

DSM1 - Immunologi

Gamla duggafrågor med svar
(tack till den okända källan)



Sid 2 – Cellpatologi

Sid 5 – Inflammation & immunpatologi

Sid 15 – Mikrobiologi

Sid 16 – Bakterier

Sid 20 – Virus

Sid 22 – Farmakologi (andningsvägar)

Sid 24 – Farmakologi (magtarmkanalen)

Sid 25 – Farmakologi (immun- och inflammations-)

Errata?

Leo Ziegel – Iziegel@hotmail.com

Cellpatologi

Strukturella förändringar hos nekrotiska celler?

Ökar i storlek, cellkärnan förändras (pyknos (minskning), karyorrhexis (fragmentering), karyolys (kromatinupplösning)), plasmamembranet blir splittrat.

Vad innebär en reperfusionsskada? Vilka mekanismer är inblandade?

Reperfusionsskada:

Celler som skadats reversibelt av ischemi kan skadas svårare när blodflödet återställs.

Orsaker till reperfusionsskada:

Ökad generering av ROS på grund av ökad syretillgång, ökat inflöde av leukocyter till skadestället, skadade mitokondrier med fel i syrereduktionen (ger problem när oxidativ metabolism återupptas) och problem med försvaret mot oxidativ stress till följd av tidigare ischemi

=> Återställning av blodflödet ökar inflammationen i det skadade området, vilket förvärrar vävnadsskadan (aktiverade leukocyters produkter, komplement).

Hur interagerar reaktiva syreradikaler med bakterier vid infektioner?

Bakterieavdödande effekt framförallt intracellulärt i fagosomen.

Vilka strukturella förändringar karakteriserar en cell vid degeneration (samma som reversibel) respektive nekros?

Degenerativ/reversibel:

Cellulära förändringar som kan gå tillbaka som hydrop degeneration. Cytoplasman förändras, men inte cellkärnan. Ökad intracellulär volym, ansamling av fettvakuoler, cellmembranförändringar eller nukleära förändringar (form, kromatin, nukleosom).

Nekros:

Alltid en patologisk process där celler dör. Cellerna ökar först i storlek. Cellkärnsförändringar blir pyknos (irreversibel kondensering av kromatinet), karyorrhexi (destruktiv fragmentering av kärnan) och karyolys (lysering av kärnan). Plasmamembranet blir splittrat, cellulärt innehåll som enzymer kan läcka ut och orsaka större skada. Nekros kan även leda till förkalkning. Följs alltid av en immunologisk process i omgivande vävnad genom rekrytering av eosinofiler.

Vad karakteriserar ett akut inflammatoriskt exsudat?

Ödemvätska med hög proteinkoncentration som innehåller inflammatoriska celler. Det inflammatoriska exsudatet ses ofta tidigt i akuta inflammatoriska reaktioner.

Vilka leukocyter förekommer typiskt i exsudatet vid en

- a) Bakteriell inflammation
- b) Allergisk inflammation
- c) Viral infektion

- a) Neutrofila granulocyter
- b) Eosinofila granulocyter
- c) Lymfocyter

Vilka typer av leukocyter medierar respektive effektuerar inflammationssvaret vid en

- A) Allergisk inflammation
- B) Bakteriell infektion
- C) Parasitinfektion
- D) Virusinfektion

- A) Medieras av mastceller och utrotas av eosinofiler
- B) Medieras av makrofager och utrotas av neutrofila granulocyter
- C) Utrotas av eosinofila granulocyter
- D) Medieras av infekterade celler och utrotas av T-mördarceller (CD8+)

Vad avses med:

- a) Fettdegeneration
 - b) Fettcellshyperplasi
 - c) Fettcellshypertrofi
-
- a) Nedsatt cellulär funktion (reversibel skada) på grund av intracellulära lipidinlagringar
 - b) Ökning i antalet fettceller
 - c) Ökning i storlek av fettceller

Vilka adaptiva förändringar ses i fettvävnadens adipocyter vid övervikt och fetma?

De adaptiva förändringarna blir hypertrofi samt hyperplasi. Dessutom ansamlas makrofager i fettvävnaden och utsöndrar cytokiner (TNF- α och IL-6), som påverkar adipocyternas förmåga att ta upp glukos negativt. Det leder till glukosbrist i cellerna och för högt blodglukos – insulinresistens.

Vilken är den troligaste förklaringen till den ökade incidensen av hudcancer under de senaste decennierna?

Solbadandet

Ange två divalenta joner som kan orsaka cellskada/celldöd.

Ca²⁺ (exitotoxicitet), Fe²⁺ (bildar ROS)

Vilken typ av celldöd förekommer vid involution?

Apoptos, fysiologisk organatrofi av exempelvis thymus och uterus (efter graviditet).

Vilken är den avgörande mikroskopiska skillnaden mellan reversibel resp irreversibel cellskada?

Vid reversibel cellskada finns normal cellkärna men förändrat cytoplasma, om även kärnan har förändrats är skadan irreversibel (=nekros).

Hur medieras cellskada orsakad av joniserande strålning?

Genom reaktiva syrespecies, som bildas vid jonisering av vattenmolekyler i cellvattnet.

Vad är ett gangrän?

Spontan vävnadsnekros på grund av ischemi, där vävnaden sönderfaller genom förruttelse och autolys. Missfärgning sker till följd av hemoglobinnedbrytning.

Nämnen en reaktiv syremolekyl och hur den kan bildas endogent i cellen. Vilket/vilka proteiner kan oskadliggöra föreningen och vad kan hända i cellen om inte försvaret fungerar?

Superoxid (O_2^-), bildas i mitokondrien vid oxidativ fosforylering.

Superoxiddismutas, ger skada på cellulära beståndsdelar.

Vad innebär replikativt åldrande, vad är orsaken och vilka konsekvenser leder det till?

Efter ett visst antal delningar fastnar cellen i ett terminalt stadium där den inte längre delar sig. Detta beror på att cellens telomerer förkortas varje gång den delar sig. För att skydda mot tumörbildning går cellen då i apoptos och vävnaden i fråga atrofierar. Åldrandet kan ses som ett skydd mot cancer och den ökade cancerrisken hos äldre beror alltså på den ansamlade mängden mutationer under livstiden.

Vilka är de vanligaste organ/organsystem som drabbas av så kallad aktivitetsatrofi?

Skelettmuskulatur och skelett

Immunologiska reaktioner i slemhinnor skiljer sig en del från de systemiska immunsvaren.

- Vilken är den vanligaste och viktigaste isotypen av immunglobuliner i tarmen och andra slemhinnor?
- Vad heter den lymfoida vävnad i tarmen som motsvarar lymfknutornas funktion?
- Nämnen en speciell cell som används i tarmen för att få in antigen till denna vävnad.

- IgA
- Peyers plack
- M-celler

Ange tre celltyper inom det konstitutionella immunsvaret och beskriv kortfattat cellernas funktioner inom immunsystemet.

- Det nyfödda barnet har ett ganska dåligt utvecklat adaptivt immunförsvar (B- och T-celler). Dock kan barnet oftast använda sig av specifika IgG- och IgA-antikroppar i skydd mot infektioner under första halvåret. Varför?
 - Under de första fem levnadsåren utvecklas både ett cellförmädat och ett humoralt immunsvaret. Vilken antikroppsklass (isotyp) utvecklas först hos barnet?
 - Luftvägsinfektioner och öroninflammationer är ganska vanliga hos små barn. Vilken antikroppsklass (isotyp) är bäst lämpad att motverka dessa infektioner?
- Barnet har en passiv immunitet genom IgG som den har fått från modern via placentan (samma halter som i modern), dessa antikroppar räcker i några månader. Under denna tid ökar barnets egen produktion och det får ytterligare antikroppar med bröstmjölken.
 - IgM
 - IgG

Vilken typ av celldöd är associerat med:

- Ökat inflöde av extracellulärt kalcium
- Aktivering av kaspaser
- Minskad produktion av ATP
- Fas-ligand och TNF-receptor

- a) Apoptos
- b) Apoptos
- c) Nekros
- d) Apoptos

Hur definieras begreppet infarkt?

Vävnadsdöd på grund av otillräcklig syretillförsel.

Ange tre olika typer av makrofager och deras huvudsakliga funktion vid inflammation och cellskada.

Kupfferceller:

Makrofager i levern, filtrerar ut skadliga substanser, bakterier och gamla erythrocyter.

Langerhanska celler:

Finns i epidermis och är antigenpresenterande celler, tar upp främmande antigen från huden och transporterar dessa till en lymfknuta.

Alveolarmakrofager:

Finns på alveolernas yta, fagocyterar där bland annat främmande partiklar ur luften.

Ange tre olika antimikrobiella komponenter som ingår i det medfödda immunförsvaret.

Makrofager, dendritiska celler, granulocyter, NK-celler

Vad menas med ett superantigen? Hur påverkar det kroppens immunförsvaret?

En klass antigener som orsakar en icke-specifik (polyklonal) aktivering av T-celler. Det stora antalet T-celler aktiverar makrofager, med en massiv produktion av proinflammatoriska cytokiner som följd.

Inflammation & immunpatologi

Förklara kortfattat den underliggande vävnadsreaktion som orsakar var och en av de lokala inflammatoriska kardinalsymptomen.

Rubor (rodnad), calor (värme), tumor (svullnad), dolor (smärta), function laesa (nedsatt funktion)

Rodnaden och värmen orsakas av ökat blodflöde (vasodilation) till det inflammerade området.

Ökad kärlpermeabilitet och därmed transport av vätska från blod till vävnad ger svullnad.

Smärtan orsakas av att olika kemiska substanser, som antingen frisätts av döda celler eller leukocyter, retar nerver som därmed skickar smärtsignaler till hjärnan.

Vad innebär den så kallade akutfasreaktionen?

Tidig lokal inflammatorisk reaktion på skada, som yttrar sig som feber, ökning av humoral faktorer (hormoner och immunitetsfaktorer) och av hepatocyternas syntes av proteiner och glykoproteiner; i reaktionen medverkar endogena pyrogener, hypotalamus, binjurehormoner och andra faktorer.

Hur definieras akut respektive kronisk inflammation?

Akut inflammation:

Initialt svar, håller inte i sig mer än två till tre veckor. Arteriell vasodilatation. Ökad kapillär permeabilitet. Marginalisering av granulocyter. Migrering av inflammatoriska celler.

Kemotaxis. Fagocytos.

Kronisk inflammation:

Fördröjt svar, uppstår som ett resultat av att de inflammatoriska faktorerna (till exempel mikrober) inte har kunnat elimineras på ett adekvat sätt under den akuta inflammationsfasen.

Beskriv kort två sätt med vilka kroppen kan känna igen mikrober utan assistans från det adaptiva immunförsvaret.

Receptorer för strukturer som är typiska för mikroorganismer – så kallade PAMPs (pathogen associated molecular patterns). Till exempel lipopolysackarider på Gram-negativa bakterier eller specifika konformationer av mannos. Viktigaste PAMP-receptorn är Toll-like-receptorn. När en mikroob väl hittats, och en makrofag börjar utsöndra exempelvis IL-8, har bland annat neutrofiler kemokinreceptorer. Makrofager, granulocyter och dendritiska celler uttrycker också receptorer för C3b (den komplementprodukt som fäster på patogenets yta) vilket hjälper dessa celler att hitta och fagocytera patogenet.

Beskriv de fyra huvudtyperna av immunpatologiska reaktionsmekanismer.

Typ I: Omedelbar överkänslighetsreaktion – IgE-medierad, mastcellsdegranulering

Typ II: Antikroppsmedierad sjukdom – IgG och IgM – Cellyta/ECM-antigen – Myastenia gravis, Graves sjukdom, hemolytisk anemi

Typ III: Immunkomplexmedierad sjukdom – Lagring av IgG/IgM-lösligt antigen (immunkomplex) i kärlväggen, framförallt i organ med högt flöde (njurar och huden) – Exempel är SLE (lupus), malaria

Typ IV: T-cellsmedierad sjukdom – Antigen CD4+-celler eller CD8+-celler – Exempel är diabetes mellitus typ I, MS, reumatoid artrit och Crohns sjukdom

I flera av de immunpatologiska reaktionstyperna har antikroppar en viktig roll och kan leda till cellskada och organdysfunktion. Antikroppar mot cellstrukturer kan således inte bara förorsaka cellskada utan även på andra sätt påverka funktionen hos celler och vävnader.

Definiera kort det immunologiska begreppet ”komplementsystem”. Beskriv två sätt med vad detta system kan bidra till att skydda kroppen mot infektioner.

Detta försvar består av en uppsättning proteiner som finns i blodet som utför till exempel cytolys, opsonisering, stöd för det humoral immunsvaret, kemotaxi. I princip så riktar komplementsystemet det fagocyterande försvaret mot bakterierna. Kolla nästa fråga.

Aktivering av komplementsystemet leder till tre olika försvarsreaktioner med vilka patogenerna bekämpas.

- a) Vilka är dessa tre?
- b) Var, rent fysiskt, sker den huvudsakliga aktiveringen av komplementsystemet?
- c) Vad betyder begreppet opsonisering? Ge exempel på ett opsonin.

Komplementsystemet utgör ett komplement till antikroppar för aktivitet mot mikroorganismer. Det finns tre vägar för aktivering av komplementsystemet som sedan leder till samma resultat.

- a) Alternativa vägen:

Startar med att C3 spontant bryts ned till C3b som sätts på ytan av mikroben med hjälp av stabila kovalenta bindningar till proteiner eller polysackarider. Faktor B bryts ned till fragment Bb som fästs på C3b så att ett C3b-Bb-komplex bildas. Detta bryter ned ännu fler C3 så att en massa C3b fästs på mikroben. Vissa C3b-Bb binder ytterligare

C3b och blir då C3b-Bb-3b-komplex som fungerar som ett C5-konvertas som senare kommer att bryta ned C5.

Klassiska vägen:

Startar när IgM eller vissa IgG, IgG1 och IgG3 binder till antigen på mikrobens yta. Bindningen leder till att Fc-regionen på antikroppen blir tillgänglig för komplementproteiner och flera Fc (från flera antikroppar) kommer nära varandra. Komplementproteinet C1 binder då till två närliggande Fc-regioner och blir aktivt. Det gör att två andra proteiner, C4 och C2, binds in och klyvs. C4b-2b-komplexet som bildas binds kovalent till både antikroppen och ytan på mikroben. Komplexet bryter sedan ned C3 till C3b som fästs på mikroben, lite bildar även C4b-2b-3b-komplex som fungerar som ett C5-konvertas.

Lektinvägen:

Startar med att mannosbindande lektin (MBL) binds till mikroben. MBL liknar C1 och aktiverar C4. Resterande steg är desamma som i den klassiska vägen.

Gemensamt slutsteg:

Det gemensamma slutsteget för de tre vägarna är att C5 binds till C5-konvertaset och då omvandlas till C5b. Sedan binds även C6, C7 och C8 in. Ett antal C9 bildar en por i cellmembranet där vatten och joner kan ta sig in. Rubbningen av koncentrationer som erhålls leder till att celler dör och mikroben är då eliminerad. C3b fungerar även som ett opsonin (verkar opsoniserande) och gör på så sätt att makrofager fagocyterar mikroben. En tredje väg för att döda mikroben, förutom opsonisering och portbildning, är att C3a, C4a samt främst C5a fungerar som kemokiner och attraherar leukocyter och aktiverar dessa för destruktions av mikroben.

- b) Sker i blodet
- c) Är när celler "hittar" antigen, något fäster och detta producerar ämnen för att göra antigenet mer attraktivt för fagocyterande celler. Vanligaste är C3b, C3a och IgG.

Slemhinnorna utgör till synes en tunn barriär mot mikrober. Ange tre tänkbara mekanismer som bidrar till att slemhinnorna effektivt kan förhindra mikrober att invadera kroppen.

Alla viktigast är själva slemmet som produceras av bägarceller. Detta fångar upp bakterierna och hindrar de från att nå ända in, utan de kan istället enkelt transporteras genom kroppen. Dessutom innehåller slemhinnorna antibakteriella proteiner, till exempel lysozym. Vid slemhinnorna finns det också oftast laktoferrin som binder upp järn och gör det därmed otillgängligt för bakterierna (som kräver järn för tillväxt).

Förklara när och varför det är viktigt att antiinflammatoriska immunreaktioner är verksamma i tarmen.

Immunförsvaret i tarmen ska reagera och försvara mot patogener och vissa mikrober, samtidigt(!) som det ska tolerera tarmens inhemska bakterier. Störning av denna balans förknippas med inflammationer i tarmen. Så när och varför är viktiga faktorer.

På vilka sätt påverkar kroppens immunsvaret och kroppens normalflora varandra? Ge tre exempel.

Immunsvaret (specifika och det ospecifika) håller normalfloran "i schack" så att inte t.ex. tarmbakterier tränger in i kroppen och orsakar infektioner.

Normala floran håller immunsystemet "alert" och bidrar på så sätt till ett bättre immunsvaret även vid andra infektioner.

Vid vissa brister i immunsvaret blir försvaret ” för starkt” i tarmen, och inflammatoriska tarmsjukdomar uppstår.

Vid kolonisering av tarmfloran hos det nyfödda barnet aktiveras immunförsvaret på ett bra sätt, men om ”felaktiga” bakterier kommer in är det möjligt att immunförsvaret blir aktiverat på ett sämre sätt, vilket kan bidra till immunologiska sjukdomar senare i livet (atopisk allergi, matallergi, diabetes, reumatism, m.fl.).

Den normala floran utövar en ”kolonisationsresistens” mot främmande mikroorganismer, vilket skyddar oss mot många bakteriella infektioner.

Cancerpatienter är ofta infektionskänsliga. Detta beror både på sjukdomen i sig samt de olika behandlingar som ges i terapeutiskt syfte. Beskriv tre orsaker till cancerpatienternas immunförsvaret.

Cytostatika slår ut immunförsvarsceller

Strålning dödar prolifererande celler – immunförsvarsceller

Vad är Toll-like-receptorer (TLR) och vilken uppgift har dessa inom immunförsvaret?

Molekyler vilka kan känna igen molekylära mikrobiella mönster (”patterns”), så som lipopolysackarider, muramylpeptider, flagellin med flera. Igenkännande aktiverar signaltransduktion i värdcellen och därmed aktiveras immunsystemet.

Förklara orsaker till att inflammatoriska tillstånd kan vara associerade med hyperglykemi?

TNF, IL-1 och IL-6 är med och förhindrar upptaget av glukos via GLUT-4 (glukosreceptorn i muskel- och fettväv). Hjärnan och levern förblir däremot opåverkade. Detta betyder att man ”shuntar” glukosen till dessa organ (muskel- och fettväv är stora glukosreservorgan).

Ge exempel på serumproteiner som underlättar neutrofilernas fagocytos av bakterier.

Komplementsystemet räknas som serumproteiner och olika komplementfaktorer kan aktivera neutrofiler.

Ge exempel på och förklara systemiska inflammatoriska effekter på benmärg, lever, muskulatur och fettvävnad?

Levern börjar producera akutfasproteiner. I benmärgen sker lymfocyttaktivering och neutrofilmobilisering, i fett- och muskelvävnad sker protein- och energimobilisering samt förhindrat GLUT-4-upptag.

Vilka är de huvudsakliga funktionerna av akutfasproteinerna fibrinogen, hepcidin, C-reaktivt protein och faktor VIII vid inflammation?

Fibrinogen ökar och gör det lättare för erytrocyterna att kunna klumpa ihop sig. Hepcidin ökar för att ta bort järn från bakterierna då dessa behöver järn som näring. C-reaktivt protein har förmågan att binda till vissa bakterietypers kapsel och därefter aktivera makrofager som oskadliggör inkräktaren. C-reaktivt protein kan även aktivera komplementsystemet.

Flera bakterier vi stöter på har kroppen inte mött tidigare, och följaktligen saknar vi till exempel antikroppar mot dessa agens. Dessbättre kan vi oftast snabbt avvärja de flesta bakterierna ändå. Beskriv kort varför.

Tack vare det ospecifika immunförsvaret!

x anatomiskt – exempelvis slem

x fysiologiskt – kroppstemperatur, pH, komplementsystemet
x fagocytos
x inflammatoriska försvarsmekanismer

Ge fyra exempel på medfödda immundefekter och hur de påverkar immunförsvaret vid
a) bakterieinfektioner, b) virusinfektioner.

Brutons sjukdom – inga immunglobuliner, allvarliga bakteriella infektioner

SCID (Severe Combined Immunodeficiency): avsaknad av T- och B-cellsfunktion – kräver stamcellsoperation

Kronisk granulomatös sjukdom – neutrofila granulocyter saknar enzymet som producerar vätesuperoxid; bakterie- och viruskänsliga, och svamp!

Vad är en Panethcell? Beskriv hur denna cell bidrar till att förhindra invasion av bakterier i tarmen.

Representerar de huvudsakliga celltyperna i tunntarmens epitel. Panethceller känner av bakterier via MyD88-beroende aktivering av Toll-like receptorer (TLR), vilket sedan utlöser antimikrobiella effekter. Har stora granuler i sin cytoplasma. Utsöndrar defensiner som har hydrofoba och positivt laddade domäner, vilka kan interagera med fosfolipiderna i bakteriernas cellmembran. Defensinerna integreras i membranet och många tillsammans kan skapa porer i det, vilket leder till att bakterien dör.

Personer som har en primär immunbristsjukdom är ofta infektionskänsliga. Vilka typer av infektioner dominerar när immunbristen gäller:

A) T-celler?

B) Komplementsystemet?

A) Virala och andra intracellulära mikrobiella infektioner (till exempel *Pneumocystis jirovecii*, atypiska mykobakterier och svamp)

B) Beror lite på vilken del av komplementsystemet som påverkas, men det rör sig om bakteriella infektioner.

C1, C2, C4: Immunkomplexsjukdomar

C3: Svåra bakteriella sjukdomar (ofta dödligt)

C6-C9: Septiska *Neisseria*-infektioner

Brutons sjukdom (eller könsbunden agammaglobulinemi) kännetecknas av en total avsaknad av antikroppar i serum och vävnader. Sjukdomen, som är mycket ovanligt (1/100 000), orsakas av en störd mognadsprocess för B-celler i utvecklingsstadiet mellan pro-B- och pre-B-celler. Detta gör att antikroppsproducerande B-celler inte kan utvecklas alls.

A) Vilka barn drabbas av sjukdomen?

B) Varför är det bara dessa barn som blir sjuka?

C) Infektioner är vanliga som resultat av Ig-bristen, men vilka typ av mikroorganismer är det som oftast orsakar infektioner hos dessa patienter?

D) Benmärgs- och stamcellstransplantationer har prövats men ännu har ingen av dessa metoder utvecklats till en säker terapiform. Beskriv istället den typ av terapi som man nu ger med gott resultat.

A) Enbart pojkar

B) Eftersom sjukdomen är X-kromosombunden

C) Bakteriella infektioner (framförallt i luftvägarna, som vid alla immunglobulinbrister)

- D) Livslång behandling med gammaglobulin, vilket är ett koncentrat av antikroppar som tagits fram ur blodplasma från olika blodgivare.

Snabba överkänslighetsreaktioner (typ-I-reaktion) kan ge upphov till antingen begränsade lokala reaktioner eller mer allvarliga systemiska reaktioner.

- A) Beskriv den generella sjukdomsmekanismen för den snabba överkänslighetsreaktionen (celler och mediatorer som är involverade).
- B) Ge exempel på lokala respektive systemiska snabba överkänslighetsreaktioner och vad som skiljer dem åt.
- A) Frisättning av mediatorer från mastceller. Beror på IgE-antikroppar mot främmande antigen och aktivering av mastcellernas Fc-receptorer (FrR).
- B) Ens hyperkänslighet är en överreaktion av immunförsvaret.
Direkt hyperkänslighet (typ I), IgE-mastceller
Antikroppsmedierad hyperkänslighet (typ II) beror på antikroppar förutom IgE
Immunkomplexbildning (typ III): Antikroppar bildar komplex med lösliga antigener som kan aggregeras i blodkärl.
T-cellsmedierad överkänslighet (typ IV) angriper självantigen på en begränsad population celler. T-cellssvar kan även ge vävnadsskada vid bekämpning av mikrober (diabetes-destruktion av β -celler).

Många patogena bakterier utsöndrar proteiner med vilka de kan påverka värdorganismen. En del av dessa utsöndringar utförs av särskilda sekretionsmaskinerier, till exempel så kallade typ-III-sekretionssystem.

- A) Beskriv kort den konceptuella mekanismen för ett typ-III-sekretionssystem.
- B) Spekulera i vilken fördel bakterien kan ha med att utsöndra protein via typ-III-sekretionssystem?
- A) Gör att bakterien direkt kan injicera proteiner in i en eukaryot.
- B) De kan infektera celler utan att behöva gå in i själva cellen. Cellen dör ej av detta system (själva injiceringen) utan infekteras.

Ange två sjukdomar som är associerade med immunkomplexbildning.

- A) En autoimmun
- B) En infektiös sjukdom
- A) Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- B) Polyarteritis nodosa (Hepatit-B-antigen) eller malaria

Vilka är de huvudsakliga mediatorerna vid typ-I-reaktionens

- a) Tidiga fas
- b) Sena fas
- a) Histamin (ökar kärlpermeabilitet), NO (vävnadssvullnad)
- b) Leukotriener (ökad kärlpermeabilitet, bronkkonstriktion), prostaglandiner (vasodilation), cytokiner och kemokiner (rekrytering/aktivering av inflammatoriska celler/leukocyter)

Överkänslighet mot födoämnen kan vara av allergisk eller icke-allergisk natur. Jämför sjukdomsmekanismer och kliniska symptom vid dessa två typer av födoämnesöverkänslighet och ge exempel på typiska utlösande agens. Vad krävs för att en överkänslighetsreaktion skall uppfattas anafylaktisk?

Kritiska symptom: Vanliga orsaker till anafylaxi är geting- och bistick samt födoämnen som till exempel jordnötter, nötter, sesamfrö, fisk, skaldjur, mejeriprodukter och ägg. Vid anafylaktisk reaktion vidgas bland annat blodkärlen så att blodvätska läcker ut i vävnaderna och ger svullnad samtidigt som blodtrycket sjunker. Dessutom dras luftrören samman vilket kan ge andningsbesvär. Behandling med adrenalin drar snabbt ihop blodkärlen och slappnar av glatt muskulatur – detta förbättrar andningen, stimulerar hjärtat och förhindrar fortsatt uppsvällning i ansiktet och av läpparna.

Vad menas med atopi? Beskriv hur atopin kan manifesteras sig.

En ärftlig benägenhet att bilda IgE-antikroppar mot proteiner i vår omgivning, till exempel pollen och djurdamm.

Den ökade incidensen av IgE-medierade allergier har man försökt att förstå och förklara på olika sätt. Redogör för vad som avses med den nu förhärskande så kallade hygienhypotesen och vilka typer av observationer den stödjer sig på.

Eller

Man anser att en allt större del av befolkningen drabbas av IgE-medierade allergier. Hur har man försökt att förklara detta?

Enligt hygienhypotesen lever vi i västvärlden i en alltför hygienisk miljö. Detta leder till att immunsystemet hos små barn får för lite stimulans av bakterier eller andra smittämnen, vilket medför att barnen inte utvecklar tolerans mot ofarliga ämnen i mat och inandningsluft.

Överkänslighet mot födoämnen kan vara av olika karaktär, med skilda underliggande sjukdomsmekanismer. Jämför A) laktosintolerans och B) glutenintolerans med avseende på underliggande sjukdomsmekanism, kliniska manifestationer och hur man kommer fram till diagnos.

- A) Oförmåga att bryta ned laktos till glukos och galaktos. Detta beror på att laktas inte bildas alternativt inte bildas i tillräcklig mängd. Bakterierna i colon bryter istället ned detta socker vilket kan orsaka gaser i magen och diarré. Laktosbelastning, utandningstest och eventuell gentest med PCR.
- B) Glutenintolerans, så kallad celiaki, kan ge lös avföring tillsammans med flera andra symptom som varierar efter ålder. Symptomen kan vara magont, dålig vikt- och längdtillväxt. Gluten är ett protein som finns i vete, råg och korn. När barnet inte tål gluten skadas slemhinnan i tarmen. Det gör att barnet inte kan tillgodogöra sig näringen i maten på vanligt sätt. Ett enkelt blodprov kan visa om barnet behöver utredas för celiaki. Man testar transglutaminasantikroppar, om positivt tas tunntarmsbiopsi.

Beskriv vad som karaktäriserar en granulomatös inflammation. Ange två sjukdomar som är associerade med en granulomatös inflammation.

Ett stycke inflammerad vävnad bestående av kluster av aktiverade makrofager och T-celler, ofta med associerad nekros och fibros. Granulomatös inflammation är en form av kronisk, fördröjd hyperkänslighet (typ IV), ofta i samband med ihållande mikrobinvasion såsom

Mycobacterium tuberculosis och vissa svampinfektioner, eller som svar på vissa antigen som inte är korrekt fagocyterade.

Eller

En variant av kronisk inflammation som orsakas av partiklar som ej kan brytas ned, till exempel tuberkulosebakterier, asbest eller talk. Partiklarna ansamlas i makrofager som klumpar ihop sig och bildar små noder. Även jätteceller syns ofta. Orsaker är TBC, sarkoidos, främmande kroppar och lepra.

Serumsjuka kan fungera som en modellsjukdom för immunkomplexmedierade sjukdomar. Beskriv hur sjukdomen uppkommer.

Serumsjuka är en reaktion på proteiner i antiserum som producerats av icke-humana animaliska källor. När ett antiserum ges kan människans immunsystem missta proteiner i detta för att vara farliga antigener. Kroppen producerar antikroppar, vilka bildar immunkomplex tillsammans med proteinerna. Komplexen tränger in i blodkärlsväggar och initierar ett inflammatoriskt svar. De kan även orsaka fler reaktioner, vilket ger upphov till de typiska symptomen på serumsjuka.

Hjärtsvikt innebär att hjärtat inte längre orkar förse kroppens vävnader med tillräckligt mängd syre. Beskriv två underliggande orsaker till hjärtsvikt.

Högt blodtryck – Fibros i hjärtmuskulaturen ger sämre hjärtfunktion.

Hjärtinfarkt – Död av hjärtmuskelceller på grund av ischemi.

Ange två principiellt skilda orsaker till trombocytopeni och beskriv sjukdomstillstånd som kan ge upphov till dessa.

ITP – Idiopatisk trombocytopenisk purpura:

Autoantikroppar mot trombocyter leder till fagocytos av dem i mjälten.

TTP – Trombotisk trombocytopenisk purpura:

Ett defekt ADAMTS13-protein (ett protein som klyver von-Willebrand-faktorn), vilket gör det svårare för trombocyterna att binda in och bilda en tromb.

Vad menas med lymfödem? Ge två exempel på situationer/tillstånd där sådant kan uppträda.

Utträde av lymfa in i interstitiet. Kan uppträda vid hjärtsvikt eller njursvikt (på grund av att proteiner förloras med urinen och kan ge ett minskat osmotiskt tryck i kärlen).

Vilken lymfomtyp karakteriseras av att: Minoriteten av cellerna i tumören utgörs av de maligna cellerna, tumörcellerna har förlorat många av de karakteristiska som ursprungsceller har, engagerar ofta lymfkörtlar, drabbar ofta unga vuxna och botas ofta med cytostatika?

Hodgkins lymfom

Ange tre sätt på vilket komplementsystemet efter dess aktivering är inblandat i försvaret mot bakteriella infektioner?

Oponisering, lysering, verka kemotaktiskt

Beskriv ett tillstånd/sjukdom där organfunktionen ökar som effekt av antikroppar och ett där funktionen minskar som en effekt av organ-/cellspecifika antikroppar. Ange målstrukturer och effekten som åstadkoms av antikroppsbindning till dessa. Vad för detta för konsekvenser för patienten?

Hashimotos sjukdom:

Drabbar sköldkörteln och leder till hypothyreos genom att thyroidea attackeras av cellmedierad och antikroppsmedierad immunrespons, vävnad förstörs.

Graves sjukdom:

Drabbar sköldkörteln och leder till hyperthyreos. Immunglobuliner känner igen och binder till TSH-receptorn och aktiverar sekretion av T4 och T3 medan den verkliga TSH-nivån i plasman kommer att sjunka.

Hur uppstår ett inflammatoriskt ödem?

Ett inflammatoriskt ödem uppstår som svar på cellskada och leder till att endotelcellerna ökar sin permeabilitet för proteiner och celler. Denna vätska kallas för ett inflammatoriskt exsudat (sårvätska).

Vilka mediatorer är inblandade vid en mastcellsmedierad allergisk inflammation?

Karakteristiskt för mastceller är att deras cytoplasma domineras av ett stort antal sekretoriska granula innehållande en mängd olika typer av komponenter (mediatorer), bland annat histamin, cytokiner, proteaser och proteoglykaner (till exempel heparin). När mastcellen aktiveras, exempelvis i samband med en allergisk reaktion, kan dessa granula frisättas och stora mängder mediatorer därmed utsöndras.

Vad kallas den primära läkningsvävnaden vid frakturläkning?

Callus

Vad innebär ärrläkning respektive fibros?

Ärrläkning innebär att skadad vävnad ersätts med kollagen bindväv. Nedsatt funktion jämfört med ursprunglig vävnad.

Fibros är en kronisk inflammation där vävnaden ständigt bryts ned och ersätts av kollagen vävnad.

Är en genetisk sjukdom som uppvisar symptom hos heterozygoter nedärvd autosomt dominant eller recessivt?

Autosomt dominant

En väsentlig orsak till symptom bilden vid cystisk fibros är förekomst av ett förändrat slemlager på slemhinneepitel. Förklara med utgångspunkt från den molekylära defekten hur denna förändring uppstår.

Defekt i genen CFTR ger upphov till felaktig körtelfunktion. Ger onormal hög slembildning i andningsvägarna.

Immunkomplexbildning kan ge sjukdomsbilder av olika karaktär, och kan ses i samband med vissa kroniska infektioner. Ge exempel på två kroniska infektioner som kan ge sådan immunkomplexmedierad sjukdom. Hur manifesterar sig denna immunkomplexsjukdom kliniskt?

Reumatoid artrit:

Reumatoid faktor binder till Fc-regionen på IgG och bildar immunkomplex som bidrar till sjukdomsprocessen.

Systemisk lupus erythematosus (SLE):

En autoimmun inflammationssjukdom som innebär att immunförsvaret angriper den egna kroppen. Inflammationen vid SLE är typiskt medierad av immunkomplexdepositioner i de drabbade vävnaderna och består ofta av immunglobuliner och komplementfaktorer.

Begrepp är svåra att reda ut, speciellt när de låter nästan likadant. Beskriv vad som avses med en A) granulationsvävnadsreaktion respektive en B) granulomatös inflammation.

- A) Granulationsvävnad ses i en övergångsfas vid läkning av vävnad som ej kan regenerera och leder slutligen till ett bindvävsärr. Granulationsvävnaden består av aniocyter, myofibroblaster, fibroblaster och inflammatoriska celler i sjunkande antal. En ofullständig bildning av granulationsvävnad ses exempelvis vid hypoproteinemi och vid C-vitaminbrist, och kan leda till bräckbildning och sårruptur. Inadekvat ökad bildning av granulationsvävnad ger upphov till hypertrofiska ärr och keloid. Överdriven ärrkontraktion kan leda till kontrakturer i exempelvis handflator, fotsulor och corpus cavernosum på penis.
- B) Granulomatös inflammation är en form av kronisk, fördröjd hyperkänslighet (typ IV), ofta i samband med ihållande mikrobinvasion såsom *Mycobacterium tuberculosis* och vissa svampinfektioner, eller som svar på vissa antigen som inte är korrekt fagocyterade.

Beskriv vävnadsreaktion och lokalisation vid:

- A) Hemorragisk cystit
 - B) Ulcerös colit
 - C) Skleroserande cholangit
-
- A) Blod i urinen på grund av urinblåseinflammation. Sveda, trängningar och grumlig, illaluktande urin. Riskfaktorer är diabetes, njursten, sexuell aktivitet, svagt immunsystem. Etiologi: *Escherichia coli* (80 %), *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella*, *Enterbacter* och *Proteus*.
 - B) Förekommer enbart i colons slemhinna. Långdragen inflammation, kommer i skov. Kroniska diarréer och blödning från rektum.
 - C) Kronisk kolestatisk leversjukdom där inflammation och fibros leder till förträngning och obstruktion av intra- och extrahepatiska gallgångar.

Räkna upp tre faktorer i det medfödda immunförsvaret vilka kan verka antibakteriellt.

Regelrätt ”immunförsvaret”:

Fagocytos och avdödning av professionella fagocyterande celler (kväve och syreradikaler)

Antibakteriella peptider

Lysozym

Komplementsystemet (CRP)

Övrigt:

Lågt pH

Gallsalter

Normalfloran

Vilken är den viktigaste riskfaktorn för trisomi 21? Vilka fysiska förändringar drabbar personer med trisomi 21?

Moderns ålder

Kraniofacialt fås ett platt ansikte med lågbryggad näsa och minskat avstånd mellan ögonen, förstorade och missformade öron samt en stor tunga. Vidare fås hjärtmissbildningar, skelettet består av onormalt korta ben (revben, pelvis, extremiteter), samt breda och korta händer.

Vilken är den vanligast förekommande genetiska sjukdomen med aneuploidi?

Downs syndrom (trisomi 21)

Vilken är den vanligaste icke könsspecifika primära cancerformen?

1:a bröst (♀), 2:a prostata(♂), 3:a hud, 4:a colon, 5:a lungor

Mikrobiologi

Det finns en jästsvamp som vanligt koloniserar människan, men som under särskilda omständigheter kan agera som ett opportunistiskt patogen.

Vilken är svampen? Nämn en typ av infektioner den kan orsaka. Nämn även ett underliggande tillstånd som kan provocera svampinfektionen

Pneumocystis, *Candida* eller *Aspergillus*?

Dessa svampar tillhör människans normala mikroflora och kan i regel i måttlig mängd påvisas på huden, i munhåla/svalg, i tarmen och även genitalt. Kan ge svamp i underlivet, munnen, med mera. Eller systemisk infektion. Drabbar gärna patienter vars allmäntillstånd är nedsatt, till exempel på grund av cancer, diabetes, operation med mera. Candidainfektioner kan också uppträda hos patienter som behandlas med antibiotika.

Beskriv hur en typisk svampcell är uppbyggd och på vilket sätt den skiljer sig från en djurcell.

Påminner om en djurcell; har plasmamembran, cellkärna och mitokondrier. Därtill en yttre cellvägg av kitin, rik på mannanser och särskilda lipider i plasmamembranet (zygosterol). Kan utsöndra många typer av degraderande enzym.

Beskriv livscykeln för humana plasmodier, t.ex. *Plasmodium falciparum*.

Plasmodierna injiceras i människan med saliven från *Anopheles*-myggor (honmyggor) lokalt i hudens kärl. Därifrån tar de sig med blodströmmen till levern där de multipliceras intensivt. De spränger så småningom levercellerna (efter cirka 1 vecka) och kommer ut i blodet. De röda blodkropparna invaderas och man får feber, frossa och muskelvärk. För att parasiten skall leva vidare utvecklas sexuella stadier. Livscykeln sluts i och med att en ny mygga kommer och suger upp blod med de sexuella stadierna. Malariaparasiterna tas upp i myggans tarm, befruktas, utvecklas och sprids till spottkörteln.

Protozoer (urdjur) som *Giardia intestinalis*, *Plasmodium falciparum* och *Trypanosoma brucei* undviker immunsystemet. Hur sker detta? Beskriv den molekylära bakgrunden.

Protozoer varierar sina ytantigener för att undvika igenkännande av immunsystemet, så kallad antigenetisk variation. Parasiterna har stora genfamiljer som kodar för ytantigenerna varav ett uttrycks åt gången, i *Plasmodium falciparum* är det framförallt gener som kodar för PfEMP1. Byte eller switch mellan olika varianter sker spontant. På så vis kan protozoerna leva kvar i miljöer där de är utsatta för ett intensivt ”tryck”.

En familj av maskar infekterar människan under bad i sötvatten.

- a) Vilken är familjen?
 - b) Vilka organ skadas maskarna huvudsakligen i kroppen?
 - c) I Sverige finns en relaterad sjukdom. Vad kallas den och vilka drabbas av den?
-
- a) *Schistosoma* (orsakar schistosomiasis, snäckfeber)
 - b) Lever, njure, tarm
 - c) Simmarklåda, drabbar framförallt de som badar i insjöar (via *Trichobilharzia*-larver)

Bakterier

Nämna tre bakteriella ytstrukturer, och ange kort funktionen för dessa.

Flagell:

Mediera aktiv bakteriell motilitet, vilket kan vara av värde för vissa bakterier som till exempel ska invadera tarmslemhinnan (där ett peristaltiskt flöde annars hade skapat förankringsproblematik). Aktiviteten är propellerliknande.

Kapsel:

En struktur ytter om yttermembranet (G-)Cellväggen(G+). Kapseln är förankrat i cellväggen. Det är ofta en polysackarid. Kapseln är funktionell eftersom den skyddar mot uttorkning och fagocytos. Således blir den en viktig virulensfaktor för flera bakterietyper. Som exempel kan man säga att en pneumokock utan kapsel inte är patogen.

Fimbrier eller pili:

Hårliknande strukturer. Funktionen är att adherera till andra bakterier eller celler. Utgör en viktig virulensfaktor.

Vad är en lipopolysackarid (LPS) och hur kan kroppen känna igen LPS? Vilken oönskad kroppsreaktion kan igenkänning av LPS leda till? En annan grupp bakteriekomponenter kan leda till liknande oönskade kliniska tillstånd. Vad kallas de?

Molekyl bestående av fettsyror och kolhydrater. Finns på Gram-negativa bakteriers yta, immunförsvaret känner igen bakterier med hjälp av LPS. När bakterier dör frisätts stora mängder LPS, och immunreaktionen på detta kan framkalla värre sjukdomssymptom än sjukdomen i sig. Av den anledningen så klassar man traditionellt LPS som toxiner.

Jämför i korthet uppbyggnaden av cellväggen hos de Gram-positiva, Gram-negativa bakterierna och mykobakterierna.

Alla har ett cytoplasmamembran täckt av peptidoglukan/murein. Den Gram-positiva cellväggen innehåller även teikonsyror. De Gram-negativa har ytterligare ett yttermembran, i vilken LPS ingår som en huvudkonstituent. Både Gram-positiva och Gram-negativa kan ha kapsel. Mykobakterier har också peptidoglukan, men därtill ytterligare kolhydrater som lipoarabinomannan och "mykolsyror".

Nämna två skillnader (egenskaper) i bakteriens cellvägg som har medicinsk mikrobiologisk betydelse (konsekvenser).

Känslighet mot antibiotika (till exempel erythromycin, rifampicin, polymyxin), inflammatoriska svar (till exempel LPS), infärgning (Gram-positiv versus Gram-negativ, syrafasta stavar).

Vad är den huvudsakliga skillnaden i cellväggarna hos så kallade Gram-positiva och Gram-negativa bakterier?

Den Gram-positiva cellen har ett cytoplasmamembran närmast cytoplasman, sedan ett "skal" bestående av peptidoglukan. Kan innehålla teikonsyror/lipoteikonsyror. Den Gram-negativa bakteriens cellvägg har ofta tunnare peptidoglukanlager och ytter om detta ännu ett membran, yttermembranet, som innehåller lipopolysackarider.

En fakultativ anaerob bakterie kan teoretiskt skaffa sig energi på tre olika sätt när den växer med eller utan syre. Namnge de olika sätt som bakterien kan skaffa sig energi på och beskriv kortfattat hur de skiljer sig från varandra samt om det sker i närvaro eller frånvaro av syre.

Aerobisk respiration:

Via citronsyrcykeln, molekylärt syre agerar som slutlig elektronacceptor och det bildas syre och vatten.

Anaerobisk respiration:

Också via citronsyrcykeln, annan oorganisk substans fungerar som slutlig elektronacceptor.

Fermentation:

Behöver inte citronsyrcykeln, organisk metabolit från "fermenterbara substrat" (exempelvis socker) fungerar som slutlig elektronacceptor.

Vad menas med en transposon, och vilken nytta kan bakterier ha av transposoner?

En transposon är egentligen ett DNA-segment som omges av två så kallade insertionssekvenser. Det inringade DNA-segmentet kan koda för till exempel antibiotikaresistens. Insertionssekvenserna själv avgränsas av så kallade inverted-repeat-sekvenser, det vill säga smärre sekvenser som är homologa med varandra. Innanför dessa korta sekvenser kan enzym ligga som möjliggör förflyttningar av insertionselementet eller transposonen. I en regelrätt transposon har ofta de omringande insertionssekvenserna något tappat sin ursprungliga struktur, till exempel så att transposonen bara omges av en inverted-repeat-sekvens på vardera ändan. Nyttan ligger i att transposonen kan förflytta sig ifrån en DNA-molekyl till en annan i bakteriecellen, och sålunda mobilisera informationen som kodas av transposonen.

Vad är en bakteriell (endo)spor och hur skiljer sig formationen av en spor från bakteriecelldelningen?

En bakteriespor är en överlevnadsform. Den uppkommer genom en särskild genetiskt noga programmerad differentiering, varvid modercellen dör. En bakterie → en spor. Vid celldelning delar sig modercellen och överlever. Det blir två bakterier av en; alltså en förökningsstrategi.

Beskriv i korthet vad som menas med bakteriell konjugation. Vilken nytta har bakterien av detta fenomen?

Kan överföra stora plasmider och sprida gener för exempelvis antibiotikaresistens. Direkt kontakt via F-pili mellan cellerna. Mottagaren är hona, donatorn är hane.

Vad menas med a) transformation och b) transduktion inom bakteriologin?

- a) Bakterien tar upp naket DNA från omgivningen och inkorporerar det i eget genom.

- b) Medieras av bakteriofager. Dessa tar upp DNA och paketerar det i en proteinkappa. DNA:t injiceras sedan genom membranet till andra bakterier och replikeras i cytoplasman eller inkorporeras i kromosomen.

Beskriv i korthet a) vad en bakteriofag är, samt b) vilken nytta bakterier kan ha utav bakteriofager.

- a) Bakteriella virus som kan överleva utanför värdcellen med hjälp av proteinkappa.
b) Bakteriofager infekterar bakterier och sprider genomet.

Vad menas med aeroba, anaeroba och mikroaerofila mikrober?

Hur mikroberna förhåller sig till molekylärt syre. Aeroba klarar av normalt syretryck, mikroaerofila kräver sänkt syretryck och anaeroba lever helst utan syre.

Probiotika är ett numera vanligt begrepp. a) Vad är det? Definiera. b) Ge två exempel på i vilken form probiotika kan försäljas/intagas idag. c) När förskrivs probiotika av läkare idag som läkemedel?

- a) Levande mikroorganismer (oftast bakterier) som intas i syfte att förbättra hälsan eller livskvalitén.
b) Yoghurt, juice, shots, tabletter, med mera
c) Aldrig, de är inte registrerade som läkemedel (läkare kan dock rekommendera att pröva probiotika).

Vad menas med biofilm inom bakteriologin? Vilken nytta kan bakterier ha av detta?

En biofilm är ett aggregat eller kluster av mikroorganismer, till exempel bakterier, som gemensamt bildar en skyddande yta omgivet av ett slemlager (med utsöndrade proteiner, polysackarider och lipider) med vars hjälp de vidhäftar. När bakterierna uppträder som biofilm ökar deras motståndskraft mot såväl immunförsvar som antibiotika och desinfektionsmedel.

Näm två sätt eller metoder man kan tillämpa för att klassificera bakterier.

Genom fylogenetiska skillnader och Gram-färgning (ifall positiv så är den Gram-positiv).

Adhesion till värdens slemhinnor utgör en viktig del av bakteriers förmåga att kolonisera kroppen. Beskriv kort hur bakterier binder till kroppen.

Bakterier som skall kolonisera kroppen uttrycker ofta särskilda adhesiva organeller, till exempel fimbrier. Dessa kan känna igen receptorer på värdcellen (eller i vävnaden), vilket medför vidhäftning. Även biofilm-formation bidrar till bakteriell adhesion.

Näm kort två olika orsaker till varför bakterier som koloniserar oss har ofta förmågan att specifikt binda sig till våra slemhinnor.

Bakterierna kan vara försedda med pili som har adhesin på toppen, genom adhesinet kan bakterien binda till kolhydratstrukturer på slemhinnans celler.

Hur kan bakterier vidhäfta sig till kroppens ytor? Ange två möjliga konsekvenser för vidhäftningen (adhesion).

Patogenen undviker att bli "bortsköljda" genom peristaltik, vätskeflöde et cetera. Adhesion kan styra värd och vävnadstrofism. Adhesion kan aktivera signaltransduktionskaskader i värdcellen. Kan vara ett preludium till invasion av värdcellen.

En del bakterier kan tränga in i, och de facto fördela sig i våra celler. Namnge en sådan bakterie, och beskriv i korthet hur en bakterie kan tränga in och börja föröka sig intracellulärt.

Mycobacterium tuberculosis, *Salmonella enterica*, *Shigella dysenteriae*, med flera.
Genom fagocytos (värdcell-drivet) eller genom aktiv invasion (patogen-drivet). Kan manipulera vesikeltrafiken (undviker formation av fagolysosom), eller frigöras in i cytoplasman.

Beskriv kort strukturen och funktionsprincipen för ett så kallad AB-toxin. Ge ett exempel på ett dylikt toxin.

AB-toxin består av två sammanbundna protein som samverkar. A-delen står för den toxiska effekten när den väl har kommit in i cellen. B-delen är värdspecifikt och är konstruerad på ett sätt som gör att den binder till en viss cell och får den cellen att ta upp toxinet.

Botulinumtoxin (världens giftigaste) och tetanustoxin (stelkramp)

Botulinumtoxin drabbar perifera nervändar och orsakar förlamning medan tetanustoxin drabbar inhibitoriska nervändar och orsakar kramper.

Bakteriella toxiner skadar våra celler på två principiellt olika sätt, på ytan respektive inne i cellen. Vad kallas dessa två typer av toxiner? Förklara beteckningen på den senare typen.

Membranskadande toxiner (hemolysiner) respektive AB-toxiner. (Receptorbindande toxiner kan också vara rätt.) AB-toxiner har gemensamt att subenhet B binder till cellytan och medverkar till att A-delen passerar cellmembranet in i cellen, där den utövar en aktiv enzymatisk effekt på ett specifikt målprotein. Detta leder till felfunktion eller död av cellen.

Beskriv kort vad som menas med ett bakteriellt a) endotoxin, b) exotoxin, c) neurotoxin och d) cytotoxin?

- a) Giftiga ämnen som bakterier omedvetet utsöndrar när de dör. Vanligast är LPS.
- b) Utsöndras "medvetet". Protein som förstör celler eller stör deras metabolism. Har cytotoxisk effekt.
- c) Angriper i första hand hjärnan och nervsystemet.
- d) Cytotoxin är alla substanser som har en toxisk effekt på celler, som difteritoxinet.

Vad menas med bakteriell taxonomi?

Hur man delar in bakterier i olika släkten och arter, sker främst enligt form, Gram-färgning och förhållande till syre.

Ange två tänkbara nackdelar med att använda desinfektionsmedel i hemmen.

Desinfektionsmedel är/kan vara farligt avfall och kan inte hanteras som vanligt avfall. Vissa kan vara irriterande och skadliga för människor i höga koncentrationer. Ifall man skulle använda desinfektionsmedel i överdrift på möbler eller golv så förstörs dessa snabbare.

Beskriv i korthet begreppen desinfektion och sterilisering.

Sterilisering innebär död för (nästan) alla mikroorganismer, desinfektion innebär att antalet (patogena) mikroorganismer minskar drastiskt.

Förklara begreppen sterilisering och desinfektion. Ge ett exempel på vardera inom sjukvården.

Sterilisering tar bort (så gott som) allt. Exempelvis kirurgiska verktyg steriliseras. Desinfektion minskar bara antalet (betydligt fler mikroorganismer överlever). Ett exempel inom sjukvården är handdesinfektioner med sprit.

Vad är skillnaden mellan desinfektion och autoklavering?

Vid desinfektion strävar man efter att sänka antalet bakterier (mikrober) till en låg eller obefintlig nivå. Dock finns det olika typer av desinfektionsmedel med olika kraft. För att vara säker på att även mer resistenta bakterier och framförallt bakteriernas sporer blir avdödade tillämpar man sterilisation (cirka 120 °C, 20 minuter i vattenånga).

Virus

Vad menas med nakna och höljebärande virus? Nämn två viktiga skillnader i egenskaper som finns mellan dessa virustyper?

Nakna virus har bara en kapsid och inget hölje. Nakna har en rigid kapsid som kan motstå torka, syror och detergenter, sprids via GI-kanalen. Virus med hölje kan endast överleva i vattenlösningar. Sprids via aerosoler i andningsluft, blod, vävnader och vattenlösningar.

Vissa virus har ett hölje. Vad består detta av? Hur erhålls det?

Vissa viruspartiklar har (förutom kapsiden) ett yttre lipidhölje uppbyggt av lipider som kommer från värdcellens cellmembran. Virus med lipidhölje kallas höljevirus, virus utan hölje kallas nakna virus.

Vad är ett virushölje? Nämn två funktioner för virushöljet.

Funktioner: Skyddar nukleokapsiden, särskilt viktigt för helikala nukleokapsider, binder till värdcellens yta (virus attachment proteins, VAPs). Tillåter virusfrisättning utan att skada värdcellen. Ger möjlighet att inkorporera virala och värdcellens glykoproteiner.

Vilka är de två vanligaste strukturella formerna av viruskapsider?

Helikal struktur (exempelvis ebola- och arenavirus), ikosahedral struktur (adenovirus och herpesvirus).

Nämn minst tre viktiga inträdesporer för virusinfektioner.

Viruset kommer in i kroppen genom att ta sig in genom huden eller mukoepiteliala membran som täcker kroppshåligheter (ögon, respirationsorgan, mun, genitalier och GI-kanalen).

Förklara begreppet virustropism.

Specificiteten hos ett virus för en viss värdvävnad, avgörs delvis genom interaktion av virala ytstrukturer med receptorer på värdcellens yta.

Vilka två egenskaper hos en cell påverkar ett virus' celltropism? Förklara hur dessa egenskaper påverkar virusreplikation.

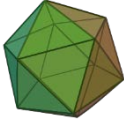
- 1) Känslighet beroende på cellens uttryck av ytreceptorer som virus använder för att binda till värdcellen och starta replikation.
- 2) Lämplighet beroende på virus' förmåga att samverka med värdcellens mekanismer för replikation och proteinproduktion.

Bakterier och högre stående organismer förökar sig genom delning. Hur förökar sig virus?

Virus är obligata intracellulära parasiter. Därför måste de in i en värdcell för att kunna föröka sig. Där sker ingen delning, utan viruspartiklar byggs ihop.

Vilka komponenter måste viruspartikeln alltid innehålla?

Arvsmassa (RNA eller DNA) och en kapsid.

Vilken virusstruktur kan ha formen av en ikosahedral? ()

Kapsiden/nukleokapsiden

Nämna två viktiga egenskaper som skiljer RNA-virus från DNA-virus.

RNA är labilt, RNA-virus därför mutationsbenägna. Oftast replikation i cytoplasman. Ofta akuta, symptomatiska infektioner, vilket påverkar strategi för att spridas och undvika immunsystemet.

Vad innebär prodromalfas respektive inkubationstid?

Inkubationstiden ligger mellan infektionen och start av ospecifika symptom, vilka uppträder under prodromalfasen (därefter akuta fasen med typiska symptom).

Vad är det som gör att vissa virusinfektioner är förknippade med risk för cancerutveckling?

När exempelvis vissa HPV-virus infekterar celler kan de stänga av kontrollmekanismerna för proliferation och differentiering, vilket gör att de infekterade cellerna börjar växa okontrollerat och bildar tumörer.

Virus som specifikt angriper bakterier är mycket vanliga; ytvattenskiakt kan innehålla i storleksordningen 10⁸ dylika virus per milliliter. Vilken nytta kan bakterier tänka sig ha av dessa virus, och vilken mera specifik benämning har man för dessa partiklar?

Dessa virus inte bara avdödar bakterier, utan kan även lägga sig latent i bakteriens genom. I vissa fall kan bakterievirusen koda för toxingener som gör bakterien mer virulent. Bakterievirus kan även överföra (transducera) bakterie-DNA, tillika transposoner och plasmider, från en bakterie till en annan. Detta ökar plasticiteten av bakteriernas genom och gör det lättare att snabbt anpassa sig till nya miljökrav. Bakteriernas virus kallas för bakteriofager.

Nämna tre särskiljande drag hos virus jämfört med annat biologiskt liv.

Virus kan inte producera energi eller protein på egen hand. Arvsmassan kan bestå av RNA. Virus delar sig inte, utan byggs ihop (assembly).

Nämna tre särskiljande drag hos virus jämfört med annat biologiskt.

Kan bestå av endast protein och nukleinsyra

Är helt beroende av värdcellens metabolism för replikation.

Byggs upp via "assembly"

Små i relation till exempelvis en bakteriecell

Kan ha RNA som enda arvsmassan

Nämna fyra egenskaper som skiljer bakterier från virus.

Bakterierna kan överföra sitt genom till varandra via konjugering (plasmider), transformation och transduktion. De kan celdela sig. Virus kan bara föröka sig i andra celler.

Ange två viktiga principer som skiljer bakterier från virus.

Virus har DNA eller RNA, inte båda. Bakterier förökas genom fission, virus genom proteinsyntes. Bakterier kan tillväxa utanför en cell, virus är obligata intracellulära parasiter.

Vilka av följande termer kan tillskrivas bakterier och vilka tillskrivs virus?

Kapsel (bakterier)

Kapsid (virus)

Omvänt transkriptas (reverse transcriptase) (virus)

Peptidoglykan (bakterier)

Nämn tre DNA-virusfamiljer

Parvovirus, papovavirus, adenovirus, herpesvirus, poxvirus

Nämn tre RNA-virus

Picornavirus, reovirus, togavirus, coronavirus, orthomyxovirus, rhabdovirus, paramyxovirus

Vilken är HIV:s primära receptor och vilka är dess coreceptorer?

CD4, samt CCR5 eller CXCR4

Retrovirusintegras katalyserar vilken process?

Integration av virusets dubbelsträngade DNA i cellens kromosomer.

Virusinfektioner kan ge upphov till nedsatt funktion av immunsystemet (IS). Dessa antigen kan vara av transient (övergående) eller kroniskt karaktär. Ge ett exempel av varje nedan.

- A) Virus som orsakar en transient nedsättning av IS
- B) Virus som orsakar en kronisk nedsättning av IS

- A) Rhinovirus, adenovirus
- B) Hepatit-C-virus, HI-virus

Farmakologi (luftvägar)

Vid vilken sjukdom används cycteinyll-leukotrien-receptor-antagonister och hur framkallas den terapeutiska effekten (genom vilken/vilka mekanismer verkar medlet)?

Astma

Medlet inhiberar leukotriener, vilka är fettsyra-derivat producerade av immunsystemet, som kan orsaka inflammation vid astma och bronkit.

Beskriv likheter och olikheter för farmakologisk behandling av allergisk rinit respektive astma.

Vid lindriga besvär av kortvarig eller säsongsbunden allergisk rinit rekommenderas antihistaminer. Vid mera långvariga och allvarligare symptom rekommenderas nasala glukokortikoider. Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Flertalet astmatiker som kräver daglig behandling använder inhalationssteroider i låg till medelhög dos i kombination med en kortverkande bronkvidgare som tas vid behov.

Vilka två huvudgrupper av preparat används vid behandlingen av astma? Ge två exempel på läkemedelsgrupper inom varje huvudgrupp.

Inflammationsdämpande läkemedel och luftrörsvidgande läkemedel.

Inflammationsdämpande läkemedel utgör grunden vid förebyggande behandling av astma.

Inhalationssteroider dämpar inflammationen i luftrören. Exempel är beklometason och budesonid.

Snabbverkande luftrörsvidgande läkemedel används vid behov för att lindra anfall.

Snabbverkande β_2 -agonister vidgar luftrören, exempel är salbutamol och terbutalin.

Beskriv 4 olika typer av luftrörsvidgande medel som används vid astma. Ange verkningsmekanismer.

B₂-agonister:

B₂-receptorer i bronkialmuskulaturen ger bronkdilatation (mera cAMP, mindre Ca²⁺ i cellen).

Adrenalin:

Stimulerar α - och β -receptorer, och ger i tillägg en avsvällning av bronkialslemhinnan genom kärlkonstriktion.

Antikolinergika:

Eftersom kontraktionen är på grund av den parasympatiska innerveringen.

Teofyllin:

Ett xantanderivat som relaxerar glatt muskulatur och därigenom ger bronkdilatation.

Verkningsmekanismen är ofullständig känd.

Inhalation som administreringsväg för β_2 -agonister vid behandling av astma minskar biverkningarna jämfört med per oral administrering. Ange tre biverkningar av β_2 -agonister.

Finvågig tremor, nervositet, rastlöshet och hjärtklappning

Olika astmaläkemedel inom gruppen luftrörsvidgare kan verka genom principiellt skilda mekanismer. Nämn tre sådana mekanismer! Ange receptor/mekanism samt om det handlar om stimulering eller hämning.

B₂-agonister:

B₂-receptorer i bronkialmuskulaturen ger bronkdilatation.

Adrenalin:

Stimulerar α - och β -receptorer, och ger i tillägg en avsvällning av bronkialslemhinnan genom kärlkonstriktion.

Antikolinergika:

Bronkdilaterande, eftersom kontraktionen är på grund av den parasympatiska innerveringen.

Teofyllin:

Ett xantanderivat som relaxerar glatt muskulatur och därigenom ger bronkdilatation.

Verkningsmekanismen är ofullständig känd.

Varför ska man inte använda näsdroppar med oximetazolin eller xylometazolin mer än tio dagar i sträck?

Oximetazolin och xylometazolin är α -receptoragonister som ges lokalt som näsdroppar.

Toleransutveckling och reboundfenomen uppkommer oftast efter bara några dagar/en vecka.

Vid långvarig användning uppkommer risk för slemhinneskador och därför ska man inte använda dessa preparat mer än tio dagar i sträck.

Beskriv behandlingen av KOL – hur förändras behandlingen med ökande svårighetsgrad hos sjukdomen (tre steg)?

FEV1 (forcerad utandad volym på en sekund) avgör stadium på KOL. Börja med rökstopp och fysisk aktivitet. Sen kortverkande bronkdilaterande. Därefter långverkande bronkdilaterande, framförallt antikolinergika. Vidare med inhalationssteroider i kombination med β_2 -agonister. Till sist syre.

Farmakologi (magtarmkanalen)

Prostaglandinanalogen misoprostol är ett magslemhinneskyddande läkemedel, hur verkar det? Varför är det kontraindicerat vid graviditet?

Prostaglandiner är magslemhinneskyddande. Misoprostol är en PGE₂-analog, som binder till ett G-protein och sänker halten cAMP, vilket inhiberar saltsyrasekretionen. Misoprostol ökar även blodflödet till magslemhinnan och skyddar på det sättet. Läkemedlet ökar även produktionen av skyddande (basiskt) slem. Prostaglandiner ger också signal om förlossning och kan användas för att göra abort/inducera värkar, alltså kontraindicerat.

Risken för magsår ökar vid långtidsbehandling med NSAID-preparat. Vilket enzym är kopplat till denna typ av NSAID-biverkningar i mag-tarmsystemet? Beskriv varför risken för magsår ökar (tre faktorer) och hur man kan minska risken för NSAID-inducerade gastrointestinala biverkningar vid långtidsbehandling.

NSAID hämmar COX som är involverat vid syntesen av prostaglandiner. Dessa främjar ett antal skyddande mekanismer, såsom produktion av mucin och bikarbonat samt ökar den vaskulära perfusionen. Då dessa skyddande mekanismer minskar vid användning av NSAID så ökar benägenheten för magsår. Minskad risk kan fås genom minskad dos, möjligtvis paracetamol istället för NSAID. Ulcusprofylax med protonpumpshämmare eller syntetiska PGE₁-analoger.

Misoprostol är en syntetisk prostaglandinanalogue, vilken är den huvudsakliga indikationen? Ange verkningsmekanismen samt kontraindikation.

Profylax mot peptisk ulcus hos patienter med ökad benägenhet för att utveckla NSAID-relaterad peptisk ulcus. Kontraindikation är graviditet. Misoprostol verkar genom att hämma magsyresekretionen och påverkar den lokala blodcirkulationen via effekter på glatt muskelvävnad i kärlväggar.

Vilket tillägg till behandling av magsår minskar risken för recidiv, och varför?

Hos nästan alla individer med duodenalsår och hos majoriteten (cirka 75 %) med ventrikelsår kan man påvisa bakterien *Helicobacter pylori* i sårkanten på slemhinnan. Denna bakterie bidrar till den lokala inflammationen. Behandling som eradikerar bakterien (antibiotika) är därför mycket effektivt och många undgår recidiv.

Hur behandlas ulcus duodeni?

Om orsaken är *Helicobacter pylori* så ger man protonpumpshämmare och antibiotika. Om orsaken är en annan ger man bara protonpumpshämmare i fyra till åtta veckor.

Vilken är den vanligaste biverkan vid långtidsanvändning av NSAID-preparat? Vad är orsaken till denna biverkan och hur kan man minska problemet om NSAID är det enda läkemedel som kan användas?

Gastrointestinala biverkningar:

Gastrisk dyspepsi: Magsmärtor, obehag, illamående, stora uppstötningar, halsbränna

Peptisk ulcus: Slemhinneblödningar i magsäck (ulcus ventriculi) eller duodenum (ulcus duodeni)

Orsaken till detta är den lokala hämningen av PGE₂- och PGI₂-syntes samt NSAID-preparatens direkt sura effekt på slemhinnan. Risken för att någon av dessa komplikationer ska uppstå är vid tillfällig användning cirka 5 procent, men vid långtidsanvändning ökar risken drastiskt till cirka 15-60 procent. Värt att nämna i sammanhanget är att 1,5 procent utvecklar potentiellt livshotande tillstånd med perforation och blödning. För att skydda mot dessa gastrointestinala biverkningar ordinerar protonpumpshämmare (till exempel omeprazol), prostaglandinanalög (som misoprostol) eller histamin-2-receptorantagonist (exempelvis ranitidin).

Varför ackumuleras omeprazol runt parietalcellen?

Omeprazol är förpackad innanför ett skyddande hölje som löses upp först när läkemedlet passerat förbi magsäcken. När omeprazol väl tagit sig in i blodbanan kan substansen diffundera in i parietalcellen och ut i dess utsöndringsgångar. Där är koncentrationen av vätejoner ännu högre än i magsäckens lumen och substansen blir omedelbart laddad. Här är detta inget problem eftersom substansen redan befinner sig där protonpumparna är. Tvärtom är det en fördel eftersom den laddade molekylerna inte kan diffundera tillbaka över parietalcellens membran (jonfälla). Dessutom är det den laddade molekylerna som är den aktiva substansen. Hämningen av parietalcellens protonpump är irreversibel (via korsbindning av två svavelbryggor).

Farmakologi (immun- och inflammations-)

Systemisk administrering av glukokortikoider över en längre tid kan ge upphov till en rad problem. Ge exempel på fyra glukokortikoidrelaterade biverkningar och förklara vad de beror på.

Utsättning av glukokortikoider efter längre tids behandling kan, förutom försämring av grundsjukdomen, även ge upphov till en rad symptom. Dessa kan dels vara sekundära till en undertryckt CRH-ACTH-kortisolproduktion (sekundär kortisolbrist), dels vara orsakade av toleransutveckling mot glukokortikoider. Följden kan bli ett spektrum av symptom med en akut kortisolbrist i sin mest uttalade form – ett potentiellt dödligt tillstånd.

Preparat som minskar urinsyraproduktion eller ökar urinsyrautsöndring används för att behandla ett inflammatoriskt tillstånd. Vilket?

Gikt

Beskriv kortfattat två farmakologiska principer för behandling av gikt.

Två av följande (behöver inte ange preparat):

- minska urinsyraproduktion (allopurinol)
- öka urinsyrautsöndring (probenicil)
- hämma neutrofilmigration in i leden (glukokortikoider)

- hämma det inflammatoriska svaret lokalt (glukokortikoider)
- symptomlindring (NSAID)

Varför skall en långvarig systemisk glukokortikoidbehandling trappas ner successivt när behandlingen avslutas?

En långvarigt hämmad CRH-ACTH-kortisolaxel (exempelvis vid långvarig astmabehandling) kan behöva allt från några månader till ett par år för att regenerera och normaliseras. Informera patienten att tecken på för snabb nedtrappning är värk, stelhet, styvhet, svaghet, sjukdomskänsla och aptitlöshet.

Glukokortikoider har idag en central roll i behandlingen av inflammatoriska sjukdomar. Hur påverkar glukokortikoider den inflammatoriska processen? Ge tre exempel som belyser glukokortikoidernas inflammationsdämpande verkningsmekanismer.

Hämmar syntes av proinflammatoriska faktorer (genom att hämma transkription). Hindrar syntes av proinflammatoriska cytokiner som TNF, IL-1, IL-6, IL-8 och enzymer som exempelvis COX och iNOS.

Driver syntes av protein som verkar som endogena antiinflammatoriska faktorer, exempelvis annexin-1 (hämmar fosfolipas A₂) och IL-1-receptor-antagonister.

Hämmar syntes av adhesionsmolekyler och leder därför till minskad infiltrering/rekrytering av inflammatoriska celler från blodbanan till inflammationshärden.

Biverkningsprofil: tunn hud och försämrad sårhäkning, benskörhet, fettansamling på bål och nacke. Vilken läkemedelsgrupp och vilket administrerings sätt ligger bakom dessa problem?

Glukokortikoider vid systemisk administrering.

Till gruppen biologiska läkemedel räknas preparat vars aktiva substans har biologiskt ursprung. Denna grupp av läkemedel har blivit ett värdefullt tillskott vid behandling av till exempel reumatoid artrit. Beskriv kortfattad verkningsmekanismen för tre olika biologiska läkemedel.

Biologiska läkemedel riktar sig mot inflammationsmedierande cytokiner, kemokiner eller receptorer på celler i immunsystemet. Den allra största gruppen är TNF-blockare – antigen antikroppar riktade mot TNF, eller kompetitiva hämmare via TNF-receptorn. Även läkemedlet anakinra fungerar som en kompetitiv hämmare, genom att binda till (och därmed neutralisera) IL-1 α s och - β s receptorer. Då kan inte cytokinen interleukin-1 binda in och mediera proinflammatoriska cellulära svar.

Läkemedel som hämmar lymfocytaktivering och lymfocytproliferation används vid behandling av till exempel reumatoid artrit och inom transplantationsmedicin. Beskriv principen för två sådana läkemedels lymfocythämmande och/eller proliferationshämmande verkningsmekanismer.

Basiliximab:

Har utformats för att binda till en antigen som kallas CD25, som finns på ytan av T-lymfocyter (mus/human). Utebliven proliferation.

Abatacept:

Modifierar selektivt en viktig costimulerande signal som krävs för fullständig aktivering av T-lymfocyter med CD28-uttryck. Utebliven T-cellsstimulering.

Biologiska läkemedel har det senaste decenniet blivit ett värdefullt tillskott till terapiarsenalen vid reumatoid artrit. Ge exempel på verkningsmekanismer för tre olika biologiska läkemedel som används vid behandling av reumatoid artrit.

1) Etanercept:

Etanercept är ett rekombinant protein, närmare bestämt en dimer av TNF-receptorn länkat till Fc-regionen av IgG1 (Fc-delen ger längre halveringstid i serum). Etanercept har högre affinitet för TNF än den endogena receptorn och hindrar TNF från att verka på membranbundna TNF-receptorer. Preparatet administreras subkutant 2 gånger per vecka.

2) Infliximab:

Det är en chimär human-mus-antikropp som binder lösliga och transmembranbundna former av TNF och hindrar därmed inbindning till TNF- α -receptorn.

3) Anakinra:

Det är en IL-1-receptorantagonist som konkurrerar med IL-1 α och - β om att binda till IL-1-receptorn och kan på så sätt bromsa den inflammatoriska processen och därmed även sjukdomsförloppet vid reumatoid artrit. Ges subkutant en gång dagligen. Dosen bör ges ungefär samma tid varje dag.

Hämmande syntes av adhesionsmolekyler, cytokiner och prostaglandiner och ökad syntes av antiinflammatoriska substanser – vilken typ av preparat har dessa egenskaper?

Syntetiska glukokortikoider

En rejäl överdos av paracetamol (Alvedon) kan leda till en livshotande situation. Beskriv hur nedbrytningsprodukten av paracetamol blir toxiskt och ange vilket organ som skadas.

Vid rekommenderad dos metaboliseras merparten av paracetamol genom konjugering med glukuronsyra och sulfat. Det vattenlösliga syrakomplexet utsöndras sedan i urinen. Vid högre doser blir detta system mättat och en större del av läkemedlet metaboliseras istället av P450-enzymsystemet (CYP2E1) och CYP3A4. Därigenom oxideras paracetamol och omvandlas till en reaktiv molekyl (kinon, N-acetyl-p-bensokinon-imin (NAPQ1)). Under normala förhållanden konjugeras NAPQ1 med glutation, men vid en överdos tar leverns förråd av glutation slut med leverskador till följd. Vid alkoholmissbruk kan P450-enzymsystemen induceras vilket leder till ökad bildning av NAPQ1. Vid alkoholmissbruk uppkommer dessutom ofta sänkta nivåer av glutation.

Eller

Paracetamol metaboliseras i levern genom konjugering med glukuronsyra och sulfater varvid den aktiva metaboliten NAPQ1 bildas. I den fortsatta metabolismen binds NAPQ1 till glutation. Vid överdosering av paracetamol bildas NAPQ1 i sådan omfattning att kapaciteten för glutation överskrids. NAPQ1 binds då till hepatocellulära makromolekyler vilket leder till leverskador/levernekros. Leverpåverkan via NAPQ1 sker när 50 % av glutationdepåerna utarmats. Njurskada (tubulär nekros) kan förekomma och orsakas troligen av reaktiva metaboliter.

Biologiska läkemedel (proteinläkemedel) som är riktade mot specifika faktorer och celler i immunförsvaret har förbättrad möjligheterna att behandla inflammatoriska sjukdomar och tillstånd. Beskriv verkningsmekanism för tre biologiska läkemedel (namn icke nödvändigt).

Etanercept:

Löslig TNF-receptor, hindrar TNF från att verka på endogena TNF-receptorer.

Adalimumab:

Monoklonal TNF-antikropp, hindrar TNF från att binda till och aktivera TNF-antikropp.

Anakinra:

IL-1-receptor-antagonist, hindrar IL-1 från att aktivera IL-1-receptorer.

Tocilizumab:

Antikropp mot IL-6-receptor, hindrar IL-6 från att binda och aktivera IL-6-receptorn.

Abatacept:

CTLA-4 kopplat till konstanta delen på IgG, binder till CD80/86 på APC och hindrar CD28 på T-celler från att binda till CD80/86, vilket är en viktig costimulatorisk effekt för T-celler, leder till minskad T-cellsaktivering.

Rituximab:

Antikropp mot CD20, B-cellshämmare, CD20-medierad celldöd.

Flera COX-2-selektiva inhibitorer har dragits tillbaka trots god antiinflammatorisk effekt och idag används COX-2-selektiva inhibitorer med försiktighet. Vilken biverkan ligger bakom denna förändring?

Ökad risk för trombos. COX-1 i trombocyterna bildar framförallt tromboxan A₂ (trombosfrämjande och kärlsammandragande), när selektivt produktionen av prostacyclin (tromboshämmande och vasodilaterande) via COX-2 minskar ökar den sammanlagda risken för blodproppar.

Ciklosporin, takrolimus och glukokortikoider hämmar produktionen av ett cytokin som är en viktig faktor vid aktiveringen av det förvärvade immunsystemet. Vilket?

Interleukin-2 (genom att hämma enzymet calcineurin)

Biologiska läkemedel riktade mot specifika proteiner i inflammations- och immunsvaret har förbättrat möjligheterna att behandla immunologiska sjukdomar och problem. Beskriv kortfattad verkningsmekanism för två biologiska läkemedel som kan användas för att hämma T-cells- eller B-cellsaktivitet.

Basiliximab:

Antikropp mot IL-2-receptorn vilket hindrar aktiverade T-hjälparceller att proliferera och differentiera.

Rituximab:

Human/mus-monoklonal antikropp som binder CD20 på B-celler så att dessa avdödas.

Slår dock ej ut hematopoetiska stamceller eller pro-B-celler.

Abatacept:

Hämmar costimulation mellan APC och T-celler genom att binda CD80/86 och hindrar interaktion med CD28. Sänker T-cellsproliferation, T-cellsberoende inflammationssvar och cytokinproduktion.

På läkemedelsverkets hemsida kan man läsa följande: "Läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, det vill säga 'icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID inklusive coxiber) och acetylsalicylsyra (ASA), skall användas under den första och andra trimestern av graviditeten endast om det är absolut nödvändigt och bruk under den tredje trimestern och runt förväntad förlossning är kontraindicerat." Förklara varför NSAID inte skall användas under sista trimestern och i samband med förlossningen.

Prostaglandiner är viktiga för implantationen av embryot i uterusendometriet. Fallande prostaglandinnivåer kan få ductus arteriosum att stängas, vilket leder till akut hypertoni i

fostrets lungor. Prostaglandiner sätter igång värkarbetet i uterus, NSAID ger förlängt, uppskjutet förlossningsarbete, ökad risk för blödning hos moder och foster under förlossning.