skydd mot graviditetsmalaria med fler graviditeter.

- **Var i världen infektioner orsakade av Trypanosoma brucei och Trypanosoma cruzi sker.**

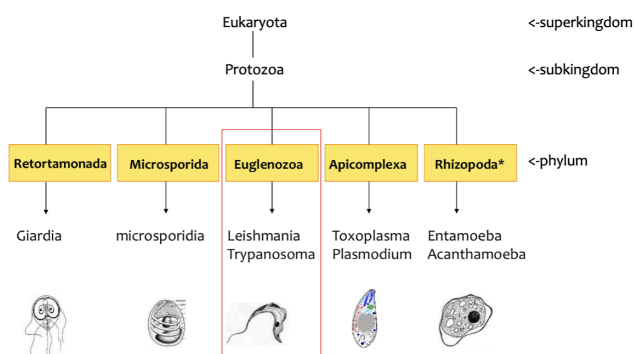
Tropiska sjukdomar = sjukdomar som primärt förekommer i tropiska eller subtropiska delar av världen. Täcker både smittsamma och icke-smittsamma sjukdomar, genetiska sjukdomar samt sjukdomar orsakade av näringsbrist eller miljöfaktorer. Infektionssjukdomar utgör också en stor och viktig del i denna kategori.



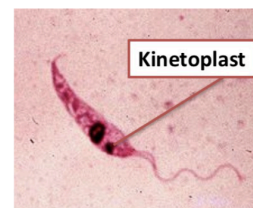
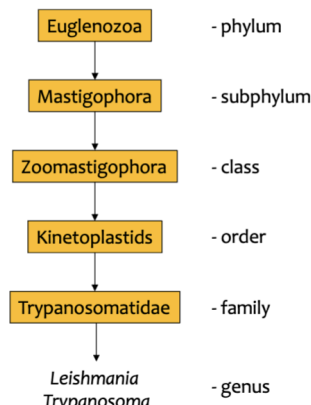
Ovanstående faktorer bidrar till att tropiska sjukdomar är mer prevalenta i tropikerna.

Tropiska protozoinfektioner = väldigt många av de humanpatogena **protozoerna** är vanligare i tropiska och subtropiska delarna av världen och sjukdomarna de orsakar är ofta värre där än på andra platser.

Trypanosomer (trypanosomatidea-familjen):



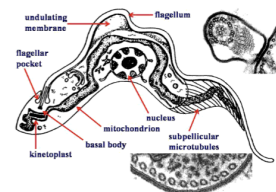
Den diskformade massan med DNA inuti



trypanosomernas kallas för **kinetoplaster**.

Dessa innehåller många kopior av

mitokondrie-genom och är organiserade i **maxi** och **mini-cirklar**. **Maxi-cirklarna** påminner om vanligt mitokondriellt DNA medan **mini-cirklarna** innehåller gener som kodar för RNA-editering, dvs trans-splicing. Trypanosomer har flera gener som kodar för protein och därav har de även gener för RNA-editering.



Det finns tre parasiter inom denna familj som orsakar sjukdom i människa:

Dessa är alla en-flagellära, har kinetoplastider, är vektorburna och följer en zoonotisk spridning.

1. Trypanosoma brucei

Det är en encellig protozo som tillhör kinetoplastiderna och orsakar **afrikansk trypanosomiasis (afrikansk sömnsjuka)**. Denna sjukdom är en zoonos och sprids mha **tsetseflugan**.

Livscykel:

- Infekterad **tsetsefluga** injicerar trypomastigoter i **hudvävnaden**.
- **Tryptomastigoterna** transporteras till olika platser i kroppen via **blodomloppet**.

- Tryptomastigoterna genomgår **binär fission** (= enkel form av asexuell reproduktion där en organism delar sig i två identiska dotterceller) i blod, lymfa och ryggmärgsvätska → replikation.
- En annan tsetsefluga blir infekterad när den **sticker i en infekterad värd**.

Parasiten påverkar sina värdar för att **maximera transmissions-möjligheten** genom att:

- **Minska salivmängd** och **anti-hemostatisk** förmågan hos tsetseflugan → mer koncentrerade parasiter och svårare för flugan att äta → sticker mer frekvent, äter längre och sticker fler däggdjur.
- **Ändrar dygnsrytmen** → värdar "blir mer tillgängliga" under dagtid då tsetseflugan är aktiv.

Parasitens kliniska förlopp:

- Blodet
 - Sår/ulcer vid stickplats och asymptomatisk feber
- Lymfan
 - Svullna lymfkörtlar och feber
 - Mer symptom
- CNS
 - Apatisk
 - Tappar aptiten
 - Rubbning av sömncykeln
 - Koma och konvulsioner (=motoriska krampanfall samt abnorma psykiska och sensoriska upplevelser).
 - Eventuellt död

Exakta mekanismer för hur *T. brucei* invaderar **CNS** och orsakar patologi är inte helt klarlagda men en del är känt från obduktioner och djurförsök:

- Parasitens **cystein-proteas brucipain** → plockar man bort genen för detta protein så kan denna parasit *ej* passera BBB
- Aktivering av T-celler, astrocyter, mikroglia m.fl → neuroinflammation
 - Oklart om immunsvaret krävs för rubbning av sömncykeln.

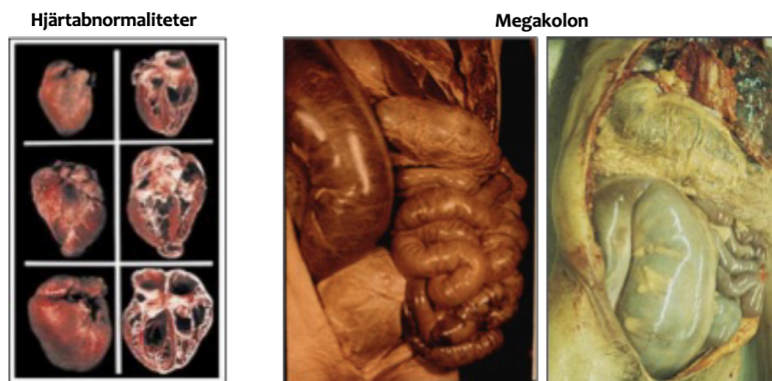
Parasiten kan förmodligen även "bosätta" sig extravaskulärt i andra organ vilket kan förklara en del organ-specifika symptom (en del väldigt ovanliga).

Det finns två olika undergrupper av *trypanosoma brucei*:

- **Trypanosoma brucei gambiense**
 - Över 85% av alla fall orsakas av denna variant pga väldigt aggressiv
 - Främst i västafrika
 - Kronisk variant
- **Trypanosoma brucei rhodesiense**
 - Penetrerar dåligt till CNS?? → hittar motstridig info och orkar ej kolla upp det just nu:)
 - Främst i östafrika

2. Trypanosoma cruzi

Amerikansk trypanosomiasis (chagas) är en av de ledande orsakerna till hjärtsjukdom i syd-och centralamerika. Dessa parasiter **evolverar kontinuerligt** (sexuellt) genom att skapa hybrider → oroväckande då de nya hybriderna kan ha förändrad virulens, drogresistens osv.



Chagas manifesterar sig på detta sätt under den långa kroniska fasen, dvs patienten kan utveckla **hjärtabnormaliteter** och **megakolon**. Utöver detta är patienten främst asymptomatisk. Efter många år av kronisk, asymtomatisk infektion kan grava symptom uppstå. Oklart exakt varför, men ”reakivering” av parasiten, autoimmunitet, inflammation, horisontell transfer av parasitens kDNA till värdcellen och ackumulering av toxiska parasitprodukter är potentiella anledningar.

Livscykel:

- Infekterad **skinnbagge** tar en blodmåltid och frigör trypomastigoter i sin avföring nära bittets plats.
 - På senare tid har det visats att *T. cruzi* trypomastigoter kan smitta oralt och inte enbart via skinnbaggar. Detta sker genom att man äter skinnbagge eller mat som kontaminerats med skinnbagge (tex sockerplantage).
- Trypomastigoter omvandlas till **amastigoter** som replikerar intracellulärt via binär fission
- Amastigoter omvandlas till trypomastigoter som rör sig i blodbanan.

Behandling: akut chagas behandlat med Nifurtimox (Lampit) eller benznidazole (Rochagan). Kronisk chagas följs upp av en antiparasitisk behandling men primärt behandlas symptomen.

3. Leishmania spp

Mer info nedan.

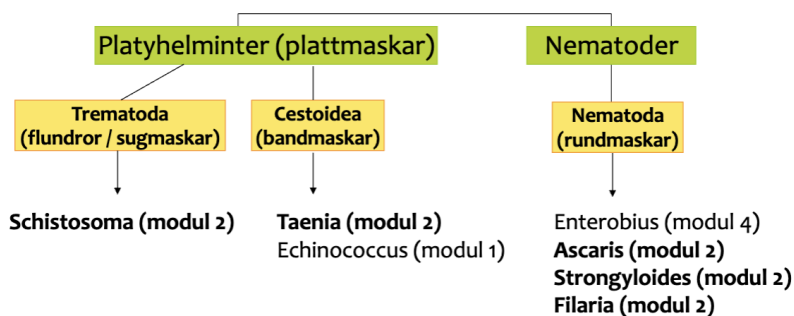
- Kunna redogöra för livscykeln för parasitiska maskar som orsakar tropiska sjukdomar, beskriva patogenes och eventuella komplikationer som orsakas i samband med en infektion av dessa, samt deras epidemiologi

- **Livscykeln för *Stercoralis strongyloides* och var i världen dessa infektioner sker.**
- **Komplikationer av en *Taenia solium* infektion.**

Tropiska maskinfektioner:

En mycket stor del av alla mask-infektioner i människa sker primärt i tropiska/subtropiska delar av världen. Det har en enorm påverkan på folkhälsa och ekonomi i drabbade länder och utgör en stor del av de **försummade** tropiska sjukdomarna. Få läkemedel, inga vacciner och svalt intresse från läkemedelsindustrin utgör stora hot mot drabbade patientgrupper.

EX: Onchocerciasis, leishmaniasis, ormbettsförgiftning



Nu ska vi kolla närmre på några av dessa humanpatogena helminter:

Ascaris lumbricoides (spolmask):

Den "typiska" tarmlevande rundmasken som orsakar nästan 1 miljard fall per år. *Ascaris suum* (grisarnas spolmask) är nära besläktat men infekterar grisar istället. Denna variant sprider sig istället med grisarnas avföringge

Livscykel:

1. Intag av embryonerade ägg.
2. De embryonerade äggen tar sig ner i tunntarmen där det kläcks och bildar larver.
3. Larver tar sig ut ur tarmen och migrerar vidare till lungorna.
4. I lungorna mognar larverna i två veckor.
5. Larverna tränger sig igenom alveolernas väggar, stiger upp i bronkialträdet till halsen och sväljs → larverna kommer ner i tarmen igen.
6. När de når tunntarmen utvecklas de till vuxna maskar.
7. Den vuxna honan lägger massa ägg i tarmen som kan komma ut med avföringen.

Patogenes: Maskens larver inducerar **lunginfiltration** av eosinofiler (*Loeffler syndrom*) vilket leder till kortvariga astma-liknande symptom med hosta, andnöd och bröstsmärtor. **Hypersensitivitet** (Th2 och Th17 medierad) kan utvecklas med återkommande infektioner.

OBS: Förändringar i den intestinala mikrobiotan kan ha omfattande effekter på sjukdomar i tarm men även andra organ. Helminthinfektioner kan minska risken för vissa sjukdomar och **förändra den intestinala mikrobiota-medierad regleringen av immunrespon**s. *Ascaris* verkar således kunna påverka mikrobiotan på ett sätt som motverkar luftvägsinfektioner och allergisk luftvägsinflammation.

Symtom: Tarmobstruktion och medföljande magsmärtor, diarré, kräkning, näringsbrist. Vuxna maskar kan ibland migrera till gallgångar, gallblåsa och lever och kan leda till vävnadsskador.

Loefflers syndrom är ett syndrom orsakat av *ascaris lumbricoides* larver som inducerar lunginfiltration av eosinofiler. Detta leder till kortvariga astma-liknande symptom såsom hosta, andnöd och bröstsmärtor.

Behandling:

1. Primärt mebendazol (Vermox)
2. Alternativt kan albendazol, pyrantel pamoate eller piperazine användas

3. Fördelaktigt att behandla spolmask före co-infekterande parasiter (annars kan migrering av vuxna maskar stimuleras).

Strongyloides stercoralis:

En mindre nematod (mm i människa) som framförallt infekterar människa men även hundar och primater. Hög mortalitet hos immunsupprimerade.

Livscykel:

1. Larver penetrerar hud (oftast fötterna).
2. Larverna migrerar till lungorna (via vensystemet). *OBS: alternativa rutter finns också.*
3. Larverna tränger sig igenom alveolernas väggar, stiger upp i bronkialträdet till halsen och sväljs → larver kommer ner i tarmen.
4. Larverna utvecklas till mogna honor i tarmen och börjar producera ägg asexuellt.
5. Äggen mognar snabbt och kläcks i människa → larver i avföring eller autoinfektion
Autoinfekterade larver som migrerar ganska slumpmässigt.

Symptom:

Vid *akut infektion* kan symptom såsom lungsymptom, tarmsymtom och hudutslag vid plats för invasion förekomma. Vid *kronisk infektion* är patienten till mestadels asymtomatisk men diffusa buksmärtor, diarré/förstoppning, malabsorption och viktminskning samt astma-liknande symptom, hosta och dermatit kan förekomma.

Allergisk reaktion mot larver som migrerar i huden s.k **larva currens** ger lokal svullnad och erytem eller hudutslag som uppträder vid systemisk migration.

Vid nedsättning av immunförsvaret ökar parasiterna drastiskt och följande kännetecknas en svår strongyloidesinfektion:

Hyperinfektionssyndrom (↑ larver i tarmen och i lungorna)

Disseminerad infektion (larver utanför tarm/lungorna t ex CNS)

Orsaker till immunförsvars-nedsättning:

- Behandling med steroider
- Alkoholism
- Infektion med Humant T-lymfotropt virus 1
- Post transplantation
- Cancersjukdom
- Njursjukdom
- Systemisk inflammatorisk sjukdom

Behandling: Ivermektin eller albendazol

Filaria:

Åtta filariala nematoder använder människan som sin definitiva värd. Sprids av blodsugande insekter (myggor och flugor). Dessa nematoder kallas **filarien** och orsakar lymfatisk och subkutan filariosis samt blindhet.



Lymfatisk filariasis (*Wuchereria bancrofti*): Ockupation och obstruktion av det **lymfatiska systemet**. Kan leda till elephantiasis (= allvarligaste formen av lymfödem som vi ser på andra bilden från vänster). *Brugia malayi* och *brugia timori* kan också orsaka lymfatisk filariasis.

***Wuchereria bancrofti* livscykel:**

1. Infekterad mygga inför filarilarver på huden av människovärden, där de tränger in i bettsår.
2. Filarilarver utvecklas till vuxna filarier som vanligtvis bor i lymfkärnen.
3. Vuxna filarier parar sig → mikrofilarien produceras.
4. Mikrofilarien migrerar till lymfkärl och blodomloppet.

Subkutan filariasis (*Onchocerca volvulus*): Ockupation av det **subkutana lagret i huden** (både vuxna maskar och mikrofilarien). Kan leda till svåra ödem. Främst mikrofilarien kan därifrån migrera vidare, t.ex till ögonen.

Filariasis kan leda till **onchocerciasis** där mikrofilarien migrerar till hornhinnans yta och ger upphov till punktförmig keratit vid infektionen. Vid kronisk infektion kan skleroserande keratit uppstå och hornhinnan blir ogenomskinlig, vilket slutligen leder till blindhet.



Behandling: Ivermektin + albendazol (kombinationsbehandling)

***Onchocerca volvulus* livscykel:**

1. Infekterad svartfluga biter människovärden → larver tränger sig in i den subkutana vävnaden.
2. Larver mognar i den subkutana vävnaden → vuxna filarier (maskar).
3. Vuxna filarier parar sig → mikrofilarien produceras.
4. Mikrofilarierna är hypermigratoriska och kan ta sig till stora delar av människokroppen (tex till ögat).

Taenia:

Taeniasis i människa orsakas av:

1. **Taenia saginata** (nötbandsmask)
2. **Taenia solium** (svinbandsmask)
3. **Taenia asiatica** (asiatisk bandsmask)

Stora intestinala bandsmaskar (ofta 5 meter men kan bli 25 meter långa).

Taenia saginata (spp) livscykel:

1. Människor infekteras genom förtäring av **cysticerci** från dåligt tillagat kött (gris/ko).
2. Utvecklas under ca 2 månader till adulta maskar (kan överleva flera år) i tunntarmen.
3. Producerar **proglottider** (bandmask-segment) som innehåller ägg som kommer ut med avföringen.

Taenia solium livscykel:

1. Intag av ägg eller proglottider från *T.solium* (fekal-oral)
2. Onkosfärer kläcks, larver penetrerar tarmen och sprids via cirkulationen till olika vävnader och organ.
3. Larverna ger upphov till cystor (cysticerci) i organ (muskler, ögon och annan mjuk vävnad).

Symptom:

- Intestinal taeniasis ofta asymtomatisk men kan ge matsmältningsproblem med magont, aptitlöshet, viktninskning etc
- *T. solium* cysticercos ger olika symptom beroende på var i kroppen och antal cystor (muskler, ögon, annan mjuk vävnad)
- Symptom från infektion av hjärnan (neurocysticercos) också beroende på var och antal cystor. Innefattar t.ex. huvudvärk, epilepsi, förvirring, balans-svårigheter. Kan leda till döden.

Schistosoma:

Viktig parasitinfektion i tropiska områden (200 miljoner infekterade). Framst 3 arter orsakar sjukdom i människa:

- **S. mansoni**
- **S. haematobium**
- **S. japonicum**

Orsakar **schistosomiasis** (kallas även **bilharzia** och **snäckfeber**). Den enda trematoden (=sugmask) som INTE är hermafrodit (=individ som är tvåkönad).

Schistosoma spp livscykel:

1. Cercarierna från sötvattensnäckor penetrerar huden hos människovärden.
2. Cercarierna tappar svansen under penetrationen och migrerar via cirkulationen.
3. Migrerar till olika ställen beroende på art:
 - a. *S.mansoni* → tarm/rektum
 - b. *S.haematobium* → tarm/rektum
 - c. *S.japonicum* → urinblåsan

Intravaskulära maskar lever länge och producerar ägg under flera år. Immunologisk reaktion mot maskantigen och äggantigen (inflammation, granulom). Ca 50% av äggen utsöndras i avföring eller

urin. Resten av äggen blir kvar i vävnaderna och orsakar granulom och ärrbildning.

S. mansoni



S. haematobium



S. japonicum



Trichobilharzia → **cerkariendermatit (badklåda)** är närbesläktad med maskar som orsakar *schistosomiasis*. Det är en relativt vanlig fågel-parasit i Sverige. Orsakas av **cerkarier** (= larvstadium hos parasiter som tillhör klassen trematoder) som penetrerar huden och orsakar dermatit. Dessa kan ej spridas systemiskt och därav kan de inte heller mogna till vuxna maskar för att spridas vidare.

-Kunna namnge zoonotiska sjukdomar och beskriva patogenesen för infektionerna, redogöra för deras vektorer och vektorernas roll i smittspridningen, samt deras epidemiologi.

- **TBE-virus sprids via fästingbett och spridning till centrala nervsystemet och orsaka meningoencefalit.**

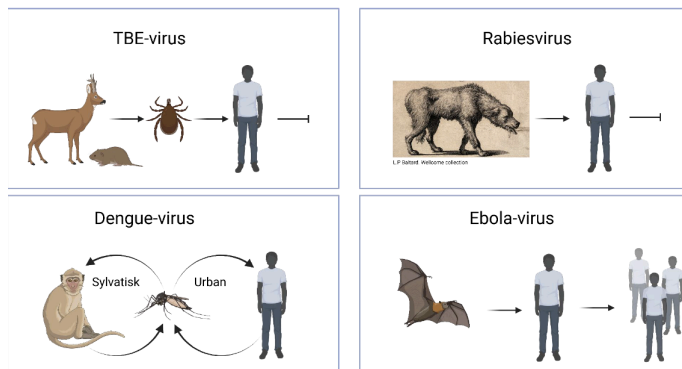
TBE-virus sprids från fästingens (*Ixodes*) saliv omedelbart efter bittet. TBE är ett **flavivirus** som infekterar endotelceller i kärlen intill hjärnan och i plexus choroideus.

- **Ebola-virus orsakar en cytokinstorm och disseminerad intravasal koagulation vilket resulterar i blödarfeber.**

Ebolavirus är en typ av filovirus. **Filovirus** har fått sitt namn på grund av sin trådliknande (filamentösa) struktur.

Filovirus har ett hölje och är ssRNA. Dessa virus orsakar hemorragisk feber och har en hög mortalitet. Reservoarerna anses vara fladdermöss. Filovirus orsakar **cytokin-storm**, omfattande vävnadsnekros och skador på endotelbarriär.

- **Myggans roll i smittspridningen av malaria.**



Malaria orsakas av parasiten *plasmodium* som är en intracellulär eukaryot protozo. Denna parasit sprids av *Anopheles myggor*. Denna parasit dominerar i tropikerna pga klimatet är optimalt för

malaria transmission. Socioekonomiska faktorerna i tropikerna bidrar även till ett optimalt klimat för malariamyggorna.

Det finns 6 humanpatogena malariaparasiter:

1. **Plasmodium falciparum** → dödlig malariaparasit.

Detta beror på att de invaderar alla sorters RBK.

2. **Plasmodium vivax, ovale curtsi och ovale wallikeri** → kan ge recidiv (=hypnozoiter) vilket innebär att man kan få malaria igen även fast men ej blir stucken av myggan igen.
3. **Plasmodium malaria** → snällaste malariaparasiten.

Föredrar RBK sim är äldre.

4. **Plasmodium knowlesi** → primärt infekterar denna art lång-svansade makaker/apor som sedan kan infektera oss.

Humanpatogena malariaparasiter

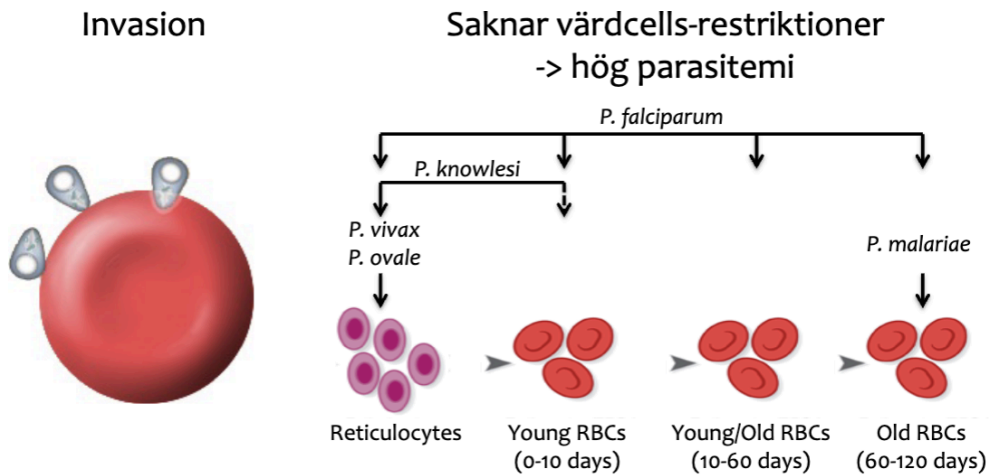
- *Plasmodium falciparum* †
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium ovale curtisi*
- *Plasmodium ovale wallikeri* } Kan ge recidiv (hypnozoiter)
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium knowlesi*



Plasmodium falciparum är den som dödar pga:

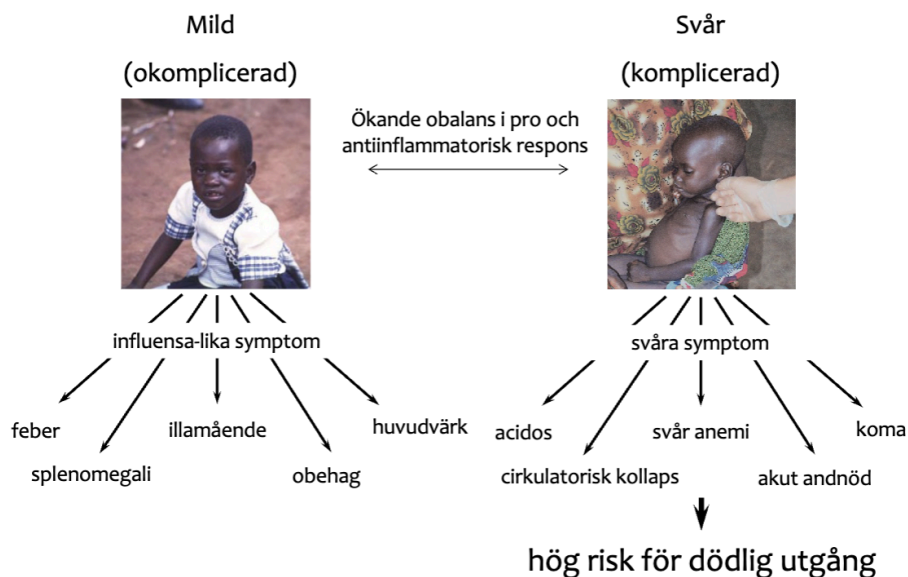
- **Infekterar röda blodkroppar** av alla ålder pga många möjliga invasions-ligander → hög parasitemi
- **Effektiv multiplikation** (många merozoiter) → hög parasitemi
- **Cytoadherens** → Infekterade erythrocyter binder till endotel (cytoadherens). *P. falciparum* är den mest cytoadherens-potenta parasiten.
- **Rosettering** → *P. falciparum* infekterade erythrocyter binder till icke-infekterade erythrocyter.
 - **Parasitproteiner på erythrocytens yta** → *P. falciparum* gör specialiserade proteiner som exporteras till erythrocytens yta och medierar cytoadherens och rosettering.
 - **PfEMP1** är den stora boven.

Cytoadherens och **rosettering** leder till en förenklad invasion, effektiv prevention av mjältens försvar och antikropps-opsonisering samt vaskulär ocklusion vilket förhindrar adekvat syretransport. Detta resulterar i organskador.



När parasiten mognar i erythrocyten blir värdcellen rigid och benägen att binda andra värdceller – försvinner från cirkulationen. *P. falciparum* kan använda många RBC-receptorer. En merozoit (= sporozoiterna tar sig till levern där de växer till och antar en ny form, så kallade merozoiter) använder endast en ligand vid en given tidpunkt → antigenvariation.

Sjukdomsutfallen beror på en ökad obalans i pro och antiinflammatorisk respons:



Klassiska feberattacker kopplade till när infekterade röda blodkroppar brister. När parasiten har delat sig och röda blodkropparna sprängs → då svarar vi med feber. När RBK brister och det frisätts merozoiter, **hemozin** (kristallerna som bildas) och annat cell-skräp så får vi en stark immunrespons och det frisätter cytokiner som orsakar feber. Vidare ökar TNF-alfa, IL-1 och IL-6 till följd av detta vilket resulterar i feber. Ett resultat av förstörelse av erythrocyter och inhiberad erythropoes är svår anemi.

Svår anemi är ett resultat av förstörelse av erythrocyter och inhiberad erythropoes.

Akut andnöd resulterar från metabolisk acidosis (förhöjd aciditet i blod och vävnadsvätskor) och/eller höga parasitdensiteter och inflammation i lungvaskulaturen → ödem från infiltration av vätska. Ofta

associerad med hypoglykemi. Parasiten är känd för att sitta och cytoadherera i bl.a. vaskulaturen, i lunga, ryggraden och i hjärnan.

Cerebral malaria, konvulsioner och koma beror bl.a. på en blockage av cerebrala blodflöde. Hjärnan sväller pga immunsvär. Malariaparasiten kan ej passera BBB men dess placering i kärlen räcker för att trigga en inflammation. Svullnaden kan trycka ner på medulla oblongata och påverka andningen.

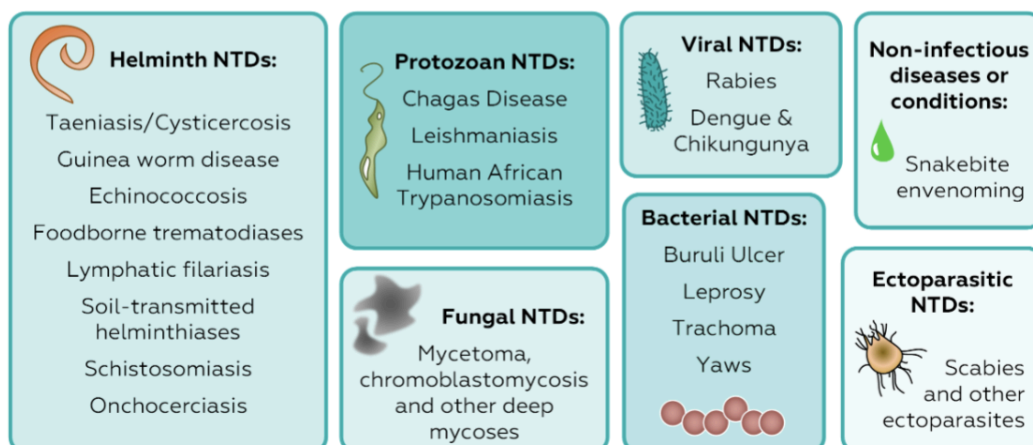
- Kunna beskriva verkningsmekanism för parasitiska läkemedel.

- *Att benznidazole orsakar oxidering av RNA, DNA och proteiner i parasiter.*

Benznidazole är en pro-drog som metaboliseras av nitroreduktaser till att bilda fria radikaler och elektrofila metaboliter som resulterar i att parasitens DNA fragmenteras och parasiten dör.

- Kunna beskriva och ge exempel på vad en försummad tropisk sjukdom är.

Försummade tropiska sjukdomar = ett antal av de tropiska sjukdomarna kallas försummade (*neglected tropical diseases, NTDs*). De kallas försummade för att de primärt drabbar de fattiga i världen och får därav inte samma uppmärksamhet som andra sjukdomar.



- Kunna beskriva grundläggande principer för genomförande av vaccinationsprogram i låg- och medelinkomstländer samt resonera om utmaningar kring globala vaccinationsmål.

- *Vilka infektionssjukdomar som inkluderas i globala vaccinationsprogram.*
- *Problematiken kring att lyckas etablera och upprätthålla framgångsrika barnvaccinationsprogram globalt.*

Expanded Program on Immunization (EPI) var ett globalt vaccinationsprogram som WHO lanserade 1974 och hade som mål att ALLA BARN i världen skulle vaccineras mot följande sex sjukdomar:

- Difteri
- Pertussis
- Tetanus
- Polio

- Mässling
- Tuberkulos

Varför vaccineras inte alla barn i världen?

- Lång vaccinationskedja (från tillverkning av vaccin till att vaccinet når fram)
- Avstånd till vårdcentral (vanligaste skälet)
- Låg motivationsgrad/kunskapsnivå hos personal
- Brist på pengar till sjukvård eller transport
- Falska kontraindikationer (personalen kanske ej har koll på att man kan ge flera vaccinationer samtidigt osv)
- Låg kunskapsnivå hos föräldrar/misstro
- Rädsla för biverkningar
- Väntetid
- Vaccinskepsis

- Kunna beskriva globala skillnader i tillgången till och användningen av antimikrobiella läkemedel samt redogöra för principer för att motverka antimikrobiell resistens globalt.

Antimikrobiell förvaltning = åtgärder som främjar ansvarsfull användning av mikrobiella läkemedel.

STRAMA = strategigrupp för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens. De verkar för att underlätta kunskaps- och idéutbyte mellan lokala. Strama är ett komplement till och i samarbete med Folkhälsomyndigheten.

- Kunna beskriva screening av infektionssjukdomar hos migranter och redogöra för hur migration påverkar enskilda infektionssjukdomars epidemiologi i Sverige.

- *Vilka grupper av migranter som screenas, hur de screenas, och vilka infektionssjukdomar som sjukvården screenar för i Sverige.*
- *Vilka infektionssjukdomar som förekommer i Sverige primärt på grund av migration.*

Vilka tester ingår i hälsoundersökningen för migranter?

- **HIV**
- **Hepatit B och C** → dessa är "tysta" infektioner med risk för allvarliga följder om man inte lyckas diagnostisera.
- **Tuberkulos** → screenas man för att hitta redan i bärarfas s.k latent tuberkulos.
- **Vissa tarminfektioner** (gäller barn under 6 år)
- **Röda hund** immunitet (kvinnor 15-45 år som inte ska vaccineras) → kvinnor i fertil ålder löper risk för att fosterskada under graviditet.
- **PKU/blodstatus**

Alla kvotflyktingar och asylsökande erbjuds frivillig hälsoundersökning.

- Kunna redogöra för exempel på åtgärder på makronivå, på folkhälsonivå, och på individuell nivå och resonera kring globala strategier för att förebygga och kontrollera specifika infektionssjukdomar eller grupper av infektionssjukdomar.

Åtgärder på makronivå:

1. Stärkande hälso- och sjukvårdssystem och universell hälsoförsäkring
2. Minskning av fattigdom
3. Socialskyddspolitik
4. Miljöpolitik → bekämpa global uppvärmning
5. Globala (eller regionala, som EU) politik för beredskap och respons vid pandemier (IHR)

International Health Regulations, IHR är den övergripande juridiska ramen som definierar ländernas rättigheter och skyldigheter vid hantering av händelser och nödsituationer inom folkhälsa som har potential att korsa gränser.

Åtgärder på folkhälsonivå:

1. Screening/diagnos och behandling (det primära målet är att förhindra aktiv sjukdom eller progression för den behandlade personen - avbrott av smittspridning är en ytterligare fördel)
2. Förhindra smittspridning till andra (och därmed primär prevention för dem) utan fördel för den målinriktade individen

Åtgärder på individnivå:

1. Utveckla/bevara/återställ världens försvar
2. Undvik exponering
3. God hygien för att minska risken för sjukdom
 - ***Principer för hur man kan kombinera strategier för bland annat fattigdomsbekämpning, vektorkontroll, förbättrad tillgång till sjukvård för att förbättra och kontrollera infektionssjukdomar som till exempel tuberkulos, HIV/AIDS, och malaria.***

För att förhindra spridning av zoonoser och vektorburna sjukdomar är vektorkontroll en strategi för att förhindra smittspridning. Likaså att separera människors levnadsområden från djurs. Trångboddhet är ytterligare ett problem som ökar smittspridning för infektionssjukdomar och genom att motverka trångboddhet kan man minska smittspridning - *ammadeus*.

BCG-vaccination är vaccinationen mot tuberkulos (TB). Det minskar risken för svår TB hos barn men har en begränsad effektivitet för att minska TB hos vuxna eller minska smittspridning.

- Kunna redogöra för hur risken för infektionssjukdomar är beroende av sociala, ekonomiska och miljörelaterade faktorer och hur ojämlik exponering för dessa faktorer bidrar till ojämlik ohälsa i ett globalt perspektiv.

Det finns biomedicinska - och bio-sociala förklaringar till en ökad börda av infektionssjukdomar.

Nedan följer de biomedicinska förklaringarna:

- ↑ Mikroorganismer
- ↑ Vektorer
- ↑ Överföringsvägar
- ↓ Vård försvar/immunitet
- Bristande diagnos och behandling
- Otillräcklig profylax
- Bristande hygien
- Reservoarer = värdjur som normalt bär på virus t.ex. råttor, möss, fåglar, boskap

Bio-social förklaring: främst ofördelaktiga sociala-och ekonomiska faktorer samt miljöfaktorer.

- ***Hur undernäring bidrar till infektionssjukdomars börda.***

Undernäring i fattiga länder handlar i hög grad om ekonomi och tillgång snarare än 'beteende'!

1/4 av all sjukdomsbörda är kopplat till undernäring i fattiga länder.

- ***Hur tillgången till vaccination påverkar infektionssjukdomar.***

Vaccinationsprogram - flockimmunitet.

- Kunna namnge internationella organisationer och fonder som jobbar för en bättre global hälsa och beskriva deras främsta uppgifter.

- ***Hur WHO bidrar till arbetet om global hälsa eller vilken roll COVAX haft under COVID-19 pandemin.***
- **GAVI, The Vaccine Alliance** → Multinationell organisation bestående av organisationer i privat och offentlig sektor som tillsammans stöttar inköp av proteiner till fattigare länder och idag stöttar vaccinationer för 50% av världens barn.
 - Ökar således tillgången till vaccination för barn i fattigare länder.
- **WHO** → FN:s organ som jobbar för en bättre global hälsa.
- **Unicef** → ser till att vaccinerna kommer fram till sitt mål.

COVAX = ett system som uppdagades av **WHO** kring coronapandemin för att länder skulle kunna samarbeta kring utvecklingen och upphandlingen av vaccin. Denna plattform jobbade tillsammans med bl.a **GAVI** och **SEPI** för att få en så jämlig och rättvis fördelning av vaccin som möjligt. Initiala målet var att vaccinera 20-40% av världens befolkning år 2021 och 70% av världens befolkning år 2022. **UNICEF** var de som levererade vaccinerna på marknaden åt folk.

Modul 3 - Luftvägs- och hudinfektioner & barnsjukdomar

Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar luftvägsinfektioner, vilka mekanismer och virulensfaktorer som har betydelse för deras patogenes, samt deras epidemiologi.

Luftvägsinfektioner:

1. Övre luftvägsinfektioner

Förkylning, faryngit, tonsillit, otit, sinuit och laryngit.

Öroninflammation kallas **mediaotit** och orsakas främst av bakterier.

Bihåleinflammation kallas **sinuit**. Främst virus som orsakar dessa.

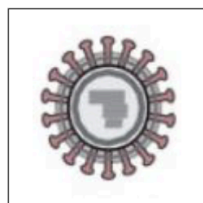
Ont i halsen = **faryngit**.

Peritonsillit = Halsböld

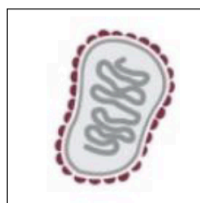
2. Nedre luftvägsinfektioner

Bronkit, pneumoni, pneumonit (= lunginflammationer orsakade av virus).

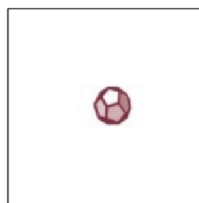
Nedan ser vi virus som kan orsaka övre och nedre luftvägsinfektioner:



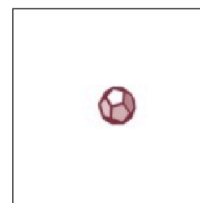
Orthomyxovirus:
Influensa A, B (och C)



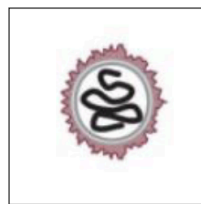
Paramyxo: RSV,
Metapneumo
Parainfluensa



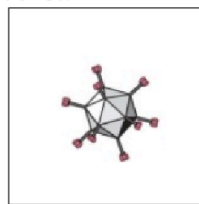
Rhinovirus:
(många typer)



Enterovirus:
(enstaka typer)



Coronavirus:
HKU1, NL63, OC43, 229E,
SARS-CoV-2 (SARS, MERS)



Adenovirus:
(många typer)



Parvovirus:
Bocavirus

Orthomyxovirus:

Det enda humana virus är influensa. Den består av tre undergrupper.

- **Influensa A:** Ger klassisk influensa.

Förekommer hos människa och många fågel- och däggdjursarter. Alla pandemier har varit av influensa A typen.

- **Influensa B:** Ger klassisk influensa.

Förekommer fr.a. hos människa.

- **Influenta C:** Ger övre luftvägsinfektioner.

Förekommer hos människa.

Paramyxovirus:

RSV kan ge farliga luftvägsinfektioner.

Rhinovirus:

Vanligaste viruset som orsakar förkylning (oftast utan feber).

Enterovirus

Undergrupp av rhinovirus (elr tvärtom?) Ger inte tarminfektion.

Adenovirus:

Ger massa andra sjukdomssymtom beroende på undertyp.

Parvovirus

Det enda DNA viruset bland dessa typer och tillhör Bocavirus familjen.

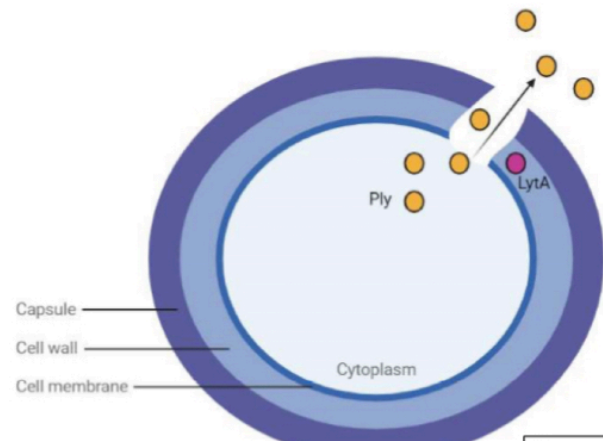
*Vi ska fokusera på några av de vanligaste **bakterierna** som orsakar övre luftvägsinfektioner:*

Streptococcus pneumoniae kallas också för pneumokocker.

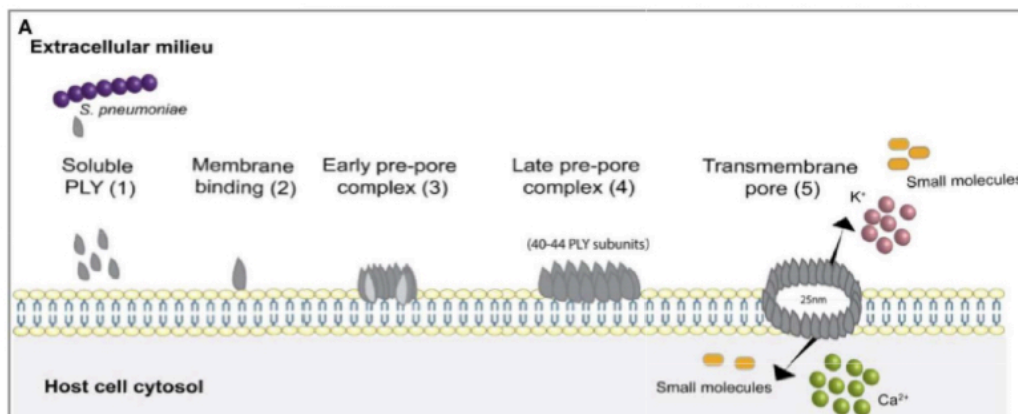
Dessa är grampositiva diplokokker som på blodagar ser ut som mukoida kolonier med omgivande **alfa-hemolys**. Denna bakterie orsakar epiglottit hos vuxna.

Virulensfaktorer: **Pneumolysin (Ply)**

Ply är ett exotoxin som denna bakterie kan utsöndra för att bilda en por i värdcellen. Toxinet återfinns intracellulärt hos bakteriecellen och utsöndras mha ett enzym som heter **LytA** från bakterien. Detta enzym degraderar bakteriens cell vägg vilket utsöndrar toxinet och lyserar bakteriecellen (autolysering).



Toxinet utsöndras som monomerer och när det väl är ute så binder det till kolesterolmembranet på en värdcell. Detta kan vara tex vara en epitelcell eller en immuncell. Toxinet packas ihop för att bilda por-komplexet som sedan etableras på värdcellen. Dessa leder till att jonflödet rubbas och cellen autolyserar.



OM Ply binder till en immuncell så kan det trigga igång en inflammation Detta beror på att immuncellen utsöndrar pro inflammatoriska molekyler vid autolysering som i sin tur kan orsaka vävnadsskada. En ökad mängd ply kan också ta sig igenom BBB och skada neuron + mikroglia vilket kan orsaka meningit.

Kommer mer info om denna kära bakterier längre ned.

Streptococcus pyogenes kallas för **grupp A streptokocker** → GAS

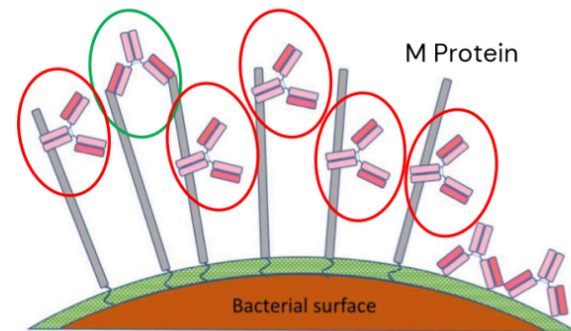
Detta är en grampositiv bakterie som kan orsaka flera olika typer av infektioner främst i hals och hud:

- **Tonsillit** i pharynx
- **Scarlatina** (scharlakansfeber), **impetigo** (svinkoppor), **erysipelas** (rosfeber) och nekrotiserande fasciit i huden.
 - **Scharlakansfeber** är en smittsam bakteriesjukdom som främst drabbar barn. Kännetecknas av hög feber, halsont, hudutslag och röd, glansig tunga med upphöjda prickar.
- Pneumoni i lungor
- Bakterie, septisk chock (TSS) och puerperal sepsis (barnsängsfeber).
- Reumatisk feber och glomerulonefrit

Virulensfaktorer:

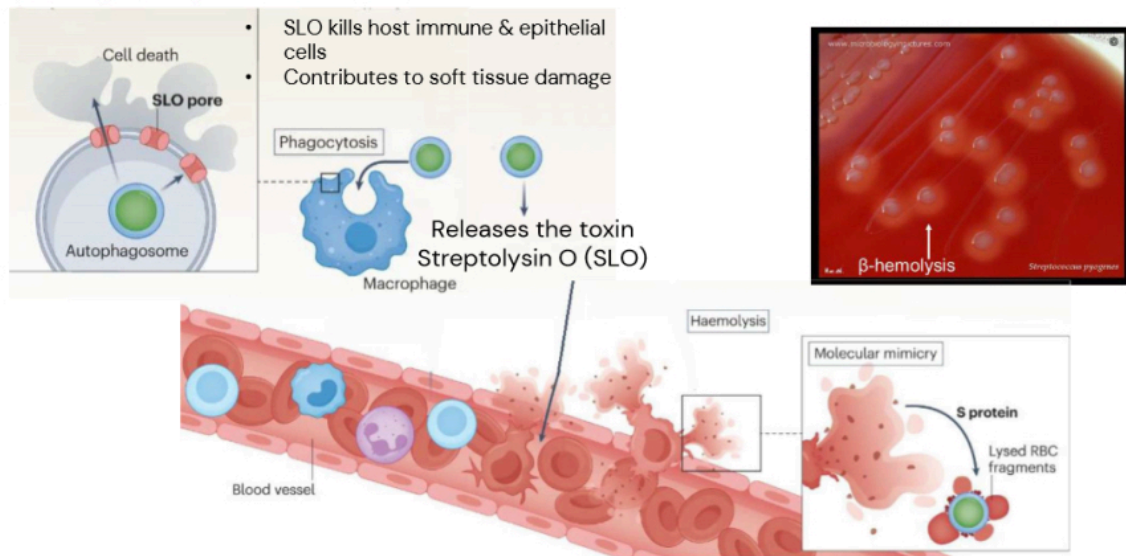
M protein är en lång proteinkedja som binder till Fc-receptorn på **IgG antikroppen** hos epitelcellen (?) vilket förhindrar fagocytos av bakterien eftersom de riktiga antigenen ej kan binda korrekt.

M proteinet består av fyra regioner där N-terminalen är **hypervariabel**. Detta innebär att den kan skifta ifall våra antikroppar känner igen det som en patogen. På så sätt kan bakterien undkomma immunförsvaret.



S.pyogenes utsöndrar även ett toxin som heter **streptolysin O**

(SLO) vilket också är en virulensfaktor. När bakterien håller på att bli fagocyterad så utsöndrar den SLO för att den ska kunna göra hål hos fagocyten. Bakterien kan då fly ut från fagocyten.



Dessutom kan SLO lysa RBK via **beta-hemolys** och detta kan vi se som en ljus ring runt den RBK. Med hjälp av **S protein** som finns på bakterien så kan den binda till RBK membran (kom ihåg att de nu är fragmenterade pga SLO varit och härjat) för att "gömma" sig själv. Kroppen kommer således tro att bakterien är endogen då den har utfört "**molecular mimicry**". SLO och S protein jobbar således tillsammans för att agera som en virulensfaktor.

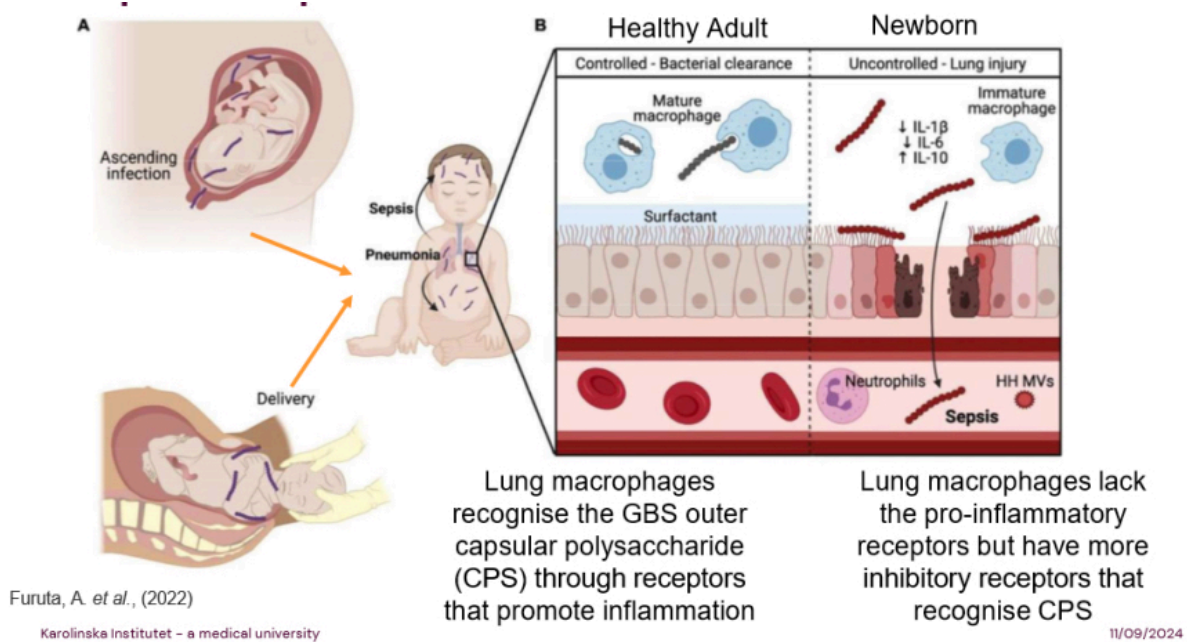
Vi fortsätter med hela streptokockfamiljen nu när vi ändå är igång:)

Streptococcus agalactiae kallas för **grupp B streptokocker** → **GBS**

Denna bakterie koloniserar främst människans GI-tract och kvinnans reproductive tract vilket kan orsaka problem för gravida kvinnor vid förlossning och graviditet.

Virulensfaktor: **Hypervirulent GBS adhesin (HvgA)** är ett protein på bakterien som faciliterar adhesion till BBB och andra celler. Dessutom kan HvgA orsaka meningit hos barn då det underlättar bakteriens inträde till BBB. Makrofager kan ta hand om detta hos vuxna men de neonatala barnen klarar ej av detta.

Orsakar också **beta-hemolys**.



Mykobakterier är stavformiga och trivs i aerob miljö. Dess cellväggar är tjocka och rik på lipider och proteiner såsom **mykolsyra** och **lipoarabinomannan (LAM)**. Detta ger en skyddande och syrafast vägg som kan motstå magsäckens syra. Det ger också ett skydd mot nedbrytning i makrofager.

Mycobacterium tuberculosis orsakar tuberkulos.

Det finns många olika typer av mykobakterier. De delas grovt in i tre grupper:

1. M.tuberculosis-komplexet (MTBC)

De bakterier som främst orsakar tuberkulos i människan kallas tuberkulos. Dessa är långsamväxande.

HIV/AIDS ökar risken mest för individen att insjukna i tuberkulos.

M.tuberculosis förlopp:

Tuberkulos bakteriern sitter i lungorna och det smittar enbart då man hostar. Dessa droppar torkar in och blir väldigt små vilket resulterar i en luftburen smitta. De tar sig ner till perifera alveolerna och får fäste → infekterar.

Bakterien träffar först på vårt primära immunförsvar. En mindre andel bakterier överlever kroppens försvar och övergår till **primär tuberkulos**.

Latent tuberkulos innebär att man finner påvisbart immunologiskt svar på m.tuberculosis antigen utan tecken på aktiv sjukdom.

2. Icke-tuberkulösa mykobakterier

Finns över 200 arter som delas in i snabbväxande och långsamväxande. Dessa finns överallt men smittar inte mellan människor.

3. M.leprae

Orsakar spetälska.

Vi går vidare till **nedre luftvägsinfektioner**:

Streptococcus pneumoniae är en av vanligaste bakterierna som orsakar infektion i de nedre luftvägsinfektioner.

Virulensfaktorer:

Bakterien har en polysackaridkapsel som är uppbyggd av kolhydrater (sockerkedjor). Dessa **förhindrar komplement-deponering, fagocytos** samt att **bakterien fastnar i mukus**. Den **maskerar också ligander på ytan** av bakterien. Icke-kapslade stammar är ofta inte virulenta. Pneumokocker kan ta upp gener från andra kapseltyper och på så sätt switcha sin kapsel.

Mycoplasma pneumoniae saknar cellvägg och är en ganska liten bakterie. Dess virulensfaktorer är adhesin P1, cytotoxiner och väteperoxid.

Chlamydia pneumoniae är en bakterie som orsakar atypisk pneumoni med långdragna astmaliknande symptom som oftast läker spontant. Det är en **gramnegativ** bakterie som har **epitelceller** som målcell.

Legionella pneumophila är ytterligare en bakterie som orsakar nedre luftvägsinfektioner. Det är en gramnegativ och fakultativ intracellulär bakterie som lever inne i fagocytiska celler → lungmakrofager. Naturligt förekommande i vatten, biofilm och amöbor. Detta är en **opportunistisk** patogen som smittar äldre och immunsupprimerade. Kan ej smitta mellan människor. Orsakar **legionärssjuka** och **pontiacfeber**.

Bordetella pertussis är en gram-negativ bakterie som orsakar kikhosta.

Virulensfaktorer:

Filamentöst hemagglutinin (FHA) → fungerar främst som en adhesin, vilket innebär att det hjälper bakterien att fästa vid värdcellernas yta. **Pertussistoxin** vilket är ett AB-toxin som påverkar G-protein kopplade receptorer → cAMP. De har även **trakealt cytotoxin** som binder och inhiberar cilierade celler vilket resulterar i hosta och inflamtion.

Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar hudinfektioner, vilka mekanismer och virulensfaktorer som har betydelse för deras patogenes, samt deras epidemiologi.

- ***Hudinfektioner kan orsakas av parasiter såsom Leishmania och Sarcoptes scabiei, svampar som Tinea pedis, bakterier som betahemolyserande streptokocker, eller virus som herpes simplex virus-1 och enterovirus.***
- ***Staphylococcus aureus använder sig av sitt alfa-toxin för att bryta ner cellmembran medan Leishmania har lipofosfoglykaner som är viktiga för invasion av celler.***
- ***Trichophyton rubrum använder sig av virulensfaktorer för att bryta ner keratin i hudens översta lager.***

Leishmaniasis är en försummad tropisk sjukdom (NTDs) och en zoonos som sprids av fjärilsmygga/sandmyggor som kallas *phlebotomus argentipes*. Spridningen av sjukdomen är ganska lokal pga dessa flugor inte flyger mer än några hundra meter. Man delar in leishmaniasis beroende på geografisk spridning där man kallar Afrika, Asien och Europa för **gamla världen** och Syd/Nordamerika för **nya världen**. Denna sjukdom presenteras i huvudsak på tre olika sätt:

- **Kutan**

Kutan leishmaniasis ger svårläkta sår, typiskt med en varartad sårkant. Leishmaniaparasiten tillhör protozoerna, har en komplex livscykel och sprids med sandmyggor.

- **Mukokutan**

- **Visceral**

Allvarligaste formen. Leishmania parasiten har då spridits systemiskt till makrofagrika inre organ såsom lever, mjälte, benmärg och lymfknutor.

Kutan Leishmaniasis (CL)



GAMLA VÄRLDEN
L. major
L. tropica (Iraq)
L. aethiopica

NYA VÄRLDEN
L. mexicana
L. amazonensis

Mukokutan Leishmaniasis (MCL)



NYA VÄRLDEN
L. braziliensis
L. peruviana
L. guanyensis

Visceral Leishmaniasis (VL)



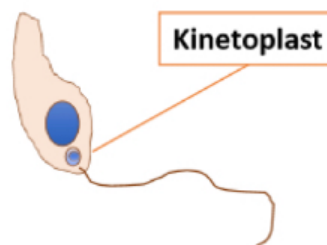
GAMLA VÄRLDEN
L. donovani
L. infantum

NYA VÄRLDEN
L. infantum / chagasi

Den kliniska bilden av leishmaniasis är främst kopplad till dess art men den är också kopplad till vilket immunsvaret som den infekterade individen har möjlighet att generera.

Det finns också en antroponotisk spridning (överföring av sjukdomar från människor till djur, motsats till en zoonotisk sjukdom) av denna sjukdom → *leishmania tropica* och *leishmania donovani*.

Leishmania parasiter är en **protozo** och har en **kinetoplast** som är placerad nära organismens flagellära basalkropp.



På ytan av Leishmaniaparasiten finns det **lipofosfoglykaner (LPG)**. Dessa är disackarid-polymerer som täcker hela **promastigotens** (=en av de infektiösa stadierna för människor) yta. Denna morfologi har den i fjärilsmyggor. Denna ser olika ut under olika delar av parasitens livscykel → där infektiösa metacykliska **promastigoter** har längre LPG men färre terminalt exponerade sockermolekyler som skyddar mot komplementfaktorer. **Amastigoter** (dvs den formen som parasiten har hos värden) uttrycker färre och andra LPG.

LPG skyddar mot komplementfaktorer och är viktiga i vektorer samt för invasion. På ytan av parasiten finns också ett **metalloproteas** som heter **Gp63**. Det är ett zinkproteas som är det vanligaste proteinet på promastigotens yta. Detta tros vara en virulensfaktor som underlättar inträde i makrofager.

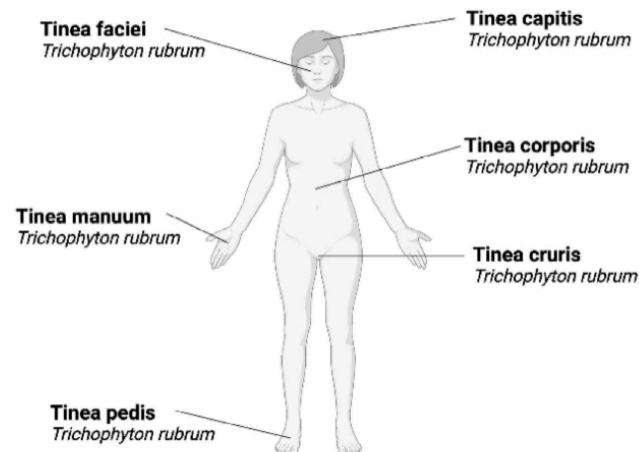
De första cellerna som infekteras av leishmania vid inträde är neutrofiler. Däremot har alla leishmania spp **makrofager** som värdcell. **CD4⁺** och **Th1 celler** producerar **IFN-gamma** och har en central roll i immunförsvaret mot leishmania. IFN-gamma är ett måste för att kontrollera intracellulära parasiter i makrofager. När makrofager aktiveras produceras **iNOS** samt **NOS** i mus resp. människa, vilket dödar parasiten.

Hur detekterar man leishmania sjukdom?

Man identifierar parasiter i biopsimaterial (mjälte, lymfknuta, benmärg och skrap från hudlesion.

Nu hoppar vi vidare till mögelsvampar som kallas för **trådsvampar** eller **dermatofyter** när vi talar om dessa infektioner på huden.

En hudinfektion med en mögelsvamp benämns efter stället som är infekterat. **Trichophyton rubrum** är en svamp som kan orsaka infektion på nästan alla ställen i kroppen. Den använder sig av virulensfaktorer för att bryta ner **keratin** i hudens översta lager. Trådsvamp är det som orsakar ringorm.



Vidare har vi.....

Staphylococcus aureus kännetecknas av sina grampositiva kocker (druvliknande) som på blodagar uppvisar gula bakteriekolonier. Det är en opportunist som kan orsaka kroniska infektioner pga att den kan bilda **biofilm** och är **antibiotikaresistent**. Orsakar majoriteten av sjukhusrelaterade infektioner världen över.

Virulensfaktorer:

Alfa-toxiner utsöndras som monomerer. *Vad är det som sker egentligen?*

1. **Alfa-toxiner** bildar porer på värdcellens yta.
 - a. En **por** kan bildas vilket orsakar cell lysering.
2. Alfa toxiner kan också leda till aktiveringen av **metalloproteas** som bryter **tight junctions** mellan cellen vilket påverkar cytoskelettet. Bakterien kan ta sig längre in i huden.
 - i. Orsakar således **beta-hemolys** eftersom RBK har lyserat. Detta kännetecknas som ett mörk cirkel runt bakterien på en agar platta.

Superantigener är en annan virulensfaktor. Vi talar främst om **TSST-1**. När vi blir infekterade av bakterien så kommer de att kännas igen av T celler via dendritiska celler och MHC klass 2. Detta kommer i sin tur att leda till att T cellen producerar cytokiner för att hjälpa till och döda bakterien. En superantigen kommer istället att binda denna T cells receptor med vilken MHC klass 2 molekyl som

helst, ingen vidare specificitet kommer således att tillämpas. Detta kommer leda till en ohämmad T cells proliferation och cytokinproduktion vilket leder till vävnadsskada → cytokinstorm → **toxic shock syndrome**.

Protein A är en virulensfaktor som fungerar som en slags “judoarm” hos bakterien. Denna binder till Fc delen av antikroppar vilket förhindrar fagocytos. Antikroppen riktas således utåt vilket gör att immuncellerna inte kan känna igen den delen som de ska binda. Antikroppen blir då verkningslös.

Koagulas är ett viktigt enzym som *S.aureus* producerar. Detta enzym kan binda och klyva protrombiner vilket bildar ett komplex som kallas **staphylothrombin**. Staphylothrombin kan sedan klyva fibrinogen (ett annat koagulationsfaktor i blodet) och forma fibrin. Andra *S.aureus* bakterier kan sedan binda till detta fibrin vilket bildar som ett bakteriellt aggregat vilket försvårar immunsystemets arbete. OBS: alla stafylococcus arter har inte detta enzym och detta är en egenskap som används i labb för att identifiera vilken sort det är. ***Staphylococcus epidermidis*** saknar koagulas vilket gör de mindre patogena. *S.epidermidis* använder dock andra virulensfaktorer såsom biofilm.

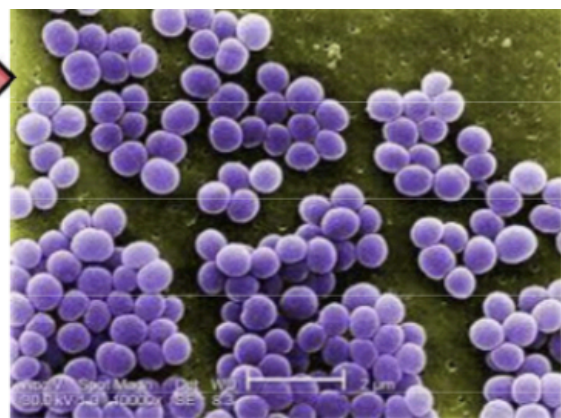
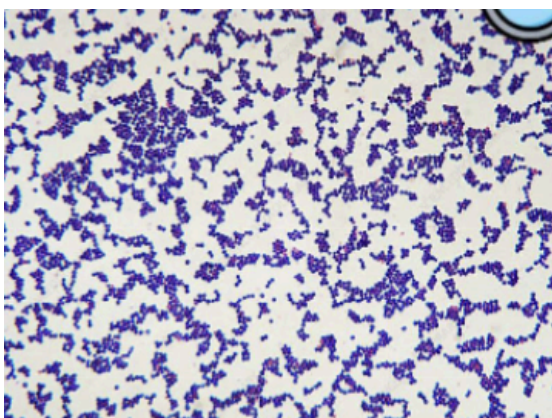
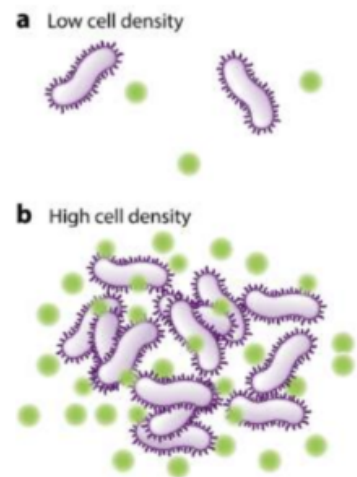
Alla dessa virulensfaktorer är reglerade på genetisk nivå mha **quorum sensing**. Det är bakterien förmåga att anpassa sin genexpression baserat på hur många bakterier som befinner sig i området → bakteriedensitet.

Symptom: Rodnad hud med lite var centralt, konsistensökad och öm vid palpation → en typisk böld. Kan orsaka diverse infektioner på huden såsom:

- Atopisk dermatit (eksem)
- Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSS)
- Folikulit
- Impetigo (svinkoppor)
- Erysipelas (rosfeber)

Kan även orsaka *invasiva sjukdomar* såsom:

- Pneumonia
- Sepsis/bakteremi
- **Endokardit**
- **Toxic Shock Syndrom**



- Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar barninfektioner, vilka mekanismer och virulensfaktorer som har betydelse för deras patogenes, samt deras epidemiologi.

- *Påssjuka orsakas av parotitvirus som vanligen infekterar parotiskörtlarna.*
- *Mässling är en luftburen smitta som orsakas av morbillivirus och ger ett hudutslag som orsakas av immunreaktion.*

Paroiti = Påssjuka är en smittsam virusinfektion. Ett vanligt symptom är att du blir mycket svullen på halsen och kinden. Orsakas av *parotitvirus* (tillhör paramyxovirus, ss-RNA). Detta är inte en exantemsjukdom. Orsakar svullna spottkörtlar, meningoencefalit och orchit.



Exantem = Sjukdomar med hudutslag och hudrodnader som framträdande symptom.

Barnsjukdomar = överlappar med exantem men måste ha en hög smittsamhet och livslång immunitet.

Mässling kallas också **morbilli**. Det är en form av **paramyxovirus** (ss-RNA). Våldigt smittsam och kan orsaka hög feber, röda ögon, hosta och exantem (makulopapulöst). Immunsuppression efter infektion. Mässling är en luftburen smitta. Sällsynt pga allmänna vaccinationsprogram (**MPR vaccin**). Mässling ökar dock i många delar av världen, inklusive Europa och Sverige pga minskad flockimmunitet i befolkningen. *Symptom*: feber, rodnad i båda ögonen och torrhosta.

Röda hund kallas också **rubella** och orsakas av **rubellavirus**.

Erytema infectiosum kallas **femte sjukan** och orsakas av parvovirus B19. Parvovirus replikerar i prolifererande celler och dessa kan infektera förstadier till erythrocyter. Viruset replikerar främst i benmärgen och det blir massa olika viruskopior. *Symtom*: slapped cheek.

Exantema subitum (sjätte sjukan) orsakas av humant herpesvirus 6 (HHV-6), herpesvirus, dsDNA. Är inte så farligt men kan bli problematiskt hos immunsupprimerade individer.

- Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar virala hepatiter, vilka mekanismer och virulensfaktorer som har betydelse för deras patogenes, samt deras epidemiologi.

- *Hepatit A virus är ett enkelsträngat RNA virus med positiv polaritet medan Hepatit B virus har omvänt transkriptas.*
- *Hepatit C virus är ett höljebärande virus som smittar via blod och orsakar kronisk infektion medan hepatit E virus är ett icke-höljebärande virus som smittar fekal-oralt och orsakar en akut infektion.*

Virus	Familj	Virion	Kronisk	Smittväg	Utbredning	Antiviral behandling	Vaccin
HAV	Picornaviridae	+RNA Inget hölje	Nej	Fekaloral	Beror på socioekonomiska förhållanden	Nej	Ja
HEV	Hepeviridae	+RNA Inget hölje	Nej	Fekaloral el zoonos (Griskött)	Afrika/Asien/ Latinamerika (Globalt)	Nej	Nej (Nja)
HBV	Hepadnaviridae	ss/ds DNA Höjlje	Ja	Vertikal Sexuell Blod	Global, mest Afrika och Sydostasien	Ja	Ja
HDV	Kolmioviridae	Litet cirkulärt ssRNA Ribozym Höjlje från HBV	Ja	Vertikal Sexuell Blod (missbruk)	Globalt	Ja	Mot HBV
HCV	Flaviviridae	+RNA Höjlje Lipoviral partikel	Ja	Blod (missbruk)	Globalt	Ja, botande	Nej

Hepatit A: Orsakar icke-kronisk sjukdom (mer akut, smitta via dricksvatten). Asymptomatisk hos barn. Vid akuta sjukdomar så kan ögonvitorna få en lätt gul nyans.

Hepatit B sprids via blod eller sexuellt. Ytproteinet utsöndras i hög mängd till blodet vilket anses orsaka immuntolerans och bidra till att infektionen kan bli kronisk. *Kronisk infektion* ger risk för utveckling av cirros och levercancer. Det finns ett vaccin mot viruset.

Hepatit C: Vanligt med smitta i samband med blodtransfusion, numera huvudsakligen via förorenade kanyler vid intravenöst missbruk. Virionen tillsammans med fett bildar **lipovirala partiklar**. Endast en mindre andel av smittade utvecklar ikterus under den akuta infektionen. Vanligt med kronisk infektion som på lång sikt kan orsaka komplikationer i form av cirros och levercancer. Vaccin saknas, men infektionen kan behandlas effektivt med antivirala läkemedel.

- Kunna redogöra för olika virus i herpesvirusgruppen samt beskriva skillnader i patogenes och spridningsväg för de olika virusen.

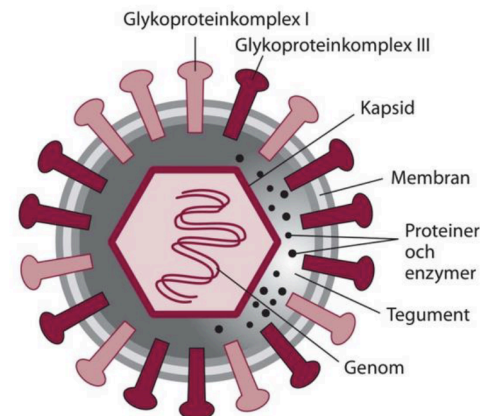
- *Vattkoppor är en luftburen infektion som orsakas av en primärinfektion med varicella-zostervirus medan en reaktivering av viruset leder till bältros.*
- *Epstein-Barr viruset orsakar oftast subklinisk infektion med latens i B-celler och smittar via kontaktsmitta.*

Humana herpesvirus:

Virus	Primära målceller	Plats för latens	Spridning
Alfaherpesvirus			
Herpes simplex typ 1 och 2 (HSV-1, HSV-2)	Mukoepiteliala celler	Neuron	Nära kontakt, sex
Varicella-zoster virus (VZV)	Mukoepiteliala celler och T celler	Neuron	Aerosol och kontakt
Betaherpesvirus			
Cytomegalovirus (CMV)	Blodceller och epiteliala celler	Monocyter, makrofager	Nära kontakt, kongenitalt
Humant herpesvirus 6 och 7 (HHV-6 och HHV-7)	T celler	T celler	Saliv
Gammaherpesvirus			
Epstein-Barr virus (EBV)	B celler och epiteliala celler	B celler	Saliv
Humant herpesvirus 8 (HHV-8)	B celler och epiteliala celler, neuron	Endotel, B celler, monocyter, mfl	Nära kontakt, (saliv, sex)

Viktiga karaktärstika hos herpesvirus:

- Stora höljebärande virus, ikosahedral kapsid + dubbelsträngat DNA-genom
- Kodar för många proteiner vara flera manipulerar värdcellen och immunsvaret.
- Egna enzymer som främjar viral DNA-replikationen
- DNA-replikation och kapsidproduktionen i cellkärnan
- Livslång, latent infektion.
 - Intermittent eller ständig virusreplikation.
- Herpesvirusinfektioner är mkt vanliga
- Cellmedierad immunitet krävs för kontroll.



Virus	Primära målceller	Plats för latens	Spridning
Alfaherpesvirus			
Herpes simplex typ 1 och 2 (HSV-1, HSV-2)	Mukoepiteliale celler	Neuron	Nära kontakt, sex

Herpes simplex typ 1 och 2 (HSV-1 och HSV-2) är svåra att urskilja.

HSV1 kan ge upphov till encefalit. HSV2 meningit.

Replikationscykel:

1. Virionet binder till bla **heparansulfat** och **nektin-1** som finns på många celltyper inkl neuron.
2. Omedelbart (IE) genprodukter → stimulerar gentranskription, celltox, förbereder för tidiga E gener.
3. Vid latens i neuron bara latens-associerad transkriptas (LATs) → mikroRNA som inhiberar IE och E uttryck. LAT tycker ner all annan translation och transkription.
4. Tidig proteinsyntes: DNA polymeras replikerar genomet och tidiga gener inkluderar bla herpes DNA polymeras och tymidinkinad men även proteiner som inhiberar och bryter ner cellens mRNA och DNA.
5. SEN proteinsyntes.....

Nu går vi vidare till nästa alfaherpesvirus → **varicella-zoster virus**:

Varicella-zoster virus (VZV)	Mukoepiteliale celler och T celler	Neuron	Aerosol och kontakt
------------------------------	------------------------------------	--------	---------------------

Vattkoppor (varicella) har många likheter med herpes simplex virus och kan ha latens i dorsal eller kranialganglier. Dock mkt mer smittsamt → luftburet vid primärinfektion.

Bältros (zoster) är en reaktivering av människans egna latent varicella-zoster virus (VZV).

Betaherpesvirus			
Cytomegalovirus (CMV)	Blodceller och epiteliåla celler	Monocyter, makrofager	Nära kontakt, kongenitalt
Humant herpesvirus 6 och 7 (HHV-6 och HHV-7)	T celler	T celler	Saliv

Cytomegalovirus (CMV) smittar via blod, vävnad och de flesta kroppsvätskor (tex bröstmjölk). En cytomegalovirus infektion ger en produktiv infektion av epitel och andra celler och en latens i T celler, makrofager och andra celler. Det är således den cell-medierade immuniteten som bidrar till symptomen. Vi har ju inget aktivt immunförsvar. CMV är en av de vanligaste orsakerna till **intrauterin infektion** (= uppstår när ett foster infekteras av mikroorganismer medan det fortfarande är i livmodern).

Gammaherpesvirus			
Epstein-Barr virus (EBV)	B celler och epiteliåla celler	B celler	Saliv
Humant herpesvirus 8 (HHV-8)	B celler och epiteliåla celler, neuron	Endotel, B celler, monocyter, mfl	Nära kontakt, (saliv, sex)

Epstein-Barr (EBV) kan smitta barn och ger då en subklinisk infektion (= visar inga tydliga eller märkbara symtom trots smitta). Om tonåringar enn vuxna blir smittade kan de dock få **mononukleos** (körtelfeber) → långdragen feber, tonsillit och generell lymfkörtelsvullnad inkl lever och mjälte. Ca 80-90% av befolkningen är bärare att viruset. Vid en EBV infektioner har T celler till uppgift att döda och begränsa B-cells tillväxten. Detta beror på att Epstein-Barr-virus primärt infekterar B-lymfocyter. Om T-cellerna inte effektivt begränsar EBV-infektionen, kan det leda till okontrollerad tillväxt av infekterade B-celler. Detta är särskilt farligt eftersom det kan bidra till utvecklingen av lymfoproliferativa sjukdomar, som t.ex. Burkitts lymfom och nasofaryngeal cancer.

- Kunna redogöra för vanligt förekommande mikroorganismer i mikrobiotan i luftvägarna och huden.

- *Streptococcus pneumoniae* kan vara en del av mikrobiotan i luftvägarna.
- *I huden återfinns Gram-positiva bakterier såsom stafylokocker.*

Haemophilus influenzae kan ge öroninflammation och bihåleinflammation. Dessa är stavformade och gramnegativa bakterier. Det finns både kapslade och icke-kapslade stammar:

Oftast icke-kapslade stammar

- Otitis media
- Sinuit
- Pneumoni (patienter med kroniska lungsjukdomar)

Ofta kapslade stammar av typ b (Hib)

- Epiglottit
- Meningit
- Bakteremi, artrit, etc

Haemophilus influenzae:

Har LOS vilket är kortare sockerkedjor t.sk från LPS. **Kapseln** är gjord av polysackarider. Har dessutom **adhesiner** (pili och andra proteiner) samt **IgA proteas**.

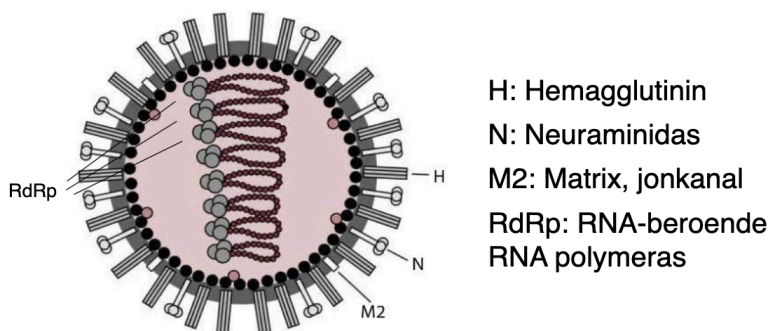
Moraxella catarrhalis:

En gramnegativ diplokok. Ovanligt att den ger allvarliga infektioner men kan ge öron-och bihåleinflammation. Opportunistisk bakterie som orsakar sjukdom hos äldre och immunedsatta.

- **Kunna redogöra för strategier som infektiösa agens som infekterar luftvägarna använder sig av för att undkomma och motverka värdens immunförsvaret samt beskriva hur strategierna bidrar till patogenes.**

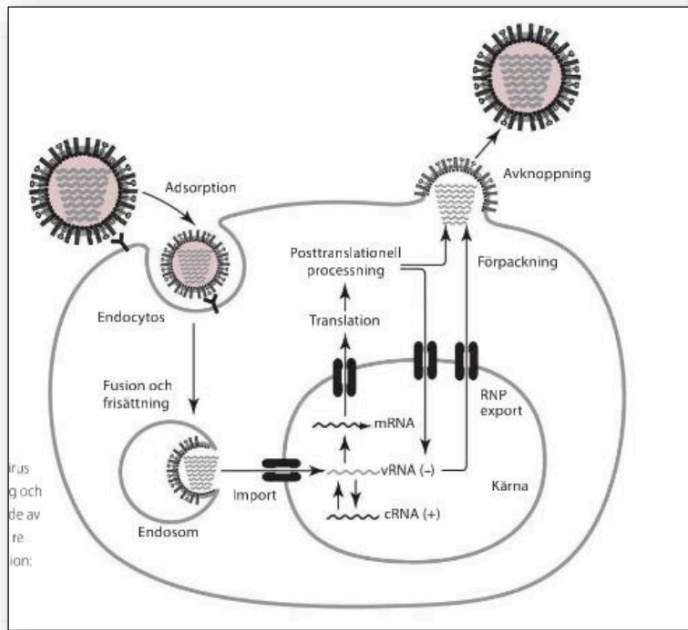
- *Att influensavirus kan använda sig av antigenisk drift och antigenisk shift för att undkomma befintlig immunitet.*
- *Streptococcus pneumoniae har en kapsel som skyddar den från igenkänning och angrepp av immunsystemet.*

Influensavirus uppbyggnad



Segmenterat -ssRNA genom

Viruspartikel med arvs massa i mitten. I influeras fall så är arvs massan uppdelad i 8 olika segment/kromosomer. Det finns RdRp med i viruspartikeln eftersom det är en negativt strängad viruspartikel. **Hemagglutinin** är en av de utskottsproteinerna (=spike protein) som är viktig för infektioner. **M2** är en jonkanal (protein) som sitter i höljet och är viktig vid infektionsförloppet.



Influensans infektionsförlopp:

1. Hemagglutinin är det receptorbindande proteinet.
2. För att bli infektiöst måste H klyvas extracellulärt av ett värd-proteas.
3. H binder till sialinsyra (alfa- 2,6 kopplat) i övre luftvägsepitel
4. När H har bundit till sialinsyra inducerar en receptor-medierad endocytos.
5. I endosomen så sker det en pH sänkning som influensavirus drar nytta utav → leder till konformationsändringar hos höljeproteinerna och därmed en fusion. Kan då komma ut ur endosomen och in i cytoplasman.
 - a. Aktivering av M2-jonpumpen → pH-sänkning också i virionen → frisättning av gensegmenten (med RdRp) till cytoplasman
6. Transport av gensegment till cellkärnan.

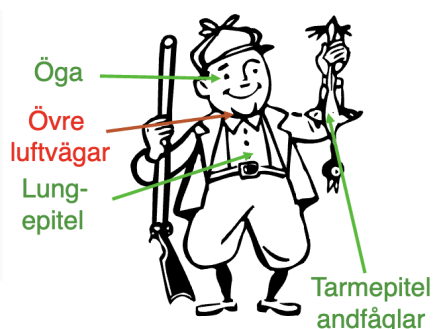
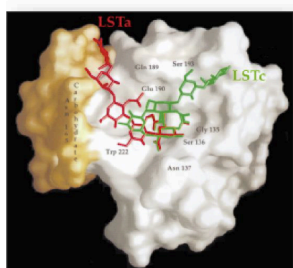
Neuraminidas ansvarar för klyvning av sialinsyra.

Vad är det som gör att influensa leder till allvarliga symtom?

Det beror på hur viruset inducerar och interagerar med vårt immunsystem. Triggas frisättning av cytokiner såsom IL-1 och interferoner. Dessa bidrar till att influensa ger så mkt allmän symptom även om infektionen är lokal t.sk från ex rhinovirus.

Receptor human vs. fågelinfluensa

α,2,6-kopplad sialinsyra används av human influensa
α,2,3-kopplad sialinsyra används av fågelinfluensa



Det finns en artbarriär för smitta av människor med fågelinfluensa. Fågelinfluensas hemagglutinin passar inte sialinsyran i våra övre luftvägar.

Andra viktiga protein-protein interaktioner måste också fungera i den nya artens celler. Bl.a. för att genomreplikation och produktion av virusproteiner ska fungera.

Orsakerna till att vi har säsongsinfluensa och pandemier:

ANTIGEN DRIFT:

Detta är bakgrunden till **säsongsinfluensa**. Influensas RNA-beroende RNA polymeras (RdRp) saknar proof reading. Mutationer i **hemagglutinin (H)** och **neuraminidas (N)** leder till mutationer i neutraliserande epitoper (viktigt för våra antikroppars inbindning) → dvs antigen drift. Om man då får en mutation som gör att antikropparna inte binder lika bra (kan ej neutralisera virusarna lika bra) ger upphov till antigen drift. Kan bidra till epitoper som ej funkar men också till sådana som är framgångsrika. Immunselektion och ”naturligt urval” av nya antigena varianter mot vilka immuniteten globalt är låg.

ANTIGENT SKIFTE:

Pandemier beror på antigen skifte. Helt nya influensavarianter uppstår genom **reassortment** vilket ger upphov till pandemier. Reassortment (rekombination) kan bara ske om en och samma cell i en individ infekteras med två olika influensavarianter. Ett djur eller en människa har alltså blivit infekterad av ex en fågelinfluensa och en humaninflensa vilket har lett till en genskyfling vilket bidrar till en ny influensavariant som befolkningen inte har immunitet mot.

- Kunna redogöra för strategier som infektiösa agens som infekterar huden använder sig av för att undkomma och motverka värdens immunförsvar samt beskriva hur strategierna bidrar till patogenes.

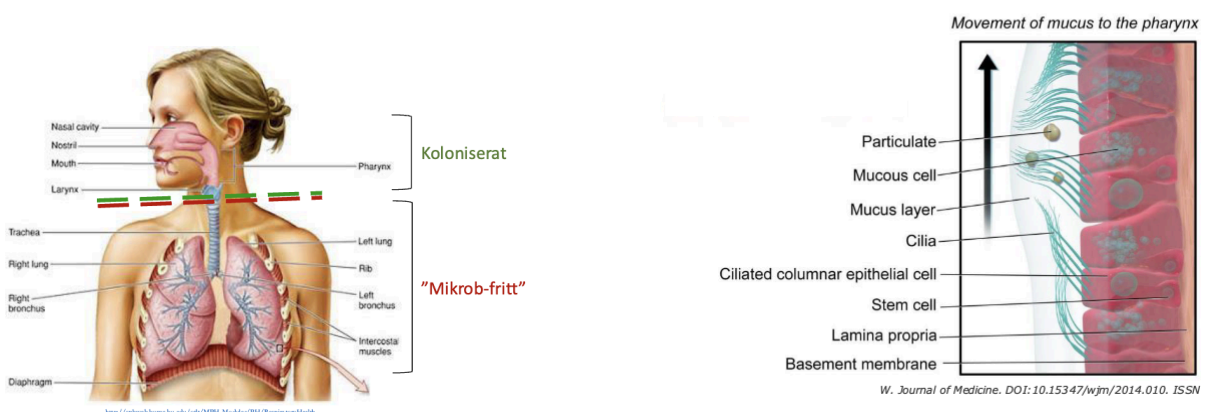
- *Staphylococcus aureus kan utsöndra leukocidiner som bryter ner vita blodkroppar eller utsöndra superantigen som överstimulerar immunsystemet.*

Se lärandemål ovan.

- Kunna redogöra för hur immunsystemet och barriärer bekämpar infektiösa agens som orsakar luftvägsinfektioner och beskriva immunologiska faktorer som är viktigt för detta samt beskriva immunsystemets roll i virusevolution.

- *Hur luftvägsepitelet bidrar till antimikrobiellt försvar eller makrofagens roll i försvaret mot infektiösa agens i luftvägarna.*
- *Hur antikroppssvaret bidrar till uppkomsten av nya varianter av SARS-CoV-2.*
- *Neutrofilernas roll i bekämpning av svampar.*

I den övre luftvägarna finns det ett **luftvägsepitel**. Det finns en mukuslager uppåt mot farynx av cilierade epitelceller. Detta fungerar som “flugpapper” för bakterier och virus. Mukuset är uppbyggt av glykoproteiner, lipider, joner, S-IgA, lysozym, lactoferrin och antimikrobiella peptider.



Viruset som orsakade covid 19 är SARS-CoV-2 och tillhör coronavirus-familjen. Denna tillhör samma virusfamilj som fyra vanliga förkylningscoronavirus. De "vanliga" coronavirusen ger oftast mild men ibland allvarligare luftvägsinfektion med tydliga vintertoppar. Ett höljebärande virus med spike proteiner. Positivt RNA-virus med stort genom. Det har en primitiv proof reading t.sk från andra RNA virus. Därav var evolutionen av nya varianter förväntat men det har gått överraskande snabbt.

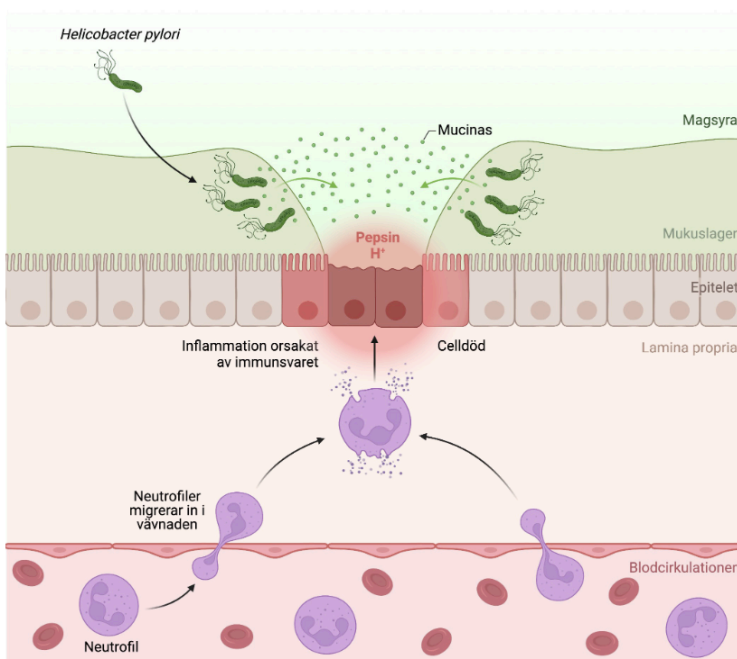
Modul 4 - Mag- och tarminfektioner & antimikrobiell behandling

Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar mag- och tarminfektioner, vilka mekanismer och virulensfaktorer de använder sig av för att orsaka patogenes, samt deras epidemiologi.

- Hur *Helicobacter pylori* bryter ned slemhinnan i magsäcken med hjälp av mucinas, vilket leder till magsår, eller på vilket sätt *Salmonella Typhi* invaderar kroppen genom tarmepitelet med hjälp av typ-3 sekretionssystem och invasion av monocyter, vilket leder till systemisk infektion. *Helicobacter pylori* finns hos en stor del av världens population.
- Att calicivirus kan orsaka kräkningar och diarré medan *Enterobius vermicularis* ger enbart klåda vid analöppningen hos barn.

BAKTERIER

Helicobacter pylori antas smitta via avföringen, antingen genom direkt kontakt eller via vatten och/eller föda (men man vet ej helt säkert). Denna bakterie kan tillhöra människans normalflora men kan hos vissa människor orsaka problem såsom magkatarr och magsår.



1. Det är i magsäcken som denna bakterier orsakar problem.
2. *H.pylori* frisätter **mucinas** vilket bryter ned mukuslagret i magsäcken.
3. Samverkan mellan **mucinas**, **pepsin** och **magsyran** leder till att mukuset och epitelet skadas.
4. **Neutrofiler** från blodet migrerar in i vävnaden och immunförsvaret orsakar inflammation.
5. Kan leda till **magkatarr** och **magsår**.
6. **Långvarig inflammation** orsakad av *helicobacter pylori* tros kunna leda till **magcancer**.

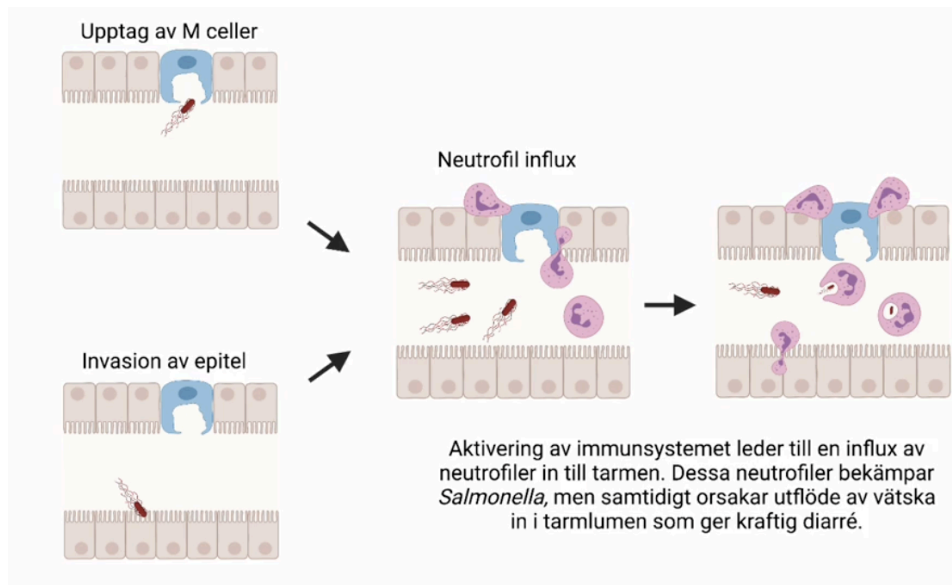
Salmonella delas in i *salmonella bongori* (enbart i djur) och *salmonella enterica*.

Salmonella enterica har sedan sex undergrupper, däribland *enterica* som i sin tur består av 2500 olika serotyper. Enterica kan man sedan dela in i **tyfoidal** och **icke-tyfoidal** beroende på hur de orsakar infektion. Den går via matstrupen ner till magsäcken och därifrån fram till tunntarmen.

Icke-tyfoidal salmonella kan orsaka infektion (främst diaréeproblem) i människa och djur.

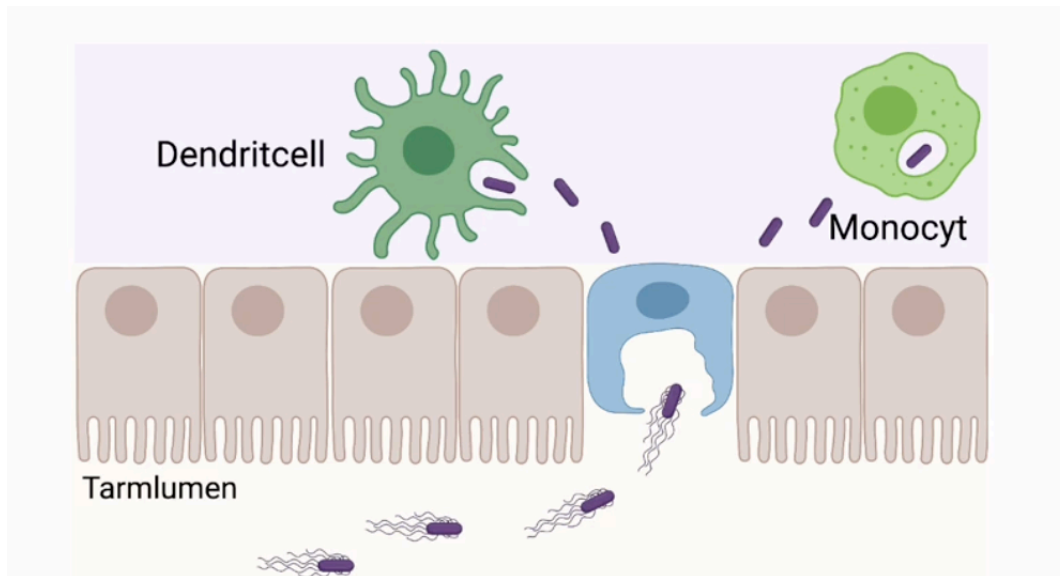
Underarten *Salmonella enterica serovar Enteritidis* är den vanligaste bakterien som orsakar **gastroenterit** och **matförgiftning**. Den smittar via vatten, livsmedel eller så får man den in den via munnen. *Patogenes:*

1. Via matstrupen och magsäcken kommer bakterien ta sig till tunntarmen.
2. Bakterien kommer simma i tunntarmen och orsaka sjukdom (diaré).
3. Man tror att diarée uppkommer via **M celler**. Dessa är immunceller som fångar in antigener, i detta fall hela salmonella bakterien, från tarmlumen och signalerar åt immunsystemet att vi har ett problem.
4. Parallellt med detta så simmar Salmonella till tarmepitelet för att sedan injicera proteiner som kallas **effektorer**, in i epitelcellerna via sitt **typ 3-sekretionssystem (T3SS)**.



Både upptag av bakterien via M-celler och invasion av epitel resulterar i **neutrofil influx** i tarmen. Dessa neutrofiler bekämpar salmonella men orsakar samtidigt utflöde av vätska in i tarmlumen som ger kraftig diarré.

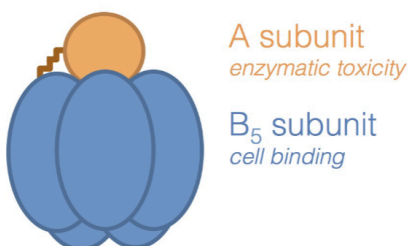
Tyfoidal salmonella orsakas av *Salmonella enterica serovar Typhi*. Denna är väldigt annorlunda från den ovanstående. Tyfoidal salmonella orsakar **tyfoid feber** som är systemisk infektion. Denna sprids med dålig hygien och problem i dricksvattnet. Det finns främst i Afrika och Asien där Indien är mest drabbad.



Bakterien tar sig till tunntarmen via matstrupen och magsäcken. I tunntarmen återfinns **M cellerna** som bakterien tar sig igenom och vandrar vidare till **dendritcellerna** och **monocyterna** på andra sidan. Denna salmonella typ kan faktiskt överleva i dessa celler som egentligen är menade att ta död på bakterien. Majoriteten av tiden befinner den sig således intracellulärt i makrofager under en infektion i människa. Bakterien använder sitt **T3SS** för att injicera **effektorer** för att modulera värdcellens funktion och åstadkomma detta. Bakterierna åker sedan runt i immuncellerna och kommer först till en **lymfkörteln i mesenterium** först. Därifrån kommer de sedan åka vidare till bla **lever** och **mjälte** vilket orsakar en **systemisk infektion**.

Vibrio cholerae orsakar **kolera**.

Denna bakterie går via matstrupen ner till magsäcken och därifrån fram till tunntarmen. Orsakar främst problem då man dricker smutsigt vatten och kolera utbrott är oftast kopplat till någon typ av hälsokris. I tunntarmen åker bakterien runt och utsöndrar ett toxin vid namn **koleratoxin**.



Koleratoxinet är ett AB toxin vilket innebär att den består av två subenheter. **A subenheten** har en enzymatisk aktivitet (toxiska aktiviteten) medan **B subenheten** är viktig för att cellens ska kunna binda.

Hur fungerar detta egentligen?

1. Man dricker smutsigt vatten som innehåller vibrio cholerae.
2. Bakterien går via matstrupen ner till magsäcken och därifrån fram till tunntarmen.
3. Vibrio cholerae utsöndrar koleratoxin där:

- a. **Koleratoxinets B subenheter** binder till receptorn på målcellen (främst i tarmepitelet).
 - b. Efter ett tag frisätts **koleratoxinets A subenhet** vilket aktiverar **adenylatcyklas enzymet**.
4. Toxinets effekt leder till utströmning av joner och vatten ur cellen (pga osmotiskt tryck).
 5. Detta orsakar "rice water stool" vilket är diarré som består av VÄLDIGT mycket vätska → orsakar dehydrering).

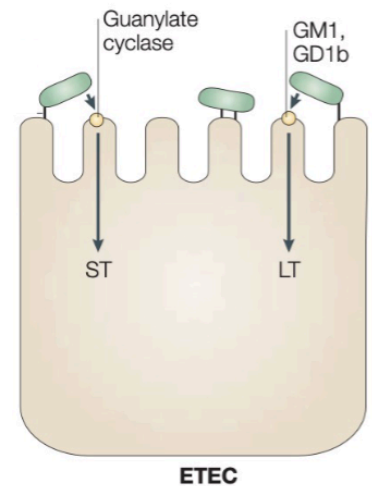
Tarmpatogena E.coli är en grupp av massa olika bakterier som kan orsaka olika toxinmedierade sjukdomar. Detta innebär att de använder toxiner för att orsaka sjukdomar.

Enterotoxinbildande Escherichia coli (ETEC) smittar framförallt via livsmedel som förorenats men även via vattensmitta. Turister smittas ofta och sjukdomen benämns oftast "turistdiarré".

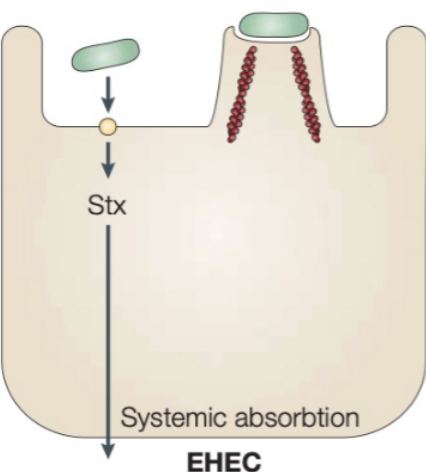
När bakterien sätter sig på tarmepitelet i tunntarmen så kommer den använda sig av två enterotoxiner: ett **värmekänsligt toxin (LT)** och ett **värmestabilt toxin (ST)**.

ST aktiverar **membranbundna guanylatcyklas** vilket leder till utströmning av joner och vatten ur cellen → diarré.

LT är ett **A-B toxin** där B subenheten binder till receptorn (**GM1/GD1b**) och A subenheten aktiverar intracellulärt adenylatcyklas som leder till utströmning av joner och vatten ur cellen.



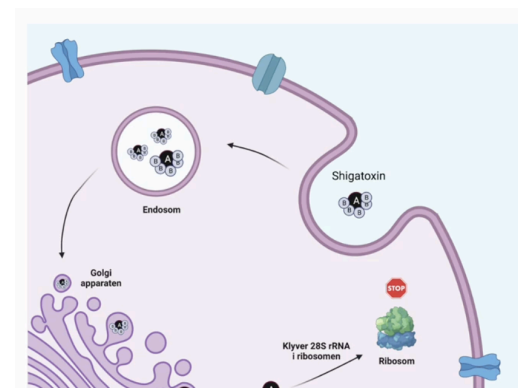
Enterohemorragisk Escherichia coli (EHEC) är också en toxinmedierad sjukdom och en zoonos där nötkreatur är den huvudsakliga reservoaren för bakterien. Ofta börjar sjukdomen med magkramper och diarré (efter 2-3 dagar kan diarréen bli blodblandad). Illamående, kräkningar och feber är vanligt förekommande. Infektionen kan även ge grövre symptom såsom **hemolytisk uremiskt syndrom (HUS)**. Det kan utvecklas i alla åldrar men framförallt hos barn under 5 år. HUS innebär sönderfall av RBK och njursvikt, ibland med blödningar som följd. EHEC orsakar mest skada i tjocktarmen.



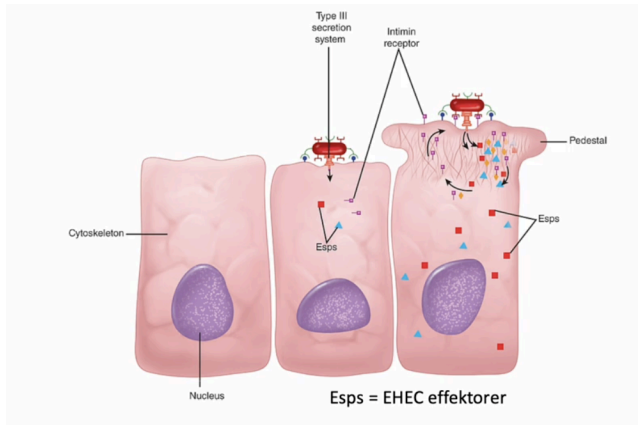
Stx = Shigatoxin är ett **A-B toxin** där **B subenheten binder till receptorn på cellyta** medan **A subenheten** verkar intracellulärt där den **klyver ribosomalt RNA** i ribosomen (28S rRNA) vilket förhindrar cellens proteinsyntes.

Toxinet kan ha systemisk påverkan förbi tarmepitelet och därmed också skada blodkärl vilket resulterar i **blodig diarré**.

Shigatoxiner tas upp i en endosom som sedan åker till golgiapparaten där de ansamlas. Shigatoxiners subenheter kommer gå isär. I



golgi lossnar A-subenheten och frisätts till cytoplasman. Den kommer då att klyva **28S rRNA** i ribosomen vilket förstör ribosomen och dess effekt.



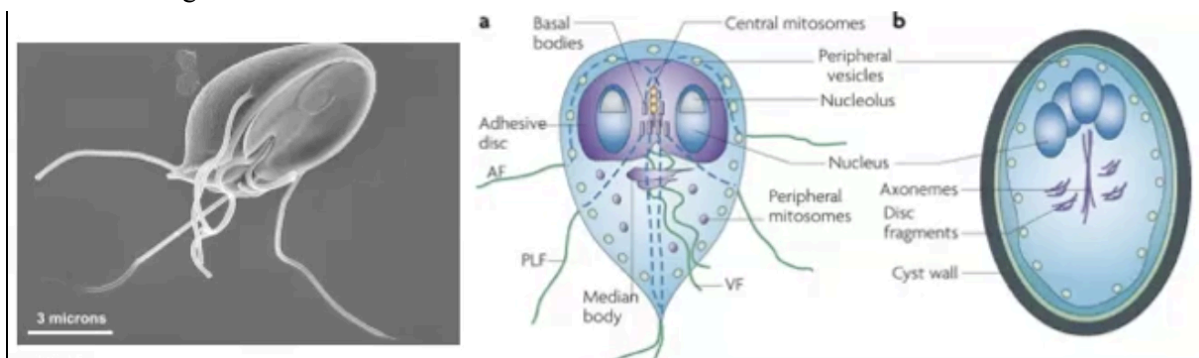
EHEC har även förmågan att göra **pedestaler**. Orsaken är oklar men man vet att dessa pedestaler kan göra så att bakterien kan kontrollera cellen. Mha T3SS kan denna bakterie injicera EHEC effektorer som kallas **Esps**.

PROTOZOER

Giardia intestinalis kallas också *Giardia lamblia* och *Giardia duodenalis* beroende på vart i världen man befinner sig, är en **flagellat**. Detta är en zoonos och är vanligast i utvecklingsländer men förekommer även i rikare länder. Låg dödlighet men kan ge upphov till mycket invaliditet.

Hur blir vi infekterade?

1. Infektionen börjar med att vi får i oss beständiga **cystor** via **fekal-oral smitta**. Ca 10-25 cystor är tillräckligt för sjukdom.
2. När cystorna kommer i kontakt med syran i magsäcken och enzymen från pankreas så utlöser detta **excystering** och **trofozoiter** frisätts i proximala tunntarmen.
3. Trofozoiterna binder till det intestinala epitelet och delar sig genom **binär fission**.
4. Trofozoiterna utvecklas till cystor i distala tunntarmen och kolon vilket i sin tur tar sig ut via avföringen och kan smitta andra individer.



Giardias morfologi är speciell på många sätt. Den har **flera cellkärnor, mitosomer** istället för mitokondrier och har en **adhesiv disk** som den använder för att binda till epitelceller med villi i tunntarmen.

Trofozoiterna binder till epitelceller med villi i tunntarmen och frisätter **proteaser** och andra enzymer som bryter ned och förändrar cellerna. Detta leder till att **mikrovilli, disackaridaser** och

transportproteiner skadas vilket leder till att **vätske** och **elektrolyt absorptionen försämras**. De uppstår även en brist på gallsalter då parasiten tar upp de. Detta leder till att gallsalter dekonjugeras och vi får en av fetter.

Detta resulterar i de symptom vid får vid en giardia intestinalis infektion. Förekommer främst asymtomatiska symptom. Efter 3-20 dagars inkubationstid så kan denna infektion ge upphov till akut vattning diaré, steatore, flatulens och magkramp. Man kan även uppleva kronisk återkommande diarré, viktninskning, vitamin A och B₁₂ brist och sekundär laktosintolerans.

Behandling: **Metronidazole (Flagyl)** → en prodrug som måste tas upp av en cell och omvandlas för att bli aktiv. Detta läkemedel tas upp och aktiveras i den reducerande miljön som giardia intestinalis har vilket aktiverar prodrugen till en aktiv rifstaphydikal.

Cryptosporidium spp är en sporzoo som är nära besläktad med giardia intestinalis när det kommer till symptom (annars inte så lik). Det finns ca 20 spp som kan infektera människan men *C. parvum* och *C. hominis* är vanligast. Det är en zoonos (kalvar och får) och orsakar 1-3% av diarréer bland i rika länder och 15-20% i fattigare länder. Detta är en av de stora diarréersjukdomarna som leder till mycket dödsfall.

Hur blir vi infekterade?

1. Fekal-oral smitta via beständiga **oocystor** (en annan variant av cystor som ex överlever länge i klorinerat vatten).
2. Dessa oocystor excyterar och **sporozoiter** frisätts i tunntarmen. Dessa omvandlas till **trofozoiter** som **infekterar enterocyter** i jejunum och ileum.
3. I enterocyterna kommer parasiten att dra igång en **asexuell reproduktion** → frisättning av **merozoiter** som invaderar och antingen fortsätter asexuell cykel eller startar den sexuella cykeln. *Se nedan vad detta leder till.*
4. I den **sexuella cykeln** sker befruktning mellan **mikrogameter** och **makrogameter** vilket ger nya oocystor.
 - a. Kan ge upphov till **tunnväggade oocystor** som orsakar autoinfektion eller **tjockväggiga oocystor** som för smittan vidare.
5. Vid den **asexuella reproduktionen** kommer fortplantningen ske snabbt. Cryptosporidium och medföljande inflammation orsakar atrofi av villi vilket leder till:
 - a. Reducerad disackaridas-aktivitet
 - b. Ökad intestinal permeabilitet och kloridsekretion.
 - c. Försämrad absorption

Kroppen kommer vilja kompensera för atrofin av villin och gör detta genom att **öka mitosen** av enterocyter. Det kommer leda till fler omogna enterocyter och sämlre absorption.

Symptom:

Akut

- Vattnig diarré
- Illamående, kräkning, buksmärta
- 10L diarré / dag hos immunsupprimerade

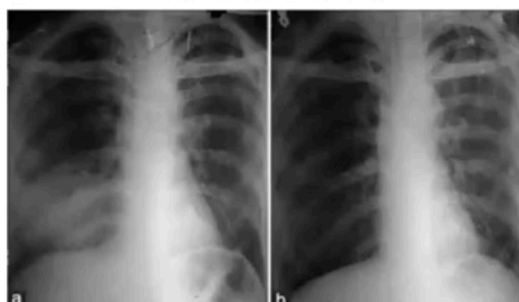
Kronisk

- svår långvarig diarré hos små barn
- > mortalitet och tillväxtproblem
- immunsupprimerade
- > upp till 10L diarré / dag

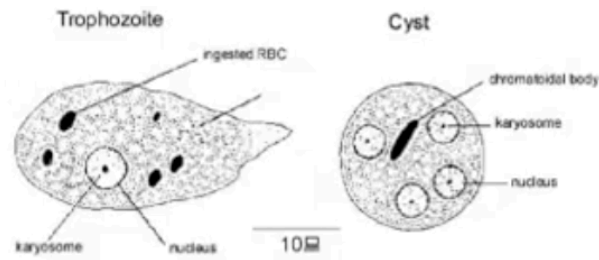
Sällsynta

- infektion i gallgångar
- > Skleroserande kolangit, pankreatit
- infektion i lunga
- > Kronisk hosta

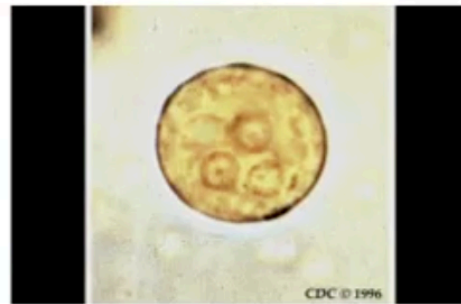
Lungröntgen före (a) och efter (b) åtgärdad extraintestinal infektion



Entamoeba histolytica



20-40 µm
Pseudopodier
Kan innehålla röda blodkroppar



10-20 µm
1-4 cellkärnor
E. dispar är identisk och *E. coli* är snarlik

Denna amöba använder sig av pseudopodier och kan innehålla RBK. Cystorna är väldigt stora och har därav flertal cellkärnor. Parasiten är identiskt med *E. dispar* (dock inte patogen t.sk från *E. histolytica*) och snarlik *E. coli*. Den smittar fekal-oralt och är en zoonos. Primärt människor men även andra primater tycks utgöra den huvudsakliga reservoaren.

Hur blir vi infekterade?

1. Tålīga cystor excysterar i tunntarm efter passage genom magsäcken.
2. Frisläppta **trofozoiter** mognar när de når tjocktarmen där de multiplicerar och bildar cystor.
3. I tjocktarmen kan trofozoiterna också ge upphov till:
 - a. Icke-invasiv kolonisering
 - b. Invasion av mukosan
 - c. Invasion av blodcirkulationen
 - i. Resulterar i extraintestinala komplikationer.
4. Cystor och trofozoiter lämnar kroppen via avföringen.

Hur orsakar E. histolytica sjukdom?

- Trofozoiterna stimulerar **slembildning** och frisättning av slem (mucin) från gobletceller.
- Enterocyter **lyserar** mha bla proteas.
- Inflammatorisk respons leder till **frisättning av ROS** som vidare förstör vävnaden.
- Karakteristiska **flaskformade ulcerationer** bildas.
- Trofozoiterna kan sedan **spridas** till lever och andra vävnader via porta blodflödet där de kan orsaka granulom och abscesser.
- Alla vävnader kan förstöras (hjärna, hud, brosk, skelett osv)

Symptom:

Asymtomatiskt bärarskap

Akut kolit

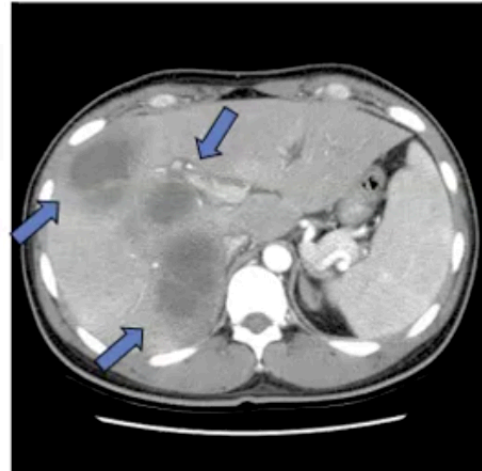
- Smygande debut efter 1-2v
- Buksmärta / obehag
- Diarré – blod och slem vanliga men absolut inte obligata fynd
- multipla sår ses vid endoskopi

Fulminant kolit

- feber
- hypovolemisk chock
- dilaterad colon

Abscesser

- vanligast i lever med:
- feber, frysningar
- svullnad/smärta över lever
- Sällsynt sekundär abscessbildning i lunga eller annan vävnad



Hung et al, PLoS Neg Trop Dis 2008

Trofozoiter kan spridas till lever och andra vävnader via porta blodflödet där det kan orsaka granulom och abscesser.

Intestinala protozoer kan ge upphov till:

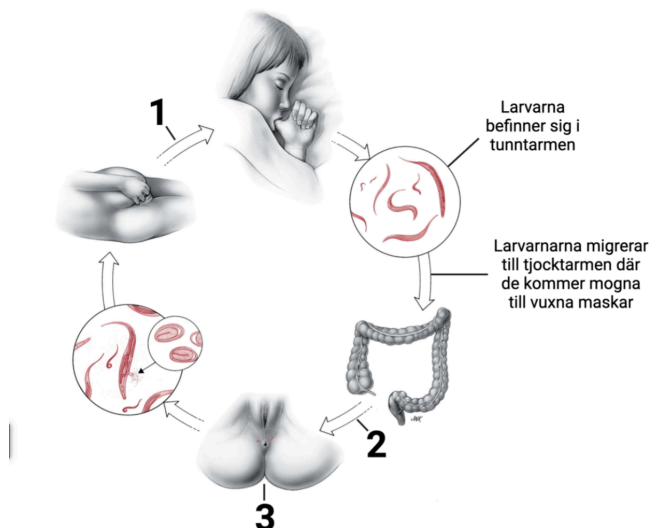
- **Dysenteri** = mycket smittsam akut tarminfektion.
- Akuta, oftast kortvariga diarébesvär
- Långdragen/kronisk diarée/malabsorptionstillsätt
- Extraintestinala komplikationer förekommer och är oftast väldigt artspecifika

MASKAR

Väldigt många av parasitiska maskar orsakar humanpatogena infektioner. Några av de har vi nämnt tidigare så håll koll på de!

Enterobius vermicularis (springmask)

Detta är en liten **nematod** och är **humanspecifik** t.sk från de tidigare zoonoserna. Mer prevalent hos barn än hos vuxna och väldigt vanligt i bl.a förskolor.



Hur blir vi infekterade?

1. Fekal-oral transmission av embryonerade ägg.
2. De embryonerade äggen som vi får i oss kläcks i tunntarmen.
3. Larverna migrerar till caecum och utvecklas till adulta maskar.
4. Efter parning dör hanen och honan migrerar till anus för att lägga ägg.

Små vita maskar kan ses i perianala veck och ibland i vagina. Oftast asymtomatisk. Men av de som få symptom såsom klåda så är det kopplat till sekretet som kommer från äggläggningen. Mask som rör sig i anus orsakar nattlig störande klåda (autoinfektion), sömnlust och trötthet.

Springmaskhonan kan i sällsynta fall migrerar upp i vagina och orsaka **vulvovaginit** hos flickor. På senare tid har också associationer också gjorts mellan springmask och blindtarmsinflammation.

VIRUS

Diarrésjukdom är näst vanligaste dödsorsak hos barn under fem år trots att det kan förebyggas och behandlas via rent dricksvatten och förbättrad sanitet. De viktigaste virusen som orsakar detta är **rotavirus**, **calicivirus**, adenovirus (typ 40 och 41), astrovirus och **E.coli**.

Alla dessa virus infekterar **tunntarmen** och inte kolon. Infektionen leder till förändrade funktion eller skada i slemhinna och dess villi vilket leder till malabsorption av vatten och elektrolyter. Orsakar diarré och kräkningar men självläker om vätske- och elektrolyttrubningarna behandlas.

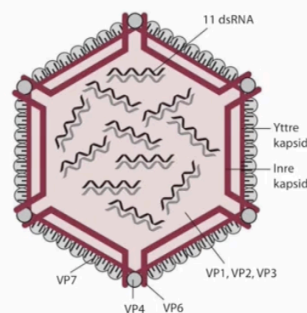
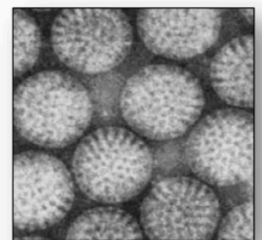
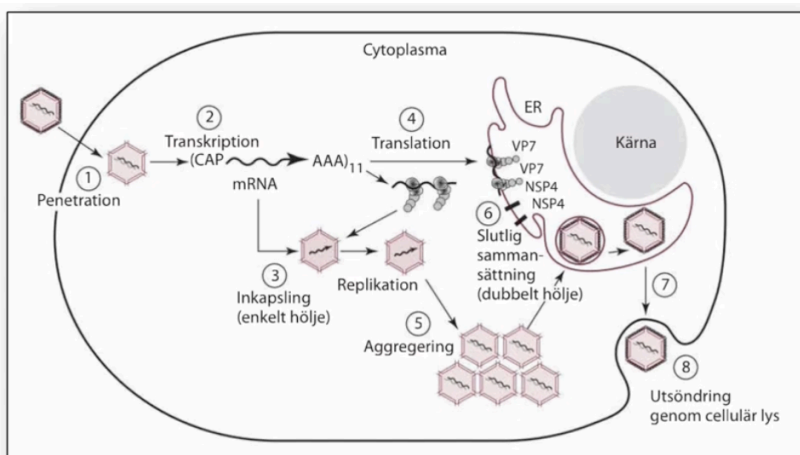
Fekal-oral spridning → kan ske via läkemedel!

Rotavirus:

Stor orsak till spädbarnsdöd i låginkomstländer men blivit bättre sen rotavaccinet.

Tillhör familjen **reoviridae** och har en **hjullik** struktur med tre proteinlager och ikosaedral kapsidsymmetri + saknar höje. Det har ett dubbelsträngat och segmenterat genom (11 segment). Fler genotyper och serotyper → förekommer också hos djur.

Rotavirus A är vanligast hos människan.



Rotaviruset är en **infektiös subviral partikel (ISVP)** vilket betyder att den behöver aktiveras av ett **extracellulärt proteas** i tarmen hos den infekterade personen.

Diarré, kräkningar och hög feber hos barn är vanligt.

Replikationscykel:

1. Rotaviruset måste aktiveras av ett extracellulärt proteas i tarmen vilket bildar en **ISVP** partikel.

2. ISVP binder till cellytan vilket leder till en penetration av viruset.
3. dsDNA transkriberas → mRNA.
4. Inkapsling i ett eget hölje.
5. Translation
6. Aggregering
7. Slutlig sammansättning i ER
8. Utsöndring genom cellulär lys.

Patogenes vid infektion:

- Direkt lytisk cellskada men detta ensamt kan ej förklara symptomen.
- Det icke-strukturella proteinet **NSP4** fungerar som ett enterotoxin vilket stimulerar frisättning av **serotonin** som i sin tur stimulerar frisättningen av kloridjoner och vatten → leder till diarréer och kräkningar.
- Extraintestinala manifestation: encefalit, myokardit och förhöjda leverenzymmer förekommer.

Rotavirus kan ge relativt god immunitet vid vaccin. Denna immunitet är ffa IgA medierad och förbättras efter reinfektion. Rotavirusvaccin (levande försvagat) ger bra skydd och vaccinskyddet visar att korsimmunitet uppstår. Detta vaccin ingår i barnvaccinationsprogrammet i Sverige.

Calicivirus (vinterkräksjukan):

Tillhör familjen *Caliciviridae* och är ett **enkelsträngat positivt RNA virus** som saknar hölje. Dessa virus replikerar sig i enterocyternas cytoplasma. Genomgången infektion ger dålig immunitet mot nya virus-stammar och kortvarig immunitet mot samma stam men pandemier motsäger delvis detta.

Calicivirus delar in sig **norovirus** (orsakar flest infektioner) och **sapovirus**.

Akut insjuknande med explosiva kräkningar. Andra symptom såsom diarré, buksmärtor, yrsel och feber. Sjukdomen är självläkande inom några dygn men vätskebehandling kan behövas. Mycket smittsamt och viruset är motståndskraftig mot inaktivering.

Överförs med fekal-oral smittväg. Förekommer främst vintertid. Drabbar barn och vuxna ink personal. Mycket smittsam och förekommer i hög koncentration i feces. Ca 20% av européer är **FUT-2 negativa**; dessa personer är resistent mot många norovirus genotyper, inklusive den vanligaste GII.4 FUT-2 (fucosyltransferase-2) bidrar till syntes av vissa sockermolekyler såsom ABO (H typ 1 glykaner) i mukosa, inkl tarm. Detta är viktigt för infektion av norovirus. Personer med **blodgrupp B** har en minskad risk för mer ovanliga genotyper av norovirus.

Enteriska adenovirus:

Serotyperna 40 och 41 är de vanligaste och t.sk från de tidigare nämnda så förekommer detta virus under hela året. Dessa serotyper av enteriska adenovirus är associerade till gastroenterit hos barn.

Kunna redogöra för hur immunsystemet bekämpar infektiösa agens som orsakar mag- och tarminfektioner.

- **Att neutrofiler angriper Helicobacter pylori och Salmonella enteritidis vilket oftast leder till att neutrofilerna bidrar till patogenesen**

Se ovan:)

Kunna beskriva verkningsmekanismer för olika grupper av antiviraler.

- **CCR5-blockerare som blockerar HIVs förmåga att binda in till receptorn eller integrashämmare för blockering av inkorporering av HIV genomet in i arvsmassan hos värden.**
- **Nukleosidanaloger, så som acyklovir, som måste ta sig in i cellen för att trifosforyleras och därmed inkorporeras in i viruset arvsmassa vid replikation vilket resulterar i att förlängningen av RNA eller DNA arvsmassan avstannar.**

Antiviraler är relativt nya läkemedel och idag kan många viktiga virusinfektioner behandlas med dessa. De både är både specifika och effektiva. Man kan behandla både akuta och kroniska virusinfektioner.

Akuta infektioner:

- **Influensa**
 - Behandlas med **neuraminidashämmare** såsom Oseltamivir (Tamiflu) och Zanamivir (Relenza)
 - Behandlas också med **Baloxavir** som hämmar det cap-beroende endonukleaser som behövs för att initiera transkriptionen av viralt mRNA.
 - Måste startas snabbt, < 48 timmar vilket ställer krav på snabb vård, diagnostik och behandling.
- **RS-virus**
 - **Palivizumab** används som antiviral mot RS. En monoklonal antikropp som är riktad mot ett glykoprotein som finns på RS-virusets yta. Genom att eliminera denna så kan viruset inte fusera med cellens membran.
- **SARS-CoV 2**
 - Behandlas med **proteashämmare** (Nirmatrelvir) och **ribonukleoid-analog** (Remdesivir).
 - Viktigaste profylax är vaccination.
 - Remdesivir kan även användas vid sars-cov 2 och verkar genom att hämma replikationen.

Kroniska infektioner:

- Flera herpesvirus (HSV-1, HSV-2, CMV, VZV)
- HIV
- Hepatit B och C

Direktverkande antiviralers verkningsmekanism:

1. Blockerar receptorbindning (tex CCR5-blockerare för HIV).
2. Blockera ett viralt enzym (tex. nukleosidanaloger, proteashämmare, integrashämmare, neuraminidashämmare).
3. Blockera viral proteinsyntes (tex antisense RNA)
4. Blockera virusfrisättning (tex neuraminidashämmare).

Ytterligare principer för hämning av virusreplikation:

1. Modulera immunreaktioner mot virus (t.ex. interferon)
2. Passiv immunisering genom att tillsätta antikroppar.

3. Terapeutisk vaccination genom att kroppen tillverkar antikroppar.

Nukleosidanaloger (NA) måste trifosforyleras i cellen för att bli aktiva vilket innebär att de är prodrugs. Dessa och interferon används vid behandling av **hepatit B** men interferon har en bestående effekt vid effektiv behandling medan nukleosidanaloger har den bästa antivirala effekten. Många antiviraler är nukleosidanaloger vars hydroxylgrupp i 3'-positionen är förändrad. Detta innebär att när nukleosidanalogen inkorporeras i den växande DNA / RNA strängen så saknas kopplingspunkten för att bygga vidare. Detta stoppar således förlängningen av RNA eller DNA kedjan vilket påverkar genomreplikationen kedjan. Dessa läkemedel kallas ibland för *chain terminators*.

HIV behandlas också med inträdeshämmare, omvänt transkriptas (RT) hämmare, integrashämmare och proteashämmare.

Herpesvirus behandlas med **acyklovir** som är en **nukleosidanalog**. Denna monofosforyleras av herpesvirus **tymidinkinas (HSV-1-TK)**, men inte av cellulärt tymidinkinas. Aktivering av acyklovir sker endast i herpesinfekterade celler. Efter den första fosforyleringen kan acyklovir difosforyleras av cellens egna kinaser (GMPK och NDPK). Immunsupprimerade individer har en förhöjd risk för acyklovir-resistens.

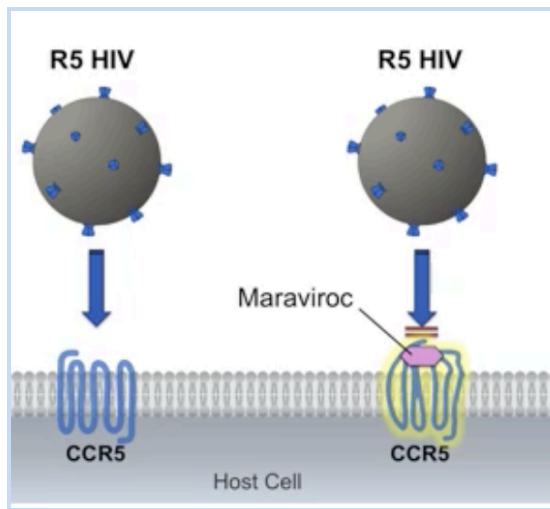
Ribavirin är en **ribonukleosid-(guanodin) analog** med ett brett antiviralt spektrum. Guanodin är den naturliga nukleosiden som liknar ribavirin. Liknar NA men dess hydroxylgrupp befinner sig istället på 2' positionen. *Dess olika verkningsmekanismer:*

1. Hämmning av viralt polymeras.
1. Ökad mutationsfrekvens.
2. Hämmning av RNA-capping.
3. Uttömning av GTP-pool.
4. Immunmodulerande effekt mot Th-1 respons.

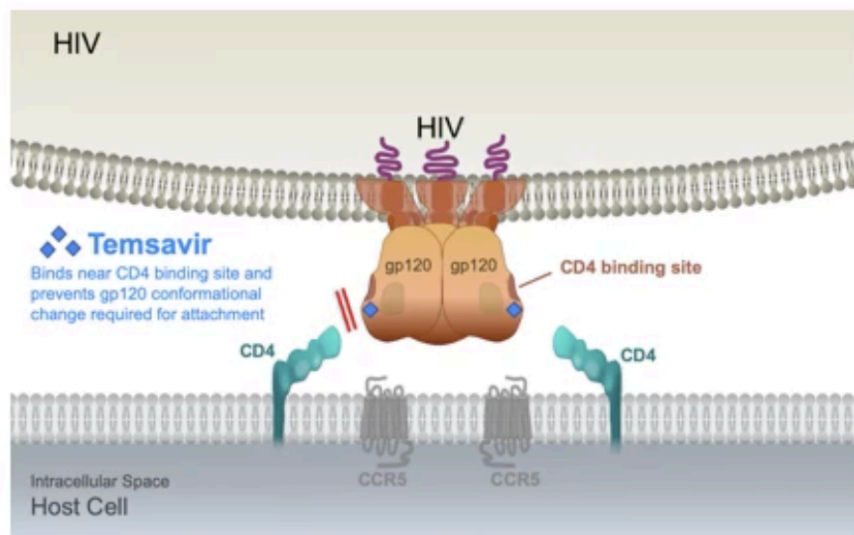
Icke-nukleosidanaloger, också kallad **NNRTI** fungerar genom att hämma den aktiva siten i omvänt transkriptas. Dessa används också för att behandla **HIV**.

Interferon (typ I-IFN eller alfa-interferon) är en kroppsegen cytokin som utsöndras i samband med virusinfektioner. Men man kan även ge interferon vid farmakologisk behandling av virusinfektioner. De kan dels blockera proteinsyntes genom att inducera en transkription av **proteinkinase R**. Detta proteinkinase fosforylerar en transkriptionsfaktor vilket inhiberar den vilket i sin tur hämmar proteinsyntesen. IFN kan också bryta ner RNA vilket sker genom en aktivering av **RNase L**. Denna används inte för behandling av hepatit C men idag används det för behandling av **hepatit B**. Interferonet brukar konjugeras med polyetylen glykol för att få en längre halveringstid så att det ej behövs ges lika ofta.

Direktverkande antiviraler mot **hepatit C** funkar genom att hämma någon av dessa tre proteiner: **NS5B**, **NS5A** och **NS3/4A**.



Inträdeshämmare (såsom **Maraviroc**) används vid behandlingen av **HIV**. Dessa verkar genom att blockera den cellulära receptorn **CCR5** vilket är en co-receptor som HIV behöver för att kunna binda in till cellen.



Fostemsavir är en annan **inträdeshämmare** som istället blockerar inbindningen. HIV binder alltså med det virala proteinet **gp120** till den cellulära receptorn **CD4**. Fostemsavir hydrolyseras och övergår till den aktiva formen **temsavir**. Temsavir kan sedan binda till det virala proteinet gp120 och förhindra dessa binding till den cellulära receptorn CD4.

Proteashämmare hämmar mognad av viruspartiklarna genom att blockerar dess aktiva site. Används vid behandling av **HIV**.

Integrashämmare blockerar **HIV** integrasets aktiva site vilket förhindrar viruset från att integrerar till genomet.

Innan vi går vidare till nästa virus så är det viktigt att komma ihåg att HIV oftast behandlas mha en kombinationsbehandling. Man använder sig av två nukleosidanaloger med tillägg av en NNRTI, en

proteashämmare ELLER *en integrashämmare*. Detta gör man då HIV har en hög mutationsfrekvens och resistens kan uppkomma snabbt om man bara behandlar med ett läkemedel.

Neuraminidashämmare såsom Oseltamivir (Tamiflu) och Zanamivir (Relenza), hämmar influensan *neuraminidas* som är ett enzym på influensavirusets hölje och klyver sialinsyra, dvs influensavirusets receptor. Genom att blockera detta enzym så blockeras frisättningen av nybildade influensaviruspartiklar.

Det finns olika typer av *resistensstest* för virus såsom **fenotypiskt test** där virus odlas i närvaro av läkemedel samt **genotypiskt test** (sekvensering av gener för att hitta ev förekomst av "kända" resistensmutationer).

Antiviral resistens kan uppstå vid selektion av redan existerande virusvarianter samt vid de novo mutationer när virus förökar sig i närvaro av läkemedlet.

Om ett virus blir resistent av ett läkemedel vid ett fåtal mutationer innebär det att läkemedlet har en låg genetisk barriär. En **genetisk barriär** = antal mutationer som krävs för höggradig resistens. De flesta mutationer som uppstår hos ett virus har en **fitness kostnad** vilket innebär att de kommer försämma virusets förmåga att replikera sig.

Kunna beskriva mekanismer hos bakterier som bidrar till antibiotikaresistens.

- **Punktmutationer i genen för penicillin-bindande proteinet kan leda till att proteinet får en förändrad struktur vilket resulterar i att vissa beta-laktamer inte kan binda in till proteinet och därmed inte förhindra dess funktion.**
- **Förvärvning av gen för beta-laktamas vilket leder till att bakterien kan producera enzymet beta-laktamas som kan bryta ner beta-laktamer.**
- **Naturlig resistens i form av avsaknad av cellvägg vilket leder till att ingen måltavla för beta-laktamer finns i bakterien.**

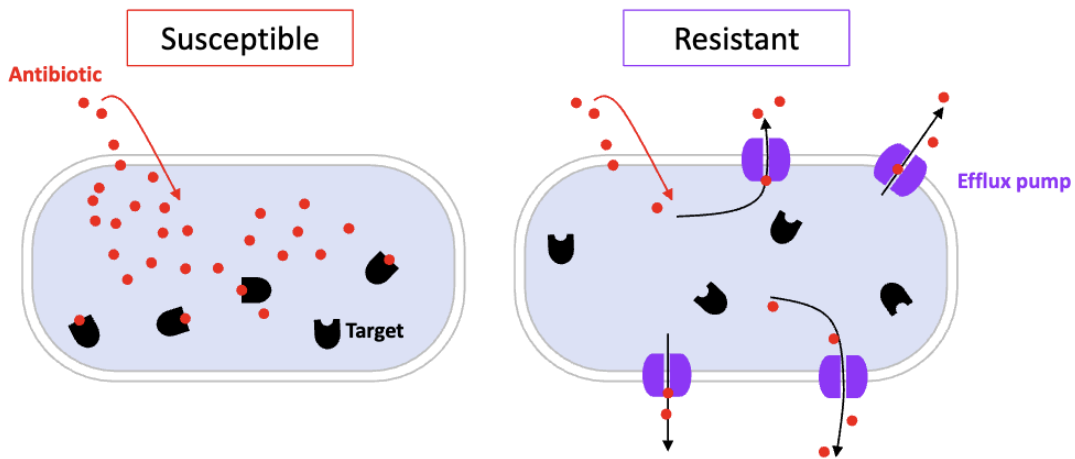
Antibiotikaresistens = Bakterier har antibiotikaresistens när specifika antibiotika har förlorat sin förmåga att döda eller stoppa tillväxten av bakterierna.

Det finns tre olika typer av **antibiotikaresistens**:

1. Intrinsisk antibiotikaresistens

Förmågan hos en bakterieart att motstå effekten av ett visst antibiotikum på grund av medfödda funktionella eller strukturella egenskaper. Tex den gramnegativa bakteriens yttre membran.

Grampositiva bakterier är mer permeabla än gramnegativa eftersom att den sistnämnda har ett yttre membran. Det yttre membranet kan således blockera passagen av stora antibiotikamolekyler vilket bidrar till att de blir intrinsiskt antibiotikaresistenta.



Effluxpumpar kan vara specifika mot speciella antibiotika men de kan även vara ospecifika. Dess funktion är att driva ut specifika antibiotika från bakteriecellen. Bakterier kan således vara multiresistenta.

Mykoplasma bakterier är intrinsiskt resistenta mot alla antibiotika som riktar sig mot syntesen av cellväggen. Detta beror på att de saknar cellvägg och därmed peptidoglykaner.

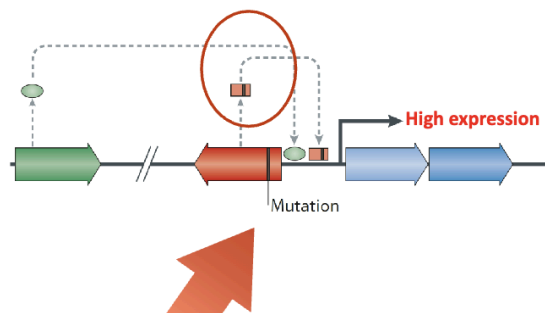
2. Mutationer i kromosomen

Kromosommutationer hos bakterier kan ge antibiotikaresistens pga det kan ändra strukturen hos antibiotikans mål. En mutation kan även ändra genuttrycksnivåer, vilket leder till resistens.

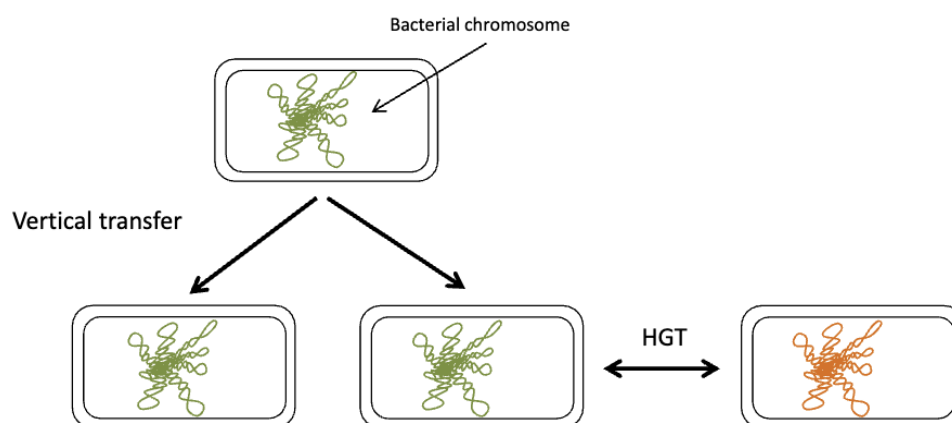
Mutationer i **gyrasgenen** hos bakterien kan leda till minskad affinitet för ciprofloxacin och därmed resistens.

En mutation som orsakar en förändring i genuttrycket kan leda till att en bakterie producerar flera effluxpumpar. Produktionen av effluxpumpar kontrolleras av en aktivator (AraC) och en repressor (TetR). Detta beror på att en mutation gör **repressorn (TetR) mindre aktiv**. Detta leder till att mindre repression (=undertryckande) av gener som kodar för effluxpumpar och mer uttryck av effluxpump gener. Således produceras mer effluxpumpar.

Less repression → More expression of pump genes → More pumps produced



3. Förvärv av gener som leder till antibiotikaresistens



Antibiotika resistenta gener kan överföras mellan bakterier. **Konjugativa plasmider** möjliggör för flera antibiotikaresistenter att förvärfas i en enda konjugationsevent, och kan överföras mellan ett brett spektrum av bakteriearter. Antibiotikaresistensgener kan således överföras mellan bakterier via **horisontell genöverföring** (från en individ till en annan).

Plasmider från resistenta bakterier kan bära på gener som bryter ner antibiotika vilket gör bakterien resistent. Dessa kan ex vara **beta-laktamasgener**. **Beta-laktamas** är det enzym som bryter ner den aktiva delen av beta-laktamantibiotika genom hydrolys. β -laktamaser som bryter ner penicilliner, de flesta cefalosporiner och monobaktamer kallas **ESBL (Extended-Spectrum β -Lactamases)**.

β -laktamaser som bryter ner penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer och karbapenemer kallas **Karbapenemaser**.

Pencilinresistens kan bero på muterade PBPs. *Streptococcus pneumoniae* kan ta upp antibiotikaresistens (gen som kodar för muterad PBP) via naturlig transformation från *streptococcus. mitis*.

Vad leder **antimikrobiell resistens (AMR)** till?

AMR står för antimikrobiell resistens och omfattar antibiotika, antivirala medel, antiparasitära medel och svampmedel.

- Lägre sjukhusvistelser
- Högre dödlighet
- Högre behandlingskostnader
- Multiresistens infektioner

Kunna beskriva mekanismer hos virus som bidrar till antiviralresistens.

- **Punktmutationer i gener för virala RNA eller DNA polymeraser som leder till ändrad struktur hos proteinerna och därmed försämrad inbindning av antiviraler som nukleosidanaloger.**

Kunna beskriva hur antibiotikaresistens och antiviralresistens selekteras fram, vilka aspekter av användningen av läkemedlen bidrar till uppkomsten av resistens.

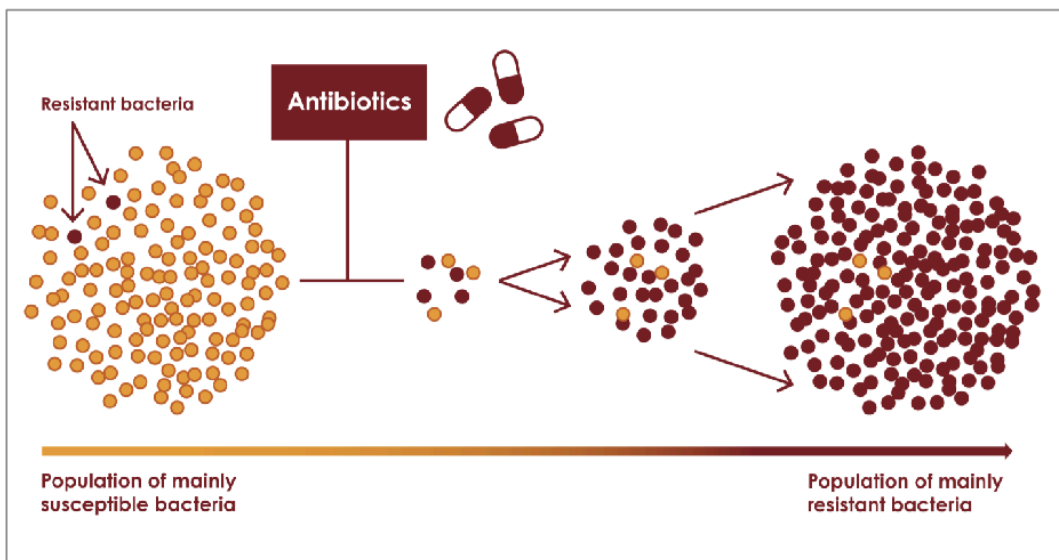
- **Tillväxt av bakterier i en miljö där låga nivåer av antibiotika finns kan leda till möjligheter för antibiotikaresistensutveckling genom mutationer.**
- **Följsamheten eller läkemedelsinteraktioner hos patienten kan påverka utvecklingen av antiviralresistens.**

Majoriteten av klinisk antibiotika produceras naturligt av mikroorganismer och det är exponeringen för antibiotika som skapar ett selektionstryck för resistenta bakterier.

Det bakteriella svaret på stress som skapas genom exponering för antibiotika kallas **SOS-respons**.

Detta är ett bakteriellt svar på stress som medför en del konsekvenser:

- Ökad mutationshastighet
- Ökad konjugering
- Ökad transformation
- Aktivering av bakteriofagens lytiska cykel



Vilka två faktorer utgör utmaningar med antivirala läkemedel?

- Virus är intracellulära parasiter vilket innebär att de använder cellens maskineri för att replikera. Det är svårt att utveckla hämmare som är selektiva, dvs inte påverkar cellen. Därav ger dessa läkemedel massa biverkningar.
- Många virusinfektioner är snabbt övergående och ibland utvecklas symptomen efter virusförökningens topp har passerat. Man hinner således inte sätta in behandling i tid.

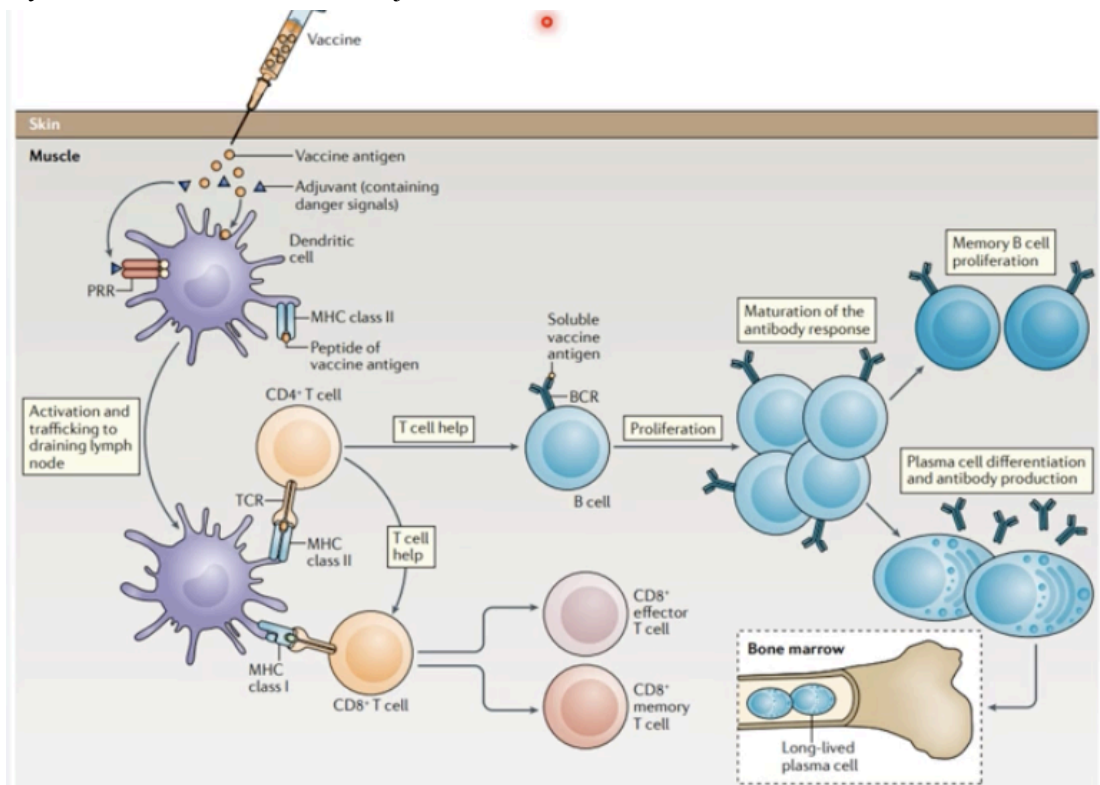
En av utmaningarna med HIV behandling är följsamhet.

Kunna beskriva immunologin bakom hur vaccination leder till skydd mot infektioner/sjukdom.

- **Vilka celler som tar upp vaccinantigenet vid injektion och vilka andra celler aktiverar de för att till slut leda till att plasmaceller producerar antikroppar.**

- **Antikroppar från vaccination kan påverka sjukdomsförloppet genom att blockera virus förmåga att binda in till receptorn och därmed inte kunna påbörja livscykeln i cellen.**

Vaccin stimulerar kroppens immunförsvaret så att individen får ett skydd mot sjukdom. Med vaccination uppnår man immunitet mot smittsamma sjukdomar utan att behöva bli sjuk och gå igenom de risker det innebär. Vid vaccination tillförs kroppen **antigen**, vilket kan vara ett försvagat smittämne, delar av ett smittämne eller något som liknar smittämnet man önskar skydda mot. När kroppens immunförsvaret träffar på antigenet stimuleras immunförsvarets celler och antikroppar bildas. Om den vaccinerade senare träffar på det riktiga smittämnet kommer individen redan ha ett skydd och kunna undvika att bli sjuk.



Hur fungerar ett vaccin?

1. Injektion
2. Igenkänning av adjuvans och upptag av dendritiska celler.
3. Presentation av antigen via MHC klass II molekyler för T-celler i lymfknutorna.
4. Aktivering av B-celler och T-cellsminne via T-hjälpar celler.
5. Antikroppsproduktion av de aktiverade B-cellerna.
6. Plasmaceller bildas.
7. Utveckling av minnes-celler (B+T)

Vaccin = antigen + adjuvans

Det vanligaste **adjuvanset** är aluminiumhydroxid som aktiverar **inflammationen**. Adjuvans är alltså tillsatt ämne som känns igen av mönsterigenkänningsreceptorer och fungerar som en aktivator av den naturliga immuniteten. Är ofta det som ger biverkningar i ett vaccin (levande vaccin är ett undantag).

Kunna beskriva olika typer av vaccin och vilka sjukdomar de skyddar mot samt redogöra för innehållet och uppbyggnaden för dessa vaccin.

- Vaccinet mot stelkramp består av ett toxoidvaccin där man inaktiverat toxinet genom kemisk eller genetisk behandling för att därmed ge skydd mot stelkramp där toxinet från bakterien har en viktig del i patogenes.
- Vaccinet mot livmoderhalscancer orsakat av humant papillomvirus består av ett subenhetsvaccin som baserar sig på ett enskilt protein i form av L1 proteinet från humana papillomviruset som bildar virus-liknande partiklar.

Vaccinationerna ges enligt nedanstående schema
 Tabell visar när vaccinationerna ges i barnhälsovården och elevhälsan.

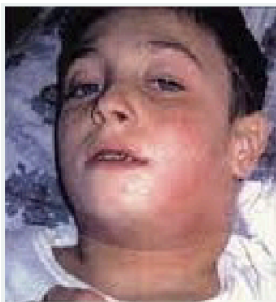
Vaccin mot	6 veckor	3 mån	5 mån	12 mån	18 mån	5 år	Årskurs 1-2	Årskurs 5	Årskurs 8-9
Rotavirus	Dos 1	Dos 2	Dos 3(a)						
Difteri		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			Dos 5
Stelkramp		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			Dos 5
Kikhosta		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			Dos 5
Pollo		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			
Hib (Haemophilus influenzae typ b)		Dos 1	Dos 2	Dos 3					
Pneumokocker		Dos 1	Dos 2	Dos 3					
Mässling, Pässjuka, Röda hund					Dos 1		Dos 2		
HPV (Humant papillomvirus)								Dos 1+2	

Ingår ej i barnvaccinationsprogrammet:
 Tuberkulos, *Vibrio cholera*, *Salmonella typhi*, Meningokocker

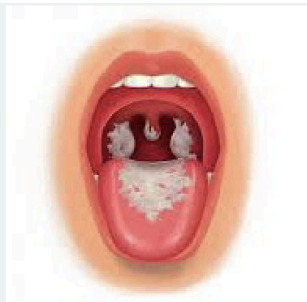
Det finns olika typer av **bakterievaccin**:

- **Toxoid-vaccin (Difteri och stelkramp)**

Difteri:



Svullna lymfkörtlar



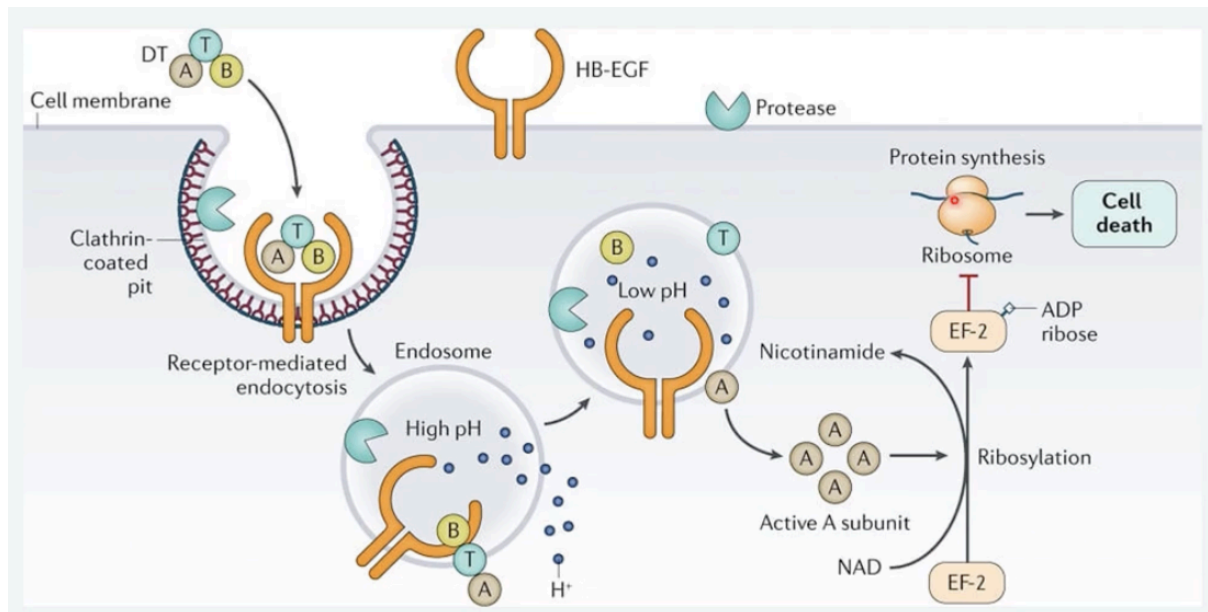
Pseudomembranösa plack



Difteri-sår

Difteri är en sjukdom som börjar med svullna lymfkörtlar och pseudomembranösa plack. Till höger på bilden ovan ser vi också svårläkta sår som beror på toxinet. Difteri kallades för äkta krupp förr och

idag talar man om olika falska krupp eller pseudosjukdomar som då är laryngit orsakad av luftvägsvirus.



Patogenes:

1. Toxinet tas upp i kroppens celler och tas till endosomen.
2. Det låga pH:t i endosomen delar upp toxinet.
3. Den aktiva A subenheten påverkar ett ribosomalt protein vid namn **EF-2**.
4. Proteinsyntesen blockeras vilket leder till celldöd.

Toxinet är immunogent och känns därav igen av immunsystemet. Man förändrade därav toxinet till en s.k **toxoid** som är ett inaktivt toxin. De toxiska egenskaperna hos toxinet har modifierats men de antigena egenskaperna (dvs förmåga att aktivera immunförsvaret) är kvar.

Stelkramp:

Stelkramp orsakas av en sporbildande bakterie, *Clostridium tetani*. Denna bakterier kommer in genom ett sår och bildar toxiner som blockerar nervimpulser från vissa celler i ryggmärgen. Stelkramp utnyttjar också toxoid effekten. Denna bakterie finns ex i jorden och trampar man då på en spik så kan man bli infekterad. Denna bakterie bildar ett neurotoxin som kan leda till att patienten får spasm.

- **Subenhetsvaccin (Kikhosta, Hib och pneumokocker)**

Kikhosta (pertussis): Detta vaccin innehåller en blandning av pertussistoxid och antigen från bakterien.

Ett konjugerat subenhetsvaccin hade också skyddat mot **haemophilus influenzae typ B (Hib)** som orsakar epiglottit. Det kan även orsaka bakteriell meningit hos barn. Att den är ett konjugerat vaccin ger långlivade antikroppar och även slemhinne-immunitet. Kapslarna på bakterien består av polysackarider vilket är väldigt immunogent. Därav ger ett vanlig polysackaridvaccin kortlivade antikroppar.

Pneumokocker orsakar bakteriell luftvägsinfektioner såsom lunginflammation, öroninflammation och bihåleinflammation. Bakterien är också en av de vanligaste orsakerna till bakteriell hjärnhinneinflammation och blodförgiftning (sepsis). När en bakteriell infektion uppträder som

komplikation till en virusinfektion i luftvägarna är det i regel pneumokocker som är orsaken. Det finns två typer av vaccin mot pneumokocker: icke-konjugerat och ett konjugerat. Vaccinet är riktat mot kapseln som är runt bakteriecellen.

- **Inaktiverat helcellsvaccin**

Vibrio cholera vaccin består av inaktiverade hela bakterier som man odlat. Dessa bakterier är inaktiverade genom värmded och formalin. Sedan tvättar man och gör ordning vaccinet som sedan kan tas oralt. Vaccinet heter *Dukoral* som då innehåller avdöda kolerabakterier och kolera toxin B subenhet.

- **Levande försvagat vaccin**

Vaccin mot **M.tuberculosis** är ett levande försvagat vaccin och kallas BCG-vaccin. Det ska inte ges till personer med sänkt immunförsvar.

Det finns även olika virusvaccin:

- **Inaktiverade helvirusvaccin**

Poliovirus är ett enterovirus och det finns tre olika serotyper. Man måste vara helt skyddad mot sjukdomens alla tre typer då genomgången sjukdom inte ger tillräckligt med immunitet. Inaktiverat helvirusvaccin skyddar mot infektion men inte mot pågående utbrott.

- **Levande försvagade virusvaccin**

Det finns ett levande försvagat virusvaccin mot **polio**. Det ges oralt och kan ge lokal immunitet. Men det kan revertera till vildtyp i ovanliga fall och orsaka en polio infektion.

MPR-vaccin är en blandning av tre olika vaccin mot mässling, påssjukevirus och röda hund. Man odlar ex mässlingvirus i cellkultur så att viruset samlar på sig mutationer och försvagas. Ska inte ges till immunsupprimerade eller gravida.

- **Subenhetsvaccin**

Humant papillomvirus (HPV) vaccinet består av *virus like particles (VLPs)* som sitter i viruspartikeln ytskal. Dessa är immunogena och därav kan man använda dessa för att skydda mot HPV.

- **mRNA-vaccin**

SARS CoV 2 är ett mRNA vaccin. Lipidhöljet på viruset är en förutsättning för att mRNA ska kunna användas som vaccin. mRNA translateras i cytoplasman där spike-proteinet bildas (behöver alltså inte passera kärnmembranet). Uridine ändrades till pseudouridine vilket gjorde mRNA "lagom" immunogent. Man använder således mRNA som en "mall" och eftersom det är en adjuvans i sig själv så kan dendritceller rekryteras väldigt effektivt. mRNA:t är i dessa mRNA vaccin inkapslas i lipidnanopartiklar (LNP) vilket är en förutsättning för att vi ska kunna använda mRNA som vaccin.

- **Virala vektorvaccin**

AstraZeneca skapade ett covid-vaccin av denna typ. Den bygger på att man använder adenovirus hölje för att stoppa in DNA från spike proteinet. Detta fungerade som bärare in i cellen och till kärnan för att man ska kunna bilda ett nytt protein. Adenovirus är en effektiv transportör av främmande DNA i en cell. Dock förekom en ovanlig biverkan i form av proppar och blödningar.

Kunna beskriva principerna för övervakning och rapportering av anmälningspliktiga antibiotikaresistenser och deras förekomst i Sverige kontra Europa.

- **Antibiotikaresistensen övervakas av SWEDRES-SVARM som kan följa upp utvecklingen av bland annat ESBL-producerande Enterobacterales och deras ökning i Sverige och Europa.**

E. coli (86 % av ESBL) och **Klebsiella pneumoniae** (10 % av ESBL) är två bakteriearter står för de flesta av ESBL-producerande isolat i Sverige.

SWEDRES-SVARM är en årsrapport utgiven av Folkhälsomyndigheten och Statens veterinärmedicinska anstalt om Svensk antibiotikaförsäljning och -resistens inom humanmedicin (Swedres) och Svensk veterinärövervakning av antibiotikaresistens (Svarm).

Behandlande läkare, kliniskt mikrobiologiskt laboratorium och läkare som genomför en obduktion kan rapportera infektioner till regionen och till folkhälsomyndigheten via **SmiNet**.

Cirka 60 infektionssjukdomar är anmälningspliktiga i Sverige varav 4 är specifika antibiotikaresistensen:

1. **ESBL-producerande och ESBL- och karbapenamasproducerande enterobacterales.**
2. **Meticillinresistent Staphylococcus aureus (MRSA)**

PBP2a är den variant av pencilin-bindande protein (PBP) som återfinns hos MRSA och är resistent mot alla beta-laktamer, inkl cefalosporiner och karbapenemer. Denna resistens utvecklas hos igenkottar genom att *s.aureus* koloniserar djuren. Igelkottarna infekteras sedan av *T.erincei* som producerar beta-laktamantibiotika. Evolutionen har sedan lett till att det är MRSA bakterien hos igelkottarna som överlever.

3. **Streptococcus pneumoniae med minskad känslighet och resistens mot penicillin**
4. **Vancomycinresistent Enterococcus faecalis och E. faecium (VRE)**

Vancomycinresistent Enterococcus faecalis och VRE är två anmälningspliktiga antibiotikaresistenta bakteriearter som främst förekommer hos svårt sjuka patienter som har opererats eller är immunosupprimerad → ofta i samband med sjukhusvård och sprider sig lätt inom en avdelning.

Kunna resonera kring utmaningar som finns inom antimikrobiell behandling på patient- och samhällsnivå.

- **Hur långvariga behandlingar med många preparat kan påverka följsamheten hos en patient eller hur tillgången till antimikrobiella läkemedel på samhällsnivå kan påverka behandlingsmöjligheter.**

Kunna redogöra för vaccinernas påverkan på den globala hälsan och redogöra för vaccin som ingår i svenska barnvaccinationsprogrammet och deras påverkan i Sverige.

Vaccinationerna ges enligt nedanstående schema

Tabell visar när vaccinationerna ges i barnhälsovården och elevhälsan.

Vaccin mot	6 veckor	3 mån	5 mån	12 mån	18 mån	5 år	Årskurs 1-2	Årskurs 5	Årskurs 8-9
Rotavirus	Dos 1	Dos 2	Dos 3(a)						
Difteri		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			Dos 5
Stelkramp		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			Dos 5
Kikhosta		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			Dos 5
Polio		Dos 1	Dos 2	Dos 3		Dos 4			
Hib (Haemophilus influenzae typ b)		Dos 1	Dos 2	Dos 3					
Pneumokocker		Dos 1	Dos 2	Dos 3					
Mässling, Påssjuka, Röda hund					Dos 1		Dos 2		
HPV (Humant papillomvirus)								Dos 1+2	

Ovan ser vi en tabell på vilka sjukdomar som vi i Sverige vaccinerar mot.

Man brukar vaccinera små barn (12-18 mån). Sedan har man en uppföljande dos när man är ca 5 år och sedan har man en dos när man går ut skolan. HPV vaccinet görs dock i årskurs 5. I andra länder sticker USA ut då de har fler virus i deras vaccinationsprogram.

Vi har nästan inga fall av **Hib** i Sverige vilket visar att denna vaccin strategi är effektiv.

Sedan 2016 erbjuds alla barn ett vaccin mot **hepatit B** som orsakar en inflammation i lever. **HPV** vaccin har gett mycket låg risk för sjukdom, speciellt om vaccinationen ges innan sexual debut.

Kikhosta har även minskat hos barn men man misstänker att det sannolikt inte kommer försvinna helt trots vaccination. **Mässling** är en mycket smittsam sjukdom och därav är en hög vaccinationstäckning viktigt. Vaccinationsprogrammet mot **röda hund** har som huvudmål att förebygga fosterskador.

Icke-vaccintyper av **pneumokocker** verkar öka sedan 2021.

Polio vill man helt utrota och idag är man väldigt nära. Det finns många åtgärder för att uppnå detta mål såsom politiska arenan, övervakning, kampanjer, få med sig befolkningen samt själva genomförandet. **Smittkoppor** är den enda sjukdom som har man lyckas utrota helt. **Rabies** är fortfarande ett problem i vissa länder.

Det saknas fortfarande vaccin mot **HIV/AIDS** och **cytomegalovirus (CMV)**.

Cytomegalovirus (CMV) smittar via blod, vävnad och de flesta kroppsvätskor (tex bröstmjolk). En cytomegalovirus infektion ger en produktiv infektion av epitel och andra celler och en latens i T celler, makrofager och andra celler. Det är således den cell-medierade immuniteten som bidrar till symptomen. Vi har ju inget aktivt immunförsvaret. CMV är en av de vanligaste orsakerna till

intrauterin infektion (= uppstår när ett foster infekteras av mikroorganismer medan det fortfarande är i livmodern).

Kunna beskriva hur man bestämmer antibiotikaresistens och vilka metoder som används för att bestämma antibiotikaresistens.

- **Vad ett MIC-värde innebär och hur man utför en microbrothdilution eller diskdiffusion test.**

Antibiotikakänslighetstestning (AST) = har som syfte att fastställa om en bakterieisolat är känslig eller resistent mot ett specifikt antibiotikum. Standardisering är avgörande för att detta ska ske. AST gör man genom laborietester (fenotypiska tester) som avgör huruvida en bakterie kan växa i närvaro av ett antibiotikum.

Den **europiska kommittén för antimikrobiell känslighetstestning (EUCAST)** är ansvariga för standardiseringen av antibiotikakänslighetstestning (AST). De avgör om en bakterie är S, I eller R, genom **disk diffusion** och **broth microdilution**. SIR-systemet avgör vilket antibiotikum som kan användas för behandling.

Detta SIR-system innebär följande:

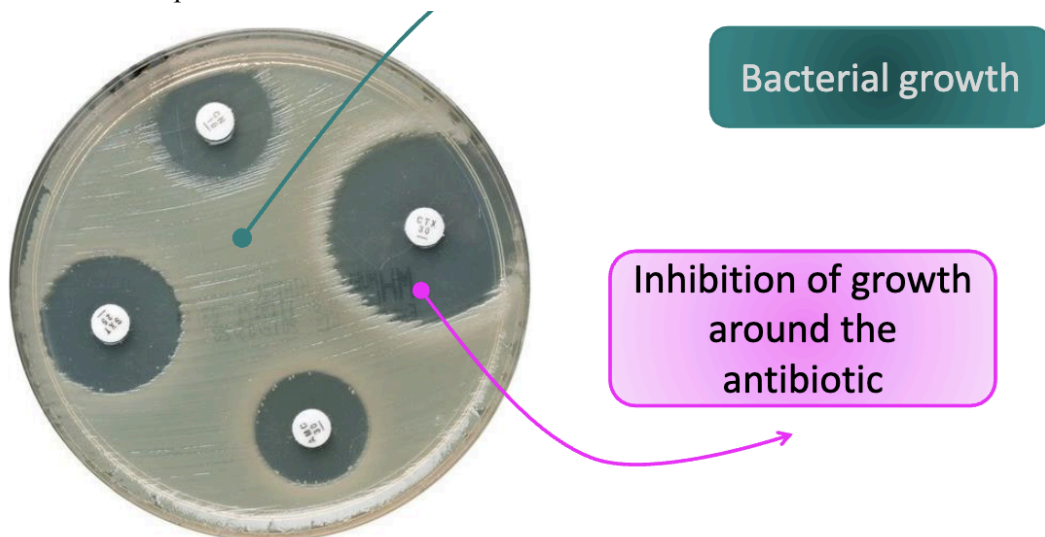
S:kategorin: Den normala dosen av antibiotikum är troligtvis effektiv.

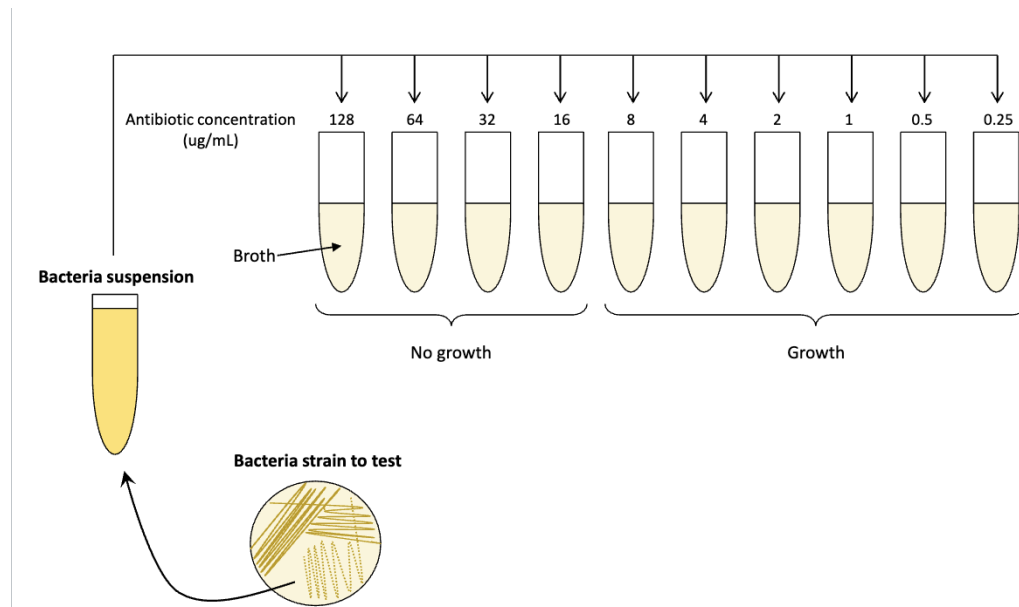
I:kategorin: En högre dos av antibiotikum är troligtvis effektiv.

R:kategorin: Detta antibiotikum är troligtvis inte effektiv även med en högre dos.

Hur går disk diffusion till?

1. Bakterieisolat som ska testas inkuberas på en agarplatta.
2. Skivor med en specifik koncentration av de antibiotika som ska testas appliceras på plattan.
3. Plattan inkuberas 16-20 timmar.
4. Mät diametern på inhibitionszonen.





Ovanstående bild visar den andra metoden → **broth microdilution**. Den lägsta koncentrationen av ett antibiotikum som hämmar synlig bakterietillväxt kallas **Minimal inhibitory concentration (MIC)** och det är vad man vill jämföra med andra bakterier/antibiotikum.

En bakterieart måste identifieras innan AST för att:

- Testa de relevanta antibiotikorna.
- Använda den relevanta tillväxtmediet/inkubationsförhållandena.
- Tolka resultaten av testet och klassificera dem som S, I eller R.

Kunna beskriva hur man utför laborativa metoder inom bakteriologi samt värdera den information metoderna ger.

- **Vilka konsekvenser och fördelar är det att odla bakterier på blodagarplatta jämfört med en kromagar-platta och vad innebär det om man kan se hemolys på blodagarplattan.**
- **Man kan urskilja två typer av bakterier genom att utföra Gram-färgning och hur denna information kan användas för att informera om eventuell patogenes och behandling.**

Modul 5 - CNS infektioner & sexuellt överförbara infektioner

Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar infektioner i centrala nervsystemet, vilka mekanismer och virulensfaktorer de använder sig av för att orsaka patogenes, samt deras epidemiologi.

- **Enterovirus smittar fekal-oralt och kan orsaka hjärnhinneinflammation genom att sprida sig till meningerna efter sekundär viremi eller genom retrograd axonal transport och där orsaka cytolys.**
- **Neisseria meningitidis är vanligast i sub-saharisk Afrika.**
- **Prionsjukdomar kan ha sporadisk/genetisk/infektiösa ursprung.**

Infektioner som drabbar det **centrala nervsystemet**:

- **Meningit** = hjärnhinneinflammation.
 - **Purulent meningit** = bakteriell hjärnhinneinflammation.
 - **Serös meningit** = aseptisk = icke-bakteriell.
- **Encefalit** = hjärninflammation.
- **Myelit** = inflammation av ryggmärgen.
 - Framhorn → motoriska funktioner
 - Bakhorn → sensoriska funktioner

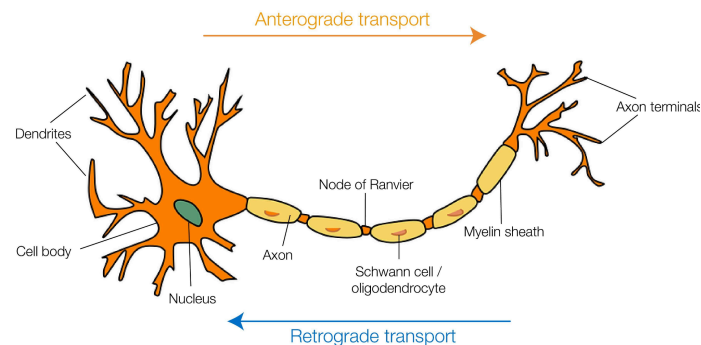
Encefalit och myelit beror oftast på en skada på neuron som ofta är en kombination av direkt virusskada på nervceller och immunpatologi. Neuronen kan ex ha dålig regenerationsförmåga. De bestående skador som encefalit och myelit kan ge upphov till kallas **sequele**.

Meningoencefalit är tillstånd då patienten drabbats av meningit med inslag av encefalit. Kan orsakas av TBE.

Neurotropa virus = ett virus som kan infektera nervvävnad och därmed orsaka sjukdom i det centrala nervsystemet. Dessa virus är oftast dödliga.

Hur tar sig virus till CNS?

1. **Retrograd transport** i perifera nerver (tex herpes simplexvirus, polio, rabiesvirus). Detta innebär transport av molekyler längs ett nervcellsutskott mot cellen. *Se bild till höger.*
2. **Över blod-hjärnbarriären genom:**
 - a. Infektioner av endotelceller.
 - b. Infektioner av celler i plexus choroideus där endotelet inte är lika tätt.



- c. Transcytos (transport av ex virus genom en cell) av infekterade leukocyter.

Infektioner som drabbar det **perifera nervsystemet**:

- **Radikulit** = drabbar perifera (spinala) motoriska och sensoriska nerver.

Enterovirus är den vanligaste orsaken till **virusmeningit**. Det tillhör familjen picornavirus (små RNA virus) och rhinovirus är en undergrupp av enterovirus. Det finns mer än 100 typer av enterovirus där de benämns som enterovirus A-D samt nummer. Olika picornavirus sprider sig till olika organ (tropism). Vissa kan sprida sig till meningerna under sekundär viremi.

OBS: detta orsakar ej magsjuka vilket innebär att det är ett vilseledande namn. De är syraresistenta i motsats till rhinovirus vilket gör det enklare för de att infektera tarmslemhinnan. Enterovirus kan påvisas i luftvägar eller feces.

Symtom: halsont, luftvägssymtom eller endast feber.

Kan spridas som droppsmitta eller fekaloral smitta.

Poliovirus tillhör gruppen enterovirus men är lite annorlunda. Detta virus infekterar **skelett-muskulaturen** under den primära viremin. Ibland kan den också sprida sig till framhornsceller i ryggmärgen via retrograd axonal transport.

Symtom: slapp, asymmetrisk pares utan känselbortfall (droppfot). Asymtomatisk infektion förekommer.

Herpesvirusfamiljen

Species	CNS sjukdom
Herpes simplex typ 1	encefalit 2-4 fall per miljon
Herpes simplex typ 2	meningit
Varicella-zoster virus	encefalit cerebellit meningit
Cytomegalovirus	encefalit immunsuppression polyradiculit
Epstein-Barr virus	CNS-lymfom
HHV-6	barn, immunsupprimerade

TBE (tick-borne encephalitis) är ett vektorburet **flavivirus** som infekterar människor via fästingens saliv omedelbart efter bittet. Symptomen uppträder bifasiskt:

1. Systemisk infektion med influensaliknande sjukdom efter 3-7 dagar (stannar oftast vid det).
2. Ibland sker infektion av endotelceller i kärlen intill hjärnan och i plexus choroideus och spridning till meningerna.
3. Meningoencefalit ± pares, inträffar efter ett symptomfritt intervall.
4. Ofta långa konvalescens. Sequele (restsymptom förekommer), speciellt hos äldre.
5. Kan förebyggas med vaccination.

Rabiesvirus är ett höljbärande, negativt enkelsträngat RNA virus med bara 5 proteiner.

Acetylkolinreceptor fungerar som virusreceptor.

Patogenes:

1. Bett från infekterat djur.
2. Inkubationsperiod: Replikation i muskel vid bittstället.
3. Efter veckor till månader sker en infektion av sensoriska nerver och retrograd transport i sensoriska nerver.
4. Replikation i dorsal ganglion och snabb transport till hjärnan via ryggmärgen.
5. Nedåtgående infektion till ögon, spottkörtlar, skinn mm

Vaccination efter exponering är möjligt.

Prionsjukdomar eller transmissibla spongiforma encefalopater (TSE)

Prioner är infektiösa proteiner som karakteriseras av följande:

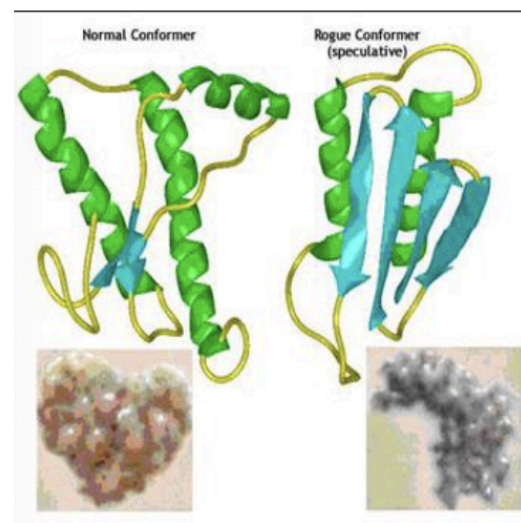
- Spongiforma (tvättsvampslänkande) hål i den grå hjärnsubstansen.
- Sker ingen antikroppsreaktion, ingen inflammation och inget immunsvar.
- Prioner är mycket motståndskraftiga mot värme och kemikalier → extremt svåra att avdöda
- Prioner har alltså förändrade proteiner som uppstått sporadiskt, via smitta eller arv.

Symptom:

- Progredierande demens
- Förlust av motoriska funktioner
- Tremor
- Död

Prionproteinerna (PrP) har två isoformer: PrP_c (c står för cell) och PrP_{sc} (sc står för scrapie).

Funktionen för normalt protein (PrP_c) är oklar men är ev viktigt för inlärning eller sömn. När PrP felveckas bildas PrP_{sc}. Förändrat protein (PrP_{sc}) inducerar i sin tur felaktig veckning av PrP_c. Vissa mutationer i PrP-genen ger ökad risk för sjukdom via ökad risk för felaktig veckning av proteinet. Förändrar veckning hos normalt PrP leder till aggregation. .



Prionsjukdomar hos människor kan ge upphov till följande:

- Sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD)
- Gerstmann-Straussler syndrom (GSS)
- Fatal familjär insomni (FFI)
- Kuru
- Variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (vCJD), human BSE (galna ko-sjukan)

Prionsjukdomar hos djur kan ge upphov till följande:

- Scrapie hos får
- Bovine spongiform encephalopathy (BSE) = “Mad cow disease” eller “galna kosjukan”

Prionsjukdomar kan vara förvärvade = sjukdomar som en person utvecklar under sin livstid.

- Iatrogen förvärvade → syftar på en sjukdom, skada eller komplikation som orsakats av medicinsk behandling eller vård.
 - Neurokirurgi: djupa elektroder, korneatransplantat
 - Humant tillväxthormon

- Blodtransfusioner
- Humant gonadotropin
- Variant CJD (galna ko-sjukan)
 - Via magtarmkanalen (brittiska hamburgare)
- Kuru → kannibalism.

Parasitiska CNS-infektioner:

Vi har redan berört en del av de parasiter kan orsaka CNS-patologi ex helminterna såsom schistosoma spp., echinococcus spp och onchocerca volvulus. Dessutom finns det en del protozoer såsom trypanosoma brucei och cruzi samt plasmodium spp och entamoeba histolytica.

Effekter på CNS kan uppstå via **direkt invasion** (passage av BBB) eller **indirekt** genom interaktion med BBB och intill-liggande vävnader och vaskulatur.

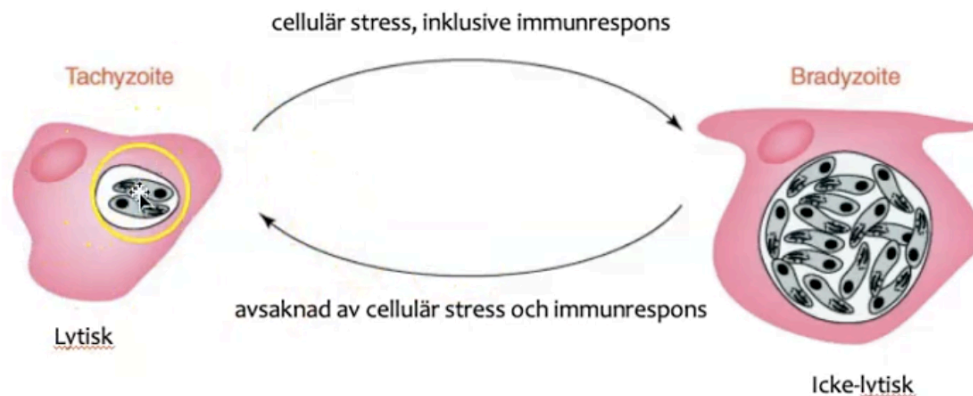
Toxoplasma gondii är en parasit som utgör en av de vanligaste infektionerna i världen. Denna parasit hittar man över hela världen (1/3 av världens population är bärare). Stora skillnader i seroprevalens i världen och på lands/region-nivå.

Detta är en parasit som tillhör de **apicomplexa sporozoerna**. Parasiten har alltså ett apikalt komplex med massa organeller som primärt används för att invadera värdceller. Den använder **aktin medierad glidande motilitet** för förflyttning.

Toxoplasma gondii livscykel:

1. **Kattdjur** är de definitiva värdar, vilket innebär att det är den världen som parasiten går igenom den sexuella fasen av deras livscykel.
 - a. Många djur (inkl människa) kan vara intermediära värdar, tex gnagare som blir infekterade och får **vävnadscystor** som innehåller en speciell form av parasiten som kallas **bradyzoiter**.
2. Katter får i sig dessa parasiter genom att äta gnagare.
3. När parasiten går igenom sin sexuella utveckling i katten så kommer det ut **oocyster** via kattens feces.
4. Det tar mellan 1-5 dagar för dessa att mogna och bilda **sporulerande oocyster** som innehåller **sporozoiter** som kan infektera andra intermediära värdar.
5. Människor får i sig dessa sporulerande oocyter via kontaminerad föda eller vatten. Men vi kan också få i oss **vävnadscystor** från dåligt tillredd mat från lamm eller gris.
6. Människan är en "dead end" vilket innebär att vi inte kan sprida parasiten vidare.
7. När människan får i sig parasiten via ovannämnda två sätt → excyster parasiten i tunntarmen.
8. Där kan båda parasitformerna infektera epitelcellerna och transformeras till **tachyzoiter** som sedan kan sprida sig till stora delar av kroppen pga av sin stora **disseminering** potential (förmåga att sprida sig till andra organ).
 - a. Tachyzoiterna kan sprida sig som fria parasiter eller i kapade migrerande leukocyter.
 - b. Denna stadiet av parasiten smittar främst via blodtransfusioner och organtransplantationer.
 - c. Tachyzoiterna återfinns hos människors kroppsvätskor och infekterade fagocyter eller icke-fagocyterande celler (akut stadium).
9. Tachyzoiterna kan sedan omvandlas till bradyzoiter igen.

Toxoplasma gondii har en god disseminering-potential pga av den kan infektera våra immunceller. Våra immunceller förändrar sin migration när de bli infekterade. Men i de flesta fall så orsakar den inte sjukdom. Patogenesen är starkt kopplad till människans förmåga att kontrollera infektionen, tachyzoiternas dissemineringsförmåga och bildandet av cystor i visceral organ. Människans immunrespons avgör om denna opportunist kan orsaka sjukdom eller inte.



Toxoplasma gondii befinner sig i bradyzoit stadiet vid *cellulärt stress* och *immunrespons*. Det betyder att de är långsamt replikerade och icke-lytiska. Vid avsaknad av cellulär stress och immunrespons befinner sig parasiten i tachyzoit fasen där den istället är snabbt replikerade och lytis.

Symtom:

- Influensaliknande med svullna lymfkörtel vid en akut infektion.
- Hos immunsupprimerade sker en hög parasitemi och en mängd cystor i visceral organ såsom öga (okulär toxoplasma som leder till en inflammation av åder-och näthinna i ögat) och CNS (vävnadscystor som leder till lesioner och ödem).
- Om en gravid kvinna blir infekterad (för första gången) så kan parasiten ta sig över till fostret och orsaka spontan abort men även påverka fostrets utveckling → kongenital.
- Vid en kronisk infektion är patienten oftast asymtomatisk.

Bakteriella CNS infektioner:

Cerebrospinalvätska (CSF) är steril, dvs det finns inga antikroppar eller komplementkomponenter. Detta gör det möjligt för bakteriella infektioner att frodas. Bakterierna kan sedan ta sig till CNS via blodet där det då orsakar meningit. Meningit uppstår ofast efter en övre luftvägsinfektion. Olika patogener som kan orsaka bakteriell meningit är; *neisseria meningitidis*, *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *listera monocytogenes* och *borrelia*.

Patogenesen för inflammation vid meningit:

1. **Cellvägg** och **membranprodukter** från bakterier stör **kapillärendoteliumet** i CNS (BBB).
2. När bakterier passerar BBB sker en **marginalisering**, dvs de **polymorfonukleära leukocyterna (PMN)** fastnar i kärnväggen i CSF och kan sedan **transmigra** eller röra sig genom endotelet för att nå det infekterade området.
3. PMN utsöndrar cytokiner och kemokiner in i CNS vilket leder till inflammation i subarachnoidalrummet.

Symptom hos vuxna med meningit:

- Svår huvudvärk
- Hög feber
- Stel nacke
- Petekier (lila utslag som inte bleknar)

Symptom hos barn med meningit:

- Feber
- Irritabilitet
- Illamående

Neisseria meningitidis är en **gramnegativ diplokok** bakterie som återfinns på epiteliala slemhinnor i människans näshåla. Bakterien återfinns hos asymtomatiska bärare med en prevalens på 10-40%.

Virulensfaktorer:

- **Kapsel**
 - Detta saknas hos *neisseria gonorrhoea*.
- **Lipooligosackarider (LOS)**
 - Triggas igång frisättning av cytokiner som möjliggör dess passering av BBB.
 - LOS är ett endotoxin som induceras en inflammatorisk respons och som ökar permeabiliteten i BBB.
- **Faktor H-bindningsprotein**
- **Pili (typ IV)**
 - Gör så att denna bakterie kan fästa vid cellers yta och genomgå *antigenvariation*.
 - Antigenvariationen tillåter bakterien undkomma immunförsvaret genom att byta ut antigen som känns igen av immunsystemet. Antigenvariationen hos pilusen fungerar genom att bakterien har flertal gener för proteinet som utgör pilusen och kan byta ut vilken gen som uttrycks och därmed ändra hur pilusen ser ut med hänsyn till immunsystemet.
- **Järn-bindande protein**
- **IgA-proteas**
 - Möjliggör destruktion av sekretorisk IgA.

Borrelia tillhör familjen *spirochaetaceae* och är en **gramnegativ spiroket**. Det är en periplasmiska flagellen som gör borrelia rörlig. Det finns olika typer av borrelios; **lyme-borrelios** (hårda fästingar är dess vektor), **epidemisk återkommande feber** (lössburen borrelios) och **endemisk återkommande feber** (fästingburen borrelios, dvs mjuka fästingar är dess vektor).

Borrelia burgdorferi orsakar *lyme borrelios* via fästingbett. Protein **variable major protein-like sequence Expressed (VlsE)** är viktigt för antigenvariationen hos Borrelia burgdorferi.

Lyme borrelios karakteriseras av följande tre saker:

- I början är det en unik hudskada som kallas **erythema chronicum migrans (ECM)** med allmän sjukdomskänsla och influensaliknande symtom.
- Sen utvecklar 5-15% av patienterna **neurologiskt** eller **kardiovaskulärt engagemang**.
- Slutligen upplever patienten migrerande episoder av icke-förstörande men smärtsam artrit.
 - Obehandlad *lyme borrelios* kan leda till Bells pares.

Klostridietoxiner är en grupp mycket potenta toxiner (gifter) som produceras av bakterier tillhörande släktet Clostridium. Dessa toxiner påverkar nervsystemet genom att blockera nervsignaler, vilket kan leda till allvarliga neurologiska tillstånd. Dessa är **zink** beroende endopeptidaser. **Botulinumtoxin** är ett neurotoxin som blockerar frisättningen av acetylkolin, en signalsubstans som krävs för muskelrörelse, vilket resulterar i muskelförlamning. **Tetanustoxinet** är ett annat neurotoxin som blockerar de hämmande signalerna i nervsystemet, vilket leder till okontrollerade muskelspasmer och stelhet.

Dessa är **AB-toxiner** där B-subenheten binder till ytreceptorn hos målcellen. AB-toxinet internaliseras sedan och **disulfidbindningarna** bryts. A-subenheten kan sedan utöva den giftiga enzymatiska effekten.

Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar sexuellt överförbara infektioner samt vilka mekanismer och virulensfaktorer de använder sig av för att orsaka patogenes.

- **Chlamydia trachomatis har en livscykel med både infektiösa former och replikativa former och Neisseria gonorrhoeae använder sig av sin typ IV pilus för att adhesion och adherering vid infektion.**
- **HIV infektion kan leda till AIDS genom ett kraftigt minskat antal CD4 T-celler.**
- **HPV kan bidra till utvecklandet av livmoderhalscancer utveckling genom virusproteinerna E6 och E7 protein som påverkar p53 och pRB i de infekterade cellerna.**

HIV

HIV tillhör arten **lentivirus** och familjen **retrovirus**. HIV är ett **exogent retrovirus** vilket innebär att viruset kommer utifrån och inte är en del av det mänskliga genomet från början.

HIV har tre strukturella gener som är typiska för alla retrovirus: **gag (kapsid)**, **pol (polymeras, integras och proteas)** och **env (envelope, hölje)**. HIV har dessutom flera regulatoriska och accessoriska gener:

- **tat** och **rev** reglerar transkription och translation.
- **nef** och **vpr** bidrar till immunedreglering.
- **nef** och **vpu** bidrar till virusfrisättning.

Patient med en primär HIV infektion uppvisar symptom såsom feber, lymfkörtelförstoring och utslag. Efter ca 2-3 veckor efter en primär infektion börjar kroppen tillverka antikroppar. Dessa kan detekteras mha **ELISA** screening.

Huvudreceptorn **CD4** uttrycks på T-hjälparceller (CD4 celler) och vissa andra immunceller. Detta förklarar HIV tropism för CD4 celler och därmed också varför HIV orsakar AIDS, vilket är förvärvad cellulär immunbrist. Kemokinreceptorer (**CCR5** and **CXCR4**) fungerar som coreceptorer.

Homozygot CCR5 mutation kan leda till skydd mot vissa former av HIV.

HIV består av en när närbesläktade virusvarianter som kallas **quasispecies**.

Endogena retrovirus (ERV) är permanenta DNA-sekvenser i en organisms genom som härstammar från tidigare retrovirusinfektioner (tex i könsceller). Dessa virus är oftast inaktiva.

Icke-transducerande onkogen retrovirus = orsakar cancer genom att påverka värdcellens egna gener snarare än att föra in virala onkogener.

Transducerande onkogen retrovirus = virus som kan överföra onkogener till celler.

Replikationscykeln för HIV:

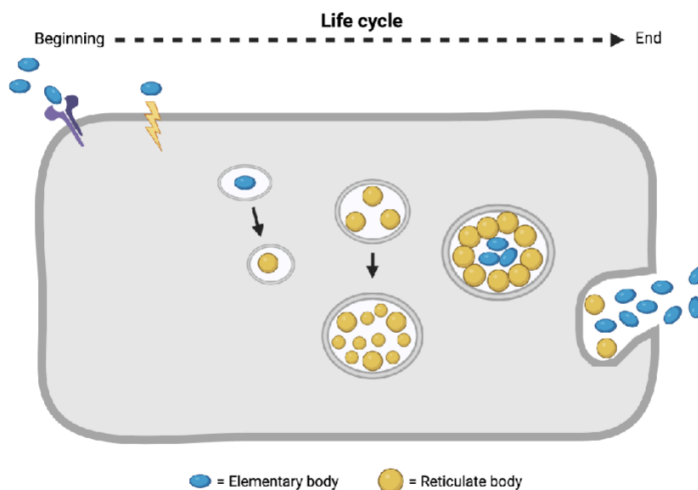
1. Inträde
2. Omvänd transkriptas = omvandlar ssRNA till dsDNA.
3. Integration via HIV integrasenzym.
4. Produktion av byggstenar till nya virioner
5. Ihopsättning och avknoppning
6. Mognad

HIVs receptorbindning och fusion:

1. **gp120** är bunden till HIVs yta via **gp41**. gp120 binder till huvudreceptorn **CD4** på T-hjälparcellen.
2. Detta leder till en konformationsändring.
3. HIV kan då binda till coreceptorerna **CCR5** och **CXCR4**.
4. Detta leder till ytterligare konformationsändringar.
5. gp41 aktiveras vilket leder till fusion mellan virushöljet och cellmembranet.

Anti-antiviral hypotesen = Virus hämmar cellulära antivirus-mekanismer (immunsvar och apoptos) → hämmar även (biefekt) försvaret mot tumörutveckling.

Klamydia drabbar främst unga kvinnor och orsakas av bakterien *chlamydia trachomatis*. Det är den vanligaste STI för kvinnor i Sverige. De är främst vanligast i de nordligaste delarna av landet. Det är en obligat intracellulär bakterie vilket innebär att den inte kan överleva utan host cell, Olika serotyper av klamydia ger olika utfall och det är serotyperna D-K som ger klassisk genitourinär infektion. 50% av alla som drabbats av klamydia är symptomfria. Pneumoni är det vanligaste symptomen hos ett nyfött barn som drabbats av klamydia.

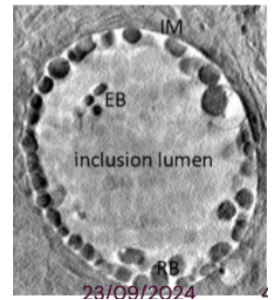


Bakterien kan vara i olika former:

- **Elementär kropp**
 - Mer smittsam (enbart denna form som kan smitta en annan människa)
 - Metabolisk inaktiv
 - Binder till ephrin A2 receptorn.
 - Använder T3SS för att injicera effektor proteiner.
- **Retikulär kropp**
 - Metaboliskt aktiv
 - Delar sig via binär fission

Chlamydia trachomatis livscykel:

1. Elementära kroppen adhererar till värdcellen via Ephrin A2 receptorn på värdcellen. Ephrin A2 är ett yttre tyrosinkinase som inducerar aktiveringen av fosfoinositid 3-kinase (PI3K).
2. Bakterien injicerar effektorer (pre-synthesis eftersom denna form av bakterien inte är metabolisk aktiv) via T3SS → den främsta virulensfaktorn!
 - a. 30% av bakteriens genom är till för att syntetisera proteiner som kan ta sig igenom detta system.
3. Internalisering äger rum vilket stoppar cellens apoptos. Den elementära kroppen kommer nu att bli en retikulär kropp istället. Vilken signalen som triggar igång detta är oklart.
4. Bakterien börjar replikera sig och vi har då fler retikulära kroppar i en s.k inklusion. De nyformade bakterierna befinner sig väldigt nära värdcellens membran eftersom den är beroende av dess mekanismer.
5. När cellen blir full med massa bakterier så kommer den retikulära kroppen att omvandlas till den elementära kroppen som var metaboliskt inaktiv.
6. Disseminering via antingen lysning av värdcellen eller via extrusion.



Neisseria gonorrhoeae har tropism för human tissue, ex mukos membran av det urogenitala systemet, pharynx och ögonen. Bakterien klarar inte sig i icke-fysiologiska temperaturer. Denna bakterie kan enbart infektera människor pga att bakterien kan känna igen humant *lactoferrin* och *transferrin*. Den har även en större affinitet för det humana receptorn (**PilC/CEACAM**). Det betyder alltså att adhesinet PilC på bakterier har hög affinitet för receptorn CEACAM hos den mänskliga cellen.



Neisseria gonorrhoeae saknar kapsel och är därmed känsligare för uttorkning. Denna bakterie har tropism för mänsklig vävnad och återfinns i slemhinnor i urinvägarna, svalget och ögonen.

Syfilis är också humanspecifik men det är inte så smittsamt (enbart 30% chans att smittats efter exposure). Blir man dock infekterad så räcker det med 10 bakterier för att bli infekterad. Bakterien har en lång inkubationstid. Smittas via direkt sexuell kontakt eller från mor till foster. Diagnosen kan enbart fås genom serologi och **partikel agglutination (TPPA)** = undersökningar som bygger på att celler klumpas ihop sig när de blandas med specifikt antiserum.

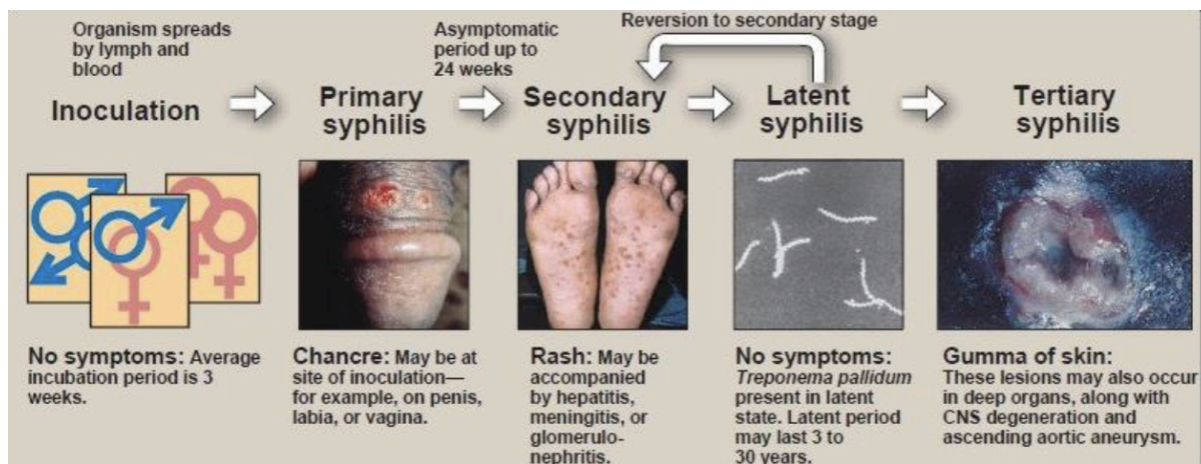
Syfilis orsakas av bakterien *treponema pallidum* och kan spridas via direkt sexuell kontakt och från mor till foster. *Treponema pallidum* har mycket låga mängder proteiner i ytermembranet och de vi ska hålla koll på är **TPO751** (lipoprotein som är viktigt för adhesin), **Tpp17** (samma som föregående) samt **TPR** (näringförvärv). **TprK** proteinet är viktigt för antigenvariation.

TPR är viktigt för att bakterien ska kunna få näring. Denna kan detekteras av immunsystemets men för att undvika detta så går den igenom antigenvariation för att rekombineras till en unik sekvens av proteinet → **TprK**.

Immunsystemet kommer att kunna detektera bakterien tillslut vilket leder till att makrofagerna triggas igång och kaskaden fortlöper. Denna immunreaktion leder till manifestationerna som vi ser under den sekundära syfilis fasen.

Jarisch-Herxheimer reaktionen äger rum 4-8 h efter antibiotikabehandling av denna bakterien. Några av *T.pallidums* pumpar blir exponerade vilket gör att immunsystemet blir chockad, från att inte hitta några bakterier till att kunna detektera massa. Därav drabbas patienten av en massiv inflammation. Syfilis är frf väldigt känslig mot penicillin (har inte utvecklat resistens) och vi vet ännu inte varför.

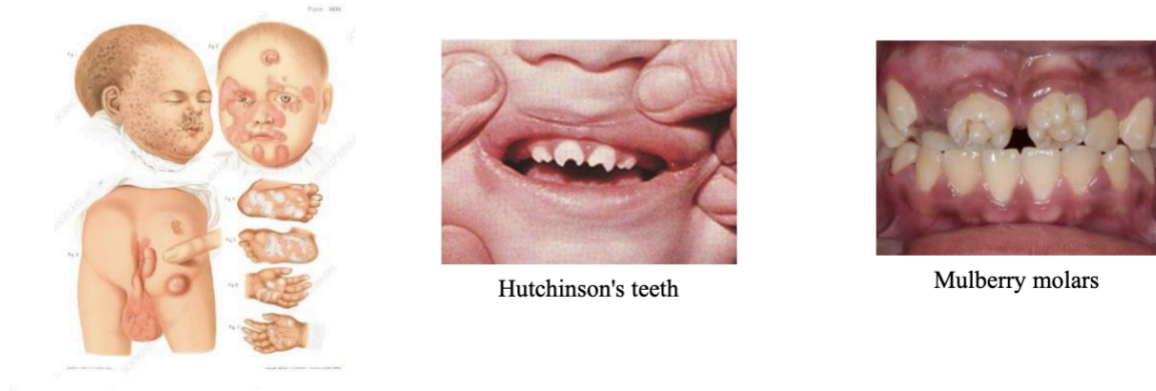
HIV + syfilis är en farlig kombination då syfilis kan öka HIV-viralbelastningen med 25%. Syfilis kan även fortskrida snabbare (**neurosyfilis**) samt att det bidrar till en mindre effektiv antibiotikabehandling.



Ovan ser vi de olika stegen av syfilis infektion:

1. **Inoculation** → oftast 3 veckors inkubationstid med inga symptom.
2. **Primär syfilis** som beror på att bakterien kan ta sig igenom ex ett sår på penis, labia eller vagina. Det bildas då **schanker** runt platsen där infektionen inträffade.
3. Sedan har vi en **sekundär syfilis** (denna övergång kan ta 2-3 månader → 24 veckor). Främsta symtom är hudlesjoner (*kopparslag?*) Det är i denna fas som syfilis kan överföras eftersom kroppen innehåller högst antal *treponema pallidum* i kroppen. Om detta inte behandlas går syfilis in i sin latent fas (ca 2-4 veckor efter).
4. Syfilis kan vara i sin **latenta fas** i 3 - 30 år.
5. Om bakterien fortsätter replikera sig så kan immunsystemet detektera bakterie och då går syfilis in i den sekundära fasen igen och orsaka hudlesion.
6. I den **tertiära fasen** så får man hudlesjoner som kallas "**gummata**" på organ. Man kan även få gummata i djupa organ samt CNS degeneration. Inträffar endast hos ca 30% av fallen.

Om syfilis infekterar fostret via mamman så kan det leda till en **kongenital infektion**. Detta orsakar bla. *hutchinsons tänder* och *mulberry molars*.



Virulensfaktorer:

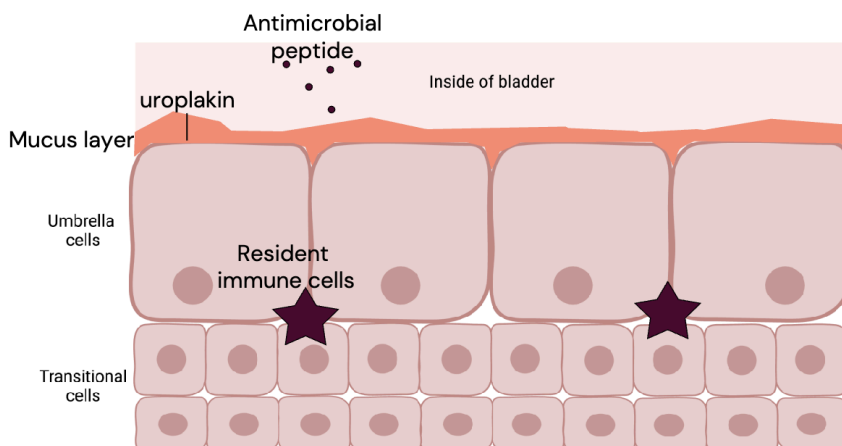
- **Periplasmatisk flagella** → bakterien kan förflytta sig genom viskösa miljöer och kan lättare passera genom mukus. Den är även känd som *axiella fibrer* och är lokaliserad till det periplasmatiska utrymmet → området som ligger mellan cellmembran och yttermembran. Den exponeras ej på bakteriens yta. Det kan även gömma en specifik motor som utgör flagellen?
- Väldigt **få yttermembranproteiner** vilket gör att den är svårare att känna igen.
- **Antigenvariation**

Kunna redogöra för infektiösa agens som orsakar urinvägsinfektioner samt vilka mekanismer och virulensfaktorer de använder sig av för att orsaka patogenes.

- Att uropatogen *Escherichia coli* använder sig av siderofor protein för att fånga in järnatomer som den behöver i sin metabolism då den orsakar infektion i **urinblåsan** eller att den kan bilda en **tyst intracellulär reservoar** för återinfektion.

Urinvägsinfektioner (UTI) = infektion i någon del av urinvägarna.

80% av alla UTIs drabbar kvinnor och det beror på att de har kortare urethra, vilket innebär kortare avstånd för patogener att nå urinblåsan. Bakterierna kommer oftast från rektum men UTIs som ger upphov till sjukhusförvärdad urinvägsinfektion kommer främst från kateter.



E.coli orsakar flest urinvägsinfektioner och när de gör det kallas de för **UroPatogena Escherichia coli (UPEC)**. Dessa är gramnegativa. UPEC bildar **intracellular bodies communities (IBC)** inuti **paraplyceller** av **uroepiteliet** för att överleva. Detta är en metaboliskt aktiv biofilm liknande struktur som bidrar till klonal expansion av en enskild bakterie. Den bildar *curli fibers* (amyloid fibers). Efter spridning kan vissa UPEC stanna kvar i uroepitelet som vilande **intracellulära reserver (QIRs)**. Dessa är membranbundna kompartiment som är infogade i F-aktin. De är metaboliskt aktiva och innehåller 4-10 UPEC bakterier. De kan orsaka återfall och är ett utmärkt sätt för bakterier att bli resistenta.

UPEC har följande *virulensfaktorer*:

1. Typ 1 (Fim) pili

- a. Möjliggör adhesion till uroepiteliala (paraply) celler genom att binda till **uroplaktin** (*se bild ovan*). Binder även till **urinblåsan**.

2. P (Pap) pilus (pyelonephritis pili)

- a. Pili som möjliggör UPECs interaktion med celler i **njuren**.

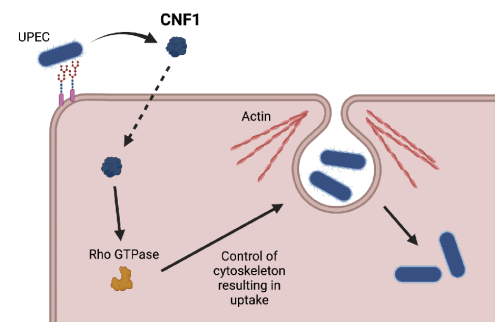
De två olika pili som nämnts ovan är en del av **Chaperone-Usher pili (CUP)**.

3. Cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1)

- a. Viktigt för invasion
 - i. CNF1 internaliseras av paraplyceller
 - ii. CNF1 aktiverar **Rho GTPaser**
 - iii. Aktiverar ombyggnad av aktin-nätverk
 - iv. Vakuol bildas
 - v. Upptag av UPEC

4. HlyA (alpha hemolysin)

- a. Detta är ett porformande toxin som är viktigt för **exfoliering** av paraplycellerna.



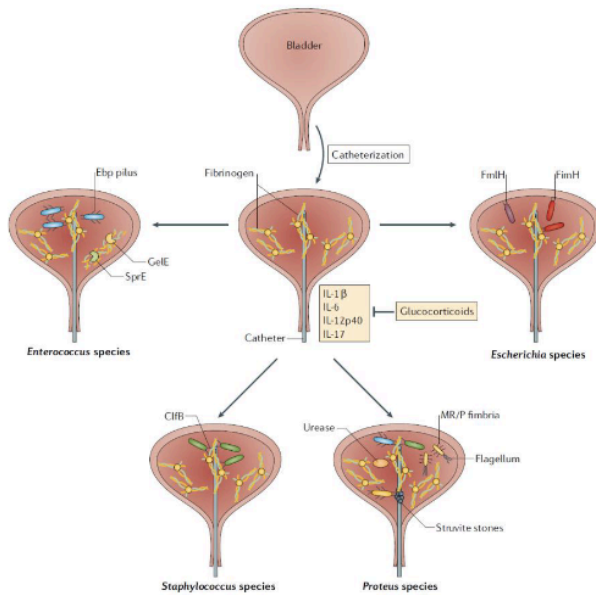
Hur dissemineras (=sprider ut sig i kroppen) UPEC?

- **Morfologisk ändring** → Bakterien ändrar form vilket (filamentös form) gör att immunsystemet inte känner igen den. Kan sprida sig fritt.
- **Exfoliering** → Istället för att bakterien tar sig ut ur cellen så bryter bakterien sig loss från cellen.
 - Detta är problematiskt för bakterien om vi skulle gå på toa eftersom bakterien skulle följa med ut ur kroppen. Om vi däremot inte går på toa så kan bakterien bryta sig loss från cellen och uttrycker då ett protein
 - Utsläpp av UPEC skulle även leda till att underliggande celler skulle bli åtkomliga till bakterien.
 - HlyA (alpha hemolysin) är extra viktigt för detta.

Patogenesen för UTIs:

1. Kontaminering
2. Kolonisering i urinröret
3. Bakterier förökar sig
4. Kolonisering av njuren (om den ej behandlas)
5. Bakteremi (bakterier i blodet)

Staphylococcus saprophyticus är en gram positiv bakterie som återfinns i rektum. Denna kan också leda till UTI. En lägre CFU kan orsaka symptom. Kan även leda till ko-infektion med *candida*. **Hemagglutinet Aas** sekreteras av bakterien och återfinns på bakterien yta. Detta är viktigt för att bakterien ska kunna binda till fibronektin.



Kateter associerade UTIs är en grupp av bakterier som också orsakar UTIs.

Proteus mirabilis är en gram-negativ bakterie som återfinns i periurinära områden.

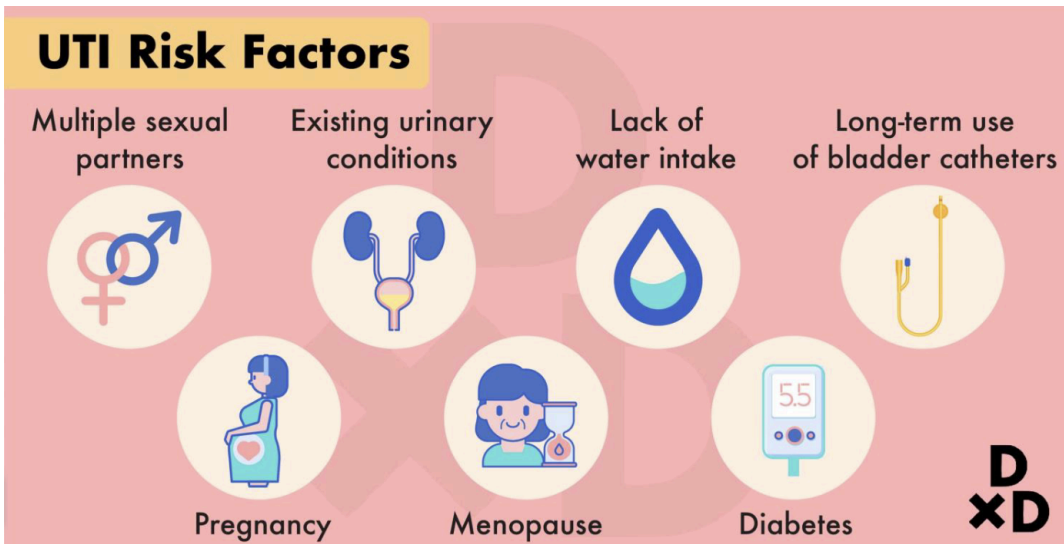
Virulensfaktorer:

HpmA är ett hemolysin som är ett porformande toxin. Detta patogen kan orsaka **kristallin- biofilm** som skapar som en plugg i urinblåsan (svårare att urinera).

Enterococcus faecalis är en gram-positiv bakterie och väldigt resistent mot de flesta läkemedel. Den har en **Ebp pilus** som interagerar med fibronektin vilket den använder för att bilda en biofilm. Den är således skyddas från miljön i urinblåsan och kan således replikera sig ostört.

Pyelonefrit (njure) är en typ av högre urinvägsinfektion.

Nedre urinvägsinfektioner: cystit (blåsa), prostatit (prostata) och uretit (urinrör).



Kunna redogöra för strategier som infektiösa agens som infekterar centrala nervsystemet använder sig av för att undkomma och motverka värdens immunförsvar samt beskriva hur strategierna bidrar till patogenes.

- **Antigenvariation av kapsel hos *Neisseria meningitidis*.**
- ***Toxoplasma gondii*s förmåga att migrera inne i leukocyter.**

Kunna redogöra för strategier som infektiösa agens som orsakar sexuellt överförbara infektioner använder sig av för att undkomma och motverka värdens immunförsvar samt beskriva hur strategierna bidrar till patogenes.

- **Antigenvariation i pili hos *Neisseria gonorrhoeae*.**
- **Genetiska variationen hos HIV på grund av dess felbenägna polymeras vid replikation som bidrar till dess förmåga att undkomma immunsystemet.**

HPV-16 och HPV-18 smittar sexuellt.

Sekundära överföringsvägar för bakteriella sexuellt överförbara infektioner är:

- Vertikal överföring
- Blodprodukter
- Organdonation (syfilis)

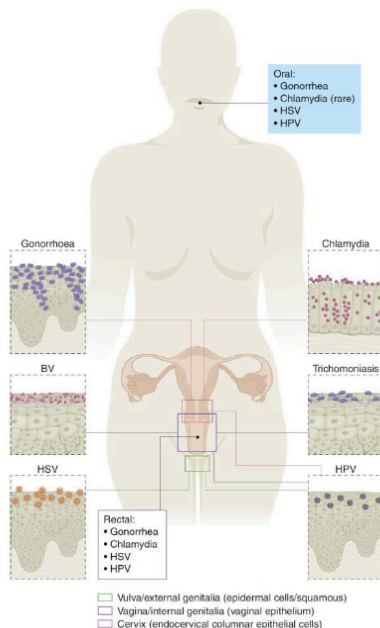
Kunna redogöra för hur immunsystemet och barriärer bekämpar infektiösa agens som orsakar urinvägsinfektioner.

- **Antimikrobiella peptider eller cytokiner producerade av uroepitel i urinvägarna.**

Urinvägarna har olika sätt att skydda sig mot infektion:

1. **Slemlager** ovanpå paraplyceller
2. **Uroplakin** (apikal krusta mot lumen) på paraplyceller (fysisk barriär).
3. Utsöndrar **antimikrobiella peptider** som förhindrar tillväxt.

4. **Resistenta immunceller** (40% är makrofager).



Här ser vi vilka delar av det kvinnliga könsorganet som blir infekterat av resp. STD.

Risikfaktorer för STI (= sexually transmitted infections):

- Cervical ectopy, vilket innebär att celler i cervix växer på ställen där det ej borde.
- Flera sexpartners
- Men som har sex med men
- Tidigare STDs
- Oskyddat sex
- HIV positive

Det var den sista kursen inom basvetenskap på läk så vitt jag vet:) BRA JOBBAT!