

## Doktoravhandlinger



### Primær kronisk kuldeagglutininsykdom

Autoimmun hemolytisk anemi inndeles i varme- og kuldeantistofftyper. Ved kuldeantistofftypene er autoantistoffene kuldeagglutininer. Kuldeantistoffbetaget hemolytisk anemi som ikke skyldes akutt infeksjon, kalles kronisk kuldeagglutininsykdom. Man skiller mellom primær og sekundær form. Ved den primære formen har man tradisjonelt ikke kunnet påvise noen til grunnliggende sykdom, mens den sekundære formen er assosiert med malign sykdom, oftest non-Hodgkins lymfom. Konvensjonell medikamentell behandling av kronisk kuldeagglutininsykdom har liten effekt.

Arbeidet har tatt sikte på å belyse kliniske, hematologiske, immunologiske, histologiske og væskestrømscytometriske aspekter ved sykdommen. Et annet hovedmål var å fremsette behandlingsforslag på grunnlag av disse funnene og studere effekten.

Avhandlingen omfatter seks enkeltarbeider. I de to første er tilstanden studert ved undersøkelser av alle pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom som på det tidspunktet var kjent ved de hematologiske og indremedisinske sykehusavdelingene i Helseregion Vest. Artikkel 3 beskriver prospektiv oppfølging av en enkelt pasient som tidligere hadde fått påvist en «paradoks» form for kronisk kuldeagglutininsykdom. De tre siste arbeidene er fase 2-behandlingsstudier der forfatterne først studerte behandling med purinanalogen kladrinin og deretter behandling med rituximab (monoklonalt antistoff mot CD20).

Resultatene bekrefter at autoantistoffet ved sykdommen nesten alltid er monoklonalt IgM $\kappa$ , syntetisert på grunnlag av gensegmentet V<sub>H</sub>4–34. Studiene viser at nesten alle pasienter med primær kronisk kuldeagglutininsykdom har en tilsvarende ekspansjon av monoklonale lymfocytter med immunfenotypen CD20<sup>+</sup>, $\kappa$ <sup>+</sup> i beinmargsspirat. Hos de fleste er lymfoproliferasjonen tilstrekkelig til å fremtre histologisk som non-Hodgkins lymfom, oftest lymfoplasmacytisk. Det ble funnet lave serumnivåer av komplementprotein C3 og særlig C4, og dette skyldes kontinuerlig forbruk av komplement. Tilsetning av komplement til pasientsera gav økt hemolytisk aktivitet in vitro. Akuttfasereaksjon med komplementproduksjon kan gi forverret hemolyse hos pasientene.

Kladrinin har neppe effekt ved sykdom-

men. Rituximab er effektivt både i førstelinjesituasjonen og ved rebehandling. Hos 27 pasienter som fikk til sammen 37 kurer, fant man en total responsrate på 54 %. Observerte median responsvarighet var 11 måneder, og behandlingen ble godt tolerert.

Funnene har bidradd til økt forståelse av patogenese og behandlingsmuligheter ved primær kronisk kuldeagglutininsykdom. Man kan stille spørsmål ved om sykdommen fortsatt bør kalles primær. Fase 3-behandlingsstudier er neppe realistisk ved denne sjeldne tilstanden, og man har for første gang dokumentert effekt av medikamentell behandling hos et flertall av pasientene.

#### Avhandlingens tittel

Primary chronic cold agglutinin disease

#### Utgår fra

Institutt for indremedisin og Avdeling for mikrobiologi og immunologi Gades Institutt

#### Disputas 13.10. 2004

Universitetet i Bergen

#### Sigbjørn Berentsen

s.beren@online.no  
Medisinsk klinikk  
Haugesund sjukehus  
5504 Haugesund



### Vekstregulering ved et tykktarmsspesifikt peptid

Tidligere arbeider har vist at N-substituerte oligopeptider hemmer normal- og svulstvekst, sannsynligvis som signalsubstanser (chaloner) i et vekstregulatorisk negativt feedbacksystem. Det blir antatt at denne typen vekstregulatorer regulerer organstørrelsen både ved normal slitasje og ved gjenvekst av skadet vev. I tillegg hemmer de veksten av kreftceller implantert i mus, og har derfor et potensial i kreftbehandlingen.

Tidligere er det gjort lite for å finne den molekylære mekanismen for slike hemmere. I denne avhandlingen ble tykktarmsmitosehemmeren (pyroGlu-His-Gly, pEHG) benyttet som en representant for oligopeptider. Effekten av hemmeren ble studert på vekstrelatert genuttrykk, syklisk-AMP-konsentrasjon, cellesyklusfasefordeling, cellevekst og celledød. På basis av disse funnene ble det foreslått følgende mekanisme for celleveksthemming med N-substituerte oligo-

peptider, representert med tykktarmsmitosehemmeren: Hemmeren binder antakelig en G-proteinkoblet reseptor på utsiden av tykktarmscellene og øker med dette det intracellulære nivået av syklisk-AMP, tilsvarende en del andre pyroglutamylpeptider. Dette øker genuttrykket av transkripsjonsfaktorer som c-fos, fosB og «early growth response protein 1 (egr-1)». Både syklisk-AMP og de aktuelle transkripsjonsfaktorene kan blokkere cellene i en cellesyklusfase kalt «G<sub>2</sub>-fase», og dermed også hemme cellevekst. Økt uttrykk av de samme genene kan også føre til programmert celledød (apoptose), men det ble ikke funnet økt antall apoptotiske celler etter behandling med tykktarmsmitosehemmeren. Endret genuttrykk kunne i tillegg føre til økt modning av cellene (differensiering) og dermed redusert antall voksende (prolifererende) celler, men dette spørsmålet kunne ikke besvares i denne studien.

#### Avhandlingens tittel

Growth control by the colon mitosis-inhibiting peptide pyroglutamyl-histidyl-glycine (pEHG)

#### Utgår fra

Pediatrisk forskningsinstitutt Rikshospitalet

#### Disputas 24.8. 2004

Universitetet i Oslo

#### Wenche Hellen Reichelt

w.h.reichelt@klinmed.uio.no  
Pediatrisk forskningsinstitutt Rikshospitalet  
0027 Oslo



### Osteokondrose – etiologi og patogenese

Når dyr og mennesker vokser, skjer knokenes lengdevekst ved at en spesiell type brusk, den enkondrale brusken eller tilvekstbrusken, danner nytt vev. Slik brusk finnes under leddbrusken på epifysene og i vekstlinjene. Veksten skjer ved at bruskevvet som dannes, brukes som en forskaling for bein-cellene, slik at det omformes til mineralisert beinvev. Denne prosessen kalles enkondral forbeining.

Gjennom årene er det blitt undervist at brusk mangler blodkar og dermed ikke er avhengig av blodtilførsel. Blodkarene i de såkalte karkanalene i tilvekstbrusken ble imidlertid beskrevet så tidlig som på 1700-