

DISPUTATS

# Den leukotoksiske bakterieklon (JP2) af den orale mikroorganisme, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: evolutionære aspekter, epidemiologi og ætiologisk rolle ved aggressiv parodontitis

Doktorafhandlingen omfatter undersøgelser af JP2-klonens karakteristika samt dens mulige rolle som ætiologisk faktor i forbindelse med aggressiv parodontitis.



I mange år har den orale mikroorganisme, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (tidligere kaldet *A. actinomycetemcomitans*) eller i kort form *Aa*, fået særlig opmærksomhed som en mulig ætiologisk faktor ved aggressiv parodontitis hos unge. En af bakteriens virulensfaktorer er evnen til at producere leukotoksin, som kan dræbe vigtige immunforsvarsceller.

Vi har gennem en længere årrække gennemført studier, som har haft til hensigt at skabe forståelse og viden om en særlig bakterieklon, kaldet JP2-klonen, af *A. actinomycetemcomitans*, som er karakteriseret ved bl.a. at have en relativt høj leukotoksinproduktion. Specielt har fokus været rettet mod at belyse JP2-klonens mulige rolle som ætiologisk faktor ved aggressiv parodontitis. Et udvalg af studierne om *A. actinomycetemcomitans* og dens særlige JP2-klon danner grundlag for en doktorafhandling med titlen »The highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: evolutionary aspects, epidemiology, and etiological role in aggressive periodontitis«.

## Resultater

Populationsgenetiske analyser af kollektioner af *A. actinomycetemcomitans*-stammer har vist, at denne bakterieart har en overvejende klonal populationsstruktur med evolutionære linjer svarende til de kendte serotyper inden for arten. En virulent klon (JP2) er blevet identificeret inden for subpopulationen af serotype b *A. actinomy-*

*cetemcomitans*-stammer. På grundlag af analyser af dele af genomet fra JP2-klon-stammer, samlet over mere end 20 år fra individer med forskellig oprindelse og bosiddende geografisk spredt i verden, har klonen vist sig at være velkonserveret og med en estimeret oprindelse for omkring 2.400 år siden. På trods af mindre evolutionære forandringer af JP2-klonen tyder de opnåede resultater på, at JP2-klonen er en unik genotype med særegne karakteristika, som bl.a. omfatter en 530 basepar deletion (dvs. et mistet DNA-stykke) i leukotoksingenen-operonet. Sidstnævnte karakteristika forklarer formodentlig den forøgede leukotoksiske aktivitet af JP2-klon-isolater.

Kortlægningen af den geografiske spredning af JP2-klonen af *A. actinomycetemcomitans* har vist, at koloniseringen med JP2-klonen stort set er begrænset til individer af afrikansk oprindelse. Karakteristiske mutationer, som giver mulighed for at skelne JP2-klon-stammer isoleret fra individer bosiddende i Nordafrika fra JP2-klon-isolater fra individer i Vestafrika, inklusive Kap Verde Øerne, antyder, at JP2-klonen oprindeligt opstod som en bestemt genotype i Nordafrika og senere har spredt sig til individer i Vestafrika for derefter at være blevet spredt til det amerikanske kontinent i forbindelse med bl.a. den transatlantiske slavehandel. En overvejende kolonisering af individer med afrikansk oprindelse antyder, at JP2-klonen har en forærlighed for bestemte værter. Nye studier er

nødvendige for at belyse grunden(e) til denne tilsyneladende selektive kolonisering af afrikanske populationer.

Mens *A. actinomycetemcomitans* generelt betragtes som en opportunistisk patogen og kan være et medlem af den normale orale mikroflora, så har JP2-klonen karakteristika, som minder om dem, der ses hos en traditionel patogen bakterie. Andre klonale typer (non-JP2) af *A. actinomycetemcomitans* kan påvises fra såvel raske individer som fra individer med parodontitis. Endvidere er det karakteristisk, at hvert enkelt individ oftest bærer sin egen klonale type af bakterien. I modsætning hertil kan JP2-klonen overvejende påvises hos individer, som er syge. Som vist i et prospektivt kohortestudium gennemført i hovedstaden Rabat i Marokko, hvor JP2-klonen er endemisk til stede i populationen, medfører forekomsten af JP2-klonen i tandplak en stærkt forhøjet risiko for udvikling af aggressiv parodontitis. Dette fund viser, at JP2-klonen med meget stor sandsynlighed er en vigtig ætiologisk faktor ved aggressiv parodontitis.

Også andre klonale typer (non-JP2) af *A. actinomycetemcomitans* har vist sig at være associeret med udvikling af aggressiv parodontitis. Sammenhængen er imidlertid betydeligt svagere.

Omtrent halvdelen af JP2-klon-bærerne har vist sig at være inficeret vedvarende gennem en toårs opfølgingsperiode. Dette indikerer en stabilitet af koloniseringen med JP2-klonen, som svarer til den, som kendes fra andre klonale typer af *A. actinomycetemcomitans*. Den relative risiko for udvikling af aggressiv parodontitis har vist sig at være højest hos individer med vedvarende kolonisation med JP2-klonen. Omend den anvendte metode ikke er kvantitativ, er dette fund en styrkelse af de eksisterende resultater, som peger på JP2-klonen som en kausal faktor i forbindelse med aggressiv parodontitis.

Longitudinelle data har endvidere vist, at et begrænset antal individer i teenagealderen bliver koloniseret med JP2-klonen i løbet af en toårs observationsperiode. Denne iagttagelse sammenholdt med påviste eksempler på forældre-barn-kolonisering med JP2-klonen samt kolonisering af søskende tyder på, at transmissionen af JP2-klonen, ligesom andre klonale typer af *A. actinomycetemcomitans* overvejende sker vertikalt og gennem tæt person-til-person-kontakt.

#### Afsluttende forelæsning

Den afsluttende forelæsning med titlen »The highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: evolutionary aspects, epidemiology, and etiological role in aggressive periodontitis« fandt sted den 24. september 2010 i Disputatsauditoriet, bygning 1231, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Medlemmer af bedømmelsesudvalget var professor, dr.odont. Palle Holmstrup (formand for bedømmelsesudvalget), Tandlægeskolen, Københavns Universitet, professor, odont.dr. Panos Papanou, Columbia University, New York, USA, professor odont.dr. Gunnar Dahlén, University of Göteborg, Sverige.

#### Delarbejder

Afhandlingen »The highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: evolutionary aspects, epidemiology, and etiological role in aggressive periodontitis« omfatter 53 sider og er baseret på følgende ni arbejder:

- I. Haubek D, Poulsen K, Asikainen S, Kilian M. Evidence for absence in northern Europe of especially virulent clonal types of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Clin Microbiol 1995; 33: 395-401.
- II. Haubek D, Poulsen K, Westergaard J, Dahlen G, Kilian M. Highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in geographically widespread cases of juvenile periodontitis in adolescents of African origin. J Clinical Microbiol 1996; 34: 1576-8.
- III. Haubek D, DiRienzo JM, Tinoco EM, Westergaard J, Lopez NJ, Chung CP, Poulsen K, Kilian M. Racial tropism of a highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated with juvenile periodontitis. J Clin Microbiol 1997; 35: 3037-42.
- IV. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Poulsen S, Benzarti N, Kilian M. Early-onset periodontitis in Morocco is associated with the highly leukotoxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Dent Res 2001; 80: 1580-3.
- V. Haubek D, Ennibi OK, Abdellaoui L, Benzarti N, Poulsen S. Attachment loss in Moroccan early onset periodontitis patients and infection with the JP2-type of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Clin Periodontol 2002; 29: 657-60.
- VI. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Benzarti N, Baelum V. The highly leukotoxic JP2 clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and progression of periodontal attachment loss. J Dent Res 2004; 83: 767-70.
- VII. Haubek D, Poulsen K, Kilian M. Microevolution and patterns of dissemination of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. Infect Immun 2007; 75: 3080-8.
- VIII. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Vaeth M, Poulsen S, Kilian M. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. Lancet 2008; 371: 237-42.
- IX. Haubek D, Ennibi OK, Vaeth M, Poulsen S, Poulsen K. Stability of the JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. J Dent Res; 2009; 88: 856-60.

Afhandlingen kan lånes på det Sundhedsvidenskabelige Fakultets Bibliotek, Aarhus Universitet.



**Konklusion**

Sammenfattende kan det konkluderes, at en velkonserveret og stærkt leukotoksinproducerende klon af *A. actinomycetemcomitans* (JP2), med unikke karakteristika og med en tilsyneladende særlig relation til individer med afrikansk oprindelse, er blevet identificeret. Vel vidende at den genetiske konstitution af værterne ikke er undersøgt i de arbejder, som afhandlingen baserer sig på, og at fokus i studierne udelukkende har været på *A. actinomycetemcomitans* og dermed ikke på andre mikroorganismer i den orale mikroflora, kan det konkluderes, at JP2-klonen af *A. actinomycetemcomitans* er en væsentlig ætiologisk faktor ved aggressiv parodontitis hos unge.

## Indryk selv din stillingsannonce

– både i blad og på net.

Gå ind på **Dentaljob.dk**

**Excite® F VivaPen**

**Til dig der vil ætse med fosforsyre inden du applicerer et adhæsiv**

Fluorfrigivende lyspolymeriserende enkomponent adhæsiv, der anvendes i totalætsteknikker.

- Reduceret postoperativ følsomhed
- Opbevaringsstabil i stuetemperatur
- Høje bondingværdier til både dentin og emalje

**AdheSE® One F**

**Til dig der vil arbejde med selvætsende adhæsiv uden fosforsyre**

Fluorfrigivende, selvætsende alt i et-adhæsiv til direkte restaureringer.

- Ét trin, ét lag
- Høje bondingværdier til både dentin og emalje
- Opbevaringsstabil i stuetemperatur

## Klik & bond med VivaPen®



[www.ivoclarvivadent.se](http://www.ivoclarvivadent.se)

Ivoclar Vivadent AB Sales Representative Clinical, Tina Hedegaard Jensen, Tlf. 21 70 18 36

ivoclar  
vivadent®



Astra Tech ønsker kunder og samarbejdsarbejdspartnere en

*Glædelig Jul og Godt Nytår*

Vi ser frem til fortsat godt samarbejde i 2011.

 **ASTRATECH  
DENTAL**  
*Get inspired*