

## Oppgave 1 (9 poeng) – Immunologi

Læringsmål: ID – 3.1.1, 3.1.3

Jesper er en gutt på 3 år som blir innlagt for andre gang med lungebetennelse. Ved analyse av en blodprøve oppdages det at serumet til Jesper inneholder veldig mye IgM, mens nivået av IgG og IgA er lavt. En genetisk undersøkelse viser at Jesper har en mutasjon i genet for CD40 ligand (CD40L = CD154). Jesper blir diagnostisert med x-linked hyper-IgM syndrom (XHIGM).

- a) CD40L er et protein som er høyt uttrykt på T-celler etter aktivering. Beskriv kort hvordan mutert CD40L protein på T-celleoverflaten kan føre til Jespers tilstand med mye IgM, men lave nivåer av IgG og IgA. Hvorfor er det viktig at B-cellene har evne til å lage forskjellige typer antistoff? (2 poeng)

*Isotypeskifte fra IgM til andre isotyper antistoff er avhengig av B cellekontakt med T hjelperceller (CD4+ Tfh –follikulære T hjelperceller) via CD40/CD40L. Mutasjoner i CD40L kan føre til redusert T cellehjelp til isotypeskifte og dermed reduserte nivåer av andre typer antistoff enn IgM (1 poeng). Bakgrunn (ikke påkrevd for full poengsum): Isotypeskifte skjer i aktiverte B celler etter somatisk hypermutasjon og krever interaksjon med T celler (Tfh) via CD40/CD40L, cytokiner bestemmer hvilken isotype av antistoff som lages. Forskjellige isotyper antistoff kan mediere forskjellige effektorfunksjoner i forsvar mot patogener (1 poeng). Bakgrunn (ikke påkrevd for full poengsum): Forskjellige isotyper antistoff har samme spesifisitet, men utløser forskjellige effektorfunksjoner (se delspørsmål b), ikke nødvendig med noen eksempler eller mer utdypende forklaring her.*

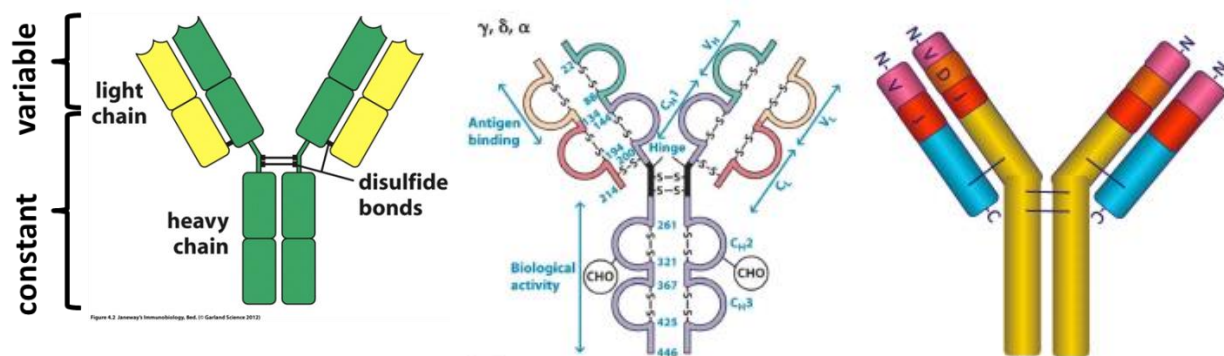
- b) Skisser strukturen av et antistoff-molekyl, og angi hovedbestanddelene og deres viktigste funksjoner på skissen. Hva er de viktigste effektormekanismene mediert av antistoff-molekyler? (2 poeng)

*Hovedbestanddelene og viktigste funksjoner (1 poeng, informasjon i parentes er ikke påkrevd for full poengsum):*

- 2 tunge og 2 lette kjeder (holdes sammen av disulfidbroer)
- variabel og konstant del på både tung og lett kjede
- 2 identiske antigen-bindende seter (sammensatt av variable deler på tung og lett kjede)
- konstant del av tung kjede bestemmer effektorfunksjon.

*Effektormekanismer (1 poeng hvis 3 av 4 blir nevnt):*

- Nøytralisering
- Komplementaktivering
- Opsonisering
- Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC)



- c) Beskriv mekanismen(e) som under B-cellemodningen sikrer at B-celler ikke blir autoreaktive og gjenkjenner kroppens egne strukturer. (2 poeng)
- Negativ seleksjon av B celler på slutten av modningsprosessen i beinmargen: Celler som har en sterk binding til egne celleoverflateantigener (sterk binding til multivalente antigener) dør i apoptose eller gjennomgår "receptor editing" (re-arrangement av ny lett kjede). Hvis den nye B cellereseptoren fortsatt er selv-reaktiv dør cellene i apoptose ("clonal deletion"). B celler som har en svak binding til egne monovalente løselige antigener blir anergiske (cellen blir ikke-responsiv). For full poengsum bør nevnes negativseleksjon og gi en kort forklaring av begrepet (1 poeng) med mulig utfall hvis cellen oppdages som autoreaktiv (arrangement av ny reseptor, celledød, celler blir ikke-responsiv, det er ikke krav å ha med fagtermene «receptor editing», «apoptose», «anergi», 1 poeng)*
- d) Beskriv forskjellene mellom en primær- og en hukommelses B-cellerespons. (2 poeng)
- Raskere og mer effektiv- respons med antistoff som har høyere affinitet:  
Økt antall spesifikke hukommelsesceller som kan reagere mot antigenet sammenlignet med antall naive B celler under en primærrespons.  
Hukommelses-B celler har en lavere terskel for aktivering enn naive B celler (konstitutiv uttrykk av B7). Hukommelses-B celler har gått gjennom affinitetsmodning (somatisk hypermutasjon) og isotypeskifte → produserer antistoff med høyere affinitet enn under en primærrespons, isotype-skifte fra IgM til for eksempel IgG.*
- e) Hva er hovedforskjellene i måten B-cellereseptorer og T-cellereseptorer gjenkjenner antigen? (1 poeng)
- B cellereseptor gjenkjenner nativt antigen direkte (ikke presentert på MHC)  
T cellereseptor gjenkjenner prosessert antigen presentert på MHC I eller II på overflaten av antigenpresenterende celler (korte lineære peptide som gjenkjennes i kontekst med MHC molekylet). For full poengsum bør nevnes at T celler identifiseres korte peptider*

presentert på MHC og at B celler identifiserer antigener direkte (informasjon som står i parentes er ikke påkrevd for full poengsum).

<b>TABLE 4-2 Comparison of antigen recognition by T cells and B cells</b>		
<b>Characteristic</b>	<b>B cells</b>	<b>T cells</b>
<b>Interaction with antigen</b>	Involves binary complex of membrane Ig and Ag	Involves ternary complex of T-cell receptor, Ag, and MHC molecule
<b>Binding of soluble antigen</b>	Yes	No
<b>Involvement of MHC molecules</b>	None required	Required to display processed antigen
<b>Chemical nature of antigens</b>	Protein, polysaccharide, lipid	Mostly proteins, but some lipids and glycolipids presented on MHC-like molecules
<b>Epitope properties</b>	Accessible, hydrophilic, mobile peptides containing sequential or nonsequential amino acids	Internal linear peptides produced by processing of antigen and bound to MHC molecules

Table 4-2  
 Kubly IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

## Oppgave 2 (11 poeng) – morfologi, cellebiologi, endokrinologi

Læringsmål: IA – 2.1.1.15, 2.1.1.17      IB – 6.1.2      ID – 4.1.1, 4.1.2, 11.1.1, 11.1.7

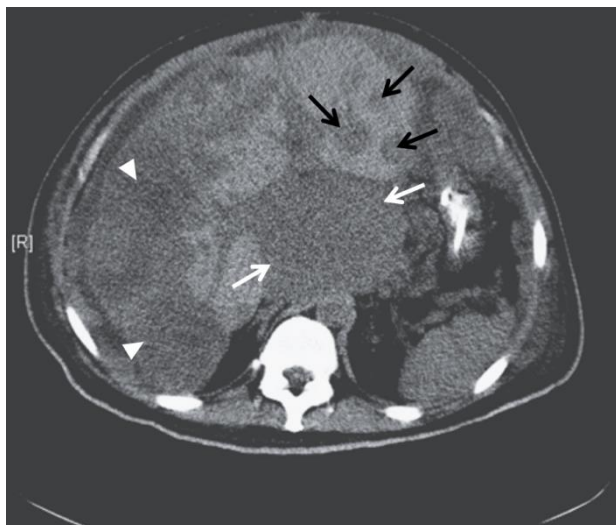
En 51 år gammel mann ble innlagt for elektiv brokkoperasjon. Under operasjonen ble det funnet en stor tumor i abdomen, og derfor ble hele colon transversum og deler av magesekken fjernet. Undersøkelse av patolog konkluderte med at det dreide seg om en «gastrointestinal stromal tumor» (GIST). Dette er en type ondartet tumor som er karakterisert ved aktiverende mutasjoner i genet for en tyrosin-kinase.

- a) Mange tumortyper er forbundet med overaktivitet i ulike tyrosin-kinaser. Hva er tyrosin-kinase? Forklar kort hvilken rolle slike enzymer spiller i celler og vev, og forklar ut fra dette hvordan de kan være involvert i tumorutvikling? (3 poeng)

*Tyrosin-kinaser er enzymer som katalyserer fosforylering av proteiner ved å kople fosfatgruppe på tyrosin. Slik fosforylering har ofte dramatisk effekt på proteinets funksjon, ofte i form av økt aktivitet, så tyrosin-kinaser spiller derigjennom stor rolle som regulatorer av mange cellulære funksjoner, særlig slike som har med vekst og differensiering å gjøre. Mange vekstfaktorer virker via tyrosin-kinaser og proteinfoforylering. Mange vekstfaktorer binder seg til en cellemembranbundet reseptor, som har et ekstracellulært, ligandbindende sete, en transmembran-del, som går gjennom cellemembranen, og en intracellulær, enzymatisk aktiv del som er en tyrosin-kinase. Binding av ligand utløser en endring i reseptorproteinet som formidles gjennom membranen og fører til økt aktivitet i den intracellulære kinasen, med påfølgende fosforylering og endret aktivitet i de proteinene som er substrat for det aktuelle enzymet. Derved gis et intracellulært signal, som via ulike trinn, fører til cellevekst og -deling.*

*Endringer i tyrosin-kinaser, typisk mutasjoner, kan føre til økt aktivitet og ikke sjelden til konstitutiv uttrykt aktivitet i den intracellulære delen av en reseptor selv uten binding til ligand. Dermed kan et vekstsignal bli stående konstant «påslått» og de affiserte cellene går inn i ukontrollert celledeling, en av faktorene som bidrar til svulstutvikling.*

- b) Dette er et CT-bilde fra øvre del av abdomen hos den aktuelle pasienten, pilene viser metastaser. Hvilket organ er dette og hvorfor? (1 poeng)



*CT-bildet viser et tverrsnitt av øvre del av abdomen, med ryggen nedad på bildet, og med høyre side til venstre på bildet (dette er konvensjon, og dessuten er bildet markert med en «R»). Den store skyggen med to ulike nyanser i grått som fyller ut pasientens høyre side, som strekker seg fortil og over på venstre side, må altså være leveren. De tre runde områdene merket med sort pil, fortil og til venstre for midtlinja, hos en pasient med stor, ondartet tumor i tarmkanalen (magesekk eller tykktarm), passer med sekundærsvulster (metastaser) i leveren. Det store, buklete området i høyre side, merket med pilhoder, har noenlunde samme grånyanse (med litt lokal variasjon), og det er rimelig å oppfatte også dette som et stort, sammenhengende område med samme type, metastatisk tumor. (Det samme gjelder også for det store området svarende til leverhilus, som er merket med hvite piler). Leveren er et hyppig fokus for metastaser.*

- c) Godartede og ondartede tumorer navngis i praktisk diagnostikk ut fra deres histologiske opprinnelse. Forklar hovedtrekkene i denne praksisen. Hvilken kategori faller GIST under? (3 poeng)

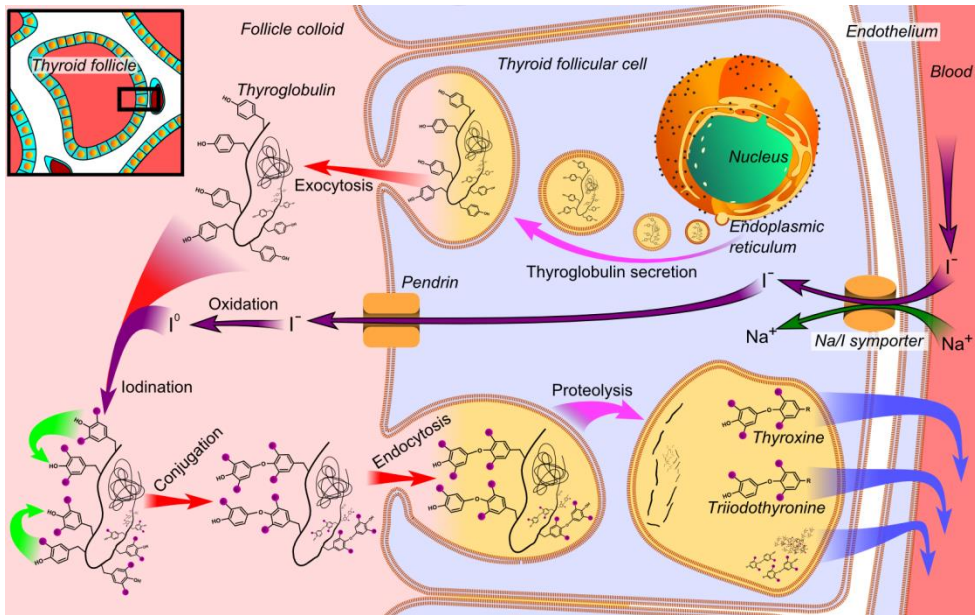
*Den typiske betegnelsen for godartede svulst er suffikset «-om» hengt på et substantiv som angir hvilken vevstype tumor er gått ut fra. Ondartede svulster benevnes med suffikset «-karsinom» dersom de er av epitelial opprinnelse, «-sarkom» dersom de har startet i bindevev eller muskulatur. Noen ganger er denne navnsettingen litt avvikende, dels fordi det kan være vanskelig å avgjøre helt sikkert om en gitt svulst er ondartet eller godartet, dels av historiske grunner: F.eks. er lymfom, og gliomer ondartete svulster utgått fra henholdsvis lymfatisk vev og fra gliaceller i sentralnervesystemet, mens pheokromocytom er en type svulst som det er notorisk vanskelig å angi prognosen for. GIST er en type stromal tumor, altså en tumor utgått fra bindevev. I og med at det dreier seg om en ondartet tumor, er det en slags sarkom.*

Mange pasienter med GIST som behandles med tyrosin-kinase-inhibitorer får symptomer på hypotyreose. Tross behandling med tyroksin substitusjon ble det hos den aktuelle pasienten funnet følgende verdier i serum:

Tyroksin (T4)	18-54 nmol/l	(normalt 64 - 142 nmol/l)
Trijodtyronin (T3)	0.3 - 0.6 nmol/l	(normalt 1,1-2,6 nmol/l)
Tyreotropin (TSH)	70-181 mU/l	(normalt 0,5-5,0 mU/l)

- d) Beskriv disse tre hormonene; hvordan de dannes, deres virkemåte og deres effekter i kroppen. Kommenter serumverdiene til pasienten. (4 poeng)

*Thyroideahormoner dannes ut fra aminosyren tyrosin, som inkorporeres i proteinet thyroglobulin og skilles ut fra thyroideacellene til follikkellumen, der de utgjør det meste av kolloidet. Cellene pumper også iodatomer ut i follikkellumen, der de oksyderes. Slik iod er svært reaktiv og interagerer med tyrosin på thyroglobulin, ved å binde seg til den aromatiske ringen, først ett iodatom, deretter eventuelt et til på samme tyrosin. Deretter koples to tyrosiner sammen. Et par av tyrosiner kan således ha bundet til seg tre eller fire iodatomer, og disse har potensiell hormonvirkning. Hormonmolekyler med tre iodatomer, kalles triiodthyronin ( $T_3$ ), mens dersom molekylet har fire iodatomer, kalles det thyroxin ( $T_4$ ). Når hormonet frisettes, tar follikkelcellene opp kolloid ved endocytose, kolloidet spaltes proteolytisk og hormonet frisettes. En del  $T_4$  endres i periferien (særlig lever og nyre) ved avspalting av iod, og derved omdannes det til  $T_3$ , som er det mest potente av de to. Thyroideahormonene er lipofile og passerer gjennom cellemembraner. De binder seg til en intracellulær reseptor, som transporterer til kjernen, der den påvirker modifierer cellenes proteinsyntesemønster. Thyroideahormonene øker basalmetabolismen og har katabol virkning på metabolismen av fett og karbohydrat, og de fører til økt hjerte- og respirasjonsfrekvens, samt økt varmeproduksjon. De påvirker proteinsyntesen, regulerer vekst av knokler og dermed av kroppsstørrelsen, samt modningen av sentralnervesystemet. De øker effekten av katekolaminer og påvirker vekst og modning av så å si alle organer og vev i kroppen. Utskillelsen av thyroideahormoner stimuleres av TSH (thyroidea-stimulerende hormon, thyrotropin) fra hypofysen, styrt av TRH («TSH releasing factor») fra hypothalamus. Dersom nivået av hormon blir lavt, vil hypofysen skille ut mer TSH. I det foreliggende tilfellet er verdiene av thyroideahormoner lavt og TSH-nivået er høyt. Det viser at affeksjonen av thyroidea-hormoner er primær, mens økningen i TSH er sekundær.*



*OBS: Sensorveiledningene til oppgave 1 er tenkt som en veiledning til sensor for å vurdere riktigheten i kandidatenes svar, og den tar derfor høyde for en del tenkelige varianter av påstander som kan bli framsatt. Det er ikke trolig at noen kandidat vil levere en besvarelse som er så detaljert som dette. Full skår må gis ved betydelig mindre omfattende svar enn ovenstående. De store trekkene bør imidlertid være med for at en besvarelse skal aksepteres som tilfredsstillende.*

### Oppgave 3 (10 poeng) – Farmakologi

Læringsmål: ID – 8.1.1, 8.1.2, 8.1.3, 8.1.5

Digitalisglykosider er en av de eldste «skolemedisinene» vi har. Bruken har avtatt, men ett slikt middel, digoksin, brukes fortsatt i begrenset grad i behandling av hjertesvikt og atrieflimmer. Nedenfor finner du opplistet noen av de farmakologiske egenskapene til preparatet:

	DIGOKSIN
Absorpsjon	Ca. 75%
Levermetabolisme	Minimal
Renal eliminasjon	80%
Proteinbindingsgrad	25%
Fettløslighet	Lav
Halveringstid	1,5-2 døgn
Effekt etter	1-2 timer
Terapiområde (nanomol/liter)	0,6-1,3

Du er fastlege for Anna Karlsen, en dame på 83 år som i en årrekke har brukt digoksin. Anna har vært og besøkt sønnen sin, som arbeider og bor i Australia, i en hel måned. Hun hadde et fint opphold, men allerede etter en uke gikk hun tom for digoksin.

- a) Basert på data fra tabellen over, hvor lenge etter seponering vil digoksin gjenfinnes i blodet til en pasient? (1 poeng)

*Ifølge gjeldende konvensjon er alle legemidler ut av kroppen etter 5 halveringstider. I tilfelle digoksin vil det si 7,5-10 dager.*

Du og Annas kardiolog kommer i fellesskap fram til at dere bør starte med digoksinterapien igjen. Kardiologen sier at du skal starte med «den vanlige, gamle dosen» (digoksin 62,5 µg morgen og kveld) og måle digoksinnivået i serum når Anna er i likevekt («steady state»).

- b) Hvor lang tid bør det gå fra oppstart til serumprøven tas? Begrunn svaret. (1 poeng)

*Serumprøven bør ikke tas før pasienten er i farmakokinetisk likevekt (steady-state). Dette oppnås etter 5 halveringstider. Prøven bør derfor ikke tas før 10 dager etter oppstart.*

Da Anna kommer for å få tatt blodprøve for måling av digoksin, forteller hun at hun de siste dagene har følt seg kvalm, appetittløs og at synet har endret seg. Anoreksi og gul/grønnsyn er tegn på digitalisoverdosering. Det viser seg at Anna har en konsentrasjon av digoksin i serum på 2,1 nmol/liter.

- c) Det finnes i prinsippet to typer bivirkninger, type A og type B. Beskriv begge. Hvilken type bivirkning står vi overfor i dette tilfellet? (2 poeng)



*Type A bivirkninger er doseavhengige og derfor forutsigbare. De har ofte sammenheng med legemidlets virkemekanisme(r) og er vanligvis raskt reversible etter dosereduksjon eller seponering. Type B bivirkninger er ikke-doseavhengige og derfor ikke forutsigbare, ofte betinget av en idiosynkratisk reaksjon, og kan være farlige/livstruende. I Annas tilfelle dreier det seg om en type A bivirkning (overdosering).*

I fellesskap kommer du og kardiologen fram til at du bør redusere Annas digoksin dosering slik at likevektskonsentrasjonen halveres.

- d) Hvor lenge må du seponere behandlingen før serumkonsentrasjonen halveres? (1 poeng)  
*Serumkonsentrasjonen vil per definisjon være halvert etter 1 halveringstid, dvs. 1,5-2 dager. Av praktiske grunner vil man i dette tilfelle seponere i 2 dager før gjenoppstart i lavere dosering.*

Etter å ha seponert behandlingen i det aktuelle tidsrommet, starter du opp igjen med en redusert dose digoksin. Det finnes i prinsippet to måter du kan endre doseringen på slik at likevektsnivået av et legemiddel reduseres.

- e) Hvilke to strategier har du til rådighet? (1 poeng)  
*Enten dosereduksjon eller lengre doseringsintervall.*

Anna fikk tegn på overdosering etter å ha brukt digoksin i en dose hun tidligere – altså før Australiaturen - tålte godt.

- f) Hva er den mest nærliggende årsaken til at digoksinnivåene i Annas serum øker, med påfølgende bivirkninger, med en dose hun tidligere har tolerert godt? (2 poeng)  
*Siden digoksin utskilles for det meste umetabolisert gjennom nyrene, er den mest sannsynlige årsaken at Annas nyrefunksjon ble dårligere.*

Inntil for få år siden hadde vi et digitalispreparat til, digitoksin, på det norske markedet. Digitoksin er forskjellig fra digoksin blant annet når det gjelder farmakokinetikk og terapiområde, som for digitoksins vedkommende er på 8-15 nmol/liter. Annas kardiolog er kritisk til at digitoksin ikke lenger er å få tak i, og begrunner dette med at «terapiområdet var mye videre, slik at midlet både var tryggere i bruk og lettere å dosere.»

- g) Har hjertespesialisten rett i dette? Begrunn svaret. (2 poeng)  
*Kardiologen tar feil. Et terapivindu er et relativt begrep, og terapibredden kan med fordel betraktes som et forholdstall mellom den lave grensen (grensen der midlet går fra å være uvirksomt til å fungere) og den høye grensen (hvor midlet går fra å være virksomt til å bli toksisk). For både digoksin og digitoksin er dette forholdet omtrent 2, noe som betyr at midlene i så måte er like.*

## Oppgave 4 (10 poeng) – Nyrefysiologi

Læringsmål: ID – 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 6.1.2, 6.1.4

Nyrene har en sentral rolle i reguleringen av ekstracellulært volum og osmolalitet, hvor volumreguleringen stort sett har førsteprioritet. Ved fall i ekstracellulært volum, for eksempel etter betydelig oppkast, diare eller blødning, vil nyrene forsøke å opprettholde det effektivt sirkulerende volumet (ESV), som er volumet på arteriesiden i sirkulasjonen.

- a) Hvordan og hvor i kroppen registreres et fall i ESV? (2 poeng)  
*Via baroreseptorer (trykkreseptorer) i aortabuene og i carotidene, samt i afferente arterioler i nyrene.*
- b) Hvilken effekt har et fall i ESV på det sympatiske nervesystem og på renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)? (2 poeng)  
*Sympaticus stimuleres. Det vil igjen stimulere reninfrigjøring, og derved aktivere RAAS. (1p). Renin vil også stimuleres direkte via trykkfall i afferente arterioler, som utvider seg. (1p)*
- c) Hvordan responderer hjertet, blodkarene og nyrene på fall i ESV? (3 poeng)  
*Hjertet; ved økt hjertefrekvens og økt kontraktilitet i forsøk på å gi større slagvolum. Dette gir igjen større minuttvolum. (1p). Blodkar; ved økt vasokonstriksjon på arteriell og venøs side (1p).  
Nyrene; ved å øke saltreabsorpsjonen ( $\text{Na}^+$ ) i proksimale tubuli og i samlerør (og dermed øker også vannretensjon). (Angiotensin II og Noradrenalin øker  $\text{Na}^+$  reabsorpsjonen proksimale tubuli, og Aldosteron øker  $\text{Na}^+$  reabsorpsjonen i samlerør.) Angiotensin II vil dessuten føre til efferent vasokonstriksjon for å opprettholde den glomerulære filtrasjonen (GFR) (2p)*
- d) Ved et betydelig fall i sirkulerende volum (over 10 %) vil dette også påvirke frigjøringen av antidiuretisk hormon (ADH). Hvordan skjer dette og hva er effekten? Hvorfor er det hensiktsmessig i en slik situasjon? (3 poeng)  
*På grunn av fallet i effektivt sirkulerende volum, vil det gå et nerve-signal til de ADH-produserende cellene i hypotalamus, noe som gir økt produksjonen av ADH som så bringes rundt i kroppen av blodet. Dette vil føre til at aquaporin 2 blir satt inn i den apicale cellemembranen i de prinsipale cellene i samlerørene. Dette gir økt reabsorpsjon av vann i samlerørene, noe som vil bidra til å opprettholde sirkulasjonen.*