

Pia Titterud Sunde, Leif Tronstad og Ulf R. Dahle

Spiroketer i orale infeksjoner

Det patogene potensialet til spiroketer og deres betydning ved orale infeksjoner har fått fornyet interesse. De finnes hyppig i infisert vev, ofte i stort antall, de produserer vevsdestruerende enzymer, invaderer vev, er tilstede i blandingsinfeksjoner og har mekanismer for å unngå vertsforsvaret. Av de bakterier som er forbundet med orale infeksjoner, er spiroketene blant dem som kan forårsake sykdom andre steder i kroppen. I løpet av de siste årene har nye teknikker gjort det mulig å oppnå informasjon om spiroketene på gennivå. Dette har gjort at vi stadig får ny kunnskap om disse bakteriene og deres betydning for sykdomsutvikling, selv om mange ennå ikke kan dyrkes i laboratoriet.

Spiroketer var blant de første bakterier som ble beskrevet. Allerede for mer enn 300 år siden observerte Leeuwenhoek bevegelige, spiralformede eller korktrekkeraktige organismer i dentalt plakk (Fig. 1). Man mistenkte snart at spiroketene kunne fremkalle sykdom hos mennesker og dyr, og på grunn av dette har disse organismene fått mye oppmerksomhet siden Leeuwenhoek gjorde sine observasjoner. Den mest kjente sykdommen forårsaket av spiroketer (*Treponema pallidum*) er syfilis (1), og Verdens helseorganisasjon (WHO) anslo at 12 millioner mennesker ble infisert med *T. pallidum* på verdensbasis i 1999. Andre kjente sykdommer forårsaket av spiroketer er Lymes-syke (borreliose), svinedyssenteri og leptospirose. Spiroketer spiller sannsynligvis også en viktig rolle ved Noma (cancrum oris). Noma utvikles fra nekrotiserende gingivitt, og er et gangren som affiserer munn og ansikt. De som rammes er fortrinnsvis barn i utviklingsland, og det er estimert at omtrent 100 000 barn mellom to og

seks år rammes av denne sykdommen årlig. 70–90% dør som følge av skadene, mens andre får ansiktsdeformiteter for resten av livet.

Studerer man dentalt plakk i mikroskopet, er omtrent halvparten av mikroorganismene spiroketer. Også i rotkanalen er spiroketer vanlig forekommende. Det er derfor nærliggende å anta at mange av disse spiller en aktiv rolle både i periodontale og endodontale infeksjoner.

I de siste årene er det gjort viktige framskritt med identifisering og klassifisering av spiroketer, og mange arter som tidligere var udyrket, kan nå dyrkes i laboratoriet. Likevel kan de fleste artene (trolig 60%) fremdeles ikke dyrkes. Det har derfor vært vanskelig å studere spiroketenes metabolske, genetiske og biokjemiske egenskaper. Imidlertid foregår det nå en utstrakt genanalyse av mikrobielle organismer. Informasjon fra denne forskningen har gitt oss en unik innsikt i virulensmekanismer, vertsadapsjon og evolusjon.

I de siste åtte årene har mer enn 130 bakterielle genomer blitt sekvensert, og mer enn 120 liknende prosjekter pågår. Informasjonen man får fra slike data er allerede blitt brukt i jakten på nye antibiotika, vaksiner og patogene markører. I juni 2003 annonserte The Institute of Genomic Research

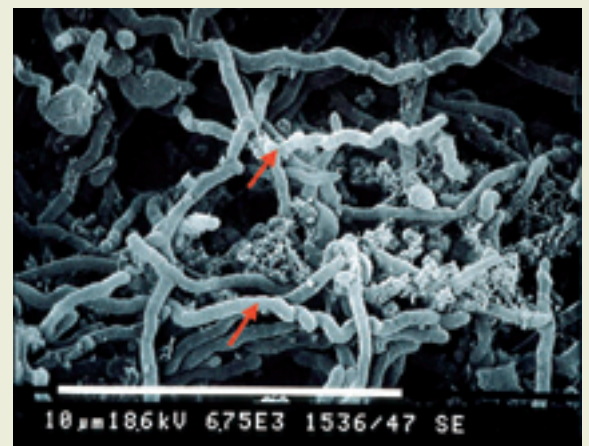


Fig. 1. Electronmikroskopisk bilde fra periapikal lesjon som viser spiroketer (røde piler) spredt mellom andre bakterier og ekstracellulært materiale. Mål = 5µm

Forfattere

Pia Titterud Sunde, førsteamanuensis, dr.odont. Institutt for klinisk odontologi, Avdeling for kariologi, Universitetet i Oslo
Leif Tronstad, professor, dr.odont. Institutt for oral biologi, Universitetet i Oslo

Ulf R. Dahle, seniorforsker, dr. odont. Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for smittevern

(TIGR) at de vil sekvensere genomet til alle mikroorganismer i munnhulen, fordøyelsestraktus og vagina hos mennesket (metagenomics) (2). Det er forventet at dette vil gi oss informasjon som kan brukes til å utvikle nye strategier for å redusere forekomsten av mikrobrelaterede sykdommer også i munnhulen.

Orale treponemer

Orale spiroketer hører inn under arten *Treponema*. Det er funnet ca. 60 treponemarter i periodontalt plakk (3). Bare få av disse er foreløpig dyrket og studert i laboratoriet, så vi vet derfor lite om orale treponemers fysiologi og virulensmekanismer.

En svært viktig mikrobe når det gjelder å fremkalle orale infeksjoner er *Treponema denticola*. Denne organismen har mange likhetsstrekk med syfilisbakterien *T. pallidum* (4), er klart patogen og assosiert bl.a. med apikal og marginal periodontitt, perikoronitt og akutt nekrotiserende ulcerativ gingivitt. *T. denticola* lar seg dyrke i laboratoriet og er derfor blitt gjenstand for stor interesse og nitid forskning. Den brukes sogar som modell for å forstå virulensmekanismene til andre treponemer, inkludert syfilisspiroketen *T. pallidum* (4).

Patogene faktorer

Bakterielle virulensfaktorer inkluderer mekanismer og produkter som hjelper patogene organismer til å fremkalle infeksjon og sykdom. For å være vellykket som en patogen parasitt, må en mikroorganisme være i stand til å la seg overføre mellom bærere, feste seg til en overflate, unngå vertsforsvaret og/eller produsere produkter som ødelegger celler og vev.

Orale treponemer har alle disse egenskapene: De kan feste seg til epitelceller og bindevev (5), hydroksylapatitt (6), andre bakterier og dentale materialer som f. eks. gull og titan (7). Det har også vært vist at de kan produsere vevsdestruerende enzymer og at de i tillegg langt på vei kan unngå vertens forsvarsmekanismer (8).

Orale treponemer er bevegelige, og er blitt funnet dypt inne i infisert bindevev (9). Studier har vist at bevegelighet er en svært viktig virulensfaktor hos disse bakteriene (10).

De kan svømme i viskøst medium, slik som ekstracellulært vev, noe som svært få andre bakterier er i stand til (11). Treponemer kan derfor penetrere og invadere vevet, og deretter finne seg økologiske nisjer som ekskluderer andre bakterier (11). Det har nylig også vært vist at *T. denticola* kan penetrere endotelceller (12). Det er derfor sannsynlig at orale treponemer kan forflytte seg fra infisert gingiva og periodontium til blodløp.

Uten antibiotikaterapi vil syfilisspiroketen *T. pallidum* etablere en livslang persisterende infeksjon hos verten, til tross for vertens immunrespons. Det er ennå ikke helt kjent hvilke mekanismer disse organismene tar i bruk for å unngå vertens forsvar i årevis, men man vet at visse overflatemolekyler på bakterien kan forandre seg, og dermed lure vertens immunrespons. De samme genene som er svært essensielle for patogenese og immunitet ved en syfilisinfeksjon er også funnet hos *T. denticola* (6).

Orale treponemer og periodontal sykdom

T. denticola har siden 1960-årene vært assosiert med periodontal sykdom. Ved å undersøke 13 000 plakkprøver fra periodontale lommer fant Socransky og medarbeidere at periodontittens alvorlighetsgrad har en sammenheng med tilstedeværelsen av *T. denticola* sammen med bakteriene *Tanerella forsythensis* (tidligere *Bacteroides forsythus*) og *Porphyromonas gingivalis* (13). Ved å bruke molekylærbiologiske metoder har man i de senere år også påvist andre orale

treponemer som *T. vincentii*, *T. pectinovorum*, *T. socranskii*, *T. maltophilum*, *T. amylovorum*, *T. medium*, *T. lecithinolyticum*, og *T. parvum* i sykt periodontalt vev (14). I dag er alle disse treponemene, i tillegg til mange udyrkbare, vist å være assosiert med periodontal sykdom i tillegg til den etablerte patogene *T. denticola*.

Orale treponemer og endodontiske infeksjoner

Rotkanal

For mer enn 100 år siden rapporterte Miller om tilstedeværelsen av spiroketer i endodontiske infeksjoner. Treponemer er som nevnt ovenfor svært vanskelige å dyrke, og selv om det har vært rapportert at de ofte er tilstede i nekrotisk pulpa (15), har disse bakteriene fått lite oppmerksomhet. Ved hjelp av molekylære metoder har man imidlertid funnet at treponemer er svært vanlige i nekrotisk pulpa, noe som igjen indikerer at disse artene er involvert i endodontisk infeksjon. For eksempel har *T. denticola* blitt identifisert i 78 % og *T. socranskii* i 60 % av undersøkte rotkanaler i tenner med nekrotisk pulpa (16).

Som ved marginal periodontitt, har studier også vist at *T. denticola* ofte er påvist sammen med *P. gingivalis* i nekrotisk pulpa i tenner med apikal periodontitt.

Periapikalt vev

Evnen til å penetrere vev er en viktig virulensfaktor for patogene orale treponemer, og *T. denticola*, *T. socranskii* og *T. vincentii* er blitt funnet i periapikale endodontiske lesjoner ved bruk av molekylære teknikker (17, 18). Det er i tillegg funnet mange spiroketer i periapikalt vev som det ikke har vært mulig å identifisere (18), noe som viser treponemenes store mangfold også i endodontiske infeksjoner. I refraktære endodontiske lesjoner (dvs. lesjoner som ikke svarer på behandling) er det funnet store mengder spiroketer sammenpakket i gule «svovelkorn» (19). Det er derfor sannsynlig at treponemer spiller en aktiv rolle ved persisterende endodontiske infeksjoner.

Det er mye vi ennå ikke vet om spiroketer i endodontisk infeksjon. Det er for eksempel funnet spiroketer i rotkanalen og periapikalt vev som er omtrent 7 ganger lengre og 5 ganger tykkere enn de «vanlige» orale treponemene (18, 20).

Orale treponemer og systemisk sykdom

Orale bakterier har ofte vært assosiert med systemisk sykdom slik som hjerte- og karsykdommer (21). *T. denticola* er blitt funnet i aterosklerotiske lesjoner (22), men man vet ikke hvilken rolle den spiller i patogenesen for hjertesykdom.

Orale treponemer er også funnet i hjernen, hjernestammen og trigeminusnerven hos pasienter med Alzheimers sykdom (23). Det er mulig at orale treponemer kan infisere hjernen via grener av trigeminusnerven, men mye forskning må gjøres for å kartlegge orale treponemers eventuelle betydning i utviklingen av for eksempel Alzheimers sykdom.

Vår fremtidige forståelse av treponemene vil være basert på sekvensering av bakteriens arveanlegg. Genetiske medoder for å studere arveanlegget er stadig under utvikling, og studier som er rettet mot å «slå ut» forskjellige virulensgener hos bakterien vil intensivere i årene fremover. Dette vil gi oss mer informasjon om treponemenes virulensmekanismer og hvilken betydning disse har for sykdomsutviklingen ved orale infeksjoner.

Sunde PT, Tronstad L, Dahle UR.

Spirochetes in oral infections

Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 218–20.

Spirochetes were among the first human bacteria described. The most well known spirochetal infection is syphilis, which is still a worldwide problem. Spirochetes are significant in the development of oral diseases, as well as in infections in other organs. These organisms have a number of virulence factors, including motility, which enable them to invade tissues and move in a highly viscous medium. Spirochetes are only rarely recovered with cultural methods. However, during the last few years, new techniques have made it possible to obtain more information about spirochetes at the genetic level. Today, a large number of spirochetes are associated with periodontal and endodontal diseases.

Referanser

1. Calvet HM. Sexually transmitted diseases other than human immunodeficiency virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 609–14.
2. Petersen FC, Dahle UR. Alle orale mikrober skal sekvenseres. *Nor Tannlegeforen Tid* 2003; 113: 578.
3. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; 183: 3770–83.
4. Chi B, Chauhan S, Kuramitsu H. Development of a system for expressing heterologous genes in the oral spirochete *Treponema denticola* and its use in expression of the *Treponema pallidum* flaA gene. *Infect Immun* 1999; 67: 3653–6.
5. Dahle UR, Tronstad L, Olsen I. Spirochaetes in oral infections. *Endod Dent Traumatol* 1993; 9: 87–94.
6. Cimasoni G, McBride BC. Adherence of *Treponema denticola* to modified hydroxyapatite. *J Dent Res* 1987; 66: 1727–9.
7. Sela MN, Steinberg D, Klinger A, Krausz AA, Kohavi D. Adherence of periodontopathic bacteria to bioabsorbable and non-absorbable barrier membranes in vitro. *Clin Oral Implants Res* 1999; 10: 445–52.
8. Dahle UR, Sunde PT, Tronstad L. Treponemes and endodontic infections. *Endodontic Topics* 2004; 6: 160–70.
9. Moter A, Leist G, Rudolph R, Schrank K, Choi B-K, Wagner M, et al. Fluorescence in situ hybridization shows spatial distribution of as yet uncultured treponemes in biopsies from digital dermatitis lesions. *Microbiol* 1998; 144: 2459–67.
10. Kennedy MJ, Rosey EL, Yancey RJ Jr. Characterization of flaA- and flaB mutants of *Serpulina* hyodysenteriae: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility and intestinal colonization. *FEMS Microbiol Lett* 1997; 153: 119–28.
11. Charon NW, Goldstein SF. Genetics of motility and chemotaxis of a fascinating group of bacteria: the spirochetes. *Annu Rev Genet* 2002; 36: 47–73.
12. Peters SR, Valdez M, Riviere G, Thomas DD. Adherence to and penetration through endothelial cells by oral treponemes. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: 379–83.
13. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134–44.
14. Wyss C, Dewhirst FE, Gmur R, Thurnheer T, Xue Y, Schupbach P, et al. *Treponema parvum* sp. nov., a small, glucuronic or galacturonic acid-dependent oral spirochaete from lesions of human periodontitis and acute necrotizing ulcerative gingivitis. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 955–62.
15. Dahle UR, Olsen I, Tronstad L, Caugant DA. Population genetic analysis of oral treponemes by multilocus enzyme electrophoresis. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10: 265–70.
16. da Silva RM, Camargo SC, Debelian GJ, Eribe ER, Tronstad L, Olsen I. DNA-DNA hybridization demonstrates a diverse endodontic microflora. *The World of Microbes. International Union of Microbiological Societies World Congress, Paris 2002*, p. 33.
17. Sunde PT, Tronstad L, Eribe ER, Lind PO, Olsen I. Assessment of periradicular microbiota by DNA-DNA hybridization. *Endod Dent Traumatol* 2000; 16: 191–6.
18. Sunde PT, Olsen I, Göbel UB, Theegarten D, Winter S, Debelian GJ, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of bacteria in periapical lesions of asymptomatic root-filled teeth. *Microbiology* 2003; 149: 1095–102.
19. Sunde PT, Olsen I, Debelian GJ, Tronstad L. Microbiota of periapical lesions refractory to endodontic therapy. *J Endod* 2002; 28: 304–10.
20. Dahle UR, Olsen I, Tronstad L. Observation of an unusually large spirochete in endodontic infection. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8: 251–3.
21. Beck JD, Offenbacher S. Oral health and systemic disease: periodontitis and cardiovascular disease. *J Dent Educ* 1998; 62: 859–70.
22. Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y, Okuda K. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1114–17.
23. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer disease. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 113–18.

Søkeord for nettsversjon: www.tannlegetidende.no: Endodonti; Infeksjon; Mikrobiologi; Periodontitt, apikal; Periodontitt, marginal.

Adresse: Pia Titterud Sunde, Institutt for klinisk odontologi, Avdeling for kariologi, postboks 1109 Blindern, 0317 Oslo. E-post: titterud@odont.uio.no