

STUDIERETNINGSPROJEKT

3.g

7.-21. december 2012

NAVN: Amalie Aunborg

KLASSE: 3.y

STUDIERETNINGSFAG: Matematik A, Bioteknologi A, Fysik B
(angiv fag og niveau)

Opgaven ønskes skrevet i fagene (angiv niveau): 1. Bioteknologi A 2.
(et studieretningsfag på A-niveau samt et fag på mindst B-niveau)

Opgavens område: Parasitter

Mindst 2 faglæreres underskrift: 1. Mogens H. Jørgensen 2.

Du kan ikke være sikker på at få egen faglærer som vejleder. Skolen tildeler dig vejledere. Når du har fået at vide hvem dine vejledere er, skal du hurtigst muligt kontakte dem, så I sammen kan aftale det videre forløb.

Opgaven må offentliggøres: Ja (ja/nej)

Elevens underskrift: Amalie Aunborg

Dato: 22/10-12

Blanketten afleveres på kontoret af eleven senest torsdag d. 24. oktober kl. 11.00

Opgaveformulering og opgavens omfang (udfærdiges af vejlederne og vedhæftes denne blanket)

- udleveres torsdag 7. december 2012 kl. 13.00

FREDAG

Lærernes underskrift: Mogens H. Jørgensen

Dato: 4. 12. 12

Denne blanket sættes forrest i opgaven

"Jeg bekræfter med min underskrift efter konklusionen, at opgavebesvarelsen er udarbejdet af mig. Jeg har ikke anvendt tidligere bedømt arbejde uden henvisning hertil, og opgavebesvarelsen er udfærdiget uden anvendelse af uretmæssig hjælp og uden brug af hjælpemidler, der ikke har været tilladt under prøven."

Studieretningsprojekt 2012/13

Nykøbing Katedralskole

Elev: Amalie Avnborg

Klasse: 3y

Emne: Parasitter

Fag: BT

Opgaveformulering:

Du skal først redegøre for en selvvalgt endoparasits levevis. Dernæst ønskes en gennemgang af de dele af det humane immunforsvar, som aktiveres ved en infektion af denne endoparasit. I denne redegørelse skal den kemiske opbygning af antistoffer indgå.

Analyser en metode til at påvise om man er inficeret med endoparasitten *Toxoplasma gondii*.

Endelig ønskes en diskussion af, hvor mange ressourcer, der skal bruges på at forebygge og undersøge for toxoplasmose.

Opgavens omfang forventes at være 15-20 sider

4.12.12. *Mogens H. [signature]*

Indhold

Abstract	4
Kommentarer til læsning af opgaven	4
Parasitisme	5
<i>Toxoplasma gondii</i>	5
Levevis	6
Livscyklus i mellemværter	6
Tachyzoitter	6
Bradyzoitter	7
Livscyklus i hovedværten	7
Kønnet formering	7
Oocyster	8
Stofskifte	8
Infektion med <i>T. gondii</i>	9
Sygdomme	10
Immunrespons på <i>T. gondii</i>	11
Ydre forsvar	11
Det medfødte indre immunforsvar	11
Det adaptive indre immunforsvar	12
Antistoffer	12
Produktion af antistoffer	13
Antistofklasser	13
Antistoffers kemiske opbygning	14
ELISA	16
Det kan ELISA bruges til	16
Materialer til ELISA	16
Sandwich ELISA	17
ELISA-testens relevans	18
Diskussion	19
Sammenfatning og konklusion	21
Kildefortegnelse	22
Bilag 1 – Opgavens omfang	24
Bilag 2 – Mailkorrespondance med Henrik Vedel Nielsen, ansat ved Statens Serum Institut	25

Bilag 3 – Diagram over antallet af toxoplasmoseramte danskere	26
Bilag 4 – Abstract fra artiklen “Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite <i>Toxoplasma gondii</i> Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis?” af Jaroslav Flegr	27
Bilag 5 – Figur over <i>T. gondii</i> s livscyklus	28

Abstract

This paper combines the two parts of biotechnology; biology and chemistry.

The paper accounts for the endoparasite *Toxoplasma gondii* including a definition of the term endoparasite. The paper will also account for the life cycle of the parasite including the terms tachyzoit, bradyzoit/tissue cysts and oocysts and a detailed description of both the sexual and the asexual reproduction.

Furthermore the paper accounts for the infection of the human body and the parts of the human immune system that will be activated by infection with *T. gondii*.

Additionally there will be a description of the chemical structure of antibodies.

Furthermore the paper will describe the immunological method ELISA tests and how these tests can be useful in diagnosing toxoplasmosis. In addition to that, the ELISA tests will be compared to other kinds of immunological methods, and the conclusion will be that ELISA tests are useful combined with other methods.

At last there will be a discussion on how many resources should be used for screening for and preventing toxoplasmosis. This discussion is relevant since few people in Denmark become severely infected by toxoplasmosis, but when it happens it can be fatal. Besides from this *T. gondii* is very useful for scientific researches because it is closely related to the parasite causing malaria. *T. gondii* is much easier to handle in a laboratory though and is therefore useful for testing new ways of treating malaria.

Kommentarer til læsning af opgaven

Denne opgave vil beskæftige sig med endoparasitten *Toxoplasma gondii*. Fremover vil denne blive betegnet som *T. gondii*.

Til beskrivelsen af *T. gondii* og især beskrivelsen af dennes levevis, findes meget lidt materiale på dansk, og derfor vil en række fagudtryk være skrevet på engelsk, da der er tvivl om den danske oversættelse af disse termer. Ordene vil være markeret med kursiv, her skal ses bort fra *T. gondii*, der er organismens latinske navn, og derfor altid står i kursiv.

Parasitisme

Ved parasitisme forstås samliv mellem to organismer, hvoraf kun den ene, parasitten/snylteren, nyder godt af forholdet, mens den anden part, værten, skades af eller i bedste fald ingen effekt har af forholdet. Forhold der hverken er til skade eller gavn for værten betegnes også som kommensalisme.

Parasitisme er en modsætning til symbiose, hvor to organismer praktiserer en samlivsform til gavn for begge parter. Symbiose kan nemt forveksles med gensidig parasitisme.

Parasitter findes blandt både dyr, planter, bakterier og mikroorganismer.

Der skelnes mellem ektoparasitter og endoparasitter. Ektoparasitter lever uden på værten, som for eksempel hovedlus. Endoparasitter lever indeni værten, for eksempel bændelorm. (Redaktionen, Endoparasit, 2010)

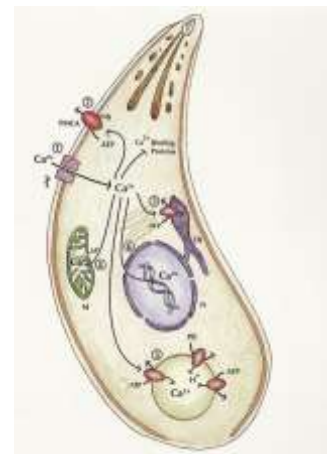
Som en undergruppe af endoparasitter findes intracellulære parasitter, der inficerer værtens celler. Et eksempel på en gruppe intracellulære parasitter er *Plasmodium*-arterne, der forårsager malaria. *Plasmodium* kan trænge ind i blandt andet leverceller og røde blodlegemer. (Jakobsen & Bygbjerg, Malariaparasittens biologi, 2012)

Toxoplasma gondii

T. gondii kan med rette kaldes en af de mest succesfulde endoparasitter, der findes; den har spredt sig til hele verden og verdens befolkning.

Det præcise antal af inficerede er svært at angive, da *T. gondii* er meget udbredt i både industrilande og udviklingslande (Flegr, 2003). Der er dermed ikke et veludviklet sundhedssystem i alle områder, hvor parasitten findes, og derfor kan der ikke alle steder foretages de nødvendige undersøgelser for at kunne give et præcist resultat.

Det er dog sandsynligt, at mindst omkring en tredjedel af jordens befolkning er inficeret med *T. gondii*, da både Flegr, Dubey og Beattie samt Jackson og Hutchinson angiver dette tal (Smith & Rebuck, 2000) (L.D.Sibley, 1996) (Flegr, 2003).



Her ses *T. gondii*s karakteristiske form, med en spids ende til at bore sig ind i værtsceller.

Derudover ses vigtigste organeller. Disse vil blive beskrevet senere i opgaven.

Kilde: *Toxoplasma gondii*, farvebilledsektion

T. gondii er en protozoisk (encellet) endoparasit, der ligesom *Plasmodium* lever intracellulært i værten. *T. gondii* kan dog kun inficere celler, der indeholder en cellekerne. Den kan dermed ikke inficere røde blodlegemer, i modsætning til *Plasmodium*. (Sweeney, Morrisette, LaChapelle, & Blader, 2010)

T. gondii tilhører rækken apicomplexa (også kaldet sporozpoea), der omfatter mange parasitter, blandt andet *Plasmodium* der forårsager malaria.

Typiske kendetegn for parasitter af rækken apicomplexa er, at de kan inficere varmblodede dyr og at de har et specielt organelkompleks, *apical* komplekset.

Derudover producerer mange af parasitterne sporer og har en meget kompleks livscyklus.

Levevis

T. gondii's hovedvært er katte, og kun her kan den kønnede formering foregå.

Alle varmblodede organismer kan dog fungere som mellemvært for parasitten, herunder mennesker. I mellemværterne kan *T. gondii* reproducere sig selv ukønnet.

Både ved kønnet og ukønnet reproduktion gennemgår *T. gondii* en fuldstændig forvandling.

Livscyklus i mellemværter

Tachyzoitter

Kort tid efter at have inficeret en vært, vil parasitter af rækken apicomplexa komme i merozoitstadiet. Specifikt for *T. gondii* bruges merozoit kun om parasitter der befinder sig i den endelige vært, katten, og indgår i den kønnede formering. Ved ukønnet formering, og derfor særligt i midlertidige værter, kaldes dette stadie tachyzoitter. Normalt omtales dette stadie kun som tachyzoitter, da man ofte har fokus på infektion af mennesker.

Når en mellemvært inficeres med *T. gondii*, vil parasitten inficere værtens tarmepitelceller og her differentiere til tachyzoitstadiet.

Tachyzoitter er det hurtigst delende stadie, og det er i dette stadie parasitten kan spredes til hele værtsorganismen.

Tachyzoitter trænger ind i værtens celler og danner en vakuole omkring sig, hvori de kan dele sig ukønnet ved *endodyogony*¹. Efter 4-5 delinger sprænger værtscellen, tachyzoitterne slippes løs i kroppen og kan inficere flere celler. Denne spredning fortsætter, til værtens

¹ Endodyogony er en proces der minder om binær fission, hvor cellen vokser og deler sig i to datterceller.

immunforsvar bekæmper parasitten.

For at være i stand til at trænge ind i værtsceller er alle apicomplexa udstyret med et *apical* kompleks, der indeholder en række vigtige organeller, primært sekretionsorganeller, der exocytoseres² ud af parasitten ved indtrængen i værtscellen.

Disse organeller har alle til opgave at hjælpe parasitten med at få kontakt til værtscellen, trænge ind i værtscellen og opbygge vakuolen til parasittens udvikling.

Organellerne omfatter blandt andet rhoptrier, som producerer proteiner, der hjælper med at danne bevægelse og at opbygge vakuolen, *dense granules* der primært former vakuolen, samt mikronemer, som udskiller proteiner, der kan binde sig til overfladereceptorer på værtscellen og på den måde facilitere transport ind i cellen. (Fergusson & Dubremetz, 2007)

Bradyzoitter

Når værtsorganismens immunforsvar bekæmper parasitten, udsættes parasitten for stress og omdannes derfor til en langsomtdelende form kaldet bradyzoitter. Bradyzoitter lukker sig inde i værtsceller og omdanner dem til vævscyster. Sådanne vævscyster kan indeholde langt flere parasitter end værtsceller, der benyttes til celledeling af tachyzoitter.

Disse vævscyster kan dannes i hele kroppen, men vil primært findes i muskel- og hjernevæv, hvor de kan blive resten af værtsorganismens liv, hvilket gør infektionen kronisk. At være inficeret med vævscyster vil dog være uden symptomer.

Svækkes værtsens immunforsvar vil infektionen blusse op igen, ved at bradyzoitterne i vævscysterne transformerer sig tilbage til tachyzoitter (Weiss & Kim, 2007).



Vævscyste med bradyzoitter.
Kilde: (Fergusson D.)

Livscyklus i hovedværten

T. gondii der inficerer hovedværten, katten, kan både reproducere sig kønnet og ukønnet. Den ukønnede formering foregår på samme måde som i mellemværter.

Kønnet formering

Den kønnede formering begynder med, at parasitten differentieres til merozoitter i tarmepitelcellerne på hovedværten. Disse merozoitter gennemgår 5 omgange af ukønnet

² føres ud gennem cellemembranen af en vesikel af cellemembranmateriale.

formering; først to stadier der deler sig ved *endodyogeny*, efterfulgt af tre stadier der gennem *schizogony*³ deler sig ved *endopolygeny*⁴. Herefter kan merozoitterne udvikle sig til mikrogametocytter (hangametocytter) eller makrogametocytter (hungametocytter). Det er ukendt hvad der ligger til grund for, om en merozoit udvikles til en mikro- eller en makrogametocyt, da man ikke kan se nogle ultrastrukturelle forskelle.

Gametocytter er forstadiet til gameter (kønsceller), og gennem *gametogony* udvikler gametocytterne sig til han- eller hungameter. Han- og hungameter smelter sammen og danner en zygote⁵.

Oocyster

Zygoterne udskilles gennem fæces fra kattens tarme som en form for æg kaldet oocyster og spredes på den måde til omgivelserne.

En kat kan udskille op til 10 millioner oocyster i løbet af to uger, men vil almindeligvis kun være i stand til at udskille oocyster en gang i livet (Toxoplasmose, 2012).

Efter udskillelse modnes oocysterne i omkring 1-5 dage før de bliver virulente. Under modningen gennemgår oocysterne en enkelt omgang af meiose og danner således haploidt afkom (Sibley & Howe, 1996). Oocysterne er meget hårdføre og kan overleve frit i naturen i op til et år (Toxoplasmose, 2012).

Stofskifte

Da *T. gondii* kun kan formere sig i eukaryote celler, kan man forestille sig, at de er afhængige af værtens stofskifte.

T. gondii benytter sig af forskellige stofskifteveje. Naturligvis er mitokondrier ansvarlig for en del af stofskiftet som i alle eukaryote celler. I mitokondriet foregår to dele af respirationsprocessen citronsyreacyklussen og elektrontransportkæden.

Derudover foregår en del af stofskifteprocesserne i et plastid kaldet apicoplast (Apicomplexa plastid), der er specifikt for Apicomplexa.

Man har en teori om, at Apicomplexa parasitter har optaget apicoplast gennem endosymbiose.⁶

³ Scizogony er en delingsproces, hvor parasittens cellekerne først deles, efterfulgt af en opdeling af cellen i ligeså mange dele som kernen.

⁴ Ukønnet formering gennem knopskydning.

⁵ En befrugtet kønscelle, en celle med fuldt antal kromosomer

⁶ Symbiose, hvor den ene art lever i den anden art. Endosymbioseteorien er især kendt fra mitokondrier, som man mener, har været en selvstændig, encellet organisme en gang. Gennem evolution udvikles forholdet fra at være

Apicoplastet samarbejder i mange tilfælde med mitokondriet og enzymer i cytosol, og er blandt andet ansvarlig for biosyntesen af hæm, fedtsyrer og jern-fosfor proteiner samt en række energigivende redoxprocesser. (Feagin & Parsons, 2007)

En vigtig energikilde for *T. gondii* er krystallinsk amylopektin⁷ der ophobes i bradyzoitterne. Da amylopektin ikke findes i tachyzoitter, formodes det at amylopektin forbruges til overgangen fra de langsomtdelende bradyzoitter til de hurtigt delende tachyzoitter, da dette er en meget energikrævende proces.

Undersøgelser af *T. gondii*s genom har vist, at parasitten både er i besiddelse af gener, der koder for proteiner, der minder dyrs proteiner til glukogensyntese, og gener der koder for proteiner, der minder om planters proteiner til stivelsessyntese. Dette tyder på, at biosyntesen af amylopektin i *T. gondii* både kræver dyre- og plantelignende enzymer. (Asai & Tomavo, 2007)

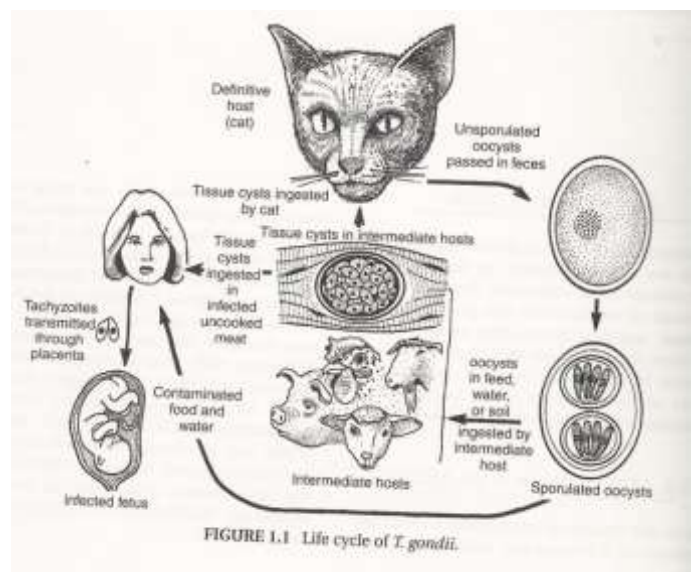
Infektion med *T. gondii*

Inficering med *T. gondii* sker typisk ved indtagelse af vævscyster eller oocyster.

Vævscyster stammer oftest fra rå/ikke gennemstegt kød. Oocyster kan som tidligere beskrevet overleve længe i omgivelserne, og kan derfor spredes via uvaskede frugter og grønsager, ved havearbejde og lignende. Oocyster kan også optages ved at tømme kattebakken hos en inficeret kat, hvilket er grunden til at gravide frarådes at rengøre kattebakker, men da katten som regel kun kan udskille oocyster en gang i livet, er

omgang med katte ikke nær så stor en smittekilde som kontakt med jord og vand.

I sjældnere tilfælde kan inficering ske ved spredning af tachyzoitter. Optagelse af tachyzoitter kan ikke ske gennem føde, da disse ødelægges af mavesyre i modsætning til



Livscyklus og smitteveje. Kilde: Toxoplasma gondii, side 2

sympiose, til at den indre organisme bliver en fast del af den ydre organisme. Teorien understøttes af, at mitokondrier og plastider har eget DNA og dobbeltmembran, i modsætning til andre organeller.

⁷ et polysakkarid der består af stærkt forgrenede kæder glukoseenheder, og som udgør hovedparten af stivelse (www.ordbogen.com)

oocyster og vævscyster. Smitte med tachyzoitter kan i stedet ske gennem for eksempel blodtransfusion eller organtransplantation. (Toxoplasmose, 2012)

Sygdomme

Inficering med *T. gondii* er ufarlig for voksne, immunkompetente mennesker, hvilket sandsynligvis er med til at gøre den til en succesfuld parasit. Med mindre det er en nødvendighed for at fuldføre sin livscyklus eller at blive overført til sin endelige vært, vil det sjældent være en fordel for en parasit at slå sin vært ihjel og gøre sig selv hjemløs (Redaktionen, Parasitisme, 2009).

At være smittet med *T. gondii* er som tidligere nævnt en kronisk lidelse uden symptomer. Akut toxoplasmose (førstegangssmitte med *T. gondii*) vil dog som regel også være symptomfrit eller højest med influenzalignende symptomer som feber og hævede lymfeknuder.

Gravide skal til gengæld passe på, da førstegangssmitte med *T. gondii* under graviditeten kan skade fosteret. *T. gondii* kan trænge gennem moderkagen og overføres til fosteret, der kan udvikle medfødt toxoplasmose. Konsekvenserne af medfødt toxoplasmose varierer afhængigt af, hvornår i graviditeten fosteret smittes. Ved smitte tidligt i graviditeten er risikoen for alvorlige følger størst. Til gengæld er risikoen for at smitten overføres fra mor til foster lav, hvis moren inficeres tidligt i graviditeten. Børn der lider af medfødt toxoplasmose vil ofte have skader på øjnene i form af nethindebetændelse og ar på nethinden som følge af celledødelighed, og i særligt alvorlige tilfælde kan medfødt toxoplasmose føre til hydrocephalus (vand i hovedet), svære hjerneskader og spontan abort eller dødfødsel (Toxoplasmose, 2012).

Gravide er dog ikke den eneste risikogruppe. Personer med nedsat immunforsvar kan, som med andre normalt ufarlige infektionssygdomme, rammes hårdt af akut toxoplasmose. Ved livslang infektion kan faktorer, der påvirker immunforsvaret negativt, såsom AIDS, organtransplantationer eller behandling af kræft, resultere i en reaktivering af infektionen, hvilket kan have alvorlige konsekvenser for patienten.

Hos personer med svækket immunforsvar kan en reaktivering af *T. gondii* føre til øjenbetændelse, hjertebetændelse og hjernebetændelse, og ubehandlet toxoplasmose kan for denne gruppe være dødeligt (Toxoplasmose, 2012).

Immunrespons på *T. gondii*

Ydre forsvar

Da *T. gondii* er en ret modstandsdygtig parasit, især som oocyster og bradyzoitter, er den i stand til forholdsvis let at trænge gennem det ydre forsvar. Det ydre forsvar omfatter huden som ydre barriere med ikke-patogene bakterier, der skaber lav pH, slimhinderne i luftvejene, der transporterer mikroorganismer ud af kroppen, lav pH i mavesækken og kvindens skede samt tårevæske med antibakterielle lysosym-enzymmer i øjnene.

Det medfødte indre immunforsvar

Det er derfor som regel det indre immunforsvar der må bekæmpe infektionen. Det indre forsvar består af et medfødt, uspecifikt forsvar og et adaptivt, specifikt forsvar.

Først mødes parasitten af det medfødte, uspecifikke immunforsvar. Det medfødte immunforsvar aktiveres hurtigt ved en infektion, men er ikke så effektivt, da det arbejder uspecifikt. Det medfødte immunforsvar består af en masse celler, blandt andet makrofager (store fagocytter/"ædeceller"), forskellige granulocytter og dendritceller. De primære funktioner af cellerne i det medfødte immunforsvar er at fagocytere fremmedorganismer i størst muligt omfang og at igangsætte det adaptive immunforsvar.

Specifikt for bekæmpelsen af parasitter er eosinofile⁸ granulocytter, der indeholder kraftige toksiske stoffer, der frigives ved kontakt til parasitterne. Derudover spiller blodplader en vigtig rolle. Tidligere forbandt man primært blodplader med blodets koagulation, men de har vist sig også at kunne dræbe mikrober, deriblandt parasitter (Jakobsen & Bygbjerg, Immunsystemet, 2012)

Derudover er inflammationsprocessen også en vigtig del af det medfødte immunforsvar, og er med til at holde vævscyster i ro og dermed forhindre reaktivering hos immunkompetente inficerede. Inflammationsprocessen sørger for at koncentrere immunforsvarets arbejde omkring infektionsstedet, ved at blodtilstrømningen øges og kapillærerne bliver utætte for at muliggøre transport af signalstoffer og hvide blodceller. (Jakobsen & Bygbjerg, Immunsystemet, 2012)

Der vil til en hver tid være en lille procentdel af vævscysterne der sprænger under kronisk infektion med *T. gondii*. Det første tegn på dette vil være værtscellens død. Dette vil tiltrække inflammatoriske celler, der vil ødelægge vævscystens væg. Når dette lykkes, vil en

⁸ Navnet eosinofil kommer af, at granulocytterne farves af farvestoffer eosin.

række makrofager strømme til, trænge ind i den brudte cyste og fagocyttere bradyzoitterne. På denne måde bekæmpes bradyzoitterne, før de når at udvikle sig til tachyzoitter.

Det adaptive indre immunforsvar

Derefter mødes parasitten af det adaptive immunforsvar, der nu aktiveres. Det adaptive immunforsvar arbejder mere effektivt end det medfødte, da det arbejder specifikt, men tager længere tid at aktivere ved en førstegangsinfektion.

Det adaptive immunforsvar arbejder tæt sammen med det medfødte, for eksempel ved at fagocytter kan præsentere antigener fra fagocyterede celler, som det adaptive immunforsvar kan genkende og bekæmpe. Antigener har, som navnet ellers kunne antyde, intet med gener at gøre. Antigener er specifikke overfladestoffer fra fremmede mikroorganismer for eksempel proteiner. Immunforsvaret genkender en lille del af antigenet, en række aminosyrer, der kaldes epitoper.

Der er derfor, særligt gennem samarbejdet med det medfødte immunforsvar, også mange celler involveret i det adaptive immunforsvar. To af de vigtigste celletyper er

B- og T-lymfocytter (begge er hvide blodceller), der udgør en stor del af det adaptive immunforsvar. Både B- og T-lymfocytter dannes i knoglemarven, og B-lymfocytterne færdigmodnes også her, mens T-lymfocytterne modnes i thymus (brisselen).

Der findes mange forskellige T-lymfocytter, men deres væsentligste opgaver er, at de via deres T-cellereceptor sammen med MCH-peptider⁹ kan binde sig til nedbrudt antigen præsenteret på overfladen af andre celler, og enten selv lysere cellen eller forstærke det immunologiske forsvar ved udskillelse af signalproteiner kaldet cytokiner. (Jakobsen & Bygbjerg, Immunsystemet, 2012)

B-lymfocytter er særligt vigtige i bekæmpelsen af blandt andet parasitter, da de danner antistoffer. Denne proces beskrives nærmere herunder.

Antistoffer

Antistoffer kaldes også immunglobuliner, deraf kommer forkortelsen Ig. De spiller en vigtig rolle i det adaptive immunforsvar, hvor de genkender antigener.

⁹ MCH står for major histocompatibility complex

Antistoffer er bifunktionelle, hvilket betyder, at de i den ene ende kan binde sig specifikt til antigener og i den anden ende kan binde sig til immunforsvarets celler. Det sidste er nødvendigt for at antigenet kan blive nedbrudt.

I nogle tilfælde kan antistoffers binding til antigener have en direkte effekt, ved at blokere antigenets skadelige virkning. I andre tilfælde skal der suppleres med en eller flere af immunforsvarets celler.

Produktion af antistoffer

Antistofferne dannes, som tidligere nævnt, af en type hvide blodceller kaldet B-lymfocytter. B-lymfocytter har antistoffer på overfladen, og hvis et antigen binder sig hertil, aktiveres B-lymfocytten til at dele sig mange gange. Efter delingen vil B-lymfocytterne modnes til plasmaceller og huskeceller. Plasmaceller producerer antistoffer i store mængder, der udskilles til blodet og andre kropsvæsker. B-huskeceller beholder antigenspecifiteten fra den oprindeligt aktiverede celle, og kan på den måde reagere hurtigt og danne antistoffer ved en sekundær infektion.

Antistofklasser

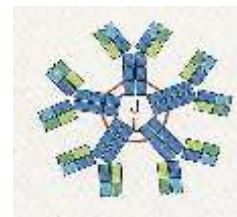
Der findes forskellige slags antistoffer, der inddeles i fem klasser; IgM, IgG, IgE, IgA og IgD.

IgM antistoffer findes i blod og vævsvæske og er den første klasse af antistoffer, der frigives ved en infektion. IgM er sammensat af fem antistofmolekyler, og er dermed en pentamer. IgM molekyler har altså 10 bindingssteder, og kan derfor hurtigt bindes til antigen.

Affiniteten er dog ikke særligt høj, så IgM vil ikke binde særligt godt til antigen. Størrelsen på IgM molekyler har den fordel, at når IgM binder antigen, vil molekylnkomplekset hurtigt blive tilstrækkeligt tungt til at fælde ud, og er derfor nemmere genkendeligt for fagocytter.

Efter IgM antistofferne frigives IgG antistoffer. IgG findes ligeledes i blod og vævsvæsker og kan derudover overføres fra mor til foster gennem moderkagen. IgG findes kun som monomer og har stor affinitet. Ved en førstegangsinfektion vil IgG antistoffer produceres relativt langsomt, men vil til gengæld ved hjælp af huskeceller kunne produceres hurtigt og i stor mængde ved en sekundær infektion.

IgE findes i blodplasmaet, særligt på overfladen af basofile granulocytter og mastceller. Når IgE antistoffer binder antigen aktiveres cellen, hvorpå



IgM antistof.

Kilde: Bioteknologibogen 2



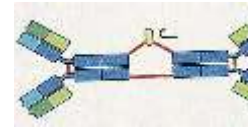
IgG antistof.

Kilde: Bioteknologibogen 2
side 169



IgE antistof.

Kilde: Bioteknologibogen 2
side 169

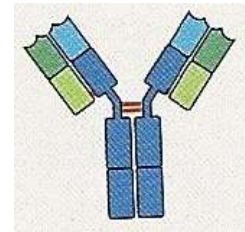


de sidder, til at udskille histamin og heparin. IgE antistoffer har derfor en betydelig rolle for allergi, og de findes i særligt høj koncentration i blodet hos allergikere.

IgA antistoffer findes i slimhinder, sekreter og modermælk og kan eksistere både som monomer og dimer. IgA antistoffer forhindrer mikroorganismer i at passere slimhinderne ved at binde dem sammen. Børn får IgA antistoffer gennem modermælken.

IgD antistoffer findes primært i cellemembranen på umodne B-lymfocytter og altid som monomer. Funktionen af denne antistofklasse er endnu ikke klarlagt.

IgA antistof.
Kilde: Bioteknologibogen
side 169

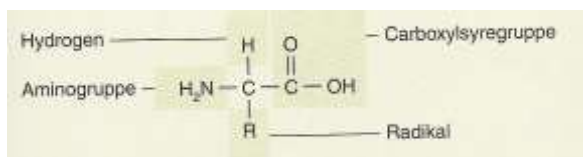


IgD antistof.
Kilde: Bioteknologibogen 2
side 169

Antistoffers kemiske opbygning

Antistoffer er molekyler, og består altså af ikke-metaller bundet sammen af kovalente bindinger (elektronparbindinger). Mere præcist er antistoffer en gruppe proteiner med ensartet struktur. Antistoffer er, som alle proteiner, opbygget af aminosyrer.

Aminosyrers grundskabelon er bygget op om et centralt carbonatom, hvortil der bundet et hydrogenatom, en aminogruppe (-NH₂), en syregruppe (-COOH) samt et radikal, der varierer fra aminosyre til aminosyre. Radikalerne består hovedsageligt af carbon-, hydrogen-, og oxygenatomer, og nogle få indeholder også svovl- og fosforatomer.

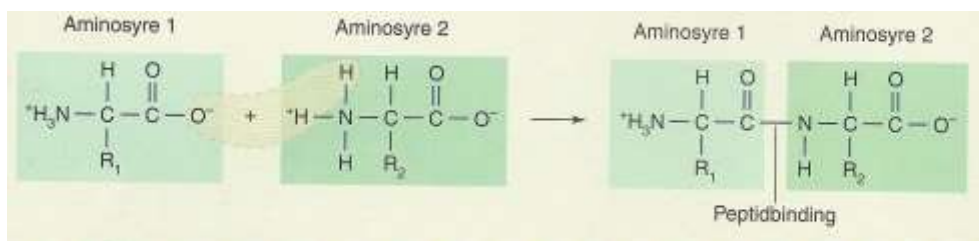


Aminosyrers grundskabelon. Kilde: Biokemibogen side 71

Denne grundskabelon gør alle aminosyrer, undtagen glycine der har et hydrogenatom som radikal, optisk aktive, da de alle indeholder mindst et asymmetrisk carbonatom.

Aminosyrerne bindes sammen af peptidbindinger og danner polypeptidkæder.

Peptidbindinger dannes mellem aminogruppen på en aminosyre og syregruppen på den næste aminosyre ved fraspaltning af vand.



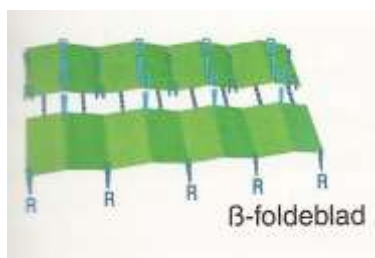
Peptidbinding mellem to aminosyrer. Kilde: Biokemibogen side 73

Sekvensen af aminosyrer på polypeptidkæden kaldes proteinets primære struktur. Aminosyresekvensen er unik for hvert protein og bestemmes gennem det centrale dogme af generne.

Mere præcist bestemmes aminosyresekvensen af baserækkefølgen i mRNA der "oversættes" til protein af ribosomer ved translation. Hver aminosyre bestemmes af en triplet af baser.

Efter translationen sendes antistofferne ud af B-cellen, og befinder sig derfra i et polært miljø (blodet, der indeholder store mængder vand). Det er derfor nødvendigt, at aminosyrekæderne foldes på en måde, så dette kan lade sig gøre. Det indebærer at hydrofobe aminosyrer skal vende indad, så de ikke kommer i kontakt med de vandige omgivelser.

Hvordan aminosyrekæderne foldes, kaldes den sekundære struktur. Antistoffers sekundære struktur består primært af β -foldeblade samt en række loops (løkke) på antigenbindingsstederne. (Torp, 2012)



Kilde: Biokemibogen side 75



"Sandwiches" af β -foldebladsstruktur.
 β -foldeblade kan både angives ved zig-zag og flade bånd.

Kilde: Biokemibogen side 75

Disse β -foldeblade lægger sig som "sandwiches" i to lag. Denne måde at arrangere de forskellige dele af den sekundære struktur i forhold til hinanden kaldes den tertiære struktur.

Den kvarternære struktur af proteiner fortæller hvordan proteinets undergrupper er placeret i forhold til hinanden. Den kvarternære struktur er derfor ikke at finde hos alle proteiner, da det kræver, at de består af mere end en aminosyrekæde.

Alle antistoffer har dog en kvaternær struktur, og det er denne de har til fælles.

Antistoffer er opbygget af fire aminosyrekæder, der er parvis ens. To af kæderne er korte og lette, de to andre er lange og tunge. Disse kæder bindes sammen af disulfidbindinger (en meget stærk kovalent binding mellem to svovlatomer), også kaldet svovlbroer, og danner en Y-form.

De to tunge kæder består af fire afsnit, tre konstante og et variabelt. De lette kæder består af to afsnit, et variabelt og et konstant. De konstante områder af antistoffet er mere eller mindre ens på alle antistoffer og udgør "stammen" på Y'et.

De yderste "grene" på Y'et udgøres af de variable dele, og det er her antistof kan binde

antigen. Antigenbindingsstederne kan variere meget, da antistoffer skal kunne genkende mange forskellige fremmedlegemer. Bindingsstedet på begge ”grene” på samme antistof er identiske.

ELISA

Der findes flere forskellige immunologiske metoder til diagnosticering af diverse infektioner og mange af disse gør brug af antistoffers evne til at binde specifikt til antigen.

En meget brugt metode er ELISA-testen (Enzym Linked Immunosorbent Assay).

Det kan ELISA bruges til

ELISA-testen bruges til at påvise proteiner i en prøve og kan varieres afhængigt af, om man ønsker at påvise antistof eller antigen, og afhængigt af om man blot ønsker at påvise tilstedeværelsen eller også mængden af et protein. Da ELISA-testen kan påvise mange forskellige proteiner, kan den, ud over at påvise infektioner, også bruges til blandt andet drug-tests og graviditetstest. (Bruun, Geertsen, & Helmig, 2011).

At teste for antigen kræver, at antigenerne findes frit i den intercellulære væske. Da *T. gondii* er en intracellulær parasit, vil dette sjældent være tilfældet. For at undersøge for infektion med *T. gondii* vil det derfor være optimalt at teste for antistoffer. Derudover kan man teste for forskellige typer antistoffer og på den måde bestemme, hvor i infektionsforløbet patienten befinder sig. Findes der mange IgM-molekyler, er patienten smittet for nylig, mens et højt antal af IgG-molekyler betyder at patienten er inficeret for længe siden. En version af ELISA-testen der egner sig til at teste for antistoffer er sandwich-ELISA.

At teste for antigen vil i stedet være brugbart i for eksempel drug tests, hvor stoffet vil være i blodet, hvis personen har indtaget det.

Materialer til ELISA

Til at udføre en ELISA-test anvendes en mikrotiterplade med brønde i. Mikrotiterplader er som regel lavet af polystyren, produktet af en radikalpolymerisation af phenylethen, da polystyren er klart (REK, 2001). Gennemsigtigheden er nødvendig for at kunne udføre spektrofotometriske undersøgelser af prøven.

Brøndene i mikrotiterpladen beklædes med en film, hvortil (dele af) antigener og antistoffer kan bindes uspecifikt.

Derudover bruges en række buffere til fortyndinger og vask af prøver. Det er vigtigt at disse buffere holder pH konstant for at undgå denaturering af antigener og antistoffer, og for at holde betingelserne, hvorved antigener og antistoffer bindes, stabile. For eksempel vil bindinger der holdes sammen af elektriske kræfter forstyrres af fritsvævende oxoniumioner i omgivelserne.

Sandwich ELISA

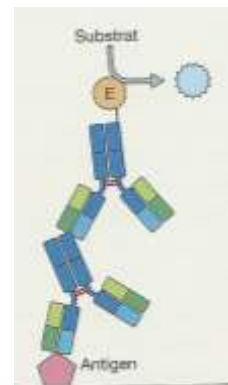
Navnet sandwich ELISA kommer af, at testen er lagdelt. Det kan enten betyde, at den består af et lag antigen, et lag antistof og et andet lag antistof, eller at den består af et lag antistof, et lag antigen og et til lag antistof.

ELISA-testen udføres i trin. Hvis formålet med testen er at påvise tilstedeværelsen af et antistof i en prøve, laver man en "sandwich" med antigen-antistof-antistof. I det tilfælde er første trin at tilsætte oprenset antigen, til brøndene i en mikrotiterplade. Således beklædes væggene i brøndene med antigener. Rester af ubundet antigen skylles væk fra prøven med vaskebuffer.

Derefter tilsættes en prøve, for eksempel en blodprøve, til brøndene og prøven inkuberes, for at give eventuelle antistoffer i prøven tid til at binde sig specifikt til antigener i brøndene. Derefter vaskes igen med vaskebuffer for at fjerne ubundet antistof.

For at undersøge om der er bundet antistof i brøndene, og dermed om patienten er inficeret og har produceret antistof, tilsættes nu et anti-antistof. Dette anti-antistof fås ved at sprøjte humant antistof mod antigenerne ind i en anden organisme, for eksempel en forsøgskanin. Organismen vil se det humane antistof som noget fremmed, antistoffet vil altså fungere som antigen i organismen. Organismen producerer derfor antistoffer mod det humane antistof. Dette anti-antistof kaldes også sekundært antistof, hvor det humane antistof er det primære antistof. Det sekundære antistof er enzymkonjugeret, altså er der bundet et enzym til det sekundære antistof. (Bruun, Geertsen, & Helmig, 2011).

Enzym-antistofkomplekset kaldes konjugat. Konjugatet vil bindes specifikt til primært



Antigen-antistof-antistofsandwich

Kilde: Bioteknologibogen 2, side 157



Antistof-antigen-antistofsandwich

Kilde:
Bioteknologibogen 2, side 159

antistof i brøndene, hvis brøndene indeholder primært antistof.

Til sidst påvises tilstedeværelsen af konjugat ved at tilsætte farveløst substrat, der omdannes af enzymet til et farvet produkt. Hvis prøven farves, betyder det at prøven indeholder antistof. Mængden af antistof i prøven, kan bestemmes ved at bestemme intensiteten af produktets farve spektrofotometrisk, ved at måle absorbansen.

En antigen-antistof-antistof sandwich-ELISA test kan også bruges til at påvise antigen. Princippet for at teste for antigen er meget lig det for at teste for antistof. Man skal blot tilføje en prøve med eventuelle antigener til brøndene som det første, og i stedet for at bruge en prøve fra patienten som antistofkilde bruge oprenset primært antistof. Da vil eventuelt primært antigen i prøven bindes til brøndene, oprenset primært antistof vil bindes, hvis prøven indeholder antigener, hertil kan sekundært konjugeret antistof binde sig og der vil ske en farverekation, hvis prøven indeholder antigen.

ELISA-testens relevans

ELISA-testen bruges i vidt omfang til diagnosticering af toxoplasmose, men kan sjældent stå alene som eneste testmetode. Derudover skal man ved brug af ELISA (og andre test der bruger antistoffer) være opmærksom på, at man kan få falsk-positive resultater, hvis antistoffet ikke er helt specifikt for netop et antigen, og dermed krydsreagerer med andre antigener.

IgM ELISA er særligt brugbart til at diagnosticere medfødt toxoplasmose hos nyfødte, da IgM antistoffer ikke kan krydse moderkagen som IgG antistoffer kan. Derfor kan man, ved at lave en ELISA-test for IgM antistoffer, se om den nyfødte selv har dannet IgM antistoffer og altså lider af medfødt toxoplasmose. (Dubey, 2007)

Til gengæld fraråder man at bruge IgM analyser til at diagnosticere akut toxoplasmose hos voksne. Dette skyldes, at rester af IgM antistoffer kan blive i kroppen i flere år efter en akut infektion, og resultaterne af en IgM ELISA kan derfor være misvisende. Det samme gælder for IgA analyser.

ELISA-test for IgE er derimod velegnet til at konstatere om patienten er smittet for nyligt, da denne gruppe antistoffer findes i kroppen i en endnu kortere periode (Willis, Southern, & Latimer, 2002).

Da ELISA-testen har forskellige svagheder afhængigt af hvilke antistoffer der testes for, benytter man også en række andre serologiske metoder kombineret med ELISA.

Eksempler på disse tests er Sabin-Feldmans farvetest og forskellige agglutinerings-tests.

Sabin-Feldmans farvetest anses som ”den gyldne standard test”, da den er meget følsom og specifik, og ikke kan give falske resultater. Farvetesten kræver dog brug af levende, virulente *T. gondii* organismer, og foretages derfor nu primært som referencetest i få laboratorier.

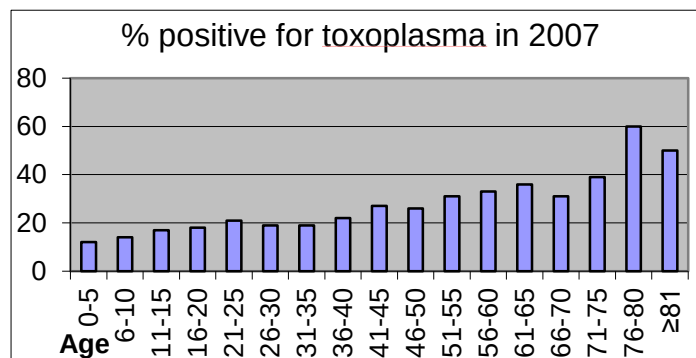
Agglutinerings-test er nemme at foretage, da de ikke kræver noget særligt udstyr eller konjugat, som ELISA gør. (Dubey, 2007)

Diskussion

Nu er der gennemgået en række immunologiske testmetoder, der kan diagnosticere toxoplasmose. Desværre er sådanne tests jo ikke gratis at udføre, og derfor vil der altid være sygdomme der prioriteres højere end andre med hensyn til undersøgelser og forebyggelse.

Det kan diskuteres, hvor højt undersøgelse for og forebyggelse af toxoplasmose skal prioriteres, da det, som tidligere beskrevet, sjældent er en infektion med alvorlige følger.

Dette er umiddelbart grund nok til, at der ikke bør bruges mange ressourcer på denne sygdom sammenlignet med mere alvorlige sygdomme. Dog bør man hæfte sig ved det faktum, at toxoplasmose kan have alvorlige konsekvenser for patienter med svækket immunforsvar.



Som det ses på denne oversigt over resultaterne fra en undersøgelse foretaget af Statens Serum Institut i 2007, stiger antallet af *T. gondii* inficerede danskere med alderen. Kilde: (Nielsen, 2007)

Dette er værd at tage med i betragtningen, når man overvejer, hvor mange ressourcer der skal bruges på at undersøge for og forebygge mod toxoplasmose. Jo ældre man bliver, jo større er risikoen for at man i løbet af sit liv rammes af en alvorlig sygdom, eller på grund af alderdom får nedsat immunforsvar. Derfor kan man forestille sig, at det kan blive en farlig kombination, efterhånden som flere bliver inficeret med *T. gondii* og flere bliver ramt af kræft eller andre alvorlige sygdomme.

Stigningen, der ses på oversigten, skyldes sandsynligvis indtag af ikke-gennemstegt kød, og derefter dannelser af vævscyster, der bliver i kroppen resten af livet, men der er ikke foretaget særligt nøje undersøgelser af de væsentligste smitekilder i Danmark.

Dette er et område, man kunne overveje at bruge flere ressourcer på. Hvis man kender de primære smitteveje, er det nemmere at sætte effektivt ind med forebyggelsesværktøjer.

At forebygge er især vigtigt for at bekæmpe en sygdom som toxoplasmose, da den er meget svær at behandle. Man kan symptombehandle i alvorlige tilfælde, men da selv ikke vores eget immunforsvar ved fuld styrke kan udrydde vævscyster, har det endnu ikke været muligt at finde en effektiv behandlingsform, der helt kan fjerne sygdommen.

Derudover kan det diskuteres, om der skal være øget fokus på undersøgelse af særligt udsatte grupper. Man er i større grad begyndt at undersøge blandt andet organdonorer og –modtagere, kræfttramte, der skal have knoglemarvstransplantation, og patienter med AIDS i udbrud, men der sker sandsynligvis en stigning i antallet af tilfælde, hvor undersøgelser for toxoplasmose vil være relevant.

En anden særligt udsat gruppe er som tidligere nævnt gravide, der ikke har været smittet før.

Da medfødt toxoplasmose kan have alvorlige konsekvenser, burde man måske undersøge nærmere for dette. Men fra 1999-2007 foretog man rutinemæssige undersøgelser af nyfødte, og fandt, på trods af et omfang på 65.000 undersøgte årligt, kun 10-15 inficerede årligt. Det viste sig altså, at det ikke kan betale sig at undersøge alle nyfødte, uden at have en mistanke for infektion. Derfor foretages der ikke længere rutinemæssigt screeninger af nyfødte for toxoplasmose. Derudover har man ikke kunne påvise en sammenhæng mellem tidlig behandling og ændrede fremtidsudsigter for immunkompetente inficerede børn. (Sundhedsstyrelsen, 2007).

Årsagerne til, at der ikke findes flere inficerede fostre, er sandsynligvis en blanding af, at mange danske kvinder allerede vil være inficeret før graviditeten, og derfor ikke kan overføre smitten til fosteret, og at der oplyses meget om forholdsregler, gravide bør tage mod *T. gondii*.

Der vil selvfølgelig stadig sættes ind med undersøgelse og eventuel behandling, hos nyfødte med symptomer på alvorlig medfødt toxoplasmose.

En helt anden grund til, at *T. gondii* måske er værd at bruge ressourcer på, er, at den er så tæt beslægtet med *Plasmodium* (der forårsager malaria) og samtidig er nem at opformere in vitro i

modsætning til *Plasmodium*. At de er så nært beslægtede, betyder, at man i nogle tilfælde kan overføre resultater fra forsøg med den ene parasit direkte til den anden.

T. gondii kan altså bruges som forsøgsmodel, når man undersøger blandt andet behandling af og vaccination med malaria. Hvor toxoplasmose ikke dræber mange mennesker på verdensplan, er malaria en helt anden snak. Især i Afrika syd for Sahara er malaria et meget stort problem.

Sammenfatning og konklusion

T. gondii er en intracellulær protozoisk parasit, der findes i stort set hele verden og har inficeret en stor del af verdens befolkning. Infektion med *T. gondii* kaldes toxoplasmose, og er sjældent farligt for immunkompetente patienter. Ud over at inficere mennesker, kan parasitten inficere alle varmblodede vertebrater som mellemværter, og katten som hovedvært.

Parasitten har en kompleks livscyklus, der primært karakteriseres af de tre stadier tachyzoitter (hurtigtdelende, skyld i akut toxoplasmose), bradyzoitter (langsomtdelende, findes i vævscyster, skyld i kronisk toxoplasmose) og oocyster (æg). Af disse er oocyster og bradyzoitter den væsentligste smittekilde og optages primært gennem utilberedt kød og grønsager, urent drikkevand og havearbejde eller anden omgang med kontamineret jord/vand.

Parasitten bekæmpes til en vis grad af det humane immunforsvar, hvor især proteingruppen antistoffer spiller en vigtig rolle. Antistoffer bruges også i en række immunologiske metoder, heriblandt ELISA. En kombination af forskellige immunologiske test er nødvendigt for at diagnosticere toxoplasmose korrekt, men den rette kombination vil til gengæld være særdeles effektiv.

Dog kan det diskuteres, hvor mange ressourcer der skal bruges på at diagnosticere toxoplasmose, da den sjældent er farlig.

Det kan ud fra denne opgave konkluderes, at det muligvis vil være fordelagtigt at undersøge de primære smitteveje i Danmark, da dette vil være et stort skridt indenfor forebyggelse.

Forebyggelse af toxoplasmose er sandsynligvis den mest effektive metode til at bekæmpe sygdommen, og det kan vise sig at være nødvendigt, da toxoplasmose kombineret med andre sygdomme kan have fatale konsekvenser.

Derimod ser det ikke ud til at kunne betale sig at undersøge alle gravide og nyfødte, på trods af at dette er en særlig risikogruppe i tilfælde af infektion, da meget få nyfødte er inficerede og endnu færre har brug for behandling.

Kildefortegnelse

Asai, T., & Tomavo, S. (2007). Biochemistry and Metabolism of *Toxoplasma gondii*. I L. M. Weiss, & K. Kim, *Toxoplasma gondii - THE MODEL APICOMPLEXAN: PERSPECTIVES AND METHODS* (s. 185-201). London: Elsevier.

Bruun, K., Geertsens, P. B., & Helmig, K. (2011). Immunsystemet. I K. Bruun, P. B. Geertsens, & K. Helmig, *Grundbog i Bioteknologi 2* (s. 156-189). Gyldendal .

Dubey, J. P. (2007). The History and Life Cycle of *Toxoplasma gondii*. I L. M. Weiss, & K. Kim, *Toxoplasma gondii - THE MODEL APICOMPLEXAN: PERSPECTIVES AND METHODS* (s. 6-7). London: Elsevier.

Feagin, J. E., & Parsons, M. (2007). The Apicoplas and Mitochondrion af *Toxoplasma gondii*. I L. M. Weiss, & K. Kim, *Toxoplasma gondii - THE MODEL APICOMPLEXAN: PERSPECTIVES AND METHODS* (s. 207-236). London: Elsevier.

Fergusson, D. (u.d.). *Picture gallery*. Hentede 20. December 2012 fra Sibley Lab:
<http://www.sibleylab.wustl.edu/picturegallery.htm>

Fergusson, D., & Dubremetz, J. (2007). The Ultrastructure of *Toxoplasma gondii*. I L. M. Weiss, & K. Kim, *Toxoplasma gondii - THE MODEL APICOMPLEXAN: PERSPECTIVES AND METHODS* (s. 19-46). London: Elsevier.

Fleg, J. (18. Februar 2003). Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* - Dopamin, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? *Biological psychology* .

(2012). Immunsystemet. I P. H. Jakobsen, & I. C. Bygbjerg, *Immunologi - globale udfordringer og infektionssygdomme* (s. 14-27). Århus: Nucleus Forlag.

(2012). Malariaparasittens biologi. I P. H. Jakobsen, & I. C. Bygbjerg, *Immunologi - globale udfordringer og infektionssygdomme* (s. 48-49). Århus: Nucleus Forlag.

L.D.Sibley, e. c. (1996). Population Structure of *Toxoplasma gondii*: Implications of Clonality. I U. Gross, *Toxoplasma gondii*. Berlin: Springer-Verlag.

Nielsen, H. V. (2007). Andelen af smittede i forhold til alder. Danmark: Statens Serum Institut.

Redaktionen. (19. Marts 2010). *Endoparasit*. Hentede 14. December 2012 fra Den store danske - Gyldendals åbne Encyklopædi:
http://www.denstoredanske.dk/Natur_og_milj%C3%B8/Zoologi/Parasitologi/endoparasit

Redaktionen. (8. November 2009). *Parasitisme*. Hentede 14. December 2012 fra Den store danske - Gyldendals åbne Encyklopædi:
http://www.denstoredanske.dk/Natur_og_milj%C3%B8/Zoologi/Parasitologi/parasitisme

REK. (16. Juni 2001). *Keminoter*. Hentede 11. December 2012 fra Svendborg Gymnasium:
<http://homepage.svendborg-gym.dk/rk/kemi/noter-b/pdf/polymerer.pdf>

Sibley, L., & Howe, D. (1996). Genetic Basis of Pathogenicity in Toxoplasmosis. I U. Gross, *Toxoplasma gondii* (s. 3-13). Berlin: Springer-Verlag.

Smith, J. E., & Rebuck, N. (2000). Toxoplasma gondii Strain Variation and Pathogenicity. I J. W. Cary, J. E. Linz, & D. Bhatnagar, *Microbial Foodborne Diseases - Mechanisms of Pathogenesis and Toxin Synthesis* (s. 405-423). Lancaster: Technomic Publishing co.

Sundhedsstyrelsen. (13. Juli 2007). *MEDDELELSE OM OPHØR AF SCREENING FOR TOXOPLASMOSE HOS NYFØDTE*. Hentede 18. December 2012 fra Sundhedsstyrelsen:

http://www.sst.dk/~media/Sundhed%20og%20forebyggelse/Graviditet/Screening/meddelelse_ophoer_screening_toxo.ashx

Sweeney, K. R., Morrisette, N. S., LaChapelle, S., & Blader, I. J. (23. April 2010). Host Cell Invasion by Toxoplasma gondii Is Temporarily Regulated by the Host Microtubule Cytoskeleton. *American Society for Microbiology*.

Torp, K. C. (2012). Cellegenkendelse og antistoffer. I K. C. Torp, *Biokemibogen* (s. 100-103). Viborg: Nucleus - Foreningen af Danske Biologers Forlag ApS.

Toxoplasmose. (30. August 2012). Hentede 13. December 2012 fra Statens Serum Institut:

<http://www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/T/Toxoplasmose.aspx>

Weiss, L. M., & Kim, K. (2007). Bradyzoit Development. I L. M. Weiss, & K. Kim, *Toxoplasma gondii - THE MODEL APICOMPLEXAN: PERSPECTIVES AND METHODS* (s. 341-360). London: Elsevier.

Willis, M. S., Southern, P., & Latimer, M. J. (2002). *Toxoplasma Infection: Making the Best Use of Laboratory Tests*. Hentede 17. December 2012 fra Medscape today:

http://www.medscape.com/viewarticle/444863_5

Bilag 1 – Opgavens omfang

Opgaven er skrevet med fond Times New Roman, skriftstørrelse 12 og 1,5 linjeafstand.

Uden illustrationer, men med brødtekst, billedtekster og fodnoter har opgaven følgende omfang:

Sidetal: 18

Anslag: 37.973

Bilag 2 – Mailkorrespondance med Henrik Vedel Nielsen, ansat ved Statens Serum Institut

Mail fra mig til Henrik:

Hej Henrik

Jeg skal i min SRP-opgave om *Toxoplasma gondii* diskutere, hvor mange ressourcer man bør bruge på at undersøge for og forebygge toxoplasmose.

Jeg tænkte på, om du kunne hjælpe mig med dette spørgsmål?

Hvor meget fokus er der på toxoplasmose, og er det nok?

Hvor stort et problem er toxoplasmose, og kan det forværres af f.eks. stigende antal af kræftramte hvis immunforsvar svækkes under behandlingen?

Hvilke argumenter findes der for og imod at bruge mange ressourcer på at undersøge for toxoplasmose?

På forhånd tak

Hilsen Amalie

Svar fra Henrik:

Hej Amalie

Jeg havde lige lidt travlt så jeg havde ikke fået svaret dig.

Det er jo flere og store spørgsmål der ikke lige kan svares nej eller ja til.

Min mening er at man kunne overveje om der skulle bruges flere resurser på at undersøge hvorledes vi egentligt bliver smittet i DK og andre lande (jeg vedlægger lige en powepoint slide der viser % positive i forhold til alder, på de prøver vi modtog på SSI i 2007). Her ses jo tydeligt at jo længere vi lever jo større er risikoen for at blive smittet – jo sikkert igennem ikke gennemstegt kød, men dette er f.eks. ikke undersøgt særligt nøje og slet ikke i Danmark.

Udover problematikken med de gravide, undersøger vi jo i dag ofte organ donorer (og modtagere), kræft ramte der skal have knoglemarvstransplantation og AIDS i udbrud m.m. for toxoplasmose. Og da vi jo kan se af figuren at omkring 50% af befolkningen over 50 år er smittet og vi har flere og flere i de ovennævnte sygdomsgrupper er det jo meget relevant at huske at undersøge for toxoplasma. Jeg har ingen tal på hvor mange undersøgelser der bliver foretaget på dette område eller data på om der kan være problemer omkring hvorvidt det bliver "glemt", men jeg tror at der må være en stigning i antal tilfælde hvor det er relevant.

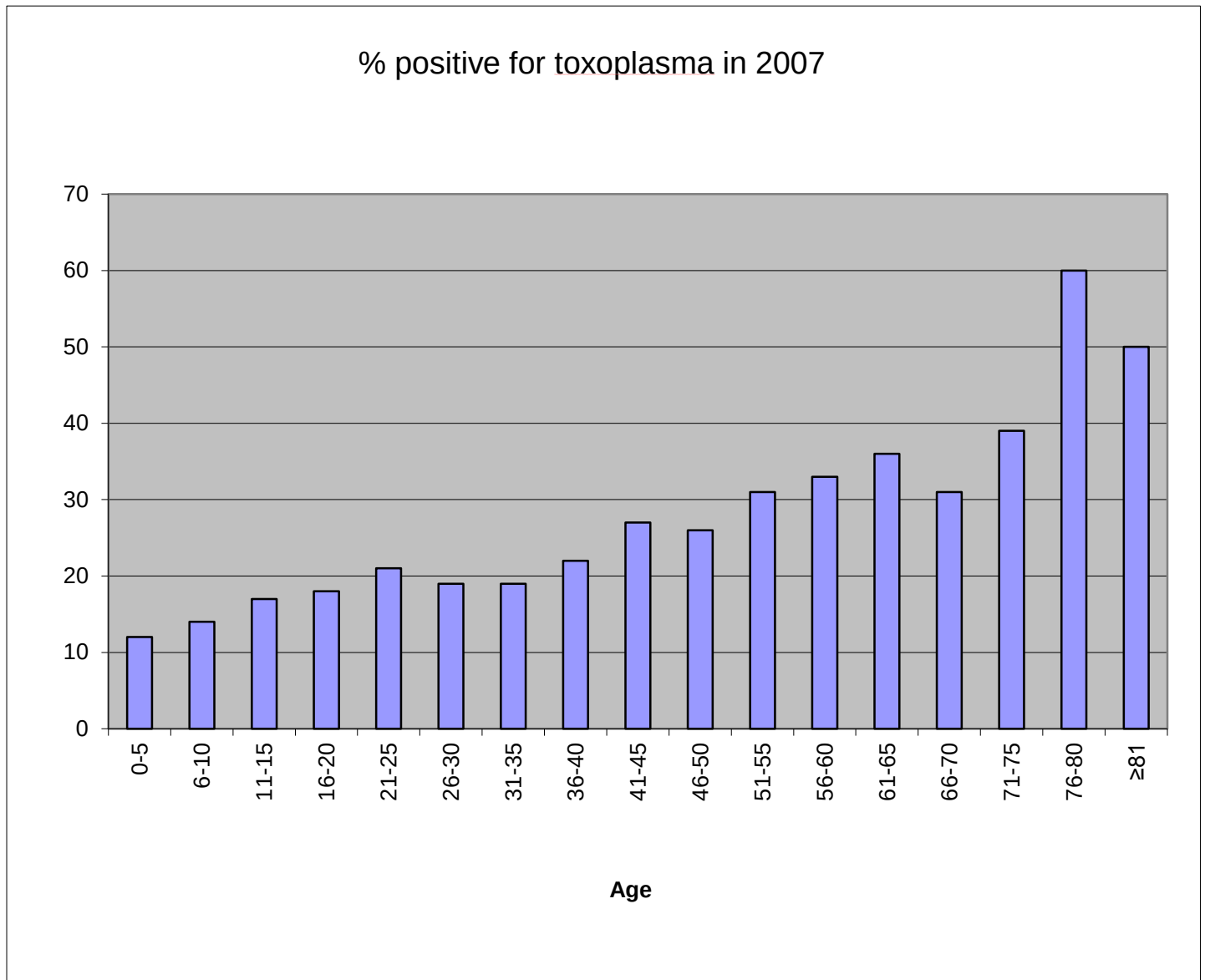
Hvis det kunne være muligt at reducerer antallet af mennesker der bliver smittet med denne parasit, kunne det jo være en god måde at mindske problemet på. Måske mere forskning i udvikling af bedre behandling eller udvikling af en vaccine.

Bare skriv igen hvis du har flere spørgsmål

Mvh

Henrik

Mailkorrespondancen danner grundlag for store dele af diskussionen.

Bilag 3 – Diagram over antallet af toxoplasmoseramte danskere

Nielsen, H. V. (2007). Andelen af smittede i forhold til alder. Danmark: Statens Serum Institut.

Bilag 4 – Abstract fra artiklen “Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis?” af JaroslavFlegr

Abstract

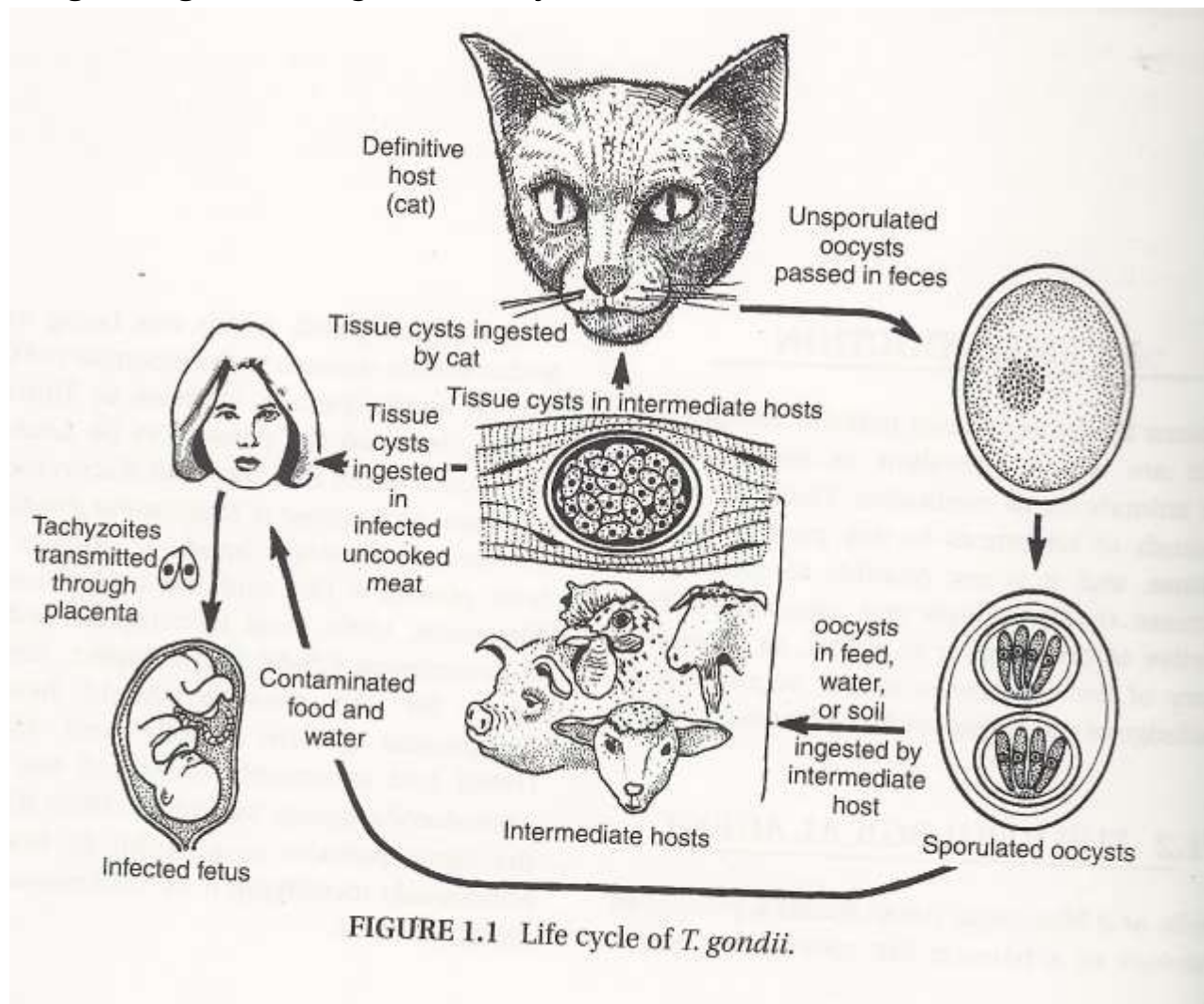
Toxoplasma gondii, a parasitic protozoan, infects about 30–60% of people worldwide. The latent toxoplasmosis, i.e. life-long presence of cysts in the brain and muscular tissues, has no effect on human health. However, infected subjects score worse in psychomotor performance tests and have different personality profiles than *Toxoplasma*-negative subjects. The mechanism of this effect is unknown; however, it is supposed that presence of parasites' cysts in the brain induces an increase of the concentration of dopamine. Here we search for the existence of differences in personality profile between *Toxoplasma*-positive and *Toxoplasma*-negative subjects by testing 857 military conscripts using a modern psychobiological questionnaire, namely with Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI). ANCOVA showed that *Toxoplasma*-positive subjects had lower Novelty seeking (NS) scores

($P = 0.035$) and lower scores for three of its four subscales, namely Impulsiveness ($P = 0.049$), Extravagance ($P = 0.056$) and Disorderliness ($P = 0.006$) than the *Toxoplasma*-negative subjects. Differences between *Toxoplasma*-negative and positive subjects in NS was inversely correlated with duration of toxoplasmosis estimated on the basis of concentration anti-*Toxoplasma* antibodies ($P = 0.031$). Unexpectedly, the infected subjects had also lower IQ ($P_2 = 0.003$) and lower probability of achieving a higher education ($P_2 < 0.0000$). Decrease of NS suggests that the increase of dopamine in brain of infected subjects can represent a missing link between toxoplasmosis and schizophrenia.

© 2003 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Toxoplasmosis; Schizophrenia; Dopamine; Manipulation hypothesis; TCI; IQ; Parasite; Behavior

Bilag 5 – Figur over *T. gondii* livscyklus



Dubey, J. P. (2007). The History and Life Cycle of *Toxoplasma gondii*. I L. M. Weiss, & K. Kim, *Toxoplasma gondii - THE MODEL APICOMPLEXAN: PERSPECTIVES AND METHODS* (s. 6-7). London: Elsevier.