



Immunogenisiteten til antistoffers V-regioner

For å kunne oppdage alle ulike fremmede antigener har hvert individ minst en milliard ulike antistoff-V-regioner. Nye V-regioner dannes i beinmargen hele livet, og V-regionene endres ved mutasjoner i la-immunresponsene. Det er derfor tenkelig at immunsystemet (som skal være tolerant for kroppsegne strukturer) ikke er tolerant for alle antistoffer. Antistoffene kan da fungere som autoantigener. Dette kan tenkes å medføre start og vedlikehold av autoimmune prosesser som kan gi vevsskade. Videre vil slike immunogene V-regioner være tumorspesifikke antigener på lymfocyttnepiasier. Antistoffer er også funnet å kunne fremme eller hemme immunresponser mot antigenet de er rettet mot. Responser mot antistoffer injisert terapeutisk kan binde det terapeutiske antistoffet og nøytralisere det eller gi skadelige hypersensitivitetsreaksjoner. Forekomst av og mekanismer bak disse fenomenene er ikke kjent.

Studiene ble utført i musemodeller med analyse av dyrenes immunresponser in vivo samt studier på museceller in vitro. Fysiologiske forhold ble etterstrebet ved at helt rene antistoffer ble injisert i syngene mus uten adjuvans og i fysiologiske konsentrasjoner.

En hoveddel av arbeidet gikk ut på å avklare om antistoffer som ikke hadde gjennomgått somatiske mutasjoner, kunne fungere som autoantigener. Resultatene viste for første gang at V-regionene på ca. 5 % av ikke-muterte antistoffer uten adjuvans kan fungere som autoantigener.

Den andre hoveddelen av arbeidet gikk ut på å studere hvilken effekt hver av de ulike C-regionene har på disse immunresponsene. Vi fant at V-regioner båret av mono- og pentamert IgM så vel som IgE, monomert IgA og F(ab')₂-fragmentet av IgG gav immunresponser. Samme V-regioner båret av dimert IgA og alle intakte former av IgG var ikke-immunogene. Faktisk viste det seg at intakt IgG og mulig også dimert IgA induserte langvarig, spesifikk toleranse for V-regionene. Dette er første gang komplette studier på alle C-regionenes effekt på V-regionenes immunogenisitet publiseres. Studien indikerer hvordan de ulike C-regionene vil påvirke immunresponser mot de antigen antistoffene er spesifikke for. Det vil si hvilke isotyper som kan fungere som adjuvans i vaksiner og hvilke som kan hemme uønskede responser. Vi har forsøkt å avklare hvilke mekanismer som står bak de fenomenene vi

observerer. Immunogenisiteten ser ut til å være styrt av V-regionene. Vedrørende hemning er forklaringen verken engasjement av en enkelt av de kjente Fc-reseptorene, nøytralisering eller forskjell i halveringstid alene. Vi foreslår at flere mekanismer, bl.a. via flere (kjente og eventuelt foreløpig ukjente) Fc-reseptorer, virker sammen.

Avhandlingens tittel

Autoimmune-like responses to variable regions (idiotypes) of adjuvant-free monoclonal antibodies, and their regulation by antibody constant regions

Utgår fra

Immunologisk avdeling
Institutt for medisinsk biologi

Disputas 4.5. 2002

Universitetet i Tromsø

Solveig Klæbo Reitan

solveig.reitan@pst-stfk.no

Østmarka sykehus
Postboks 3008 Lade
7441 Trondheim



Medfødte hjertefeil

Hjertefeil er en av de vanligste medfødte misdannelser, og angis å forekomme hos 0,8 % av levende fødte. Hensikten med avhandlingen var å registrere prospektivt epidemiologiske data for medfødte hjertefeil i en uselektert populasjon (barn født av mødre bosatt i Vestfold fylke) vedrørende forekomst og resultater ved langtidsoppfølging.

Medfødte hjertefeil ble funnet hos 360 av 35 218 barn, 1 % av levende fødte i populasjonen 1982–96 (oppfølging 3–18 år etter fødselen). Prevalensen ved fødselen steg signifikant etter introduksjon av ekkokardiografi (1986) ved utredning av mistenkt hjertefeil hos nyfødte (fra 0,8 % til 1,1 %). Økningen skyldtes flere diagnostiserte små ventrikkelseptumdefekter med høy spontanlukningsrate (85 %). I totalmaterialet forekom slike defekter hos 59 %, en høyere andel enn det som er funnet i tidligere undersøkelser.

I materialet ble 76 % av hjertefeilene diagnostisert før hjemreise fra sykehus etter fødsel. Overgang fra to til én rutinekontroll av nyfødte i barselavdelingene reduserte ikke deteksjonsraten.

Spontanhelbredelse inntraff hos 43 % av de 360 pasientene. Av de spontant helbrede-

de hadde 92 % ventrikkelseptumdefekt, som i 70 % av tilfellene lukket seg i løpet av første leveår. 12 % døde, hvorav 52 % i neonatalperioden (0–28 dager). En tredel gjennomgikk terapeutiske inngrep (kirurgi, kateterintervensjon), hvorav en tredel i neonatalperioden. 20 % av dem som gjennomgikk terapeutiske inngrep døde. 57 % av de overlevende fikk defekten(e) reparert uten restdefekt. Mange av restdefektene var av liten betydning. 19 % har persisterende ikke-behandlede hjertefeil, hvorav 62 % ventrikkelseptumdefekt. Kromosomfeil, syndromer eller ledsagende ekstrakardiale misdannelser forekom hos 20 %. Livskvaliteten hos barn med hjertefeil ble funnet å være meget god, og lite forskjellig fra en kontrollgruppe av barn uten hjertefeil.

Studien viser at medfødte hjertefeil forekommer hyppigere enn tidligere antatt. Bedre diagnostikk (ekkokardiografi i utredning av nyfødte) er årsaken til dette. Resultatene understreker også den store variasjonen i alvorlighetsgrad, og den sterke tilknytningen til nyfødtd medisinen.

Generaliseres tallene, fødes det 500–600 barn i Norge hvert år med medfødt hjertefeil. Ca. 200 av disse vil ha behov for kirurgisk behandling i løpet av barnealderen. Det estimeres at 25 % av barn med hjertefeil vil gå inn i voksen alder med et persisterende kardialt problem. Dette representerer en stor utfordring for voksenkardiologien.

Avhandlingens tittel

Congenital heart defects – occurrence and outcome

Utgår fra

Barnesenteret
Sykehuset i Vestfold
og
Barneklivnikken
Rikshospitalet

Disputas 14.9. 2002

Universitetet i Oslo

Alf Meberg
Barnesenteret
Sykehuset i Vestfold
3116 Tønsberg

→