

BLODCELLENES FYSIOLOGI: Livsløp, funksjoner og regulering

H. B. Benestad

<i>HEMATOPOIETISKE STAMCELLER</i>	3
<i>ERYTROCYTTER</i>	11
<i>NØYTROFILE GRANULOCYTTER</i>	15
<i>MAKROFAGER</i>	23
<i>EOSINOFILE GRANULOCYTTER</i>	27
<i>BASOFILE LEUKOCYTTER</i>	29
<i>LYMFOCYTTER</i>	30
<i>BLODPLATER</i>	33
<i>BETENNELSE (INFLAMMASJON)</i>	38
<i>MIKROBE- OG CELLEDRAPSMEKANISMER</i>	53
<i>APPENDIX</i>	57

INNLEDNING

Formål. Undervisningen i blodcellenes fysiologi og hemostasen - i form av forelesninger, laboratoriekurs og PBL-oppgaver - har flere hensikter: (i) innlæring av sentrale cellebiologiske prinsipper, ved at blodcellene gir eksempler på generelle funksjonsmåter; (ii) belysning av utviklingsbiologiske problemer og reguleringsmåter, ved at bloddannelsen i utvokste individer rekapitulerer mye av det som skjer i fosterlivet når differensierte celler dannes fra umodne forløperceller; men kanskje først og fremst (iii) illustrasjon av cellebiologiens og fysiologiens betydning for en dypere forståelse av kliniske problemer. God innsikt i blodets fysiologi er derfor viktig for helsepersonell. Det vil fremgå av kursheftet, og også av de kliniske problemer som er skissert i appendix til dette kompendiet.

Kort om mål og målbeskrivelse. Du skal mestre *ferdigheter* som inngår i øvelsene på laboratoriekurset så godt at du ikke unødig blir en plage eller fare for pasienter. Dessuten skal du ha *kunnskaper* - på forståelses-/analyse-/syntese-nivå - som setter deg i stand til å resonnerer fornuftig over fysiologiske og en del patologiske fenomener. *Kunnskapsomfanget* er angitt i kursheftet og i dette kompendiet. Det forutsettes ikke at du til eksamen skal kunne gjengi detaljer fra figurer og tabeller i kompendiet, eller fra "petit-stoffet". Det er tilvalgsstoff, er tatt med for å illustrere og eksemplifisere og kan være nyttig i klinikken. Den type fenomener og problemer du skal kunne resonnerer over, er angitt i appendix, i kursjournalutkastet, i PBL-kasus og i tidligere eksamensoppgaver.

Blodcellene har 3 hovedoppgaver:

1. **Gasstransport** (O₂, CO₂) for erytrocyttene,
2. **Forsvar** (mot mikrober, virusinfiserte celler og trolig svulstceller) og **renovasjon** (av "utbrukte" celler og intercellulærsustans) for leukocyttene, og
3. **Blodstansning** (hemostase) for trombocytene.

Tabell 1 gir i stikkords form en oversikt over blodcellene og noen av deres forløpere i beinmargen.

Tabell 1 : En oversikt over hovedaktørene.

BLODDANNENDE STAMCELLER: Kan fornye seg ved celledeling og gi opphav til alle blodcellelinjene. Pregløs lymfocytt-/blast-morfologi.

PROGENITORCELLER: Begrenset selvfornyelses-/differensierings-egne. Danner cellekolonier i kultur (vekstmedium + agar/methylcellulose + vekstfaktorer: cytokiner, bl.a. av typen "kolonistimulerende faktorer" [CSF]). Blastmorfologi.

ERYTROCYTTTER : Gasstransportører (O₂, CO₂).

BLODPLATER : Plugger karskade. Etc.

NØYTROFILE GRANULOCYTTTER : Lagret i beinmarg; "Storm-tropper" mot bakterielle og sopp-infeksjoner. Kan "primers" (pre-aktiveres) av CSF etc. Spiser-dreper-fordøyer-dør i betente vev. Skader evt. omgivelsene.

T-LYMFOCYTTTER : Celleformidlet immunitet. Utskille cytokiner/lymfokiner/interleukiner. Regulerer immunreaksjoner (hjelp eller suppresjon). Dreper forandrede egne celler (virus; kreft) og transplanterte celler.

B-LYMFOCYTTTER : Humoral immunitet → Plasma-celler, som utskiller antistoffer.

MONOCYTTTER → Makrofager. Mononukleære fagocyt-system (inkl. Kupffer etc.).

Frembyr antigenfragmenter - i likhet med DENDRITISKE LEUKOCYTTTER etc. - som er MHC-klasse II-bundet, for T-hjelpeceller. Renoverer. Kan aktiveres (IFN-γ etc.).

Dreper mikroorganismer og andre "fremmede" celler. Viktige cytokinprodusenter.

NK- ("natural killer"), LAK- ("lymphokine activated killer", dvs. aktiverte NK-celler) og K- ("killer" - med antistoff - som også er NK-celler) CELLER : Dreper "fremmede" celler.

Store, granulære lymfocytter. Første-angrep på f. eks. virus-infiserte celler, før T-cellene.

EOSINOFILE GRANULOCYTTTER : Dreper ormeparasitter, etc. Celleskade og produsent av betennelsesmediatorer i Ig-E-formidlete atopiske allergier.

BASOFILE GRANULOCYTTTER : Sammen med MASTCELLER (i alle løse bindevev):

Utskille betennelsesmediatorer: Histamin, leukotriener, PAF ("Platelet activating factor"), cytokiner, etc. Viktige bl. a. i atopiske allergier.

HEMATOPOIETISKE STAMCELLER

Stamceller kan reprodusere seg selv. De finnes i nesten alle vev. En gang i fremtiden kan de kanskje brukes til å reparere diverse organskader.

Dannelse og skjebne. Multipotente hem(at)opoietiske (bloddannende) stamceller er umodne celler som kan gi opphav til alle celletypene som finnes i blodet (røde og hvite blodceller og blodplater, dvs. erytro-, leuko- og trombocytter). De kan dessuten "forny seg selv" når de deler seg, dvs. at dattercellene ikke er mer differensierte enn morcellen. De likner sannsynligvis små lymfocytter når de er i hvilefase (G_0), dvs. ute av cellesyklus, og store lymfocytter (=blaster) når de er i syklus, eller delingsfase (G_1 , S, G_2 , M-fasene, se fig. 1-3).

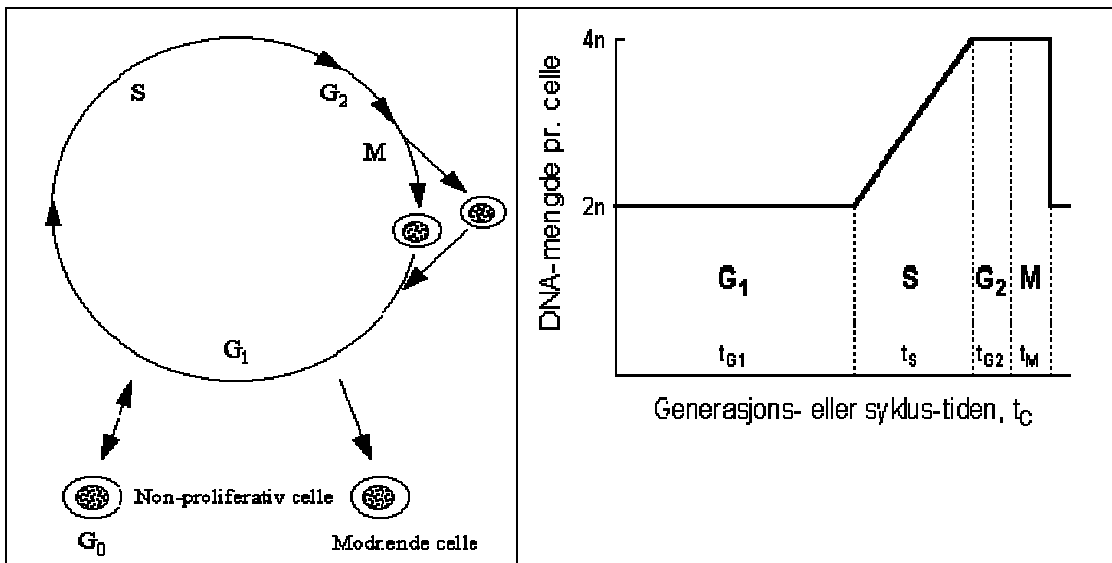


Fig. 1. Oversikt over cellesyklus

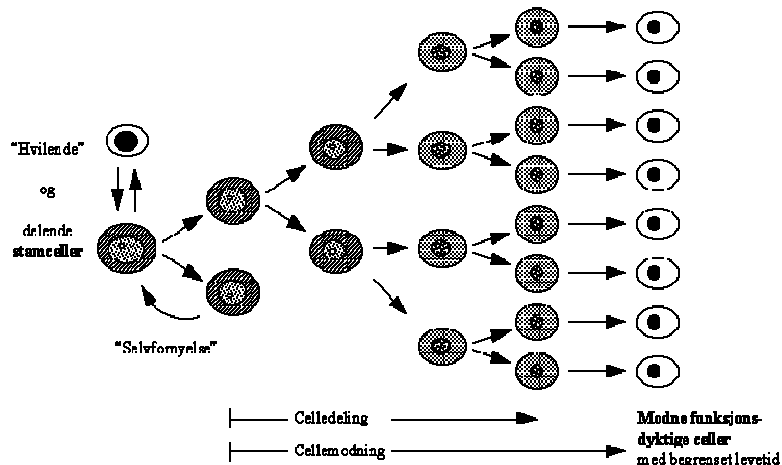


Fig. 2. Fornyelsesvev (som beinmarg, overhud, tarmepitel, der fornyelsen skjer kontinuerlig og med høy celleproduksjon). I kjertler, lever, nyre – endog skjelettmuskulatur og hjerne – mener man at en liknende fornyelse kan finne sted, for eksempel etter vevstap.

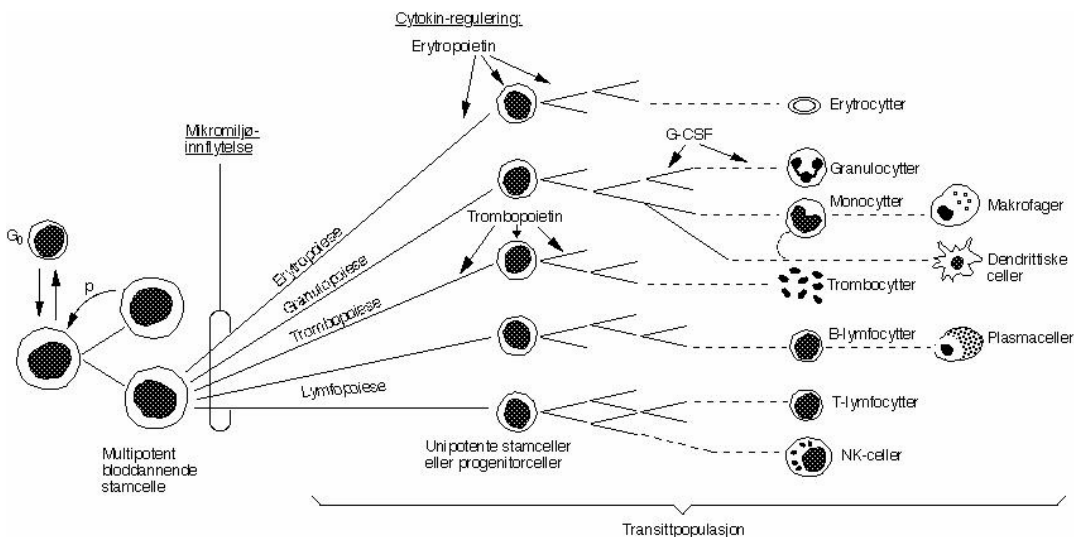
De fleste forfattere reserverer termen multipotent for beinmargstamcellene og bruker pluripotent-betegnelsen på enda mer umodne stamceller, som finnes i de tidlige fosterstadier (blastocysten). Men faktisk mener man nå at noen av beinmargstamcellene er pluripotente i den forstand at de under spesielle vilkår kan danne f. eks. nerve- eller muskelceller. Og tilsvarende finnes i hjernen og blant skjelettmuskelcellene pluripotente stamceller som kan utvikle seg til blodceller!

Blodcellene dannes etter fødselen fra stamcellene i beinmargen. Unntatt er deler av lymfocyttdannelsen: Umodne celler (T-progenitorceller) føres med blodet fra beinmargen til thymus og gir der opphav til T-lymfocytter.

Progenitorceller kan dele seg og gi opphav til celler som igjen kan dele seg mange ganger før de er blitt så modne at delingsevnen er gått tapt. Progenitorcellene er etterkommere av stamcellene, men mangler stamcellenes evne til selvfornyelse.

I fosterlivet, og seinere ved enkelte sykkelige tilstander, dannes erytrocytter, leukocytter og trombocytter også i lever og milt.

Normalt finnes noen få stamceller i blodet hos utvokste individer. De kommer fra beinmargen, og det er trolig slike som gir opphav til bloddannelse i lever eller milt. Stamceller kan mobiliseres til blodet fra beinmargen av visse vekstfaktorer: Rekombinant granulocyt-stimulerende faktor (G-CSF, se seinere) og/eller andre cytokiner injiseres for å øke konsentrasjonen av stamceller så meget i blodet at celler herfra kan brukes istedenfor



Figur 3: Oversikt over blodcelledannelsen.

beinmarg (som krever narkose av donor) til transplantasjon ("Cellegiftbehandling av kreft, med stamcellestøtte"). I navlestrengsblod er det også mange stamceller, som kan isoleres og brukes til transplantasjon. Beinmargstransplantasjonen utføres ved at celleduspensjonen som inneholder stamcellene, infunderes intravenøst, som en vanlig blodtransfusjon. Stamcellene vil da sirkulere i blodet og slå seg ned i "fruktbar jord", dvs. i beinmargen og der gi opphav til blodcelledannelse (hematopoiese).

Stamcellene og progenitorcellene er svært fåtallige i bloddannende vev. Dessuten har de et ukarakteristisk utseende. For å bestemme mengden av dem kan vi benytte oss av mønsteret av membranproteiner de uttrykker – spesielle cytokinreseptorer og CD ("cluster of

differentiation”)-molekyler. F. eks. bærer umodne progenitorceller CD34-molekylet på overflaten. Dette kan binde monoklonale anti-CD34-antistoffer. Hvis antistoffene har festet til seg en fluorescerende ”merkelapp”, kan progenitorceller med denne merkelappen sorteres ut fra en suspensjon av beinmargsceller v.h.j.a. væskestrømscytometri (”flow cytometry”, se fig. 4)

Progenitorcellene utgjør en beskjeden del av de CD34-positive cellene, og det er dessuten holdepunkter for at de tidligste stam/progenitor-cellene våre – eller de av dem som er i G₀-fase – er CD34-negative.

Alternativt kan vi benytte oss av progenitorcellenes egenskaper, som er å danne modne blodceller. En måte å gjøre dette på, er å dyrke beinmargceller i et vekst-medium som er gjort geléaktig - for å holde cellene på plass - ved å tilsette agar eller metylcellulose. Under spesielle kulturbetingelser, som bl.a. betyr tilsetning av vekstfaktorer (cytokiner, se Boks 1), kan da progenitorceller dele seg og danne makroskopisk synlige cellekolonier etter 1-2 uker. Hver koloni stammer fra én celle, dvs. cellene i kolonien utgjør en klon. Koloniene kan inneholde celler innen erytrocytt-, megakaryocyt-, granulocyt- eller makrofag- cellelinjene. I noen av progenitorcellekoloniene kan flere cellelinjer være representert. Ved å telle kolonier kan vi få et uttrykk for mengden av progenitorceller.

Vi har ennå ikke noe fullgodt *in vitro* (= ”i glass”) dyrkningssystem til testing av de mest umodne humane stam/progenitor-cellene. Tungvinte metoder som baserer seg på celletransplantasjoner til føtale lam eller immundefekte mus er teknikker som for tiden brukes.

Reguleringsmekanismer.

Beinmargskulturer må være tilsatt spesielle vekstfaktorer eller *cytokiner*, bl.a. såkalte kolonistimulerende faktorer (CSF), for at de umodne cellene skal dele og utvikle seg. Disse vekstfaktorene er glykoproteiner og produseres bl.a. av T-lymfocytter, makrofager, endotelceller og stromaceller (kanskje spesielt osteoblaster) i bloddannende vev. Noen av dem har en fysiologisk rolle i reguleringen av blodcelledannelsen ved at de hele tiden må være til stede i beinmargen for at normal celleproduksjon skal foregå, og for at cellene ikke skal dø for tidlig (programmert celledød; *apoptose*); andre produseres bare når det kreves økt celledannelse og funksjonell aktivering av leukocytene.

Cytokinene (Boks 1, Tabell 2) har ulike signalfunksjoner og signalveier: (i) langveis mellom celler og via blodbanen (hormon- eller endokrine virkninger), (ii) mellom nærliggende celler (lokalhormon- eller *parakrine virkninger*), eller endog (iii) overfor produsentcellen selv (autokrin virkning). Én undergruppe av cytokinene er lymfokinene; de utskilles av aktiverte lymfocytter, en annen er monokinene. Noen av cytokinene som er såpass velkarakteriserte at aminosyrerekkefølgen er kjent, har fått navnet *interleukiner*, med et tall etter. Dette navnet viser til at de har en signalfunksjon mellom hvite (leukos) blodceller. Men interleukinene har flere virkninger enn som så (f.eks. virker interleukin-1 på hypothalamus-termostaten slik at vi får feber).

FLOW CYTOMETRY

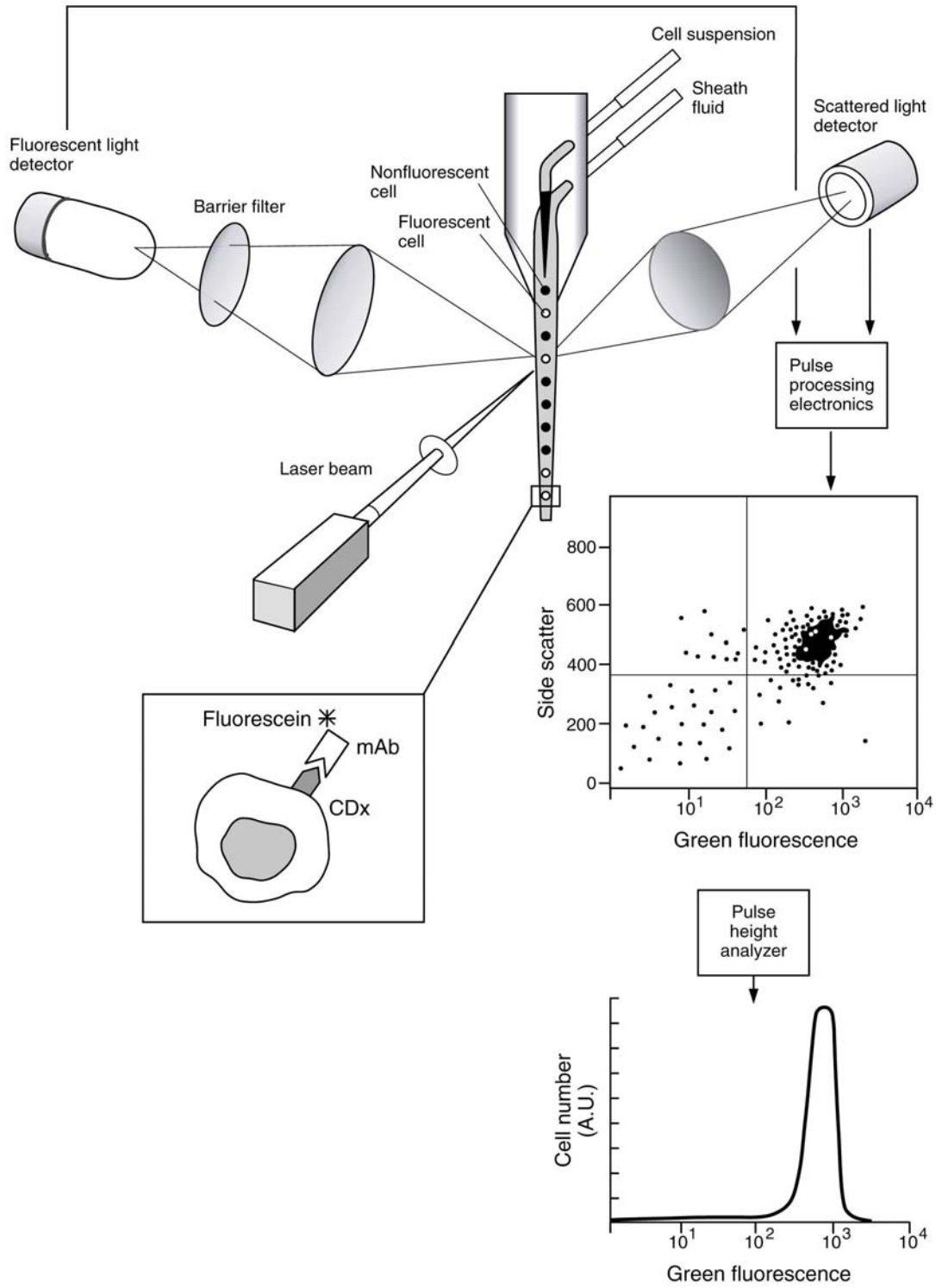
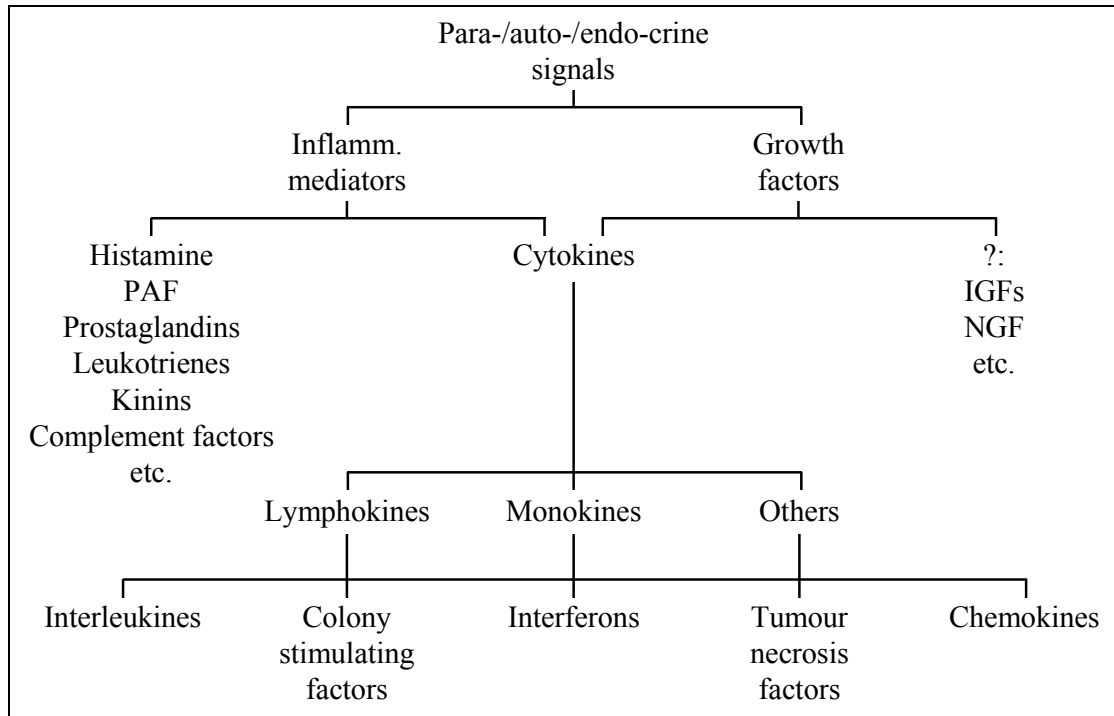


Fig. 4. Analytisk væskestrømscytometri ("Flow cytometry")



Boks 1: Tentativ klassifikasjon av cytokiner, etc.

Tabell 2 : NOEN CYTOKINER OG DERES EGENSKAPER

(IL = interleukin; CSF = koloni-stimulerende faktor; IFN = interferon; G = granulocyt; M = makrofag; S = stamcelle)

IL-1:	Betennelsesmediator (betennelsescytokin) som produseres av bl.a. makrofager. Induserer feber, søvnighet, anorexi, ACTH-frigjøring, nøytrofili, muskelkatabolisme, økt senkningsreaksjon og andre akutfasereaksjoner - gjerne i samvirke med andre cytokiner (IL-6 og TNF). Aktiverer hvilende T-celler. Kofaktor for noen CSF. Stimulerer bl.a. endotelceller og andre beinmargsstromaceller til å secernere CSF.
IL-2:	Produseres av aktiverte T-celler. Stimulerer vekst, differensiering og/eller aktivering av T-, B- og NK-celler.
IL-3:	Produseres av aktiverte T-celler. Er CSF for beinmargs-stamceller / progenitorceller. Vekstfaktor for mastceller.
IL-4:	Produseres av aktiverte T-celler. Vekstfaktor for bl.a. T-hjelper-2-celler; er dermed med på å aktivere B-celler til IgE-produksjon.
IL-5:	Produseres av aktiverte T-celler. Er bl.a. vekst/modningsfaktor for eosinofile granulocytter.
IL-6:	Betennelsescytokin. Produseres av makrofager og fibroblaster. Induserer differensiering av aktiverte B-celler til plasmaceller. Stimulerer sammen med IL-1 leveren til å secernere

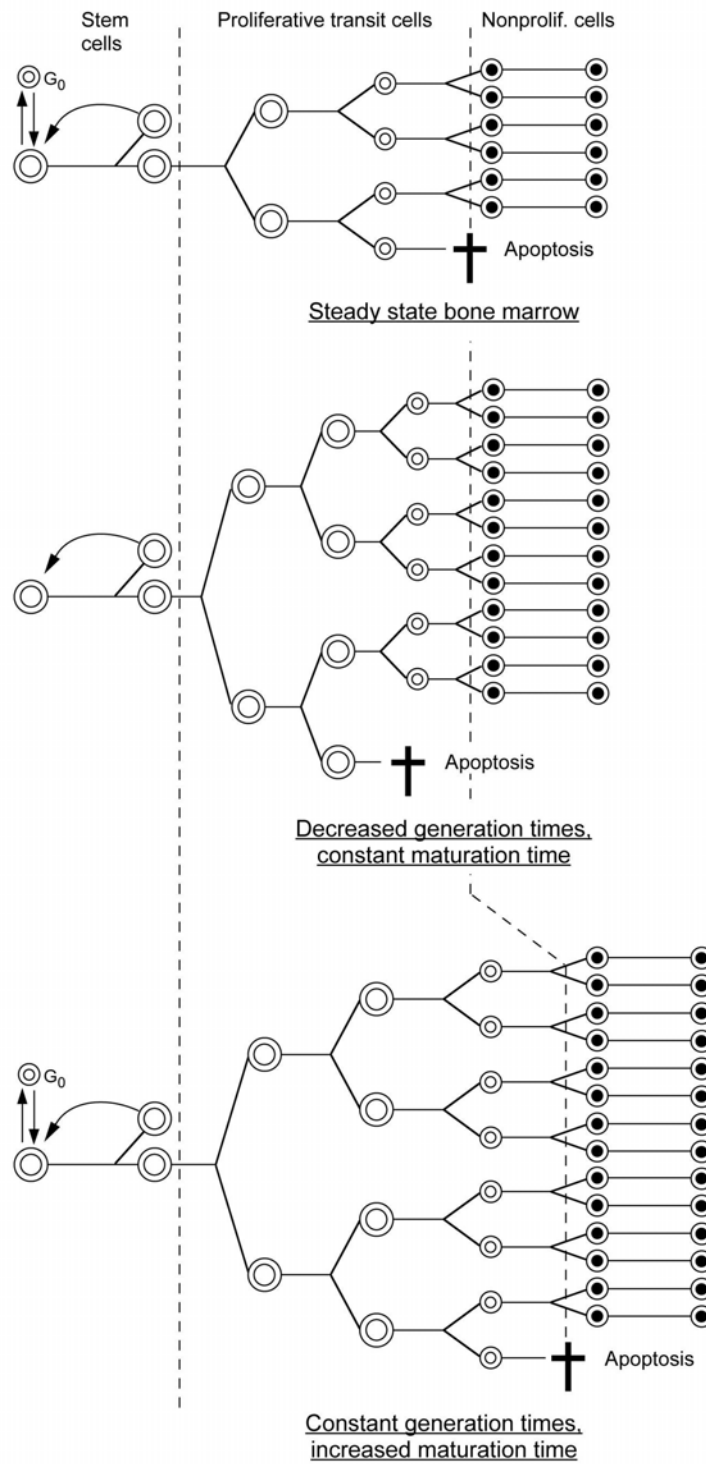
	akutt-fase-proteiner. Har trolig også en negativ tilbakemeldingsvirkning på betennelsesreaksjonen, inklusive dannelsen av IL-1 og TNF- α .
IL-8:	Produseres av monocytter/makrofager og endotelceller. Virker kjemotaktisk på nøytrofile granulocytter og stimulerer også disse cellene forøvrig.
GM-CSF:	Produsentcellene er aktiverte T-celler, makrofager, fibroblaster og endotelceller. Stimulerer overlevelse, vekst og kanskje differensiering av beinmarg-progenitorceller som kan gi opphav til kolonier av granulocytter, makrofager eller begge deler når de dyrkes i gèle-aktig medium. "Primer" (dvs. pre-aktiverer) modne granulocytter; er med på å aktivere makrofager og dendritiske celler.
G-CSF :	Vekstfaktor for granulocytter; jf. GM-CSF. Utsetter segmenterte granulocytters celledød (apoptose). Mobiliserer stamceller og granulocytter fra beinmarg til blod.
M-CSF :	Vekst- og aktiveringsfaktor for makrofager; jf. GM-CSF.
IFN- γ :	Produseres av aktiverte T-celler. Viktigste makrofagaktivator. Motvirker som IFN-alfa og -beta virusmultiplikasjon intracellulært. Induserer klasse 1- og 2-antigener på en rekke celletyper. Aktiverer også NK-celler og endotelceller.
Tumor nekrose faktor (TNF-(α)):	Betennelsescytokin. Direkte cytotoxisk for noen kreftceller. Har forøvrig mange av de samme virkningene som IL-1, og produseres som IL-1 av makrofager.
S(C)F ("Stamcellefaktor", alias c-kit-ligand eller "Steel-faktor"):	Finnes i secernert (løst i kroppsvæskene) og membranbundet form – sistnevnte viktigst. Produseres bl.a. av visse stromaceller i bloddannende vev. Viktig vekstfaktor for stamceller (celle-til-celle-aktivering).

I prinsipp kan produksjonen av blodceller (og tilsvarende tarmepitelceller, hudceller, etc.) varierer ved å regulere:

- Stamcellenes delingshastighet
- Stamcellenes selvfornyelses-sannsynlighet (p i Fig. 3)
- Stamcellenes sannsynlighet for å determineres i aktuell retning
- Stamcellenes og progenitorcellenes og mer modne cellers apoptose
- Modnende cellers delingshastighet
- Modnende cellers modningshastighet
- Modne cellers livslengde (apoptose-sannsynlighet)

Noen av disse reguleringsmåtene er angitt i fig. 5:

Hypothetical ways of regulating blood cell production



Or a combination of decreased generation times (and perhaps smaller loss by apoptosis) and increased maturation time when cell production rate has to be augmented.

Fig. 5. Mulige måter å regulere blodcelledannelsen på.

Regulering av stamcellevekst.

Selv om vi vet en del om cytokiner og cytokinvirksomheter, er ennå meget ufullstendig kjent, og de hypoteser vi har, skriver seg for en stor del fra museforsøk. Det ser ut som om celledelingen er styrt både av stimulatorer (CSF etc.) og hemmere (Fig. 6). Stamcelle-determineringens (dvs. bestemmelsen av hvilken retning de skal utvikle seg i) og cellemodningens regulering er enda dårligere kjent. Stamcellenes nærmiljø (makrofager og stromaceller som osteoblaster, fibroblaster, endotelceller og adipocytter - kanskje også intercellulærsubstansen) synes å påvirke både differensiering og celledeling i bloddannende vev. Det skjer trolig ved at cellene utskiller cytokiner som stamcellene og de modnende blodcellene har reseptorer for. Alternativt kan slike reseptorer motta signaler fra cytokiner eller andre molekyler (ligander) i de regulerende cellenes overflatemembran ("celle-til-celle-kontroll"), eller fra utskilte ligander som har "heftet seg opp på" (er bundet til) intercellulærsubstansen. Noen mener at stromaceller også kan signalisere til parenkymcellene – blodceller (forløperne) – via "gap junctions", altså en annen form for "celle-til-celle-kontroll".

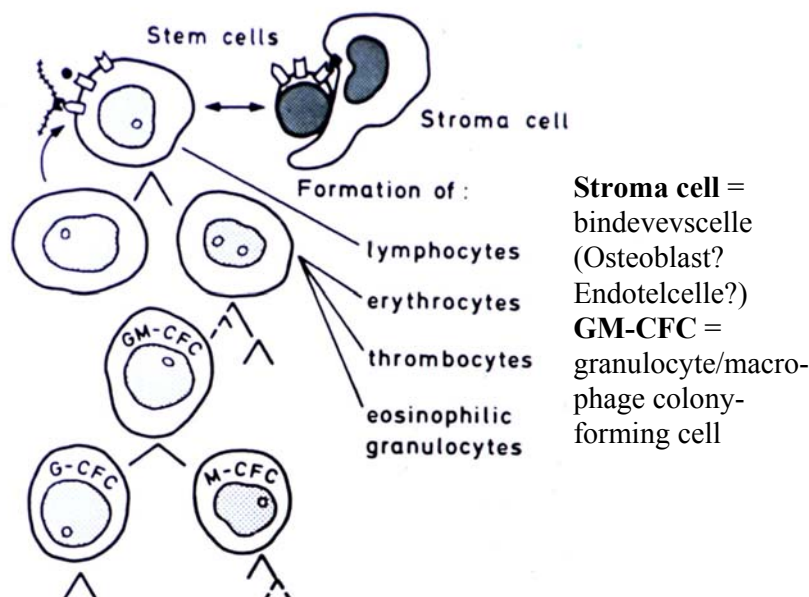


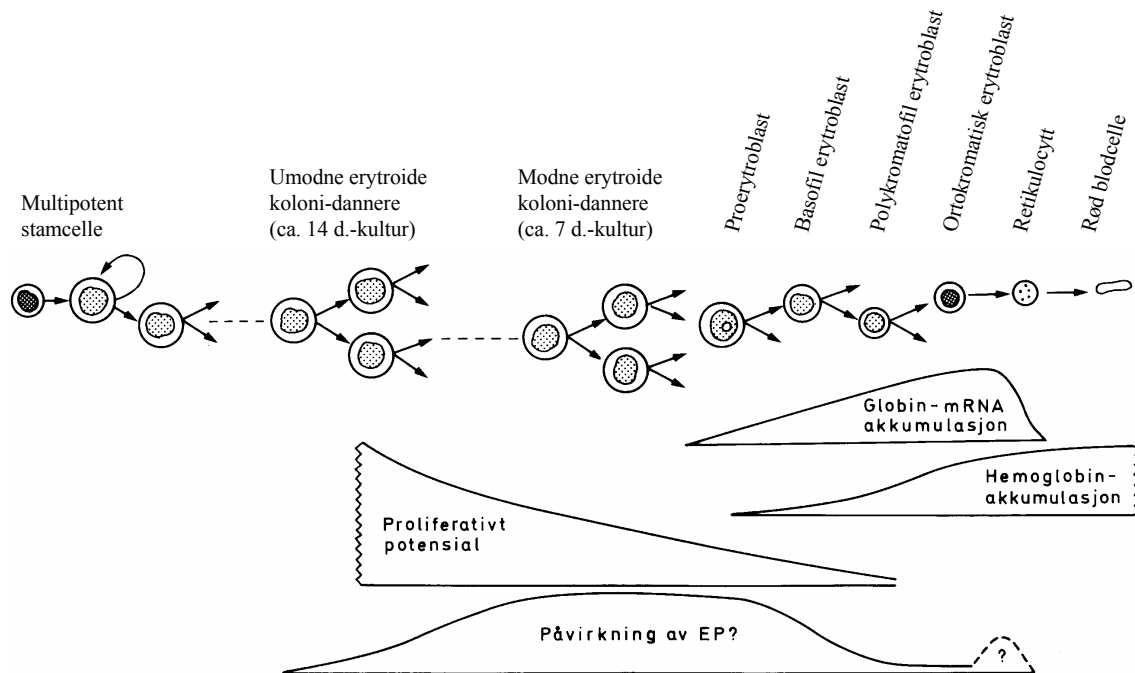
Fig. 6. Regulering på stamcellenivå. Stamcelle-stimulerende (f. eks. IL-3) og hemmende (f. eks. TGF- β) er angitt som små, fylte symboler som er frie i ekstracellulærvæsken, knyttet til proteoglykaner i bindevevsmatriks eller plassert i stromacellens cellemembran.

Funksjon. Stamcellenes oppgave er å gi opphav til funksjonsdyktige, modne ende-celler. *Cellemodningen* frem til funksjonsdyktige stadier følger gjerne et generelt mønster i de blodcelle-linjene hvor ende-cellerne har begrenset levetid (Fig. 2, 3). Cellekjernene blir stadig mindre og tettere. Nucleoli blir ikke lenger synlige i vanlige utstrykspreparater. Delingsevnen går tapt. Cytoplasma blir mindre ribosomholdig, altså mindre basofilt og med mindre proteinsyntese. Spesielle proteiner, som er viktige for den modne cellens funksjon, akkumuleres etter hvert. Eksempler på slike proteiner er de som finnes i korn i granulocytene og hemoglobin i erytrocyttene. Fagocytene blir også mer bevegelige jo mer modne de blir. Alle celletypene deformeres lettere. Cellene settes dermed i stand til å komme seg mellom eller gjennom endotelcellene i beinmargen og over i blodbanen. Modningsprosessen er også karakterisert ved opptreden av nye membranproteiner, f.eks. Fc-reseptorer og adhesjonsmolekyler hos granulocytene (CD18, CD11b) (se Fig. 12).

ERYTROCYTTER

Røde blodceller (RBC) er fantastiske gasstransportører. Produksjonen er nøye tilpasset behovet, men må melde pass ved mangfoldige tilstander: mangel på byggesteiner og kofaktorer, arvelig syntesevikt, blødninger, forkortet RBC-levetid (hemolyse). Vi har da for oss en pasient med lav hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit og gjerne uspesifikke symptomer (slapphet, etc.) og tegn (blekhet).

Dannelse og skjebne. De første differensieringsstadier etter stamcellen vet man lite om. Den blivende erytrocytt gjennomgår så modnings- (hemoglobinsyntese) og celledelingsprosesser som forløper delvis parallelt (Fig. 7). Erytrocytt-dannelsen foregår omtrent som granulocytt-dannelsen (se seinere), men bare med et kort lagringsstadium for slutt-stadiet i beinmargen, *retikulocyten*.



Figur 7: Oversikt over erytropoiesen.

Utviklingen fra proerytroblaststadiet består først av en modnings- og celledelingsperiode på ca. 3 døgn (3-4 delinger). Når cytoplasma har fått rødfarge p.g.a. nydannet hemoglobin (ca. polykromatofil erytroblast), tapes delingsevnen. Etter fortsatt modning i noen få døgn (bl.a. med tap av cellekjernen), trer den umodne erytrocytt (dvs. retikulocytten) over i blodsirkulasjonen.

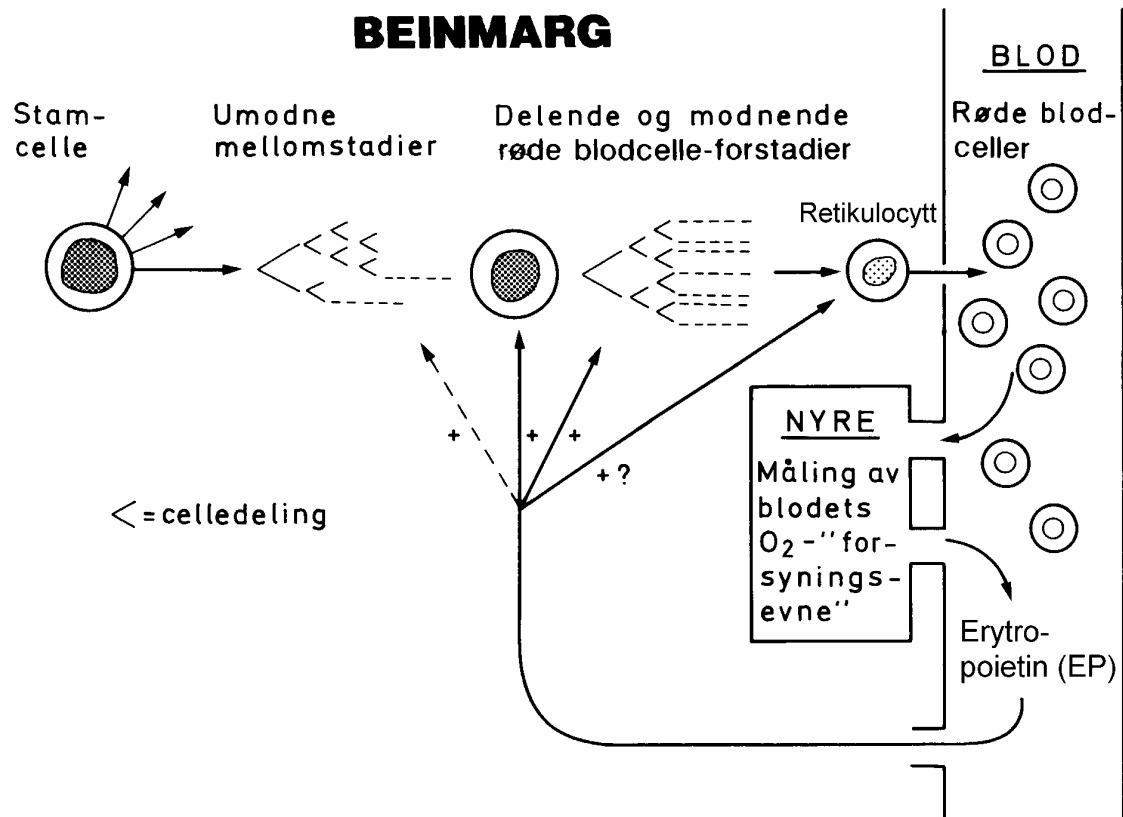
Det er ca. 1% retikulocytter (se kursheftet) blant erytrocyttene, og de har ca. ett døgn sirkulasjonstid. De modnes i løpet av dette døgnet videre til erytrocytter (dvs. ytterligere litt hemoglobinsyntese finner sted, og ribosomene mistes deretter). Det er ribosomene som klumpes og farges av vitalfargingen, og som har gitt reticulocytten navnet sitt: ”nettverkscelle”. Erytrocyttene sirkulerer ca. 120 dager og nedbrytes så ved fagocytose foretatt av makrofager, normalt først og fremst i milten.

Reguleringsmekanismer. Erytropoiesen aksellereres av *erythropoietin* (EP, eller nå helst EPO), et glykoproteinhormon som dannes i nyrene. Det utskilles i økt mengde ved nedsatt O₂-tilbud (anemi, hypoksi, etc.) (Fig. 8,9). EPO synes å øke både celledelingshastigheten og modningshastigheten, men slik at det kan bli "plass til" ca. 3 ekstra celledelinger i løpet av

modningsprosessen (dvs. en multiplikasjonsfaktor på henimot 10, sammenliknet med stasjonære normalforhold). I situasjoner med økte EPO-konsentrasjoner i kroppsvæskene sees dessuten aksellerert uttømming av retikulocytter fra beinmargen.

Mannlige kjønnshormoner stimulerer EPO-produksjonen, og dette kan forklare hvorfor menns hemoglobinkonsentrasjon i blodet normalt er litt høyere enn kvinners. EPO virker trolig fra og med stadiet foran proerytroblasten (som er det første morfologisk erkjennbare stadium innen den røde cellelinje). EPO kan av og til dannes utenom nyrene, bl.a. i leveren.

Dersom mus (og rimeligvis også mennesker) gis blodtransfusjoner, så hemoglobin-konsentrasjonen (og O_2 -"forsyningsevnen", se Fig. 9) blir meget høyere enn normalt og derfor EPO-konsentrasjonen svært lav, kan man etter noen dager finne at beinmargen er tom for erytroblastar.



Figur 8: Oversikt over erythropoiesereguleringen.

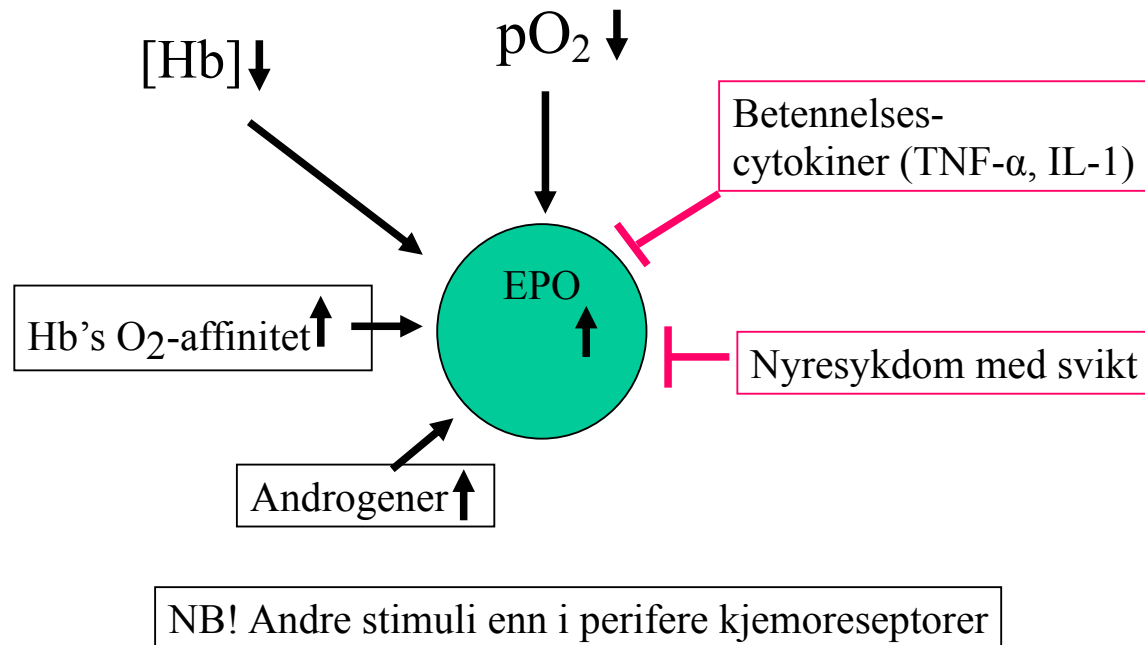


Fig. 9. Reguleringen av erythropoietinproduksjonen.

Erythropoietin kan nå lages ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk. Det er ett blant relativt få cytokiner som foreløpig har sikret seg en plass som viktig (men dyrt!) legemiddel – se Boks 2. Dessverre brukes det også som ergogent hjelpemiddel ("doping") innen idretten, for kunstig å øke blodets oksygen-transport-evne og dermed "kondisjonen" (maksimalt oksygen-opptak).

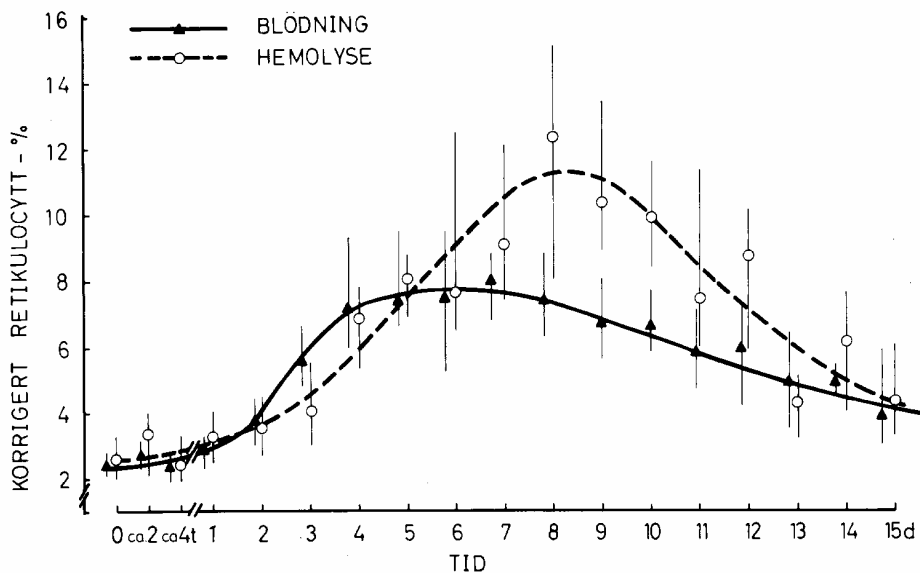
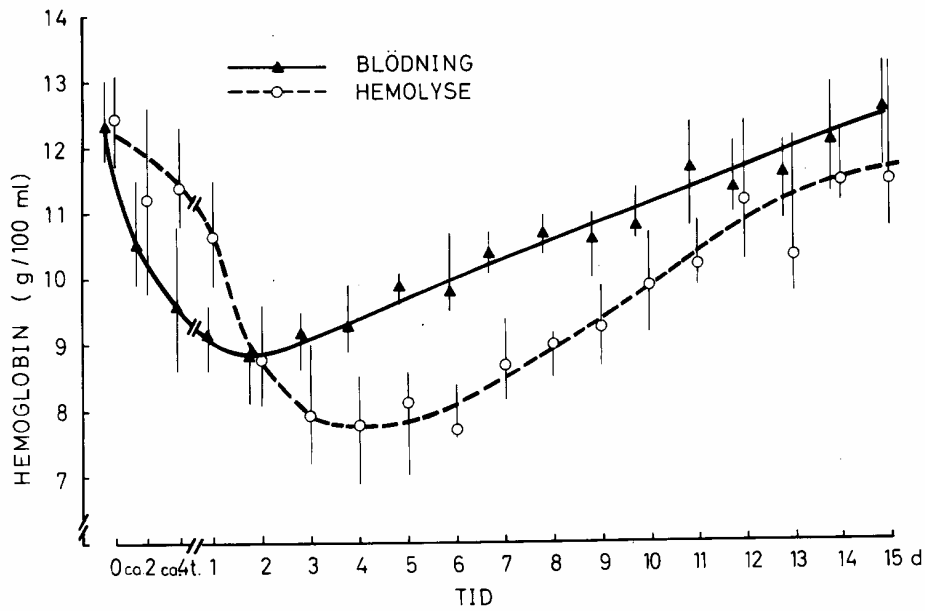
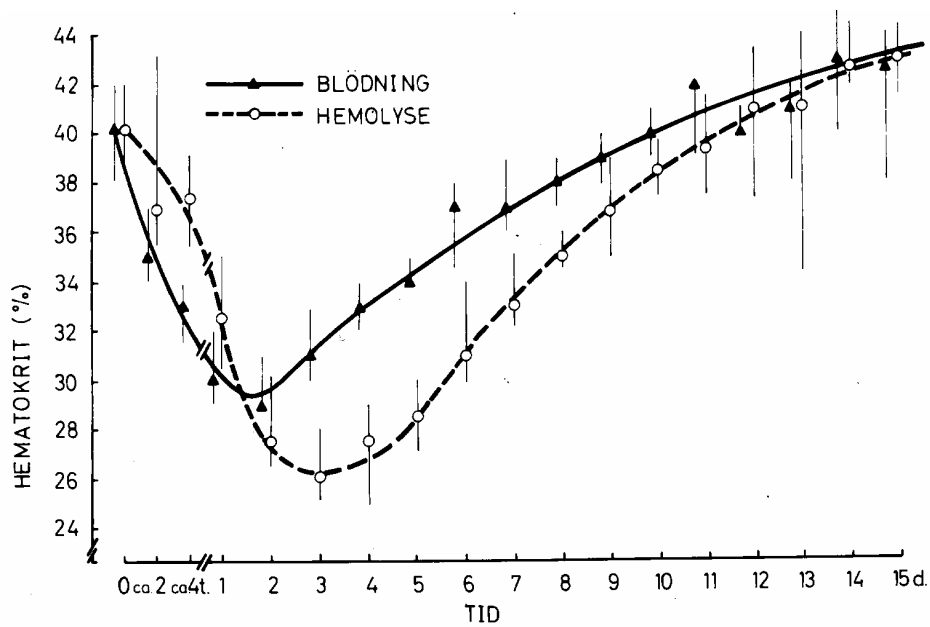
Boks 2: Erythropoietin-historikk

- 1906: Carnot & Deflandre foreslo humoral regulering av erythropoiesen
- 1936: Erling Hjort, 1953: Allan Erslev: De viste at injeksjon av anemisk kaninplasma til normale kaniner ga en retikuloctose etter noen dager
- 1957: Jacobson *et al.* viste at EPO-produksjonen foregår i nyrene
- 1977: Miyake, Kung & Goldwasser rensset EPO fra humanurin
- 1983: Lin *et al.* klonet *HuEPO*-genet
- 1985: Adamson & Esbach startet første kliniske forsøk med r-HuEPO
- 1990: > 30.000 pasienter med nyresvikt-anemi i Europa behandles med r-HuEPO

Innen den røde - som innen de andre - cellelinjene finnes det øyensynlig behov for minst én vekstfaktor til, i tillegg til EPO. Dette eller disse cytokinene synes nødvendige for deling, modning og overlevelse av celler på stadiene etter stamcellen og før de EPO-påvirkelige stadiene.

Studér Fig. 10 som sammenfatter en tidligere øvelse på fysiologikurset; den viser kaniners reaksjon på blødning (ca. 25% av blodvolumet) og hemolyse (etter injeksjon av phenylhydrazin, som fører til rask aldring og makrofag-fagocytose av store mengder røde blodceller). Kan du *forklare reparasjonsforløpene* ved hjelp av det du nå har lært om EPO? Hvorfor trenger anemien en tid på å manifestere seg for fullt? Hvorfor er det en tidsforsinkelse fra maksimal anemi til maksimal retikuloctt-respons i blodet? Hva synes relasjonen å være mellom anemiens alvorlighetsgrad og den påfølgende retikulocttresponsen?

Erythrocyttenes **funksjon** som gasstransportører av O_2 og CO_2 behandles i respirasjonsfysiologien.



Figur 10: Utvikling og reparasjon av blødningsanemi og hemolytisk anemi hos kaniner.

NØYTROFILE GRANULOCYTTER

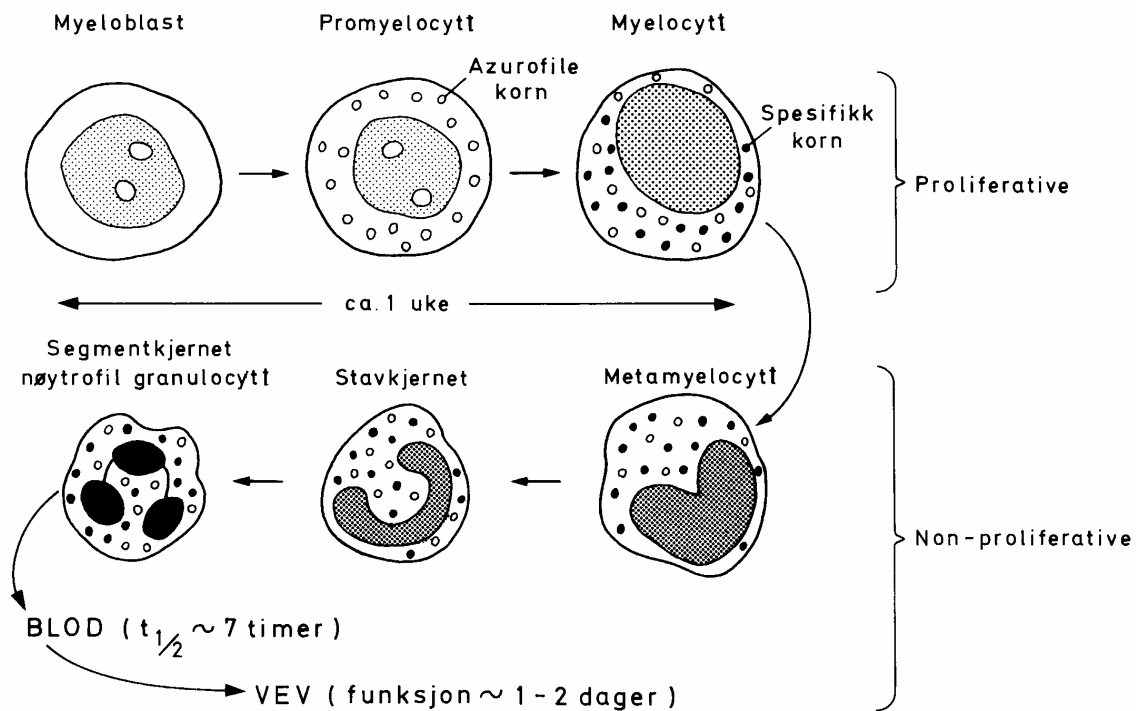
Nøytrofile granulocytter er vår "Telemark bataljon"; de første cellene som rykker ut til et skadeområde (betennelse) for å drepe mikroorganismer, men som også dreper våre egne celler.

Dannelse og skjebne. Dannelsen skjer i beinmargen ved celledelinger og samtidig modning fram til myelocytstadiet. Så følger en videre modningsprosess uten celledelinger og en *lagringstilværelse* som tilsammen utgjør ca. en uke (se Fig. 11).

De modne segmentkjernete granulocytter som kommer over i blodbanen, fjernes *tilfeldig* fra sirkulasjonen, og ikke fordi de blir gamle og utslitte (som erytrocyttene og trombocytene). Granulocytene har altså en *halveringstid* i blodet. Den er ca. 7 timer (Fig. 14).

Sirkulerende granulocytter står i rask, dynamisk likevekt med en omtrent like stor mengde "randstilte" granulocytter. De finnes i karbanen, - trolig i lungene, leveren, milten og kanskje også i beinmargen. I hvert fall i lungene mener man cellene sitter som løst tilheftete "propper" i ikke-blodgjennomstrømte kapillærer i lungetoppene. "Randstilte" granulocytter kommer over i fri sirkulasjon og hever på denne måten granulocyttkonsentrasjonen i blodet ved fysisk anstrengelse og etter en adrenalininjeksjon, fordi blodtrykket og blodstrømmen øker (lungene), og leukocytene dessuten blir mindre adherente. Engstelse etc., som gir adrenalinfrigjøring, vil kunne ha samme effekt.

Du kan sammenlikne med en trafikk-situasjon : Dersom det er flaskehalsar med svær kødannelse på enkelte veistrekninger, og køen løser seg opp så bilene fordeler seg jevnt over en lang strekning, da blir biltettheten større enn den var på et sted der trafikken også under kødannelsen gikk greit. Vi tar vår blodprøve fra et sted det aldri er "kødannelse" (= "rand-stilling"), nemlig fra en overflattisk vene (eller andre blodårer uten "randstilling"). Her øker altså cellekonsentrasjonen når randstillingen reduseres andre steder pga økt blodstrøm (utvaskingseffekt) og/eller nedsatt adhesivitet av blodcellene overfor endotelet.



Figur 11: Oversikt over nøytrofile granulocytters utvikling i beinmargen.

Monocyttar og lymfocytter er også "randstilte". Frigjøringa av randstilte hvite blodceller er altså en form for *fysiologisk leukocytose* (= mange leukocytter i blodet) som det er viktig å vite om når man vurderer blodcelletellingar i klinikken og f.eks. skal avgjøre om ein pasient har ein infeksjonssykdom. Det kan vere at han "bare" er veldig redd! Du må sjekke i et blodtrykksutstryk *hvilke* celler det er blitt flere av, f.eks. stavkjernete nøytrofile granulocytter (Fig. 11), som kan indikere infeksjon (eller langvarig, hard kroppsanstrengelse! Jf. kurset).

Granulocytter som via *adhesjonsmolekyler* (se Fig. 12) har heftet seg til det "klebrige" (også adhesjonsmolekyl-eksponerende) endotelet i et betennelsesområde (se seinere), kan vandre aktivt ut mellom endotelcellene (*diapedese*) mot skadete celler, bakterier, etc. I vevet går de til grunne ved *apoptose* og *fagocytose* av makrofager, trolig etter maksimalt 1-2 døgn. Da har de i likhet med makrofagene og de eosinofile granulocytene (i) utskilt enzymer, andre proteiner, lipidmediatorer (PAF, LTB₄, se seinere) og reaktive O₂-intermediater (superoksid, hydrogenperoksid, hydroksylradikal, etc., se seinere) og (ii) fagocyttert, drept og fordøyet mikroorganismar.

En del granulocytter kommer over i respirasjons-, gastrointestinal- eller urogenital-traktus og dør der. Det ser forøvrig ut som om de aller fleste granulocytene, når vi er friske og ikke har betennelser, dør og nedbrytes i organer som har makrofager blant endotelcellene, dvs. renovasjons-celler eksponert for blodet, nemlig i lever, milt og beinmarg.

Beinmargen har store lagre av modne (segmentkjernete) og nesten modne (stavformete) granulocytter som kan komme over i blodet ved behov i betennelsesreaksjoner. Overgangen ("granulocyttemobilisering") fører til ein såkalt "*venstre-forskyvning*", dvs. økt prosent stavformete celler blant granulocytene. Cellekonsentrasjonen i blodet, som er ein viktig mål i klinikken, bestemmes imidlertid både av tilførselen, avgangen og forholdet mellom frie og "randstilte" granulocyttopulasjonar. For eksempel kan ein aksellerert avgang til infisert vev og ein økt mengde granulocytter heftet til endotelet i slike områder i prinsippet - men i praksis ikke så ofte - føre til forbigående lave granulocyttekonsentrasjonar i blodet. Det skjer ved svær, akutt infeksjon eller betennelse, før tømminga av beinmargslageret kommer ordentlig i gang (men dette skjer raskt, i løpet av få timar).

Videre er det viktig å huske på det store beinmargslageret og den lange modningstida dersom man vil vurdere virkningen av *kreftmedisinar* som bare dreper stamceller og delingsdyktige celler. Først etter nesten ein uke, når lageret er oppbrukt, vil granulocyttekonsentrasjonen i blodet avspeile medisinvirkningen.

Reguleringsmekanismer. Reguleringa av granulocyttdanninga og granulocyttrafikken er ufullstendig kjent. Mange reguleringsmekanismer har blitt foreslått for celledanninga i beinmargen (se Fig. 13).

A. Noen av de tidlige nevnte *koloni-stimulerende faktorer* (CSF) er granulopoietinar; G-CSF trengs hele tida, GM-CSF trolig bare i krisesituasjonar.

Det ser ut til at det trengs minst to ulike cytokinar i løpet av utviklinga innan ein cellelinje - minst ein for de stamcellenære cellenes delingsstimulering og ein for de mer modne stadiene. Mange forskjellige cytokinar kan stimulere (og noen få kan hemme) den multipotente stamcellen.

Man har tenkt seg CSF som ledd i negative tilbakemeldings-sløyfer på følgende måte: Bakterierprodukter stimulerer CSF-sekresjon eller interleukin-1 - (IL-1-) sekresjon fra makrofager etc.. Økt CSF (eller IL-1-indusert CSF-utskillelse fra stromaceller i beinmargen) gir økt granulocyt/makrofag-dannelse og dessuten økt stimuleringsssvar fra de modne cellene ("priming"). Økt fagocyt/mengde og -aktivitet reduserer stimulus til CSF-dannelsen ved at mikrobene nedbrytes. Dessuten vil G-CSF-katabolismen (nedbrytningen) øke ved økt mengde granulocytter i organismen (reseptormediert endocytose). Forøvrig er det slik at IL-1 induserer økt ACTH-sekresjon fra hypofysen, via virkning på hypothalamus. Økt ACTH øker glukokortikoidutskillelsen fra binyrene. Litt økt glukokortikoidnivå (kortisol, etc.) synes å stimulere, mens kraftigere økt nivå hemmer cytokinsyntese (IL-1-etc.-dannelse) i makrofager. Altså igjen en negativ tilbakemelding, som også vil affisere granulocytproduksjonen.

- B. Det eksisterer en eller flere *granulocytfrigjørende faktorer* med virkning på "lagringsbåsen" i beinmargen. Komplementsystemet og makrofagene (v.hj.a. cytokiner som IL-1) er sannsynlige kilder for slike faktorer. Likeledes kan G-CSF, kjemokiner (bl.a. det kjemotaktiske IL-8), glukokortikoider og veksthormon mobilisere nøytrofile granulocytter.
- C. Celletrafikken fra blod til betente vev, der granulocytene samler seg i store mengder, må også være regulert (se Fig. 13). Det er påvist at en rekke ulike stoffer kan øke granulocyttenes bevegelser, slik at granulocytene vandrer mot høyere konsentrasjon av stoffene (*kjemotakse*; jf. hvordan du kan tiltrekkes av gode dufter mot f.eks. et innbydende måltid mat). Bl.a. formylerte (dvs. maursyre-påhengte) peptider som frigjøres fra bakterier, aktiverte komplement-faktorer, kjemokinet IL-8 (se Boks 1 og Fig. 12) og noen andre betennelsesmediatorer (Fig. 25) er slike *kjemotaksiner* for nøytrofile granulocytter. Kjemotaksiner og visse cytokiner påvirker også endotelceller nær dannelsesstedet for slike faktorer i vevene, så endotelcellene i betent vev blir "klebrige" overfor granulocytene ved at de oppregulerer adhesjonsmolekyler (dvs. økt antall eller tilgjengelighet eller bindingsevne). Kjemotaksiner kan "oppregulere" adhesjonsmolekyler i granulocytene og i andre hvite blodceller også (se Fig. 12 og 25). *Selektiner* er viktige for den initiale tilheftningen som får granulocytter til å rulle over betent endotel; *integriner* er viktige når det gjelder å få dem til å stanse opp og feste seg til endotelet, som opptakt til diapedesen (utvandringen i vevet).
- D. *Stimuleringen av granulocytene* (til adhesjon/aggregasjon, vandring, sekresjon, produksjon av reaktive O₂-intermediater, fagocytose) kan utløses av diverse stoffer, først og fremst slike som også har kjemotaktisk virkning (Fig. 12; 25 og Tabell 6). Reaksjonen på slike stoffer er økt hos granulocytter som på forhånd er "forberedt", dvs. pre-aktivert ("primet") ved at de har reagert med CSF, interferoner eller bakterierprodukter (se Tabell 2).

Funksjon. De nøytrofile granulocytter er "storm-troppene" våre i kampen mot bakterielle infeksjoner, en slags stående ("Telemark") bataljon. De har en spesielt utviklet evne til bevegelse, endocytose, mikrobedrap og fordøyelse.

Bevegeligheten er knyttet til *aktin-* og *myosin*-holdige cytoplasmatiske mikro-filamenter, som har feste i celledmembranen: aktin(monomer)-polymerisering i fronten skyver ut et cytoplasma-flak, et *lamellipodium*, som så må feste seg til omgivelsene (f. eks. kollagenfibre). Proteaser som utskilles fra cellen, trengs gjerne for å fordøye vevets grunnsubstans, dvs. "skape vei i vellinga". Deretter trekkes cellen framover av en myosin/aktin-mekanisme (jf.

muskelfysiologien), samtidig som adheranser bak må løsne. Dette er altså noe annet enn "amøboid bevegelse", men det er samme sort bevegelsesmekanisme som endotelceller benytter når nye blodkar dannes, og kreftceller når de invaderer friskt vev.

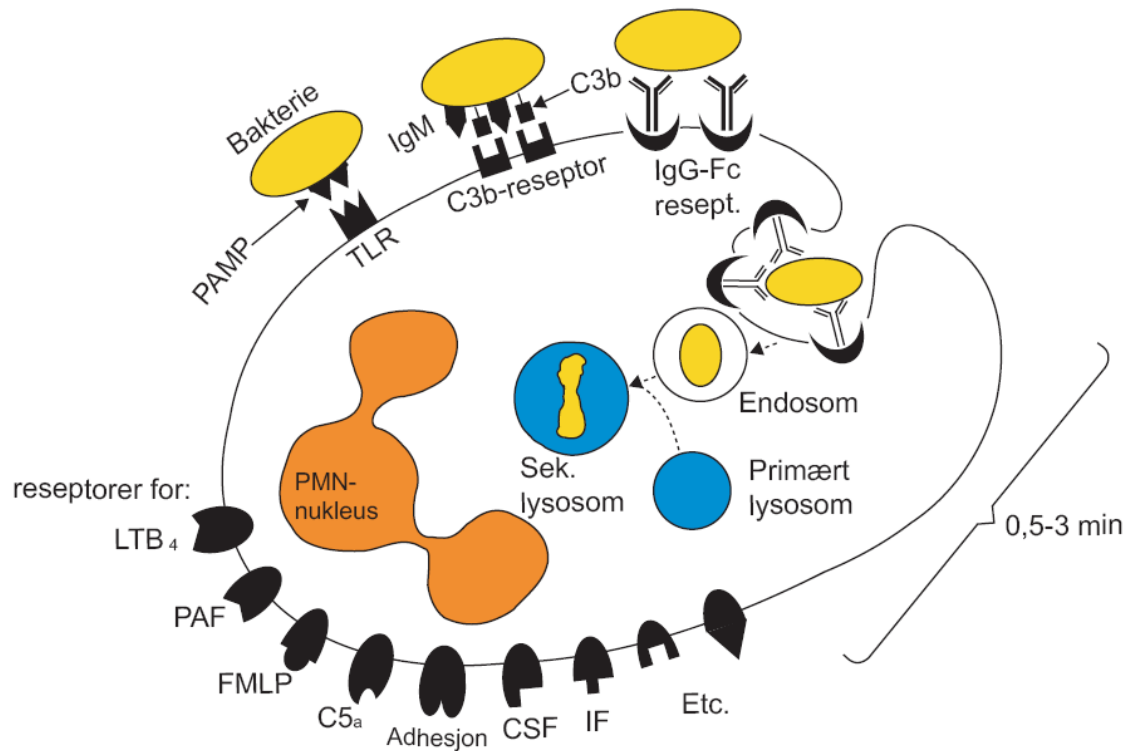
Drapsmekanismene (se seinere) og fordøyelsen er knyttet til cellemembranbundne enzymer og til intracellulære korn. Kornvesiklene kan tømme seg til fagosomer (endocytosevesikler) eller ekstracellulært; granulocytene er sekretoriske celler.

Av de ca. 200 kornene (granulae) som finnes i hver granulocytt, er omtrent 1/3 primære eller azurofile korn. De er lysosomer og inneholder bl.a. sure hydrolaser og myeloperoxidase. Ca. 2/3 er sekundære eller spesifikke korn. De dannes noe seinere og inneholder bl.a. det jernbindende laktoferrin, som også har antibakteriell virkning. Ytterligere et par korntyper er beskrevet. De minner om sekundær-kornene og kan som disse utskilles under kjemotaksinpåvirkning. Membranene deres synes å tjene som reservoar for reseptorer, slik at overflatereseptorene kan "oppreguleres" ved at overflatemembranen tar opp i seg kornmembranene under eksocytose-(sekresjons)prosessen.

Granulocytene kan også utskille noen cytokiner, kjemotaksiner og proteiner som kan utvide små kar (dvs. lage en betennelse). Blant kornproteinene finnes proteiner som kan drepe mikrober (*defensiner*, etc.) og en rekke enzymer, som kollagenase og *elastase*; sistnevnte nedbryter mange forskjellige proteiner i det ekstracellulære miljøet, og ikke bare elastiske fibre. Elastase-virkningen er imidlertid essensiell for utviklingen av "sprengte lunger" - emfysem - hos røykere og hos pasienter som har en arvelig mangel på "mot-faktoren", en anti-proteinase.

Dersom granulocytter i stort antall stimuleres i et vevsområde, er det lett å forstå at *vevsskade* kan inntre, siden så mange aktive enzymer og andre biologisk virksomme substanser utskilles (secernerer).

Granulocytene synes som nevnt å være gjenstand for programmert celledød (apoptose) både normalt og ved betennelse. Da forandres også granulocyttens overflate slik at den blir adherent til og deretter fagocyttert av makrofager. Dermed reduseres trolig skade på vevet omkring granulocytten, av frigjorte enzymer, etc.



Figur 12: Fagocytose av immunoglobulin G (IgG) opsonisert mikrobe, med angivelse av ytterligere én opsonin-mekanisme (v.h.j.a. C3b/C3b-reseptor) og én stimuleringsmekanisme (via PAMP/TLR). Dessuten viser figuren noen membran-reseptorer som er viktige for granulocytens (PMNs) adhesjon, bevegelse, "priming" (pre-aktivering), aktivering og fagocytose. Endosomet (fagosomet) smelter først sammen med sekundære (spesifikke) korn, så med primære (azurofile) korn, som på figuren.

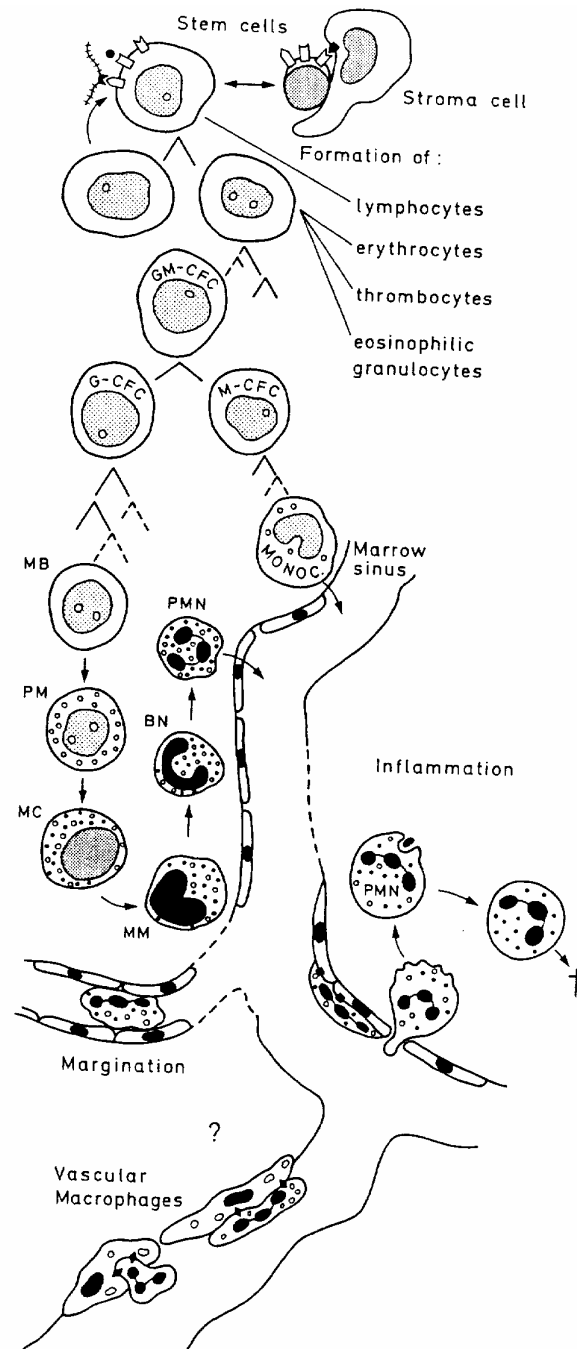
PAMP = "pathogen-associated molecular pattern"; *TLR* = "Toll-like receptor"; *LTB₄* = leukotrien *B₄*; *PAF* = "platelet activating factor"; *FMLP* = formyl-metionyl-leucyl-fenylalanin; *C5_a* = aktivert 5. komplementfaktor, løselig peptid; *C3b* = aktivert, partikkel/celle-bundet 3. komplementfaktor; *CSF* = "colony-stimulating factor", f. eks. G(M)-CSF; IF = interferoner; Etc.-reseptorene kan være reseptorer for f.eks. adrenalin eller histamin.

Stem cell regulators: Cytokines - free, matrix-bound, or cell-bound; stimulatory (e.g. IL-3) or inhibitory

PMN production:
Stimulatory cytokines (e.g. GM-CSF, G-CSF); inhibitory factors also exist

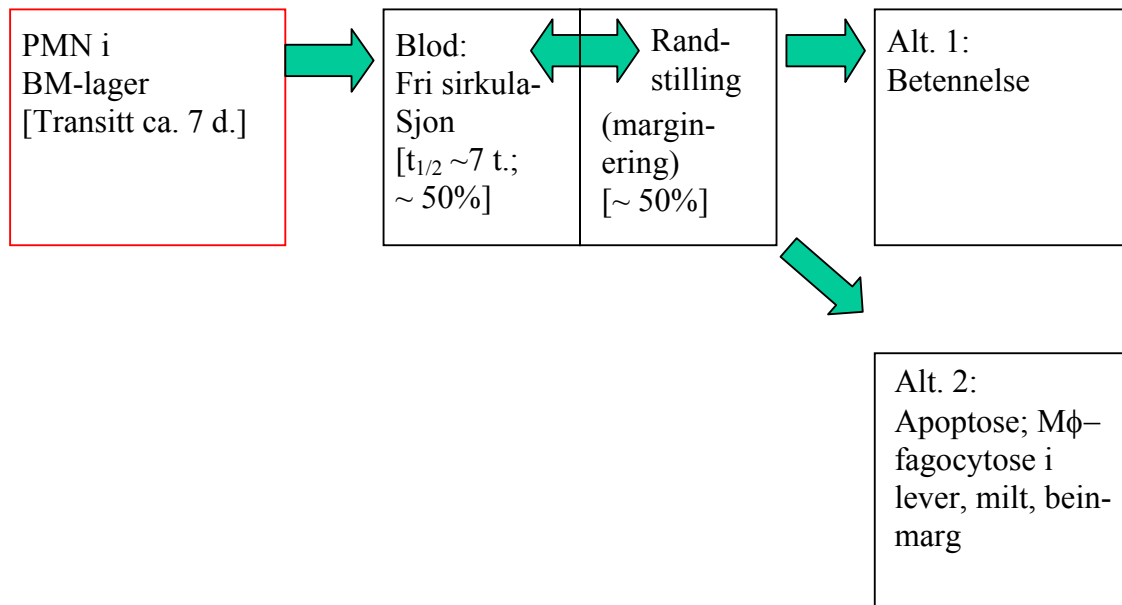
PMN mobilization:
IL-1, complement factors, cortisol

PMN adherence: IL-1, TNF, IL-8, etc.
- " - priming: GM-CSF, G-CSF, TNF, interferons
- " - chemotaxis & activation: cytokines, compl.factors, bacter. peptides, etc.



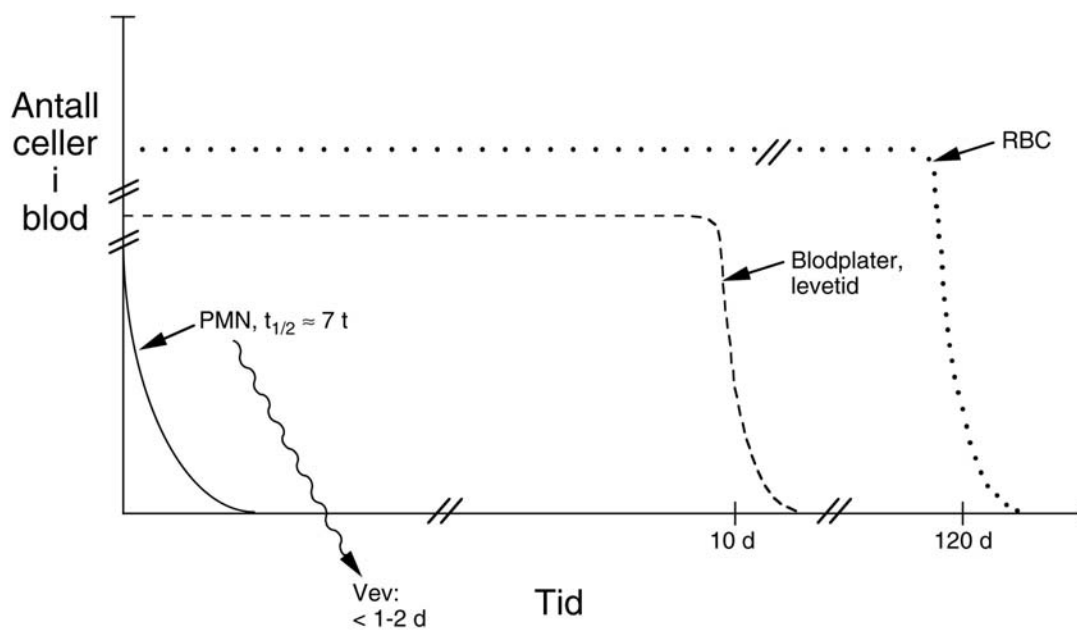
Figur 13: Nøytrofile granulocyters dannelse i beinmarg, transport med blodet, randstilling (bl.a. i lungekapillærer som er trange kar) og videre skjebne, som kan være:
1. Adheranse til endotel i betent vev, vandrings ut i vevet (diapedese), sekresjon av korn, fagocytose og drap av mikroorganismer, apoptotisk død og nedbrytning i makrofager; eller muligens 2. begynnende apoptose i blodbanen og opptak av og nedbrytning i makrofager i kontakt med blodet (i beinmarg, milt og lever).
CFC = "Colony-forming cell, in vitro"; G = granulocyt, M = Monocyt/makrofag; MB, PM, etc: se Fig. 11; PMN = polymorfonukleær (celle), dvs. segmentkjernet nøytrofil granulocyt. Se også Tabell 2.

PMN-kinetikk – en sammenfatning



Noen praktiske poenger:

- Adrenalin ↑ (angst): → Fysiologisk leukocytose
- Stråler og cytotoksika som dreper celler i syklus og lymfoide celler: PMN ↑ først etter flere dager
- Svær betennelse kan ha granulopeni i deler av forløpet



Figur 14: Blodcellers sirkulasjonstider og livslengder

LITT PATOLOGI

Forståelse av stamcellenes normalfysiologi er nødvendig dersom man vil skjønne utviklingen av myeloproliferative syndromer. Dette er patologiske tilstander med økt celledannelse i beinmargen: *polycytemi* (overproduksjon av røde blodceller) og leukemier.

Beinmargsaplasi ("celletomhet") er også en stamcellesykdom, som opptrer når stamcellene ødelegges ved kreftbehandling, medikamentoverømfintlighet, etc.

Den primære polycytemi (i motsetning til den sekundære, som bl.a. skyldes nedsatt oksygenering av blodet) og de *kroniske leukemier* er gjerne karakterisert ved økt celledannelse innen én cellelinje i beinmargen og i blodet. Årsaken (mutasjonene) synes imidlertid å ha rammet en multipotent stamcelle - [subsidiært en determinert progenitorcelle (som da også må ha fått stamcelleegenskaper) - , slik at til og med tilsynelatende normale blodceller hos disse pasientene kan ha blitt dannet fra en "syk" stamcelle. Sykdommen beror på at kontrollmekanismer er tapt; de umodne cellene deler og utvikler seg og "oversvømmer" organismen med umodne og modne celler.

Ved *akutte leukemier* er det differensieringsblokkade av stamceller eller progenitorceller, slik at umodne celler med ukarakteristisk blastcelleutseende hoper seg opp (Fig. 15).

Opphopning av umodne, leukemiske celler undertrykker på ukjent vis (pga. produksjon av hemmende cytokiner?) dannelsen av normale celler, så pasienten kommer til å lide av (i) *anemi* (blir slapp p.g.a. få røde blodceller), (ii) *leukopeni* (får infeksjoner p.g.a. få hvite blodceller) og (iii) *trombocytopeni* (får lett blødninger p.g.a. få blodplater).

KREFT- (LEUKEMI-) UTVIKLING

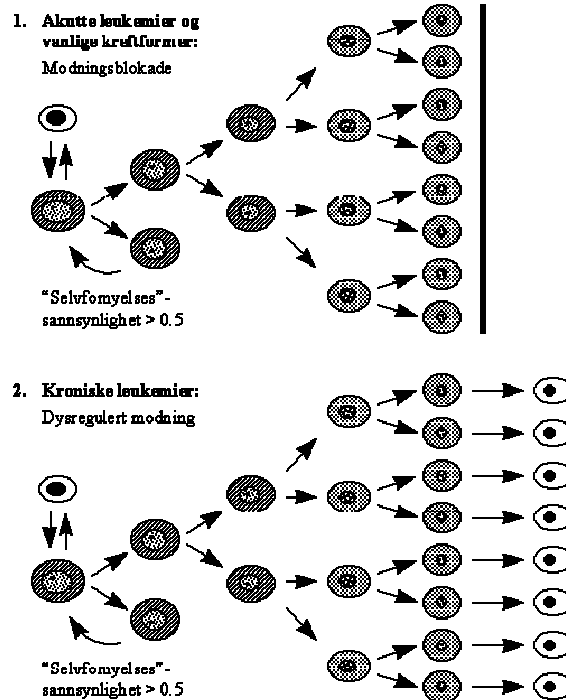


Fig. 15. Modell av leukemi/kreft som fornyelsesvev.

MAKROFAGER

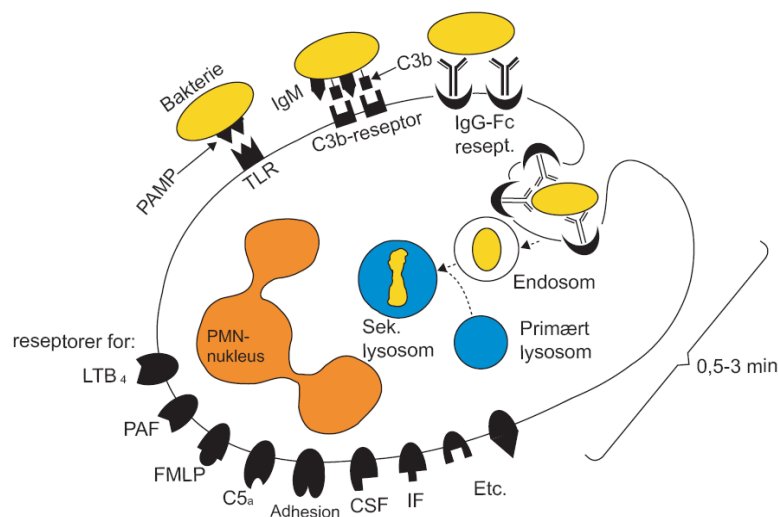
Makrofagene er fascinerende "all round"-celler – de dreper mikrober, renoverer dødt og skadet vev, er med på å sette i gang spesifikke immunreaksjoner og regulerer diverse prosesser ved hjelp av utskilte signalstoffer.

Dannelse og skjebne. Monocyttene dannes i beinmargen fra promonocyttene, som igjen via monoblastene og mindre velkarakteriserte forstadier kan føres tilbake til stamcellen. Monocyttene sirkulerer i timer eller få døgn. De vandrer ut fra blodbanen og blir i løpet av timer eller dager til makrofager (f.eks. histiocyttene i bindevev, osteoklastene i knokkelvev, mikroglia i sentralnervesystemet, Kupfferceller i leveren, alveole-makrofager i lungene og makrofager i lymfeknutenes medullærsinuser). Makrofager kan dessuten i beskjeden grad nydannes ved at de lokale makrofager deler seg. I vevene kan nemlig makrofagene leve kort eller lenge - eller dele seg - avhengig av hvilke stimuli og påkjenninger de utsettes for.

Reguleringsmekanismene er fremdeles dårlig kjente. Det finnes sannsynligvis både spesifikke og mindre spesifikke vekstfaktorer for cellene innen makrofagcellelinjen. En spesifikk faktor er f.eks. makrofag-kolonistimulerende faktor (M-CSF); uspesifikke faktorer er andre kjente cytokiner, jf. granulocytomtalen.

Det er ikke noe beinmargslager av monocyttene av samme sort som vi finner for granulocytene. Som for granulocytene finnes det imidlertid en rekke stoffer med kjemotaktisk virkning. De samme kjemotaksinene har oftest, men ikke alltid (jf. f.eks. IL-8, Tabell 2) virkning både på granulocytter og makrofager.

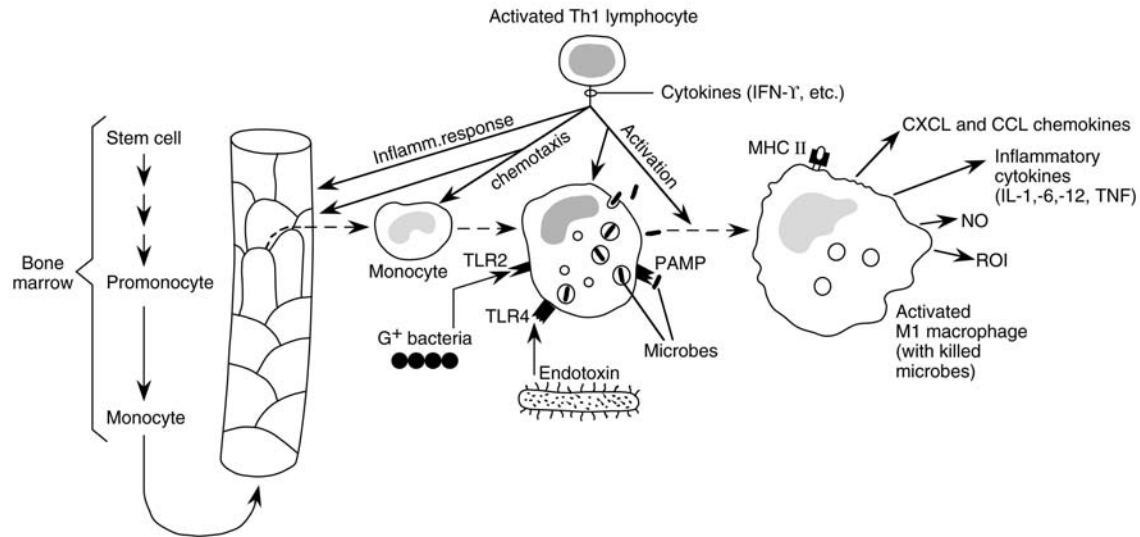
Funksjon. Makrofagene har i likhet med de nøytrofile granulocytter en velutviklet evne til *bevegelse*, *endocytose* (fagocytose, (mikro-)pinocytose), *mikrobedrap* og *fordøyelse*. Tilsammen utgjør de to celletyper våre "*profesjonelle fagocytter*". Begge celletyper endocytterer raskere om partiklene som skal "spises", har bundet til seg såkalte *opsoniner* (dvs. "pålegg på maten"). De best undersøkte opsoniner er antistoff (IgG) og aktivert 3. komplementfaktor (C3b) (Fig. 16). Andre opsoniner er lungenes surfaktant og akutt-fase-proteinet CRP (C-reaktivt protein; C står for et bakteriepolysakkarid), som produseres av hepatocytter. Forøvrig har makrofagene et videre og mer variabelt rollespektrum enn de nøytrofile granulocytter.



Figur 16: Oversikt over opsonisering og endocytose i makrofagen.

Makrofager er *forsvarsceller*. Noen mikrobetyper (f.eks. tuberkelbasiller) lever videre i makrofagene etter fagocytose og kan ikke ødelegges før makrofagen er blitt aktivert. Denne

*aktivering*en omfatter bl.a. nye bakteriedrepende egenskaper av ukjent natur (økt produksjon av reaktive oksygenintermediater? Nitrogenoksid? - jf. seinere). Aktiveringsreaksjonen startes bl.a. av cytokiner (γ -interferon etc.) som utskilles fra blastomdannede T-lymfocytter. T-lymfocytene blastomdannes når de reagerer med et antigen som de har reseptor for, i praksis gjerne mot vedkommende mikrobe (se Fig. 17). Aktiverte makrofager spiser hurtigere, fordøyer bedre (flere lysosomer) og dreper evt. mer effektivt enn de ikke-aktiverte cellene; - de er altså på mange måter "større og sterkere". De sterkest aktiverte cellene kan til og med drepe kreftceller, i hvert fall *in vitro*.



Figur 17: Cytokinvirksomheter på kar og makrofager. IFN- γ – prototypen på en makrofagaktivator – er interferon-gamma; NO = nitrogenoksid; ROI = ROS = "Reactive oxygen species" (se seinere); CXCL = CXC-kjemokiner (L = ligand), som tiltrekker f.eks. granulocytter; CCL tiltrekker f.eks. lymfocytter og monocytter; MHC = "major histocompatibility complex" = HLA ("Human leucocyte antigens", vevstypantigener); andre forkortelser er forklart i teksten til Fig. 12. Makrofagene kan aktiviseres i ulike spesialiseringsretninger – her til drapscellen, M1-makrofagen ("Mr. Hyde")

Makrofagene er også *renovasjonsceller* (M2 – "Dr. Jekyll")(Fig. 18). De nedbryter utbrukne vevsbestanddeler (f.eks. røde blodceller, som først og fremst destrueres i den røde miltpulpa). De fagocytterer også oksiderte lipoproteiner i arterieveggen, som ledd i utviklingen av aterosklerose, og blir til skumceller.

M1 ("Mr. Hyde") og M2 ("Dr. Jekyll") er ytterpunktene i et kontinuum:

M1		M2
Bl. a. IFN- γ (Th1-cytokiner) og LPS (endotoksin)	Differensieringsstimuli ↔	Bl. a. IL-4, 10, 13 (Th2-cytokiner)
Opsoninreseptorer	Membranreseptorer ↔	"Scavenger"-reseptorer
Inflammatoriske cytokiner (IL-1, etc)	Cytokin-produksjon ↔	Anti-inflamm. cytokiner (IL-1ra, IL-10)
CXCL- og CCL-typer (bl.a. CXCL8 = IL-8)	Kjemokiner ↔	CCL-typer (dvs. tiltrekker ikke ustimulerte PMN)
iNOS (\rightarrow NO); ROI (eks. superoksid)	Effektormolekyler ↔	Arginase (... \rightarrow polyaminer \rightarrow celleproliferasjon, og ... \rightarrow proline ... \rightarrow kollagenproduksjon)

Fig. 18. Makrofagspesialisering

Makrofager kan spille en rolle for *igangsettingen av en immunrespons*. Antigener (Ag), f.eks. i form av (deler av) bakterier som er kommet inn under huden gjennom et sår, kan føres med lymfestrømmen til nærmeste lymfeknute. Her kan antigenene fanges opp av makrofagene. De fagocytteres og nedbrytes, og antigen-fragmenter (f.eks. peptider med ca. 15 aminosyrer - for å antyde størrelse og art av fragmentene) blir plassert på overflaten av makrofagen bundet til vevsforlikelighetsantigener (*MHC-molekyler*, "major histocompatibility complex") av klasse II. Slik kan antigen presenteres for T-hjelpe-lymfocytter. Men kanskje presenteres antigen i enda høyere grad ved hjelp av andre celletyper, nemlig dendrittiske celler (interdigiterende celler, langerhanske celler, etc.) eller B-lymfocytter. Langerhanske celler i huden kan "samle opp" antigener og bringe dem med lymfen til lymfeknuter eller annet sekundært lymfatisk vev. Samlet kalles disse cellene *APC – antigenpresenterende celler*.

De dendrittiske cellene kan også føres tilbake til beinmargens stamceller. Dels virker det som om utviklingslinjen tar av fra makrofagcellelinjen tidlig i modningsforløpet, men monocytter kan også differensieres til dendrittiske celler in vitro. I påvente av antigen er APC fagocytære celler. Etter fagocytose av antigen – pluss, tror man, et skade- eller "fare"-stimulus (bakteriekomponent via TLR-reseptor eller betennelsesmediator) – mister de fagocytoseevnen, vandrer med lymfen til lymfatisk vev, og blir der i stand til å stimulere T-hjelpeceller med reseptor for frembudte peptider. Det er også holdepunkter for at arten av "skadestimulus" (type cytokinpåvirkning?) kan gi en spesialisering av den dendrittiske celle, slik at den fortrinnsvis stimulerer enten T-hjelpe-1-celler eller T-hjelpe-2-celler.

Makrofagene utgjør altså en uensartet cellegruppe. En annen makrofagtype – plassert et sted mellom ytterpunktene M1 og M2 – og som har andre proteiner i cellemembranen enn "lymfocytt-stimulatormakrofagen" (dvs. uten klasse II-antigenene), spiller også en viktig *utøverrolle*. Disse makrofagene (som er aktiverte) synes å kunne drepe svulstceller (som har

andre overflateantigener enn friske celler), virusinfiserte celler (som har virus- (kodede)antigener på overflaten) og kanskje celler i et transplantat. Man tror at denne celleødeleggelsen kan skje både ved direkte cellekontakt med målcellen, og ved at antistoff rettet mot antigener på målcellen formidler kontakten som skal til, mellom makrofagen og dens bytte. Dette skjer ved at makrofagen (i likhet med nøytrofile granulocytter og NK-celler) har en membran-reseptor for antistoffets Fc-del (se Fig. 16).

Makrofagene er også *sekretoriske* celler. De utskiller minst 100 forskjellige celleprodukter og kan konkurrere med levercellene i produktmangfold.

En sammenlikning mellom PMN- og makrofag-egenskaper er gitt i Tabell 4.

Tabell 3. (NB tilvalgsstoff)

NOEN SEKRETER FRA MONONUKLEÆRE FAGOCYTTER

ENZYMER	ENZYMINHIBITORER	REAKTIVE INTERMEDIATER
Lysozym	α 2-makroglobulin	Superoksid
Plasminogen-aktivator	"BINDE-PROTEINER"	H ₂ O ₂
Kollagenase	Transferrin	NO
Elastase	Fibronektin	BIOAKTIVE LIPIDER
Proteaser		PGE ₂ (prostaglandin E2)
Lipaser	NUKLEOSIDER ETC.	Tromboksen
(D)(R)NAser	Thymidin	Leukotriener
	Urinsyre	PAF ("platelet activating factor")
KOMPLEMENT-FAKTORER	PMN-KJEMOTAKSIN	HORMONER OG PARAKRINE
Alle?	(=leukotrien B4, IL-8,etc.)	FAKTORER
C3b-inaktivator		IL-1, IL-6, TNF- α ,
KOAGULASJONSAKTIVATORER		G-CSF, M-CSF
Tromboplastin		IFN- α , TFG- β , PDGF,
Faktor V, VII, X?		EPO

Tabell 4.

**NOEN FORSKJELLER MELLOM
PMN (NØYTROFILE) OG MAKROFAGER**

Funksjon	PMN	Makrofager
• Drap av “kroniske” og/eller intracellulære mikrober	–	+
• Drap av virus-/kreft-forandrede celler	(+)?	+
• Renovasjon (RBC etc.)	–	+
• Antigen-presentasjon	(+)?	+
• Nysyntese av hydrolaser	–	+
• Sekresjonsmangfold	+	+++
Kinetikk		
• Hurtigmobilisering mot pussdannende mikrober, via blodveien	+	(+)
• Stort beinmargslager av modne celler	+	–
• Evt. langlivet i vevene	–	+
• Evt. celledeling i vevene	–	+

EOSINOFILE GRANULOCYTTTER

I vår del av verden spiller de eosinofile granulocytterne for det meste en sykdomsforverrende rolle, nemlig som deltaker i våre vanligste allergier – straksallergiene (atopiske, IgE-medierte reaksjoner: for eksempel høysnue og astma).

Dannelse og skjebne. De eosinofile dannes i beinmarg, sirkulerer i blodet, og fungerer i vevene omtrent som de nøytrofile; men det er noen iøynefallende forskjeller: Sirkulasjonstiden og livslengden i vevene er lenger enn for de nøytrofile. Dessuten er det gjerne få eosinofile celler i blodet når det er mange nøytrofile (f.eks. ved bakterielle infeksjoner), kanskje fordi stresshormonet kortisol har motsatt virkning på blodkonsentrasjonen av de to granulocyttypene.

Begge granulocyttypene har roller i *infeksjonsforsvaret* - men med henholdsvis bakterier (etc.) og ormer (metazoer) som hovedfiender. Eosinofile celler kan faktisk invadere ormene og secernere cytotoxiske enzymer, aktiverte oksygenderivater, etc. inne i ormene.

Reguleringsmekanismer. Dannelsen av eosinofile granulocytter i beinmargen stimuleres av *cytokiner* (bl.a. GM-CSF, interleukin-5 og eotaksin).

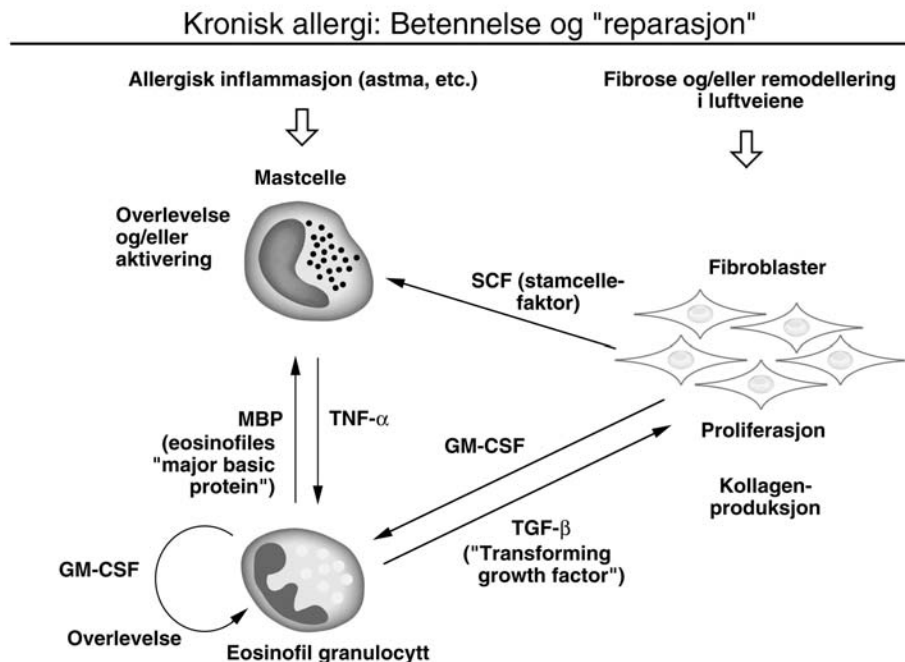
Det ser ut som om cellene *tiltrekkes kjemotaktisk* bl.a. av peptider som frigjøres sammen med histamin fra mastceller eller basofile granulocytter, av histamin selv, av kjemokinet eotaksin (se Boks 1) og av substanser som utskilles av orme-parasittene. Eotaksin secernerer bl. a. av luftveiseepitel under et astma-anfall.

Funksjon. I en del ormeinfeksjoner finnes høye blodkonsentrasjoner av immunglobulin (Ig)E og eosinofile granulocytter og dessuten ansamlinger av eosinofile celler i vevet rundt ormelarvene. Interleukin 4 fra T-hjelper-2-celler stimulerer B-lymfocytter til IgE-produksjon. IgE samvirker med de eosinofile om parasitt-drapet, ved å tjene som én av flere typer opsoniner.

De eosinofile celler kan forberedes - "primes" - som de nøytrofile av CSF, etc. og dermed bl.a. få flere membranreseptorer - både for antistoff (inklusive IgE-R - slike reseptorer har ikke de nøytrofile) og komplement (C3b). Når de så - som de nøytrofile - stimuleres av kjemotaksiner etc. til å øke produksjonen av bl.a. reaktive O_2 -intermediater, blir de toksiske overfor de antistoff/komplement-dekkete parasittene. Eosinofile granulocytter kan også utskille skadelige kornproteiner og viktige betennelsesmediatorer, og de kan få mastceller til å skille ut sine korn.

Eosinofile granulocytter er også tallrike ved *IgE-medierte straks-allergier*, f.eks. i neseslim ved "høysnue" og i bronkialslim ved astma, ofte også i blodet ved disse tilstandene. Her spiller utskillelsen av histamin og andre mediatorer (leukotriener etc.) fra bl. a. mastceller en viktig rolle både for utløsningen av sykdomstegnene og for tiltrekningen av de eosinofile cellene. De eosinofile granulocytters cytokiner og drapsapparat forverrer betennelsen og celledskadene på reaksjonsstedet (se Fig. 19).

Hensikten med straksallergiene er ukjent; kanskje representerer de forsvarsreaksjoner på avveier. De er blitt stadig vanligere i vårt land de siste tiårene. En hypotese som har fått stor tilslutning, er at sjeldnere infeksjonssykdommer og mindre antigen-"angrep" i oppveksten har dreiet våre immunreaksjoner fra T-hjelper-1-reaksjoner til T-hjelper-2-dominans.



Figur 19: Cytokin-regulert samvirke mellom eosinofile granulocytter, mastceller og stromaceller (fibroblaster) ved kronisk, atopisk allergi: vevsskade og arrdannelse (fibrose)

BASOFILE LEUKOCYTTER

De basofile granulocytene og deres meget mer tallrike "fettere", mastcellene som finnes i alle løse bindevev, er viktige produsenter av ulike typer betennelsesmediatorer, dvs. stoffer som kan sette i gang en betennelsesreaksjon. Prototypen er histamin.

Dannelse og skjebne. Cellene dannes som nøytrofile og eosinofile celler i beinmargen. De er morfologisk og biokjemisk litt forskjellige fra de totalt sett meget tallrikere *mastcellene*. Mastcellene dannes lokalt i bindevevene, men de stammer også opprinnelig fra den hematopoietiske stamcellen.

Det er to typer mastceller, bindevevs- og mukosa-mastceller; de førstnevnte med heparin-proteoglykan, de sistnevnte med kondroitinsulfatproteoglykan i kornene. En muse-bindevevsmastcelle som implanteres i magesekkens mukosa, kan dele seg og bli til mukosamastceller. Omvendt kan mukosaliknende mastceller fra spesielle beinmargscellekulturer overføres til bindevevsmiljø utenfor mukosa og bli til bindevevsmastceller. Slike forsøk viser hvordan cellers fenotype kan bestemmes av mikromiljøet de er i. Liknende stromafaktorer synes å bestemme eller innvirke på de hematopoietiske stamcellenes differensieringsretning i bloddannende vev.

Funksjon. Funksjonene - som hovedsakelig er knyttet til *forsvar og betennelses-reaksjonen* (se Fig. 25) - er sannsynligvis felles for de to celletyper, mastceller og basofile. Kornene inneholder *histamin, proteaser, heparin- eller kondroitinsulfat-proteoglykaner* og *kjemo-taksiner* for nøytro- og eosinofile granulocytter. *Cellemembranderiverte betennelsesmediatorer* (leukotriener, PAF - se seinere) og *cytokiner* skilles også ut fra stimulerte mastceller/basofile granulocytter. Mediatorene har parakrine virkninger.

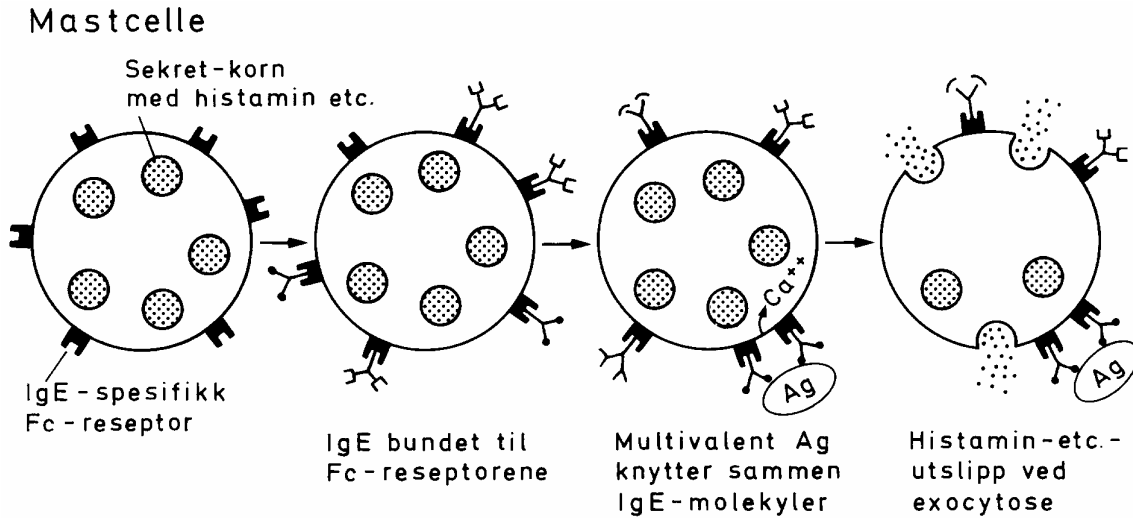
Histamin er trolig en viktig mediator tidlig i betennelsesreaksjonen - i hvert fall ved allergiske straksreaksjoner (astma, urtikaria, høysnue); de andre mediatorene er viktige seinere. Leukotriener og PAF er kanskje igangsettere av bronkiekonstriksjon, slimhinnebetennelse og økt slimdannelse ved astma.

Heparinets fysiologiske roller vet man forbløffende lite om; én hypotese sier at heparin fra mastceller er med og regulerer fibrinkoagulasjonen som aktiverte monocytter/makrofager kan starte opp i et betennelsesområde v.h.j.a. tromboplastin ("tissue factor" – TF) i cellemembranen. En annen hypotese sier at proteoglykanene kompleksbinder og stabiliserer de utskilte proteasene, så de får tid til å fordøye basalmembraner og annet ekstracellulært materiale i betent vev.

Man har også spekulert på om heparin kan tjene som kofaktor for fibroblast-vekstfaktor. Mediatorene fra mastcellene utskilles nemlig ved vevsskade, som jo skal repareres. Det kan altså godt være at heparinet kun tjener en "binde-funksjon", mens **heparansulfat** (som finnes bl.a. på overflaten av endotelcellene) har den antikoagulatoriske funksjonen i organismen, som vi benytter oss av når heparin brukes som legemiddel.

Mastcelle-mediatorene utskilles også når allergener (som pollen, husstøv, etc.) kommer inn i vevet og bindes til immunglobulin E-molekyler (rettet mot allergenet!). Via cellens Fc-reseptorer har IgE trolig allerede satt seg på mastcelleoverflaten (se Fig. 20). Visse aktiverte komplementfaktorer og cytokiner (bl.a. IL-1) kan også få mastcellene til å utskille histamin og andre mediatorer.

Blant *medikamentene* som brukes mot straks-allergiske sykdommer virker anti-histaminene ved å binde seg til histaminreseptorer (H-1-reseptorer f.eks. på endotelceller, glatte muskelceller og kjertelceller) og hindrer dermed histamin-binding og -virkning. Natrium-kromoglikat (Lomudal®) "stabiliserer" mastcellene så de ikke så lett skiller ut betennelsesmediatorer. Glukokortikoidhormoner hemmer proteinsyntese (inklusive cytokinsyntese), dannelse av arakidonsyrederivater og (bl.a.?) derfor betennelsesreaksjonen (se seinere).



Figur 20: Modell for allergiske straks-allergier

LYMFOCYTTER

Lymfocytene er viktige deltakere i det naturlige (NK-celler) og det spesifikke (T- og B-celler) immunforsvaret. De patruljerer organismen, med kortere eller lengre vandringsveier, på let etter fremmede antigener som det skal reageres mot – mikrober, transplanterte celler og kanskje forandret "selv", nemlig kreftceller.

T- og B-lymfocytter dannes primært i *sentrale lymfatiske vev* (thymus, beinmarg). De dannes der uavhengig av antigenene stimuli. I *perifere lymfatiske vev* (lymfeknuter, milt, lymfatiske vev i respirasjons-, urogenital- og kanskje spesielt i gastro-intestinal-traktus) ekspanderer lymfocyttkloner etter antigen stimulering. Et *antigen* kan få en ørliten del av de små lymfocytter til å vokse til store lymfocytter (= lymfoblaster eller immunoblaster). De deler seg flere ganger med ca. ett døgn mellomrom og danner (i) hukommelsesceller, og (ii) modne "utøverceller" – eller samme cellen (T-lymfocytten) har først utøverfunksjon, så dør den (apoptose) eller blir til hukommelsescelle.

T-cellenes funksjoner er hjelp, regulering, "forsinket hypersensitivitets"-reaksjoner og cytotoxisitet. Det er fremdeles noe usikkert hvordan disse T-cellefunksjonene er knyttet til ulike T-celler, - det er m.a.o. mulig at én T-celle både kan gi hjelp til andre T- og B-celler og skille ut cytokiner som utløser en forsinket hypersensitivitetsreaksjon. T-hjelp-cellen og de cytotoxiske T-cellenes er i hvert fall atskilte cellepopulasjoner (henholdsvis CD4- og CD8-celler). De hemmende T-regulator-cellenes er også CD4-celler.

Det er trolig at det finnes *T-celle-hukommelse* for hver av T-celle-utøverfunksjonene.

B-cellenes funksjoner er å lage antistoff via plasmacellenes, som de modnes til.

T-lymfocytter

Dannelse og skjebne. Forløperne til T-cellene påvirkes av det epiteliale og mesenchymale *cellenettverk i thymus*, og stimuleres trolig også av et eller flere *thymushormoner* (peptider). De deler seg livlig i thymuscortex og modnes samtidig til små lymfocytter. De fleste dør etter kort tid enten p.g.a. reaktivitet overfor våre egne antigener (negativ seleksjon) eller manglende reaktivitet overfor antigener (bundet til MHC klasse II – molekyler) overhodet (positiv seleksjon av de T-cellene som skal overleve og kan bli funksjonsdyktige). Ca. 5% av cellene forlater thymus og kommer over i blodet. De detaljerte prosessene som foregår i thymus og beinmarg, og som fører til dannelsen av den kolossale variabiliteten hos antigenreseptorene, behandles i undervisningen av immunologene.

Mange lymfocytter i perifere lymfatiske vev kan *resirkulere*, dvs. forlate blodbanen mellom endotelcellene, bl.a. i helt spesielle blodårer (såkalte høy-endotel-venyler) i lymfeknutenes paracortex (Fig. 21) og fra venesinuser på grensen mellom rød og hvit pulpa i milt. Herfra kan de vandre gjennom lymfevevet og via efferente lymfeganger finne veien tilbake til blodet. Hos rotter kan hele 25% av T-lymfocytene som flyter gjennom de spesielle venylene i én passasje, feste seg til det høye endotelet og så vandre ut i vevet. Det innebærer at de resirkulerende T-cellene som tømmes til blodet fra de store lymfeganger, får en svært kort sirkulasjonstid før neste resirkulasjonsrunde (halv-tid i blod ca. 1/4 time; ca. 1/2 time hos mennesker). Disse utgjør kanskje 70% av våre blodlymfocytter. Ca. 20% av blodets lymfocytter er B-lymfocytter og ca. 10% er store, granulære lymfocytter (NK-celler; se nedenfor).

Lymfocytters og andre cellers spesielle vandringsveier i organismen beror på tre egenskaper: *motilitet* (bevegelighet, bestemt av polymerisering og depolymerisering av aktin, pluss aktin/myosin-mekanismen, omtrent som i muskelvev), *adhesjonsproteiner* i cellemembranen og *reseptorer for kjemotaksiner* (bl.a. kjemokinene innen CXC- og CC-klassene).

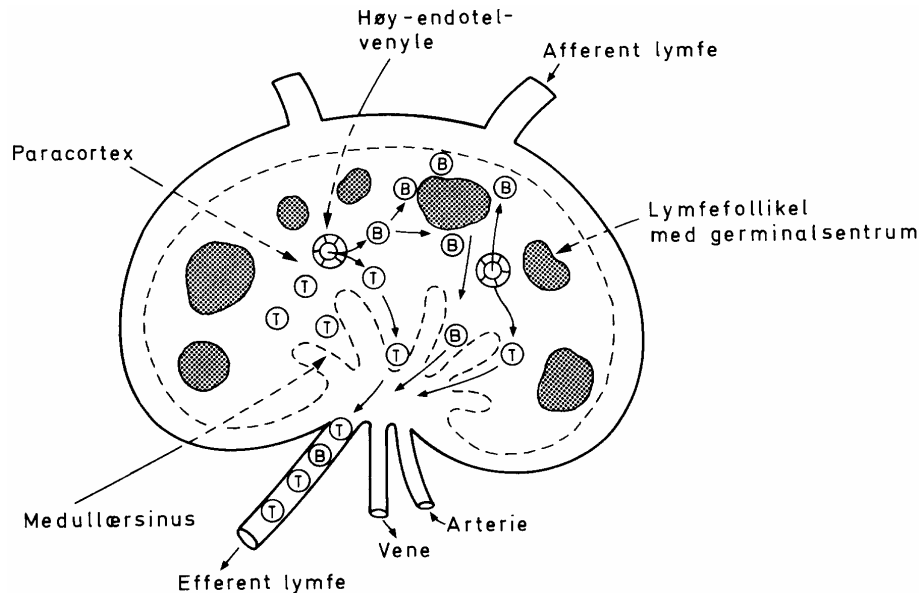
Bare en liten andel (kanskje under 1:100 000) av alle T- eller B-celler kan reagere med et gitt vanlig antigen. Siden mikrobeantigener og andre antigener heldigvis som oftest ikke spres til hele organismen, men fanges opp fra blodet i milten, fra vevene i lymfe-knuter og fra tarmen i Peyerske flekker (plakk), kan vi ved hjelp av lymfocyttesirkulasjonen oppnå at denne lille fraksjonen av lymfocytene får kontakt med antigenet. Antigenet frembys for de vandrende lymfocytter av APC: *dendrittiske celler*, *B-celler* og *makrofager* (se tidligere).

Både T-celler og B-celler resirkulerer, men med ulike ruter gjennom vevet (Fig. 21). Hos rotter fullfører majoriteten av T-lymfocytene en resirkulasjonsrunde på ca. et halvt døgn; de fleste B-cellene bruker lenger tid. De få lymfocytene som har antigenreseptorer som "passer til" deler av antigenmolekylet som er kompleksbundet til vevstypeantigener (MHC klasse I eller II), kan komme til å reagere med blast-dannelse og celledeling. Disse stanser også resirkulasjonen. I hvert fall noen av de cellene som dannes etter en del celledelinger, vil begynne å resirkulere og dermed spres i organismen. På den måten vil kanskje 90% av cellene i efferent lymfe fra en lymfeknute komme fra høy-endotelvenylene, i underkant av 10% komme via afferent lymfe (etter en lengre resirkulasjonssløyfe, gjennom f.eks. hud, lever, tarmvegg; det er spesielt hukommelsesceller som kan foreta "den lange vandringen") og 2- 3% komme fra lymfeknuten selv, der de er dannet i løpet av en immunreaksjon.

Man har i mange år ment at i det minste noen av de resirkulerende T-cellene kan leve lenge - opptil mange år - før de dør eller deler seg. Dette er celler som har hukommelsesfunksjon. Nå er man ikke sikker lenger; det kan komme an på forholdene. Det kan se ut som om det foreligger *homeostasemekanismer for totalpopulasjonen* av de store lymfocytt-kategoriene.

Slik at det f. eks. er et "tak" på hvor mange T-hukommelsesceller vi kan ha: Skulle totalantallet være submaksimalt, kan cellene leve lenge. Hvis ikke dør de apoptotisk – ved tilfeldig utvalg. Det som derimot er sikkert, er at selve den immune *hukommelsen* kan leve i årevis. Livslengden til effektorcellene og kanskje de "nyfødte" cellene fra thymus (naive T-celler, Ag-ustimulerte lymfocytter) tror vi snarere må måles i dager eller uker enn i år før de dør en programmert - apoptotisk - celledød.

Reguleringsmekanismer (med cytokiner som fremtredende "aktører" - se Tabell 2) og **funksjon** behandles detaljert i immunologiundervisningen. Det samme gjelder for B-lymfocytterne og NK-celleene (se nedenfor).



Figur 21: Lymfocyt-resirkulasjonen gjennom lymfeknute; skjematisk.

B-lymfocytter

Det er stor produksjon av kortlivede lymfocytter (dvs. en levetid på dager til uker) i beinmargen. Deres funksjon er ufullstendig kjent (umodne transit-celler eller defekte B-celler som skal dø apoptotisk, som tilsvarende T-celler i thymus). Noen av dem er B-lymfocytter som kan vandre fra beinmargen til perifere lymfatiske vev. De dør i løpet av dager eller uker hvis de ikke stimuleres til vekst og deling av antigen som passer til immunglobulinreseptorene deres. Som nevnt under omtalen av T-celleene resirkulerer også B-hukommelses-celleene, skjønt langsommere enn T-celleene. Stimuleres de - eller de naive (kalles også "jomfruelige") B-celler - av antigen, omdannes de til blastliknende celler som deler seg og modnes til nye hukommelsesceller (muligens lang-livede) eller plasmaceller (levetid få uker?).

Andre mononukleære leukocytter

Beinmargen eksporterer også andre leukocytter, som bl.a. har andre (glyko-)proteiner ("cluster of differentiation" (CD)-antigener) i cellemembranen, enn de som er typiske for T-lymfocytter og B-lymfocytter. Det er f.eks. *NK*-("Natural killer") celler, som uten tidligere immunisering og uten hjelp av antistoff kan gjenkjenne og drepe visse fremmede celler, f.eks. svulstceller eller virusinfiserte celler, før T-celle-immuniteten har bygget seg opp.

Celler i det *naturlige (uspesifikke eller non-adaptive) immunsystemet*, dvs. granulocytter, makrofager, NK-celler, kan reagere på invaderende mikroorganismer eller forandrete egne celler fordi de har gjenkjennelsesmekanismer (en rekke "Toll like receptors", TLR) med svært bred spesifisitet og til dels tidlig fylogenetisk opphav. F. eks. kan granulocytter og makrofager gjenkjenne mønstre ("patterns", PAMP – se Fig.12 og 16) av karbohydrater (mannose i glykoproteiner, f. eks.) på mikrobeoverflater, endotoksin (som er en celleveggkomponent hos gram-negative bakterier) eller mikrobers polynukleotider. Og NK-celler kan "sansse" om en svulstcelle mangler våre egne MHC-antigener.

NK-celler er under visse omstendigheter kalt K-(killer)celler. Det er når de dreper "fremmede" celler "blinket" ut av antistoff, kanskje på liknende måte som nevnt for makrofagene og de eosinofile granulocytter. NK-cellene tar da intimkontakt med målcellen via antistoffet på målcellen, v.hj.a. antistoffreseptoren (Fc-reseptoren) sin. NK-cellene ser ut som relativt cytoplasmarike, granulære lymfocytter ("*large granular lymphocytes*", LGL-celler).

Man vet ennå lite sikkert om NK-cellenes livsløp, vandringsveier og regulering. De dannes i beinmargen og havner for en stor del i leveren. Interferon og andre cytokiner (IL-2) synes å øke mengden av NK-cellene og den svulstcelledrepende virkningen som de kan ha.

BLODPLATER

Blodplatene plugges karskader og stopper blødning, bl.a. fra små kar som stadig brister – og det er normalt. Men de kan også være med på å plugge kar (trombose) – og det kan føre til vevsdød (infarkter).

Les gjerne først om *blodstansning (hemostase)* i kursheftet for å få tak i hovedpunktene, før du gir deg i kast med dette kapitlet, som bare handler om blodplatene, trombocytene.

Dannelse og skjebne. *Trombopoiesen* har mange fellestrekk med granulopoiesen og erytrooiesen. En determinert, unipotent progenitorcelle utvikler seg fra den multipotente stamcellen og modner i løpet av flere celledelinger videre til morfologisk erkjennbare *megakaryoblaster og megakaryocytter*. Kjernen i megakaryoblastene deler seg og danner kjernelapper, uten fullstendig atskillelse av datterkjernene og uten samtidig cytoplasma-oppdeling. Cytoplasma vokser slik at det til hver av kjernelappene svarer et visst cytoplasmavolum. Mesteparten av cytoplasmamodningen (dannelse av ulike korn, etc.) finner sted etter at kjernedelingsevnen har gått tapt og cellen er blitt til megakaryocyt.

Cytoplasmaet demarkeres til trombocytter av et plasmamembransystem som står i forbindelse med celleoverflaten. Trombocytene frigjøres til blodet i beinmargssinusoidene.

Da gjennomsnittlig trombocytstørrelse er nokså konstant, kan man regne ut at det normalt dannes 150-200 trombocytter av det cytoplasma som "tilhører" en megakaryocyt-kjernelapp. De "avklede" megakaryocyt-kjernene spises opp av mononukleære fagocytter (= makrofager).

Den "nyfødte" trombocyt har større blodstillende evne enn de eldre plater. Den frigjøres trolig i blodbanen fra store "pseudopodier" som megakaryocytten stikker ut mellom endotelcellene i beinmargssinusoidene og inn i blodstrømmen.

Trombocytten lever og funksjonerer som erytrocytten (men i motsetning til leukocytene) i - eller i nær tilknytning til - blodbanen. Den dør (også som erytrocytten) av *alderdom*, etter ca. 10 dager (Figur 14). Normalt er 2/3 av trombocytene til enhver tid i fri sirkulasjon. De står i

likevekt med den resterende 1/3 av trombocytene, som er i milten. Trombocytter og erytrocytter synes ikke å være "randstilte", slik som leukocytene.

Reguleringsmekanismer. Trombocytproduksjonen i beinmargen reguleres hovedsakelig av *trombopoietin (TP)*, som omsider ble klonet i 1994, og som man mener virker analogt med erythropoietin. Trombopoietinkonsentrasjonen i blod stiger ved *trombocytopeni*, dvs. når det er få blodplater i blodet. Produksjonsstedet for hormonet er kanskje leveren eller stromaceller i beinmargen. Man tenker seg at TP-produksjonen er jevn og konstant. Videre at trombocytene ved reseptormediert endocytose forbruker TP. Dermed blir TP-konsentrasjonen i kroppsvæskene høy ved behov, dvs. når det er få trombocytter i blodet (trombocytopeni). Og det forhøyete TP-nivået gir sterkere enn normal stimulering av dannelsen av blodplater i beinmargen.

Som for erythropoiesen og granulopoiesen trenges det også her flere vekstfaktorer enn TP (som kan være bl.a. SF, stamcelle-faktor, men også en/noen ukjent(e)), som regulerer celledannelsen tidlig i utviklingsrekken.

Ved kronisk alvorlig trombocyttemangel i blodet er antallet megakaryocytter tre- til firedoblet og deres størrelse er doblet (gjennomsnittlig antall kjernelapper økt), slik at trombocytproduksjonen har økt seks til åtte ganger (= 3-4 x 2). Den maksimale forøkelse av erytrocyttproduksjonen ved anemi er av samme størrelsesorden. Det angis at injeksjoner av TP kan øke blodplatekonsentrasjonen opp til 10 ganger hos mus og aper. TP kan også "prime" (preaktivere) trombocytter. Dette gjør at man må være varsom ved klinisk bruk av TP, så man ikke påfører pasientene trombose (blodproppsykdom).

Funksjon. Blodplatenes hovedoppgave er å danne en *tettende plateplugg* der karveggen er skadet. Sammen med plasmakoagulasjonen (se figur og omtale i blodkursheftet og Boks 3 her) og karkontraksjonen stanser platepluggen blødninger ut i vevet eller ut på indre eller ytre kroppsoverflater. Dersom man lager et grunt snittsår i huden, kan man allerede etter 30 sekunder histologisk se små plateplugg i overskårne kar og små fibrinfibre langs sårkanten og i periferien av platepluggene.

(3.-semester-studentene anbefales å lese i O. Stokke (red.), "Klinisk biokjemi og fysiologi", Gyldendal Akademisk 2000, om hemostasemekanismene, trombosemekanismene og årsaker til økt blødningstendens i Frank Brosstads kapitler 3, 4 og 5).

Blodplatene adhererer bl.a. via kollagenreseptorer til kollagen i basalmembranen eller under denne når det er dannet et sår i endotelcelledekkeet. For at blodplater i strømmende blod skal kunne feste seg på denne måten, må *von Willebrand-faktor* være til stede. Det er et plasmaprotein (- finnes også i endotelceller og i blodplatene selv -) som sirkulerer bundet til faktor VIII. Von W.- faktor kan binde seg både til kollagen og til reseptorer i platemembranen.

Andre adheranseproteiner er også viktige for forankringen av blodplatene. Eksempler er fibronektin og fibrinogen. Fibronektin er et langstrakt molekyl som finnes i blodplasma og i bindevev. Det kan forankre diverse celler, inklusive blodplater, til andre celler og til intercellulærsubstans (kollagen). Fibrinogen + Ca²⁺ kan "danne bro" mellom blodplater. Også for kollagen finnes reseptorer, i form av spesifikke glykoproteiner, i platemembranen. Bro-molekyler og andre ligander binder seg stereospesifikt til reseptorene, omtrent som antistoff til antigen ("hånd-i-hanske"). Reseptorenes cytoplasmatiske deler er forankret til "celleskjelettet" (mikrotubuli og mikrofilamenter) og kan eventuelt som andre reseptorer sende signaler intracellulært.

Kollagentilheftede (*adherente*) blodplater er aktiverte pga. stimulering via kollagenreseptorer, og platen kan aktiveres ytterligere av diverse fysiologiske substanser (ligander),

som også har sine spesifikke reseptorer i platemembranen. Jo sterkere platene aktiveres, jo flere forandringer skjer med dem - etter følgende "opptrappingsplan": 1) *Formforandring* (platene blir i løpet av få sekunder kulerunde, med pseudopodier, som skyldes omorganisering av mikrotubuli og aktinfilamenter). 2) *Aggregasjon* (plater festes til hverandre). 3) *Sekretjon* av α -korn til det åpne tubulussystemet, som kan føre sekretjonsproduktene (bl.a. koagulasjonsfaktorer og adheranseproteiner) ut av cellene. 4) Sekretjon av tette korn (med bl.a. Ca^{2+} og ADP), pluss delvis *arakidonat-frigjøring* fra fosfolipider i platemembranen (se Fig. 22). 5) Komplet (dvs. maksimal) arakidonat-frigjøring. 6) Sekretjon av sure hydrolaser (lysosomer). Som man kan forstå, kan blodplater brukes som modell-systemer både for glatte muskelceller (kontraksjon) og nerveterminaler (transmitter-frigjøring).

Utskilt ADP fra tette korn synes å ha en spesiell funksjon, ved at det fører til blottlegging eller eksposisjon av fibrinogenreseptorer, slik at fibrinogen kan aggregere platene. *Aggregeringen* skjer ved at pseudopodier fra forskjellige plater griper inn i hverandre og henger sammen, med fibrinogen + Ca^{2+} som bindeledd.

Koagelretraksjonen skjer ved at pseudopodiene trekker i og "strammer" fibrinnett som omgir platene og andre blodceller. Fibrin har feste både i trombocytmembranen og i intercellulærs substansen (kollagen).

Reguleringsmekanismer for blodplatefunksjonen. To agonister i lav konsentrasjon kan forsterke hverandres virkning på aktiveringen, f.eks. trombin (som er det sterkeste platestimulus vi kjenner) og adrenalin.

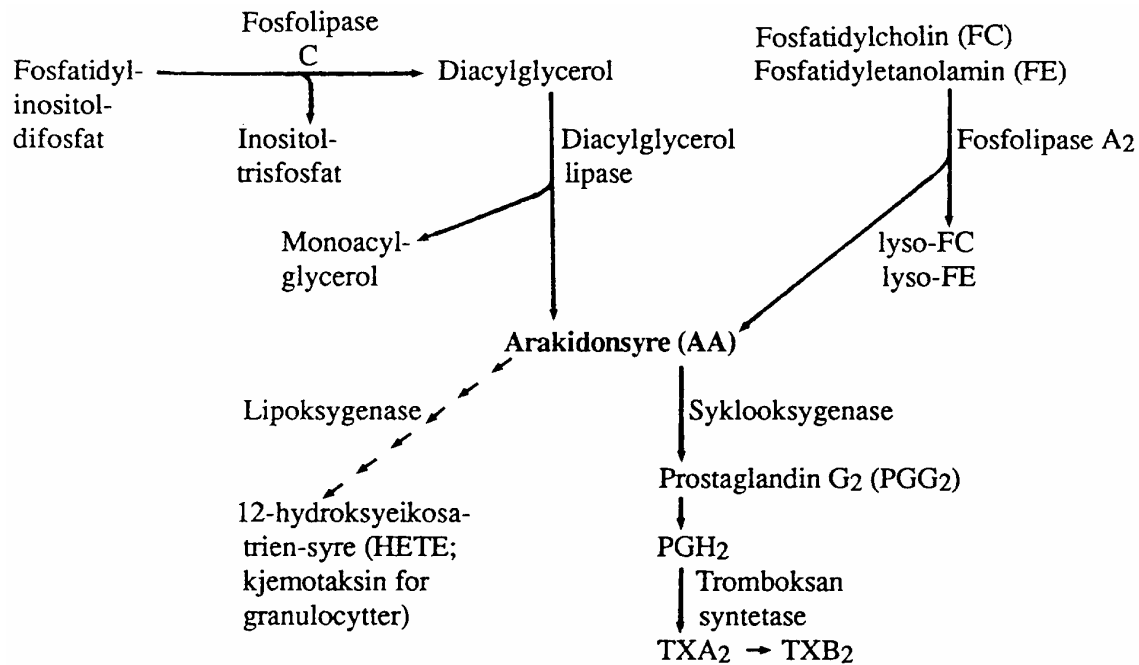
Andre platestimulatorer er kollagen, ADP (frigjøres fra skadede celler og utskilles fra blodplatene), tromboksan A_2 (= TXA_2 , utskilles fra platene, metaboliseres til inaktivt TXB_2 , se Fig. 22), prostaglandinene PGG_2 og PGH_2 (se Fig. 22), serotonin, vasopressin (= anti-diuretisk hormon) og plate-aktiverende faktor (PAF, se Fig 27).

Når plater aktiveres, kan tidsbegrensede **positive tilbakemeldingssløyfer** settes i gang: Tett-korn-sekresjon frigjør ADP og serotonin, som begge forsterker aktiveringen (men serotonin er en svak aktivator). Et annet eksempel : Prostanoider (TXA_2 , PGG_2 og PGH_2) som dannes i løpet av aktiveringen, fører også til ytterligere aktivering via spesifikke membranreseptorer. På den annen side virker **desensibiliseringsfenomenet** til å begrense aktiveringen: Langvarig stimulering nedsetter følsomheten for vedkommende aktivator og gjerne også for andre aktivatorer. Dette fenomenet ses også i andre celletyper.

Signalveien inn i platene fra de stimulerede membranreseptorene er ikke helt kartlagt.

Fosfolipaser aktiveres i platene. De katalyserer frigjørelse av inositol-trisfosfat (som mobiliserer Ca^{2+} fra lagre i intracellulære membran-rør/sekker), diacylglycerol (som aktiverer protein kinase C) og arakidonsyre. *Arakidonsyren* i blodplatenes cytoplasma omdannes under forbruk av O_2 til kortlivede endoperoksider av enzymet *syklooksigenase* (også kalt COX eller prostaglandin syntetase) (Fig. 22 og 27). Endoperoksidene er forløpere for mer stabile substanser, bl.a. prostaglandiner, dessuten det labile *tromboksan A₂*, som både har vasokonstriktorsk virkning og aktiverer platene.

I den stimulerede blodplate aktiveres også en aktin-myosin-kontraksjonsmekanisme (ved at Ca^{2+} -calmodulin aktiverer myosin lett-kjede-kinase, som fosforylerer den lette myosinkjeden og dermed tillater aktin-myosin-interaksjonen). Kontraksjonsmekanismen er trolig viktig både for koagelretraksjonen og for platenes sekretjonsprosess, den såkalte "release-reaksjonen".



Figur 22: Frigjøring og oksygenering av arakidonat i blodplater.

Endotelceller kan lage det vasodilaterende (=blodåreutvidende) og anti-aggregerende arakidonsyrederivatet *prostasyklin*. Det stimulerer adenylyl- (eller adenylyl-) syklase i plate-membranen. Syklisk AMP hemmer blodplateaktivering. "Uforstyrrete" endotelceller kan også på flere andre måter motvirke de tre hemostasemekanismene (se Fig. 24), mens mekanisk eller kjemisk stimulerte endotelceller forsterker mekanismene: karkontraksjon (via peptidet *endotelin*), fibrindannelse (via tromboplastin (TF), plasminogenaktivator-hemmer) og platepluggdannelse (via von Willebrand-adheransefaktoren).

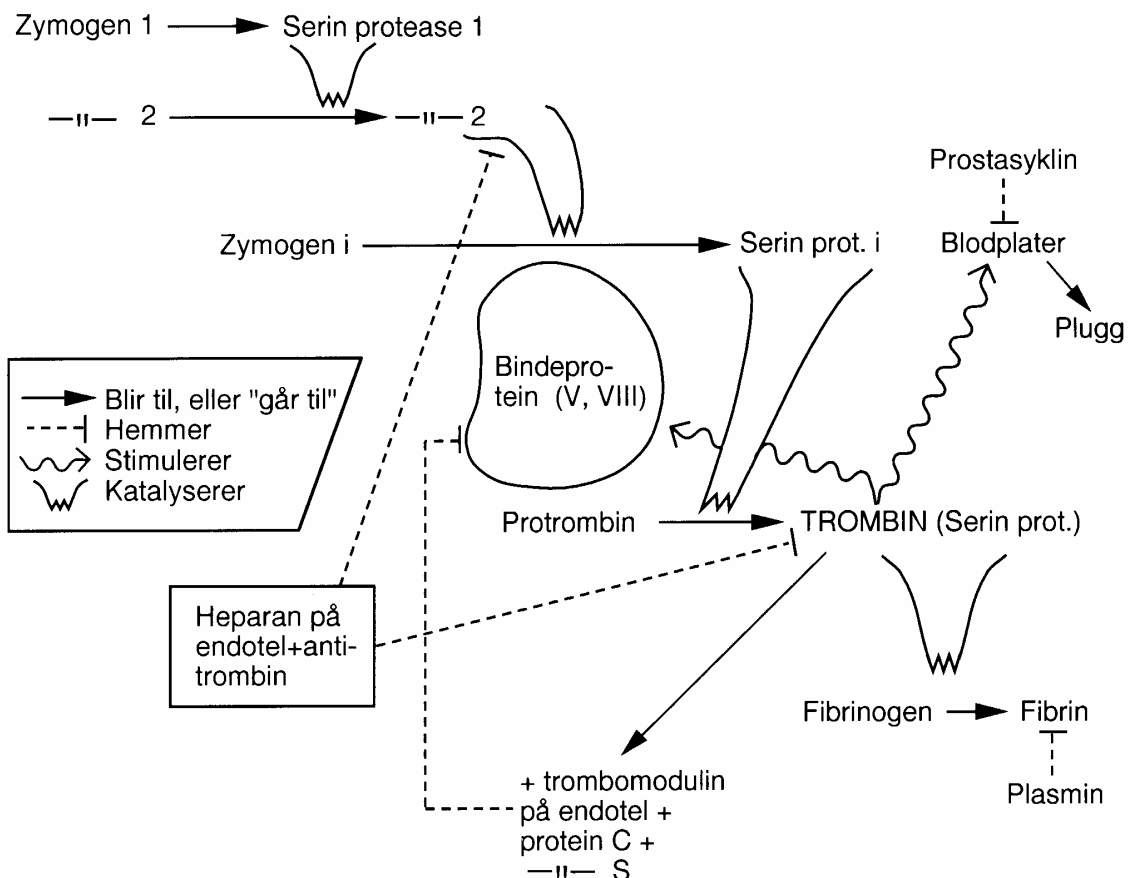
Syklisk GMP (cGMP) er en inhibitorisk signalsubstans både i glatte muskelceller i årene og i blodplatene, og dannelsen stimuleres fysiologisk av *nitrogenoksid (NO)* fra endotelceller og medikamentelt av nitropreparater (nitroglycerol = glyceryl-tri-nitrat, f.eks.).

Balansen mellom plateaktiverende og hemmende mekanismer, f.eks. mellom tromboksan A_2 og prostasyklin, synes å forstyrres ved endotelskade og er trolig en årsak til dannelse av "blodpropper" i f.eks. "forkalkede" koronararterier med skadet eller stimulert endotel. Kanskje er nedslag av plateplugg på endotelet faktisk også en faktor i utviklingen av lesjonene i arterieveggen, ved at endotel vokser over pluggene, som dermed innleires i intima. Det forskes intenst for å finne effektive og ufarlige medikamenter eller kostkomponenter som kan hemme dannelsen av tromboksan A_2 -liknende, men ikke prostasyklin-liknende fettsyrederivater.

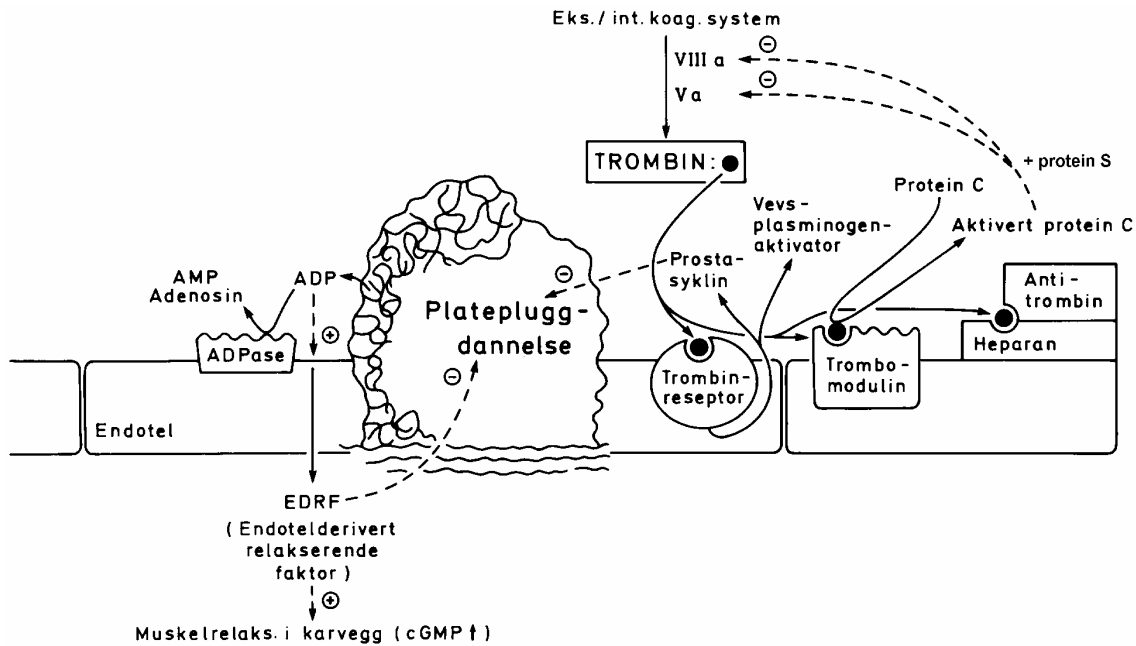
BOKS 3: PLASMAKOAGULASJONEN

(JF. FIG. I KURSHEFTET)

- **Kaskadesystem:** forsterkningseffekter og kontrollpunkter
- **Pro-enzym-aktivering**
- **“Ikke-enzymene” (V, VIII):** kompleksdannelse/spesifisitetsbestemmelse for endopeptidasene
- **XII**, som kontaktaktiveres av kollagen/basalmembran/glass/blodplater, kan også aktivere andre kaskadesystemer (bradykinin- og plasmin-dannelse)
- **Positivt samvirke** mellom indre (“intrinsic”) og ytre (“extrinsic”) koagulasjonssystemer
- **K-vitamin-effekten:** γ -karboksylglutaminsyrer i II, VII, IX og X (til Ca^{2+} -kompleksdannelse). Vit. K-antagonister: Warfarin, Marevan; rottegift
- **XIII:** Transamidase: peptidbinding mellom fibrinmonomerene
- **Blødersykdommene:** Hemofili A (VIII-mangel) og B (IX-mangel)



Figur 23: Oversikt over koagulasjonen.



Figur 24: Noen anti-trombotiske endotelmekanismer. EDRF er NO[•] og trolig også svovel-nitroso-forbindelser (f.eks. S-NO-glutathion).

BETENNELSE (INFLAMMASJON)

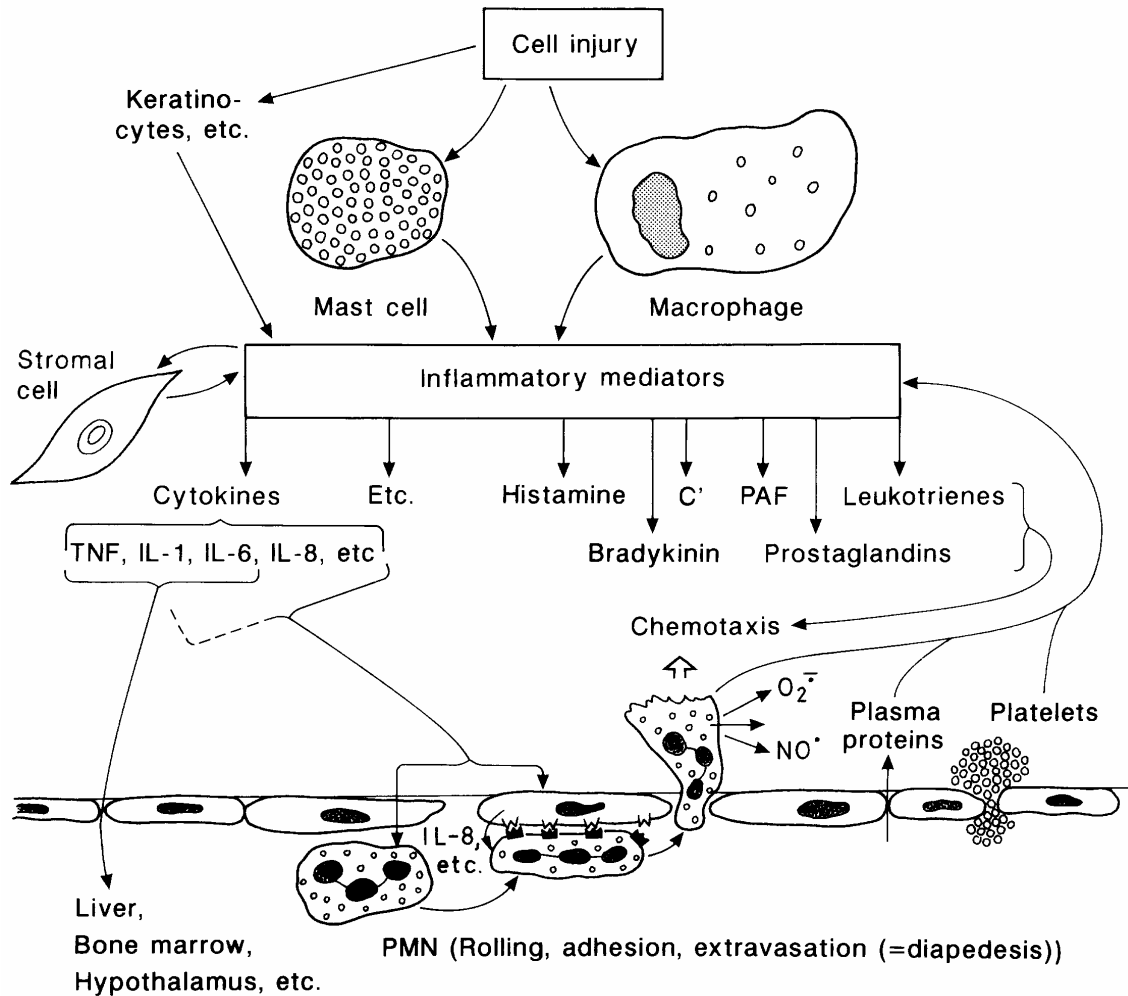
Betennelsen representerer et livsviktig forsvar mot infeksjoner, men kan for moderne mennesker ofte være sentral i en sykdomsmekanisme, som ved immun-sykdommer (for eksempel leddgikt eller astma), i et vev der blodtilførselen er stengt av (trombose eller embolisme) og til og med etter at tilførselen er kommet i gang igjen (reperfusjonsskader), og ved idrettsskader. Betennelsen er altså "et tveegget sverd".

Betennelsesreaksjonen er organismens *lokale reaksjon på celledskade*. Skade skyldes ikke bare mikrober (dvs. infeksjon), men også mekanisk vold (f.eks. stumpt traume, snittsår), stråleenergi (f.eks. solforbrenning), kulde (frostsår), varme (brannskader), allergiske reaksjoner (f.eks. høysnue) eller nedsatt blodforsyning (f.eks. hjerteinfarkt).

Hovedtegnene på betennelse - de fleste ble beskrevet allerede av oldtidens leger - er *rubor* (rødhet), *calor* (varme), *dolor* (smerte), *tumor* (hevelse) og *functio laesa* (nedsatt funksjon). De første 4 tegnene er lette å forklare. De skyldes utvidelse av blodårene og væskelekkasje fra dem i det betente området, samt stimulering av smertefibre. Den nedsatte funksjon i betent vev kan skyldes celledskade eller reflektorisk immobilisering p.g.a. smerten.

Karreaksjonen fører til ansamling av både væske og plasmaproteiner i det skadete vevet og er dessuten viktig for leukocyttilstrømningen. Leukocytter fra blodet ledes av *kjemotaksiner* til betennelsesstedet; de vandrer aktivt.

Karreaksjonene, utløsningen av aksjonspotensialer i smertefibre og leukocyttkjemotaksen skyldes stoffer som dannes eller frigjøres i betente vev, dvs. *betennelsesreaksjonens mediatorer*, "kommunikasjonsmolekyler" (se Fig. 25, 27, 28, 30; tabell 6).



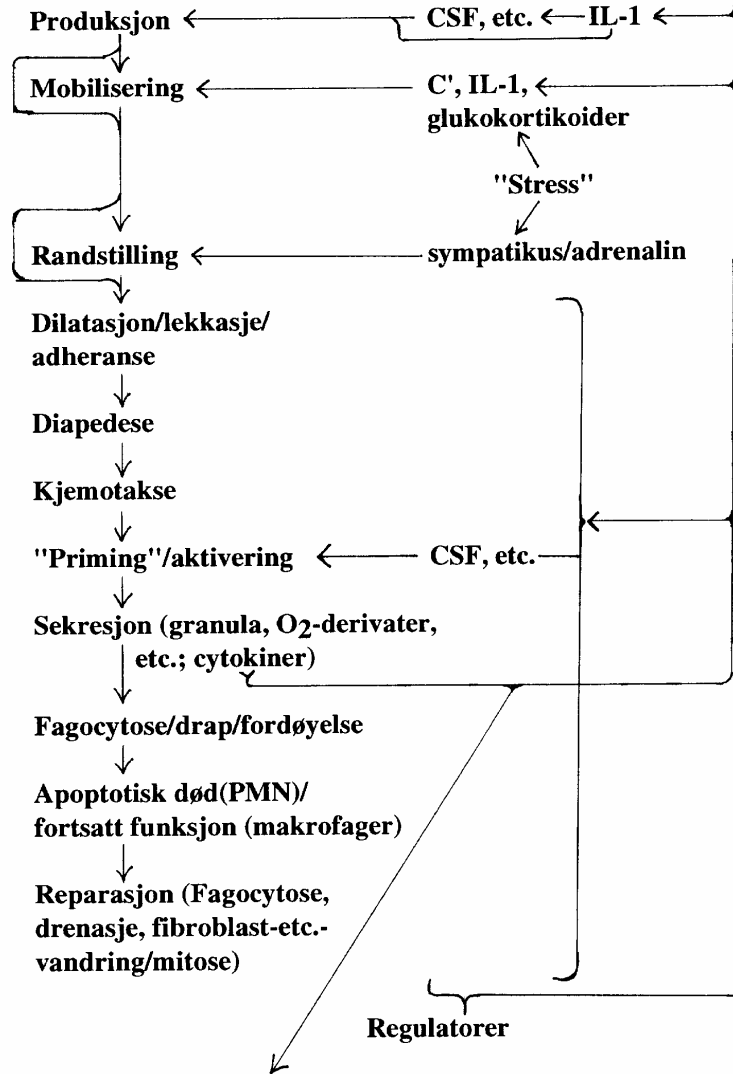
Figur 25: Aktører og mediatorer i akutt betennelse (inflammasjon).

Mediatorene frigjøres fra stimulerte eller skadete *vevsceller* (f.eks. histamin og interleukin-1 fra mastceller og makrofager) og fra *leukocytter* som beveger seg til skadestedet (f.eks. PAF, cytokiner og arakidonsyremetabolitter fra profesjonelle fagocytter og lymfocytter). Eller de dannes fra forstadier blant *serumproteinene* som lekker ut i det betente vev (f.eks. komplementfaktorer (Fig. 30) og bradykinin (Fig. 27)).

BETENNELSE

Skade → dannelse/sekresjon av betennelsesmediatorer
fra mastceller/makrofager/plasmaproteiner/
blodplater/keratinocytter, etc.

Nøytrofile granulocytter (PMN)/
monocytt-makrofager; evt. også
(seinere) andre WBC :



Systemreaksjoner : Feber, somnolens, anorexi, akutfaseproteiner (SR↑), PMN-mobilisering, muskeltatabolisme

Figur 26: Trekk ved utviklingen av betennelse.

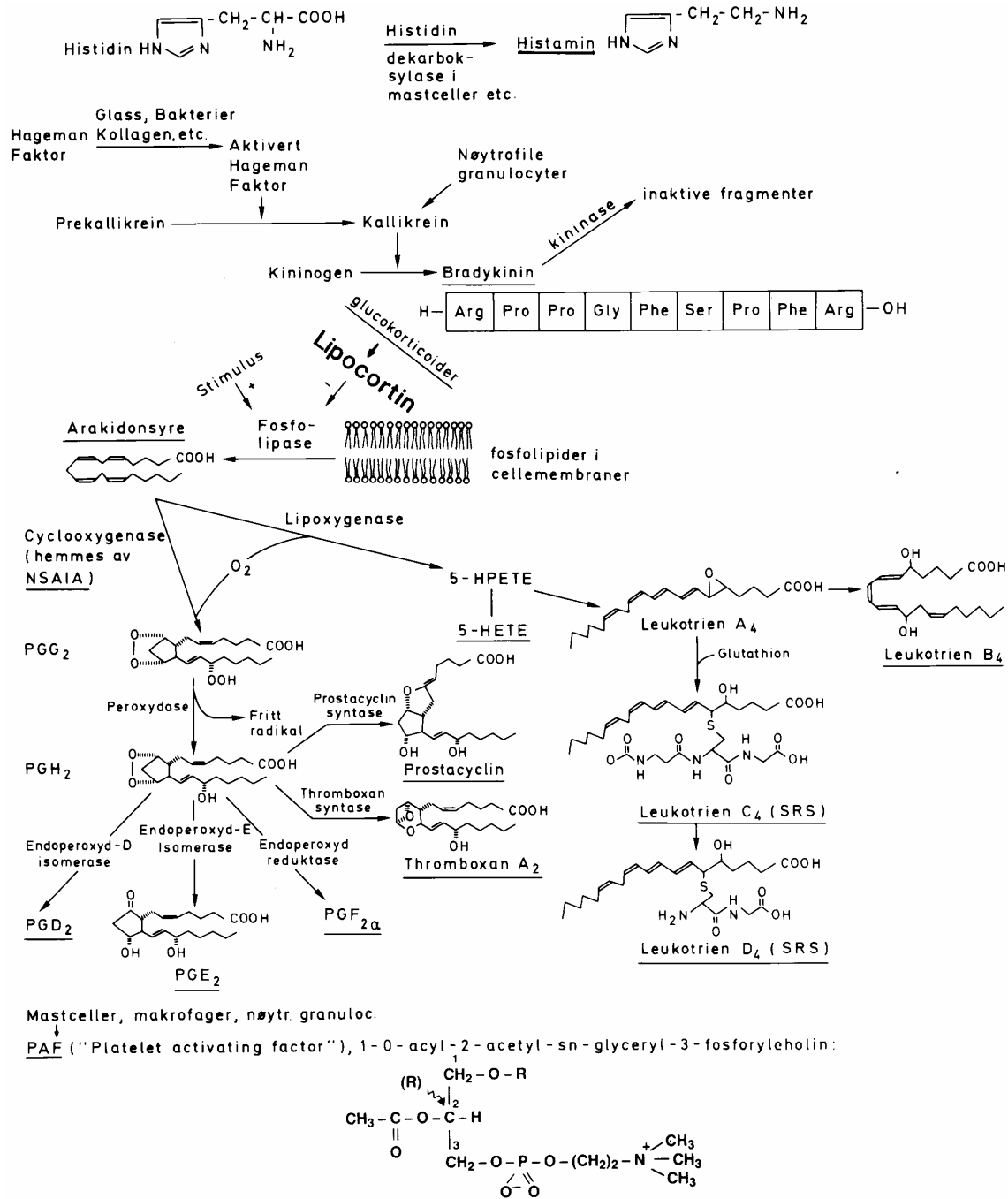


FIG. 1. Chemical structure of PAF; R = C₁₆H₃₃ or C₁₈H₃₇.

SRS = "slow reacting substances (of anaphylaxis)", inkluderer forbindelser mellom arakidonsyre-metabolitter og glutathion. Navnet skyldes den langsomme kontraktile respons de gir i glatt muskulatur in vitro. SRS utskilles blant annet fra mastceller og spiller sammen med histamin trolig en viktig rolle for utviklingen av astma-anfall.

NSAIA = Nonsteroid anti-inflammatoriske agens, dvs. medikamenter som acetylsalisylsyre (Dispril, Globoid, etc.) og indometacin.

Figur 27: Noen betennelsesmediatorer, etc. (NB tilvalgsstoff)

Sensoriske nervefibre (Fig. 28 og 29) og aktiverte *blodplater* (se ovenfor) kan også bidra med betennelsesmediatorer.

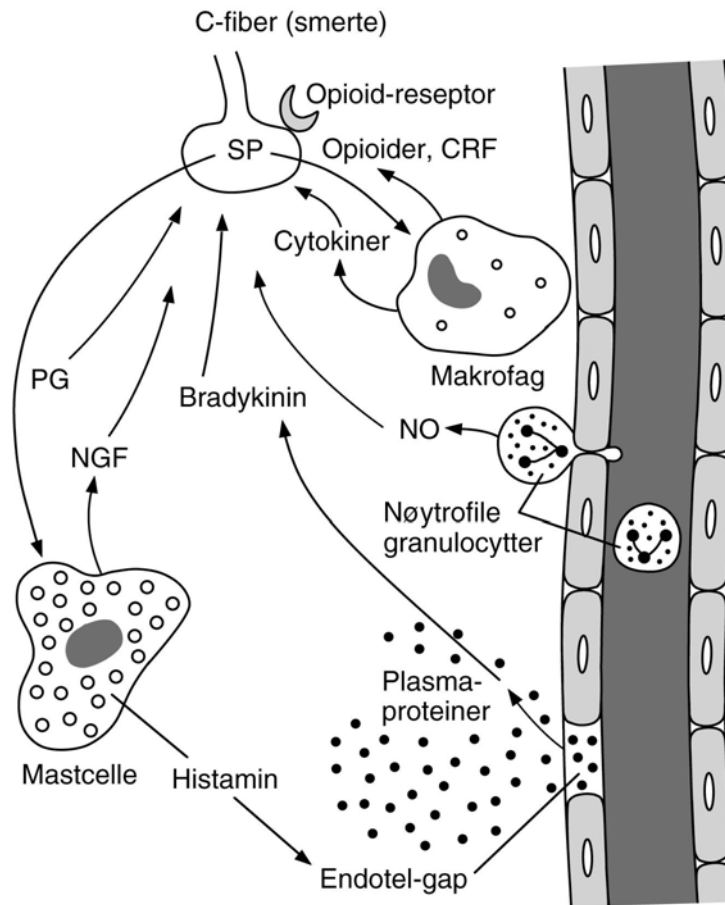
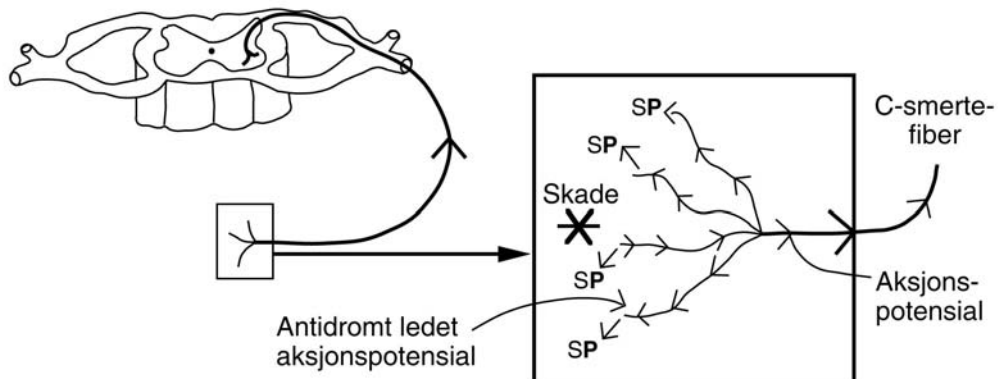


Fig. 28: Nervemekanismer ved betennelse. SP = Substans P; NGF = "Nerve growth factor"; NO = nitrogenoksid; CRF = "Corticotropin-releasing factor"; PG = prostanoider.



Figur 29: Aksonrefleksen

Mekanismen for nervefibrene er direkte stimulering på skadestedet og antidrom ledning av aksjonspotensial (*aksonrefleksen*), som begge kan føre til utskillelse av peptider (substans P (SP), etc.), også i periferien av det skadete området (Fig. 29). SP kan stimulere mastceller til histaminsekresjon. SP kan også stimulere makrofager til å utskille cytokiner, som på sin side kan få nerveender til å uttrykke opioid-reseptorer. Når så immunceller produserer opioider, reduseres smerten. Parallelt vil bl. a. kortikotrop "releasing factor" (CRP), som også immunceller kan lage, ha en betennelsesdempende effekt. Det finnes flere slike negative tilbakemeldingsmekanismer, som bare er delvis kjente, som til sammen får betennelsesreaksjonen til å gi seg. De har vært intenst utforsket de siste årene og kan muligens tjene som utgangspunkt for produksjonen av nye betennelsesdempende legemidler.

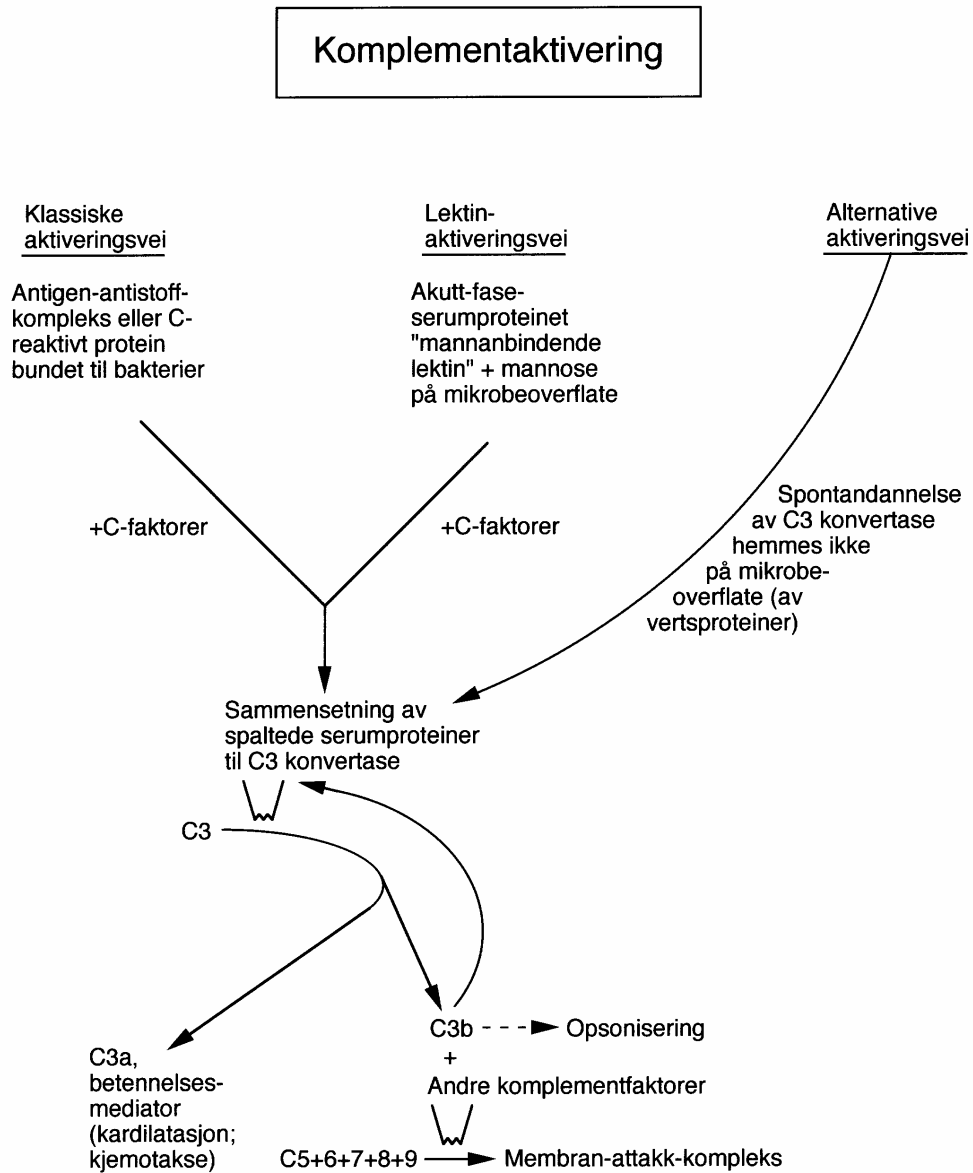
Den første økning av *karpermeabiliteten* sees fortrinnsvis i små venyler, inntreffer i løpet av få minutter etter skaden og varer ca. 1/2 time. Den kan bl.a. skyldes histamin fra mastceller, som finnes i alle løse bindevev. En forsinket fase med økt permeabilitet begynner etter omtrent en time og kan ofte vare i flere døgn. Denne fasen skyldes muligens bradykinin, arakidonsyremetabolitter, PAF, etc. Komplementsystemet (C3a, C5a) og cytokiner (IL-1, tumor nekrose-faktor, etc.) har også virkninger på små kar.

Smerte kan skyldes bl.a. histamin, bradykinin, ATP og arakidonsyremetabolitter (Tabell 6).

Leukocyttsamlingen i betent vev starter med at cellene ruller over endotelet, stopper og adhererer (se tidligere). Så følger diapedesen og vandringen mot skadestedet. Kjemotakse er påvist *in vitro* for nøytrofile og eosinofile granulocytter, lymfocytter, monocytter og makrofager, fibroblaster og endotelceller.

Der det er en bakteriell infeksjon, tiltrekkes leukocytene kjemotaktisk bl.a. av spesielle peptider fra bakteriene, f.eks. fMLP (den frie aminogruppe i metionin er via amidbinding knyttet til maursyre). Granulocytene vil selv kunne skille ut både kjemotaksiner og stoffer som øker karpermeabiliteten, altså til å begynne med en selvforsterkende mekanisme (positiv tilbakemelding).

Granulocytene dominerer gjerne over de mononukleære fagocytene i begynnelsen, da det er flere granulocytter enn monocytter i blodet, og granulocytene vandrer litt hurtigere. Siden overtar de mer langlivede *makrofagene og lymfocytene, dersom betennelsen blir kronisk. Fibroblaster*, som kan være viktige for den endelige reparasjon av vevsskader, tiltrekkes kjemotaktisk bl.a. av kollagenfragmenter. Deres mitoseaktivitet og kollagenproduksjon synes å styres av *cytokiner (fibroblast vekstfaktorer, transformerende vekstfaktor (TGF- β), etc.)* som bl.a. utskilles av makrofager.



Figur 30: Aktiveringsmåter for og virkninger av komplementsystemet

Også i vev der det foregår *immunreaksjoner*, vil leukocytter gjerne samle seg, p.g.a. lokal cytokinsekresjon, oppregulering av endotelcellers adhesjonsproteiner/reseptorer og aktivering av komplement-systemet som medfører kjemotaksindannelse (Fig. 30).

I *lymfeknutene* øker blodstrømmen - og dermed lymfocyttesirkulasjonstrafikken - under immunreaksjoner.

I områder med *ikke-mikrobiell vevsskade* (hjerteinfarkt, solforbrenning, knusningsskade, etc.) vil vi også få en betennelsesreaksjon med leukocyttersamling. Kjemotaksinene som er nødvendige for denne reaksjonen, skriver seg kanskje fra komplementsystemet (som trolig aktiveres uspesifikt, f.eks. av frigjorte lysosomale enzymer) eller fra koagulasjonskaskadene. C3a, C5a, fibrinogenfragmenter etc. har kjemotaktisk virkning.

Kjemotaksiner av formylmetyonyl-peptid-type (se ovenfor) kan kanskje frigjøres fra mitokondrier i skadede celler. Mitokondriene stammer jo sannsynligvis fra bakterier som har inngått symbiose med eukaryote celler.

Tabell 6: OVERSIKT OVER NOEN BETENNELSES-MEDIATORER, ETC. (NB tilvalgsstoff)

	Kar-dilatasjo n	Kar-lekkasj e	Smert e	PMN- kjemotakse	De- granulering	ROS- produk.
Histamin	+	+	+			
Kallikrein/ Bradykinin	+	+	+	+		
Syklooksygenase- omdannet araki- donsyre	+	+	+	+?		
Lipoksygenase- omdannet araki- donsyre (LT- C,D,E)		+				
- ” - (LTB)				+	+	(+)
PAF			+	+	+	+
fMLP (bakteriepeptid)				+	+	+
C3a/C5a (evt. via histaminfrigjør.)	+	+		+	(+)	(+)
Cytokiner (IL-8 = CXCL8, etc.)	+	+		+	+	+
Opsoniserte ”partikler” (C3b, IgG)					+	+
ATP			+			

Hensikten med betennelsesreaksjonen, som fører til opphopning av væske, proteiner og leukocytter i skadet vev, er åpenbar når det gjelder infeksjoner og muligens svislster:

Leukocytterne: Fagocytterne spiser, dreper og fordøyer mikrobene. Det spesifikke (adaptive) immunsystemets reaksjoner er også viktige i denne forbindelse (jf. IgG som opsonin = "pålegg på maten" for fagocytterne). Makrofager og T-lymfocytter samarbeider om

mikrobedrap når det gjelder "vanskelige" mikrober som kan leve i makrofagens cytoplasma, slike som tuberkelbasiller (se tidligere; Fig. 17). T-lymfocytter, NK-celler og makrofager kan drepe virusinfiserte celler og kanskje svulstceller, ved intim kontakt med målcellen og uten fagocytose (se seinere). Disse cellene overviner virusinfeksjoner i samarbeid med interferon (som hemmer virusmultiplikasjon i celler og aktiverer NK-celler og makrofager) og antistoff (som hemmer virus-tilheftning til "vertsceller" og opsoniserer dem for fagocytose og nedbrytning).

Proteiner av antistoff-type (IgG) og proteiner innen komplementsystemet (C3b) er opsoniner for både granulocytene og makrofagene, som har membranreseptorer for disse opsoninene (se Fig. 12 og 16). Aktivisering av koagulasjonen fører til fibrindannelse, som bl.a. danner vegg i en pusskule (dvs. hemmer mikrobe-spredning). Puss er oftest en blanding av døde leukocytter, vevsceller, mikrober og vevsvæske. Plasmaproteiner er også - som nevnt - viktige for dannelsen av en del betennelsesmediatorer.

Væsken i vevet øker lymfestrømmen fra området. Antigenpresenterende celler med mikrobekomponenter kan føres med lymfestrømmen til lokale lymfeknuter, der cellene frembyr de antigene peptidene for lymfocytter som stadig sirkulerer til og resirkulerer gjennom perifert lymfatisk vev, og vi får startet en immunreaksjon (se tidligere).

Flere faktorer bidrar til *betennelsesødemet*: blodtrykket i kapillærene i det betente vevet er økt pga. den lokale arteriole-utvidelsen. Spaltene mellom endotelcellene tillater som nevnt plasmaproteiner å komme ut i vevet. Dermed reduseres den proteinosmotiske ("kolloidosmotiske") gradient mellom blod og interstitiell vevsvæske. Dessuten synes det normalt negative (dvs. subatmosfæriske) væsketrykket i interstitiet å bli ytterligere redusert. Dette øker trykkfallet fra blodkarene til vevet og øker væskestrømmen ut til vevet.

Man mener undertrykket i vevene er en resultatant av to krefter: (1) En komprimerende kraft fra fibroblaster som ved hjelp av integriner i cellemembranen henger fast i et nettverk av kollagenfibre og trekker i dette nettet; (2) en ekspanderende kraft fra "oppkveilet" hyaluronan (et glykosaminoglykan) i grunnsubstansen (som sammentrykkete fjærer som vil utvide seg). Ved betennelse mener man så at noen av fibroblastenes festepunkter løsner, fordi integriner eksponeres i mindre grad etter cytokin- og prostaglandin-påvirkning av disse cellene, og bindevevskontraksjonskraften avtar dermed.

Betennelsesreaksjonen kan også være ledsaget av **almensymptomer**, som feber (Fig. 31), hodepine, nedsatt matlyst, muskelverk, etc., hvis den er kraftig nok. Det ser ut som om cytokinet interleukin-1 (IL-1) kan være ansvarlig for flere av disse fenomenene (evt. sammen med IL-6 og TNF). IL-1, som utskilles bl.a. fra makrofager, har diverse virkninger. Det kan bidra til å aktivere T-hjelpoceller. Viktigere synes dets systemiske ("fjern-")virkninger å være: IL-1 har pyrogenvirkning (pyr = brann, ild; gennan = produsere, skape; dvs. gir feber). Det synes å påvirke ikke bare temperaturreguleringssentrene i hypothalamus, men også bl.a. sentre som styrer ACTH-utskillelsen fra hypofysen. Økt IL-1 fører til økt ACTH, som fører til økt kortisolsekresjon, som igjen ved høye kortisolkonsentrasjoner gir immundepresjon, altså en negativ tilbakemelding til betennelsesstedet. IL-1 synes videre å gi proteinkatabolisme i muskelvev og forandringer i leverens proteinsekresjon.

De endringene i plasmaproteinkonsentrasjoner som følger av leverpåvirkningen, kalles "*akutfase-reaksjonen*" eller "*aktiv prosess*". Endringene kan ses på som ledd i skadeforebyggende eller reparative prosesser. Proteinene kan kvantifiseres i laboratoriet og være til hjelp for diagnosen av diffuse betennelsestilstander. Blant akutfaseproteinene er C-reaktivt protein (CRP, Fig. 30 og 32), fibrinogen, von Willebrandfaktor, komplementsystemets C3 og faktor B, ceruloplasmin (koppertransportprotein) og anti-proteaser.

C-reaktivt protein bindes bl.a. til forandrede cellemembraner og aktiverer komplement-systemet (Fig. 30). Dermed kan det opsonisere. Økt fibrinogenkonsentrasjon kan bidra til bedre avgrensning av bakterielle infeksjoner ("walling off"), med en fibrinbarriere. Flere forandringer i akutfaseproteinkonsentrasjonene bidrar til SR, senkningsreaksjonen (dvs. røde blodcellers sedimenterings hastighet; se kursheftet). Men fibrinogenforandringene er viktigst.

Man skal være klar over at det finnes en mengde mer eller mindre kjente naturlige **antagonister** til de fleste inflammatoriske mediatorer (se også ovenfor, om CRF og kortisol). Uten slike ville trolig mange av reaksjonene (betennelsesreaksjonen, koagulasjonen, kjemotaksen, etc.) løpe løpsk. F.eks. finnes enzymer i normale vev som inaktiverer histamin og bradykinin, og det finnes serumproteiner som motvirker komplement-faktorer. Antagonister til mange slags proteolytiske enzymer er til stede i serum og i vevene (se tidligere). Det finnes også hemmende cytokiner. Interleukin-6 kan også spille en slik rolle, som anskueliggjort i Fig. 33.

En gruppe anti-inflammatoriske mediatorer dannes fra arakidonsyre, eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA) – de to sistnevnte er polyumettede omega-3-fettsyrer som bl.a. finnes i tran, og som man tror har mange gunstige virkninger i organismen (mot trombose, for eksempel). Disse tre fettsyrene kan gi opphav til **lipoksiner, resolviner og protektiner** som i nanomolare konsentrasjoner kan dempe betennelsesreaksjoner. De hemmer granulocyttilstrømning og andre betennelsesfenomener (bl.a.?) ved å hemme produksjonen av betennelsescytokiner (inklusive kjemokiner) og kanskje øke mengden av det anti-inflammatoriske TGF- β . Man mener disse hemmerne kan dannes i et samspill mellom endotel og granulocytter. De er selvfølgelig gjenstand for stor oppmerksomhet som mulige utgangspunkt for dannelsen av nye anti-inflammatoriske medikamenter.

Nervesystemet kan også være med på hemningen av betennelsesreaksjoner, både via sympatikus og parasympatikus (Fig. 34)

Den viktigste "avbrytningsmekanisme" for betennelsesreaksjonen er likevel trolig fjernelse av det skadelige stimulus, f.eks. fagocytose og nedbrytning av bakterier.

Betennelsesreaksjonen er mer problematisk når den skyldes ikke-infeksiøse skader.

Makrofagene - og til en viss grad kanskje også granulocytene - kan spille en gunstig rolle ved at de hjelper til med nedbrytningen av drepte celler, fibrin, etc. Men i dyreforsøk kan man vise at sårtilheling går raskere om leukocyttilstrømningen uteblir.

Både granulocytene og makrofagene kan selv gi betydelig vevsskade. I en del situasjoner forsøker vi derfor å dempe betennelsesreaksjoner, uten at det tilsynelatende har ugunstige virkninger. Det gjelder f.eks. immunbetingete leddbetennelser (kronisk polyartritt, etc.), dessuten *idrettsskader*, som behandles med avkjøling, kompresjon og hevet stilling: *ICE* ("ice + compression + elevation") av den skadete lemsdel – evt. *PRICE*, der P og R står for "Protection" og "Rest". I en del tilfelle av betennelse kan det også være riktig å gi pasienten f.eks. acetylsalicylsyre (eller andre syklooksigenase-hemmere) eller kortisol (glukokortikoider), som dermed bremser dannelsen av henholdsvis prostanoider og prostanoide pluss leukotriener (se Fig. 35 og 36). (Men husk at *alle* medikamenter kan ha bivirkninger !)

Til og med utbredelsen av et hjerteinfarkt og omfanget av vevsskade i diverse organer etter gjenopprettelse av sirkulasjonen etter avstengning ("reperfusion injury") økes trolig av tilstrømmende granulocytter. Man har forsøkt å redusere celledøden ved å motvirke de vevsskadelige oksygen-intermediatene som stimulerte granulocytter skiller ut. Man har da bl. a. brukt diverse nedbrytende enzymer - som superoksid dismutase og katalase, som er vist i Fig. 38 - og "radical scavengers". Hittil har ikke disse behandlingsforsøkene vært spesielt vellykkede.

En oppsummering og oversikt over diverse uspesifikke og spesifikke immunmekanismer er gitt i Boks 4. De uspesifikke mekanismene settes først inn mot en infeksjon; de har også en

viktig funksjon ved å stimulere den spesifikke immunitetsutviklingen (jf. stimuleringen av APC).

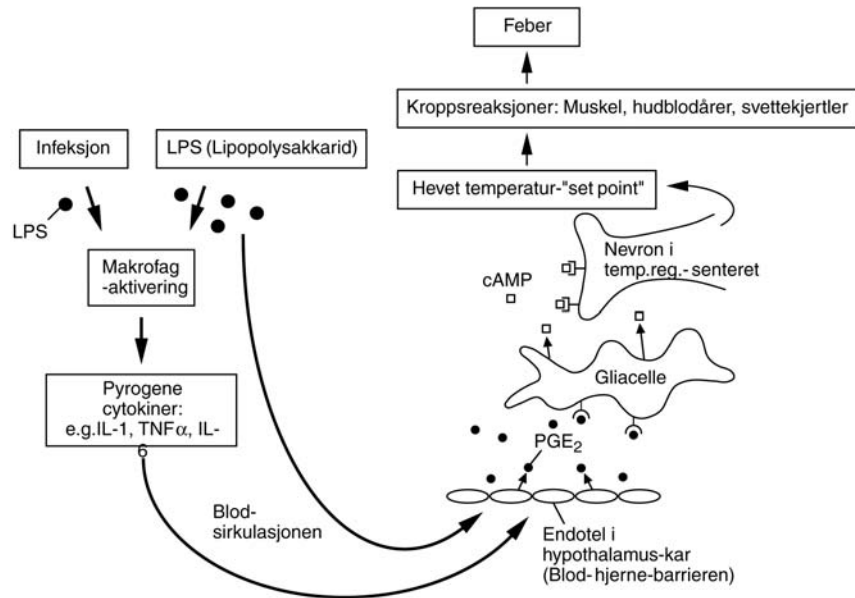


Fig. 31: Feber-reaksjonen

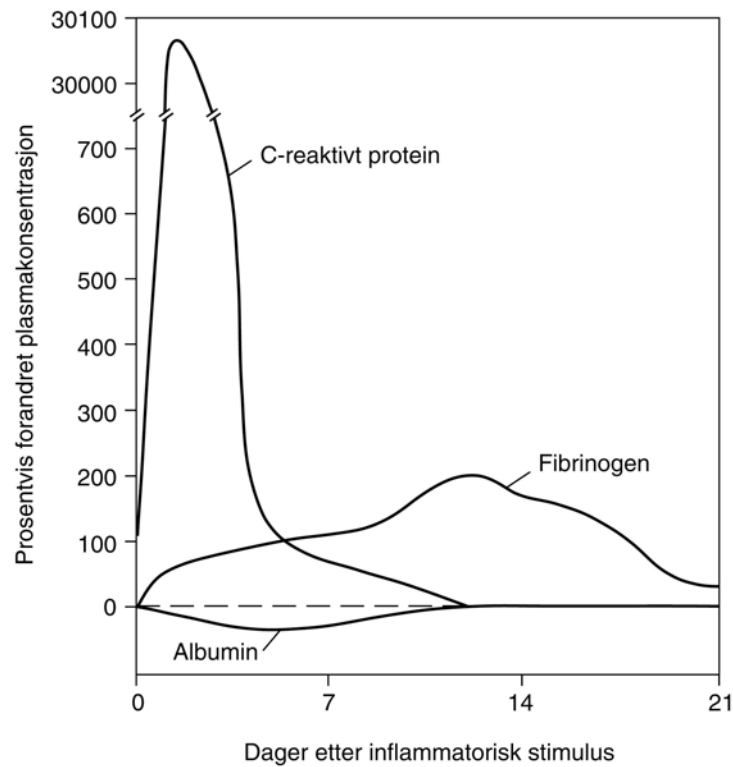


Fig. 32: Eksempel på forløp av akutfase-reaksjonen

- Glukokortikoider
- Fjerning av mikrober
- Histaminase, kininaser, anti-proteaser, anti-C', ω -3- fettsyrederivater, etc.
- (Para)sympatikus
- IL-10, IL-1ra, etc. (Fig. til høyre)

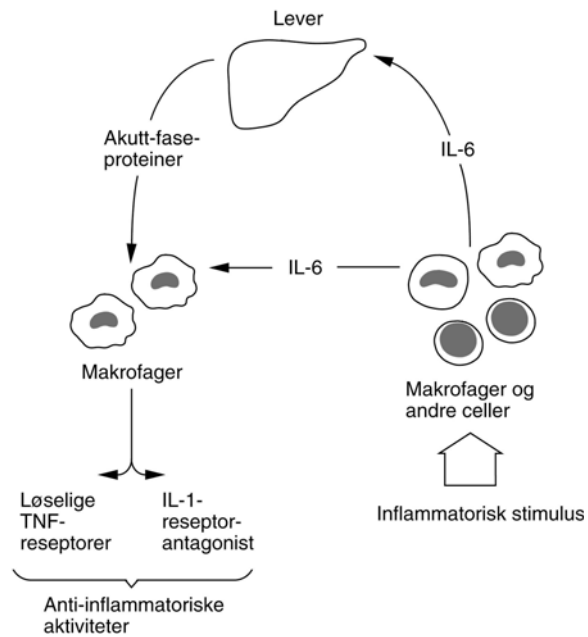
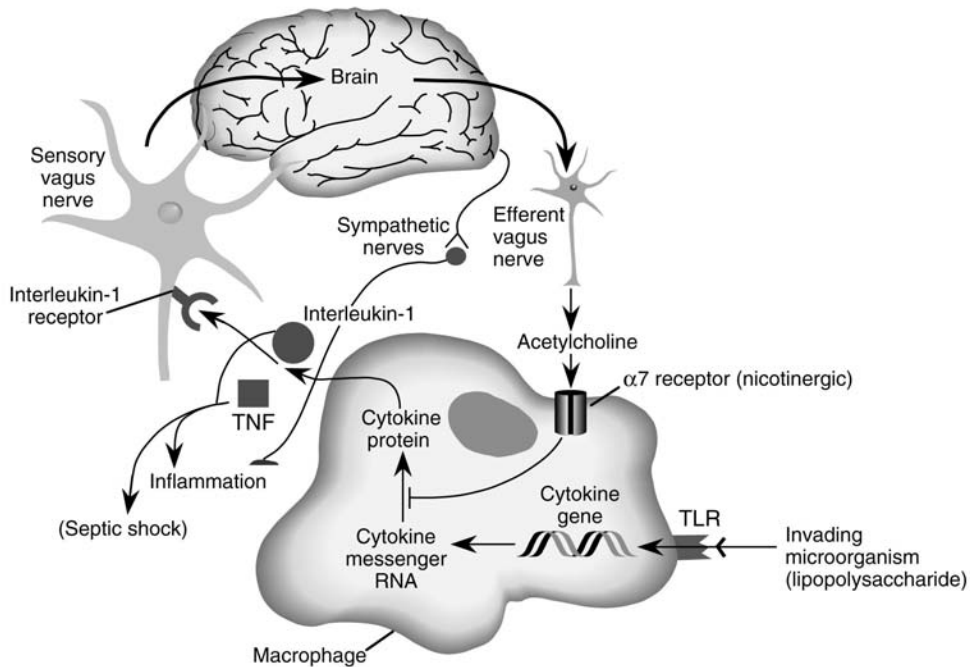


Fig. 33: Noen anti-inflammatoriske mekanismer



Figur 34: Inflammasjonshemmende sympatiske og parasympatiske refleksbuer

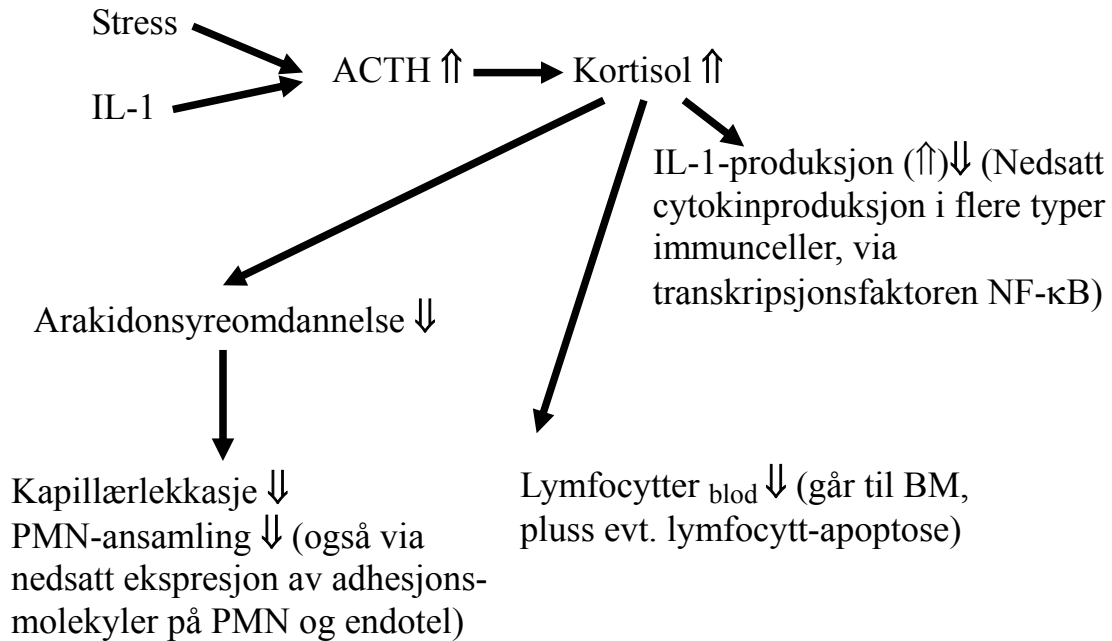


Fig. 35. Dempede immunreaksjoner: Stress og IL-1-tilbakemelding

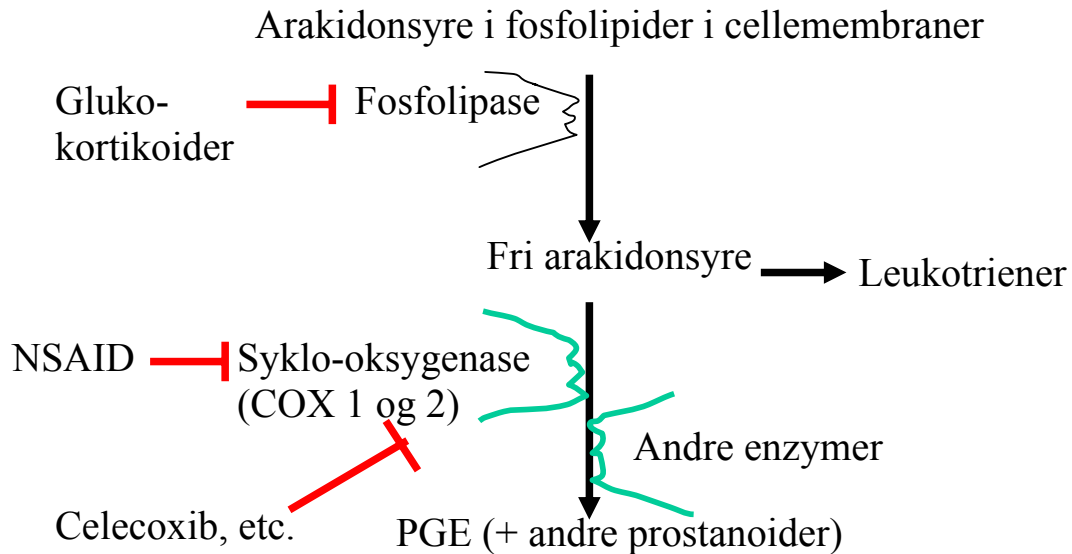


Fig. 36. Medikamentell betennelseshemning

Boks 4. Immunmekanismer

	Uspesifikk immunitet	Spesifikk (erhvervet) immunitet
Humoral immunitet	<p>Aktivert komplement-system (lysis, kjemotakse, opsonisering).</p> <p>Interferoner (hemmet virus-multiplikasjon).</p> <p>Lysozym; laktoferrin; antimikrobielle kationiske peptider (defensiner, etc.) (til nedbrytning av bakterie-cellevegger, veksthemning, lysis av mikrober, etc.).</p>	Antistoffer (nøytralisering, opsonisering, komplement-aktivering)
Celleformidlet immunitet	<p>Nøytrofile (og eosinofile) granulocytter og makrofager (fagocytose, mikrobedrap).</p> <p>NK-celler (lysis av tumorceller, etc.).</p>	B-celler (antistoff-dannelse). T-celler (cellekontakt → lysis av virus-infiserte og andre "fremmede" celler; cytokin-produksjon; B-celle-hjelp). NK-celler + antistoff

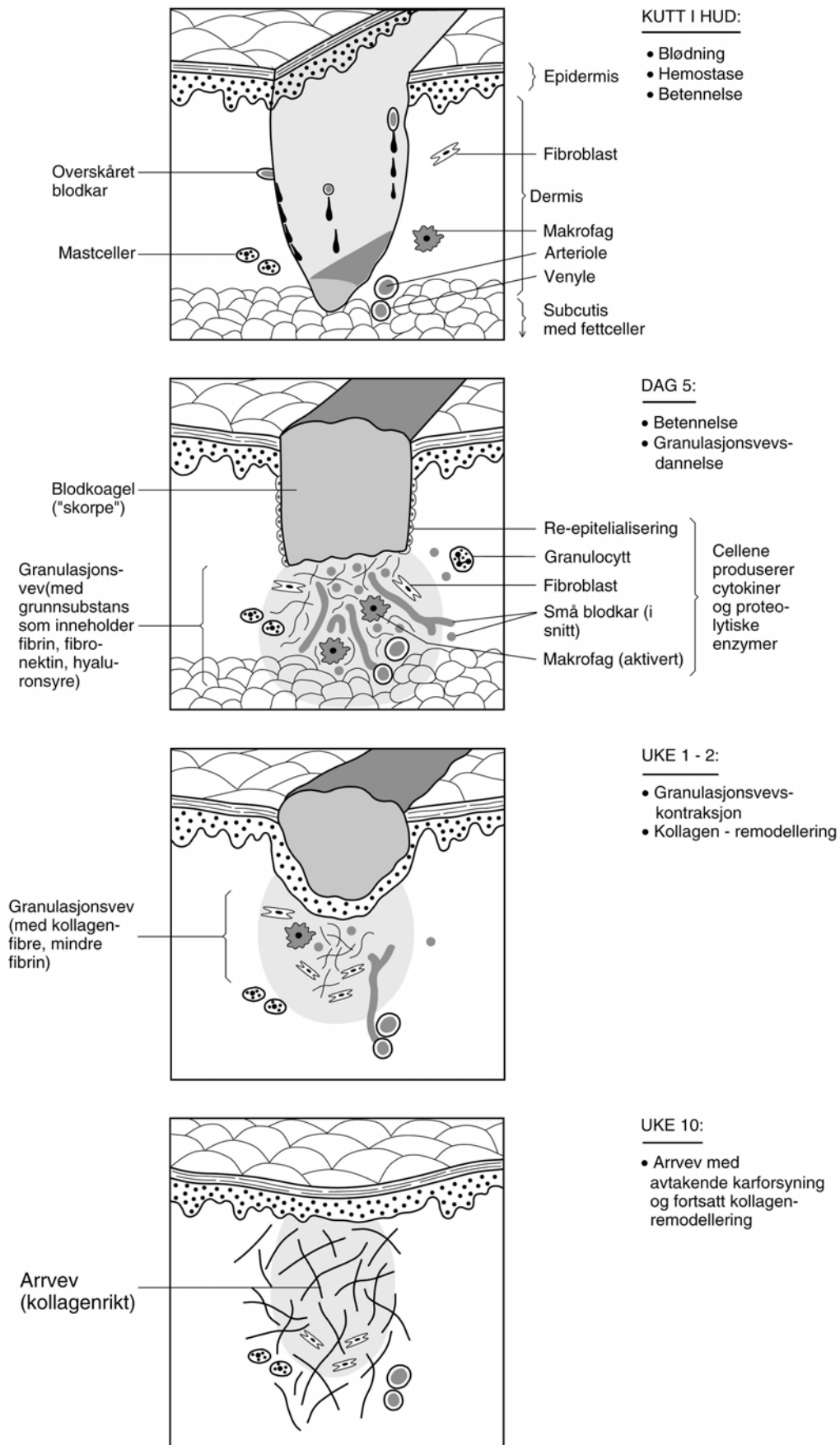


Fig. 37: Tilheling av sår

Tilheling etter vevsødeleggelse

Etter sår dannelse i huden (Fig. 37) og etter celledød i indre organer vil organismen forsøke å reparere skaden. Dersom vevets "arkitektur" (struktur) er beholdt, kan stamceller danne nye, modne celler til erstatning for de døde. Dette skjer i vev som stadig fornyes ved celledelinger (epidermis, tarmepitel, kjertler, etc.), men i mindre grad i vev med permanente celler (skjelettmuskelceller, hjertemuskelceller, nerveceller). Riktignok kan "permanente celler" hypertrofiere, men vevsdefekter utfylles her og ellers når vevsstrukturen (dvs. bindevevs"stilaset", inklusive basalmembranene) er brutt, helst av arrvev. Dannelsen av arrvev generelt er illustrert i Fig. 37.

En rekke cytokiner er med på å regulere cellevandringene, celledelingene, blodkarydannelsen (angiogenesen) og syntesen av intercellulærsubstans (kollagene og elastiske fibre; grunnsubstansens hyaluronsyre og proteoglykaner).

Eksempler på regulerende cytokiner er EGF (Epidermal vekstfaktor), FGF (Fibroblast-vekstfaktor), PDGF (Plate-derivert vekstfaktor), VEGF (Vaskulær endotelial vekstfaktor) og TGF- β (Transformerende vekstfaktor).

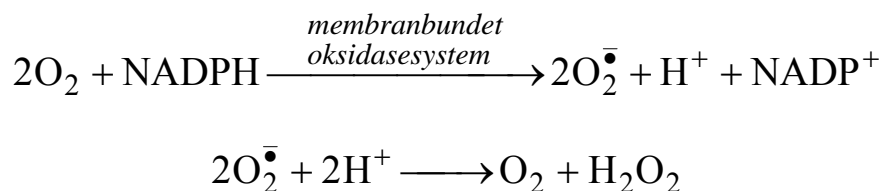
MIKROBE- OG CELLEDRAPSMEKANISMER

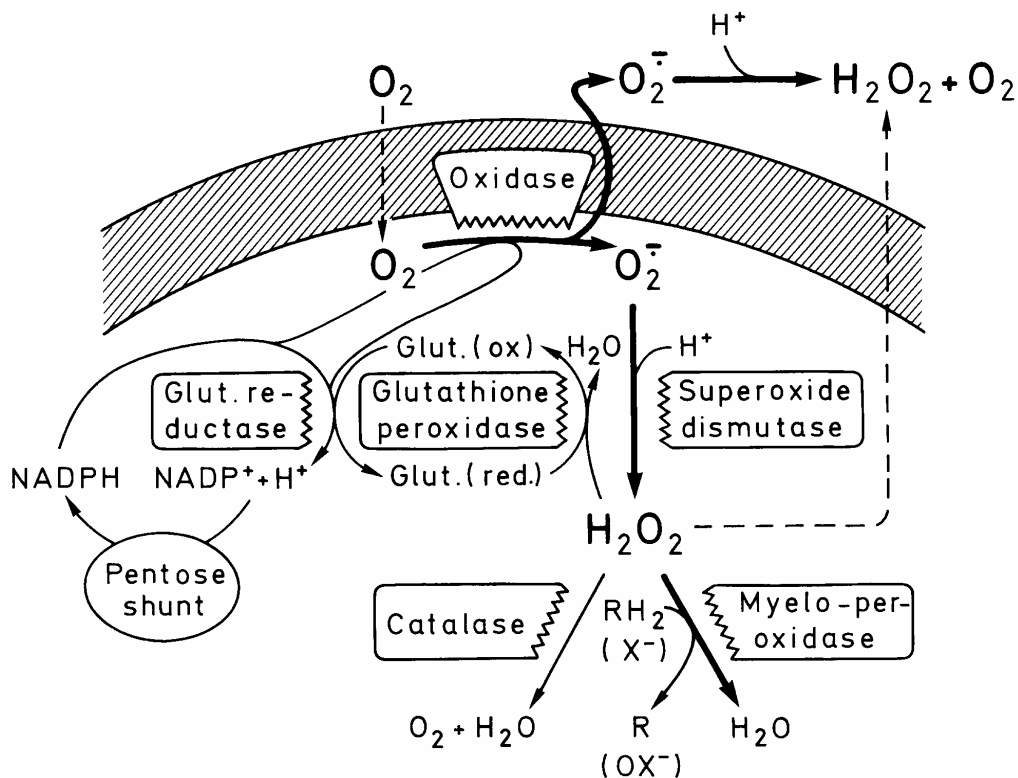
Drapsmekanismene er mangfoldige og fascinerende! En av dem etterapes i kloreringen av drikkevann, en annen er brukt til bleking av hår, en tredje er viktig også for hudbarrièren – og noen av de aktive stoffene dannes hele tiden i cellevann som biprodukt av metabolismen eller pga kosmisk og UV-stråling. Disse sistnevnte radikalene kan skade DNA og andre cellekomponenter og kan kanskje være én årsak til aldring og kreft.

Profesjonelle fagocytter (nøytrofile granulocytter og makrofager) kan drepe celler som er fagocyttert, men også celler i fagocytts omgivelser. Mange mekanismer synes å eksistere, og man kjenner dem ikke til bunns. Heller ikke vet man sikkert hvilke som er viktigst. Det ser ut som om fagocytterne har "overdrapskapasitet", slik at én defekt mekanisme ikke alltid gir seg utslag i alvorlig sykdom.

Drapsmekanismene kan klassifiseres i oksygen-/radikal-avhengige og oksygen-uavhengige. De førstnevnte beror på dannelsen av en rekke meget reaktive molekyler, som først og fremst oppstår ved delvis (dvs. ett-elektron-) reduksjon av oksygen. Slike molekyler dannes også i cellevann med oppløst oksygen når celler treffes av *ioniserende stråling* (f.eks. røntgenstråling) og er én årsak til at slik stråling er skadelig.

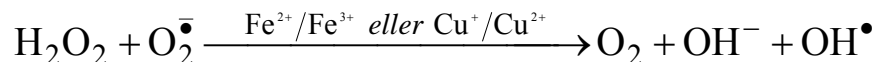
Når fagocytt-membranen stimuleres, f.eks. av høye konsentrasjoner av kjemotaksiner eller ved møte med opsoniserte mikrober, kan man registrere et sterkt økt opptak av O_2 ("the respiratory burst"). Det økte O_2 -opptaket inngår imidlertid ikke i oksidativ fosforylering og brukes ikke til å skaffe energi til fagocytosen. Det meste går til dannelsen av *superoksid* (O_2^-) (Fig. 38). Man har målt at 80% av superoksidet kan omdannes videre til *hydrogenperoksid* (H_2O_2):



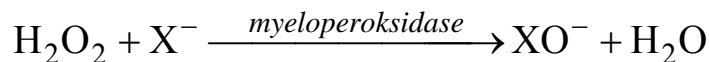


Figur 38: Dannelse av aktiverte oksygen-intermediater.

Videre kan det dannes ytterligere høy-reaktive oksygenforbindelser med utgangspunkt i superoksid og hydrogenperoksid (spesielt *hydroksylradikalet* OH^\bullet angis å ha en sterkt celle- og mikrobedrepende virkning). De finnes i fagolysosomene, men utskilles også ekstracellulært (Fig.39).



Den bakteriedrepende virkning av H_2O_2 forøkes meget av *myeloperoksidase*, som er til stede i nøytrofile granulocytter, men ikke eller nesten ikke i makrofager:



hvor X er Cl^- , Br^- eller I^- ; under fysiologiske forhold er Cl^- trolig mest aktuelt.

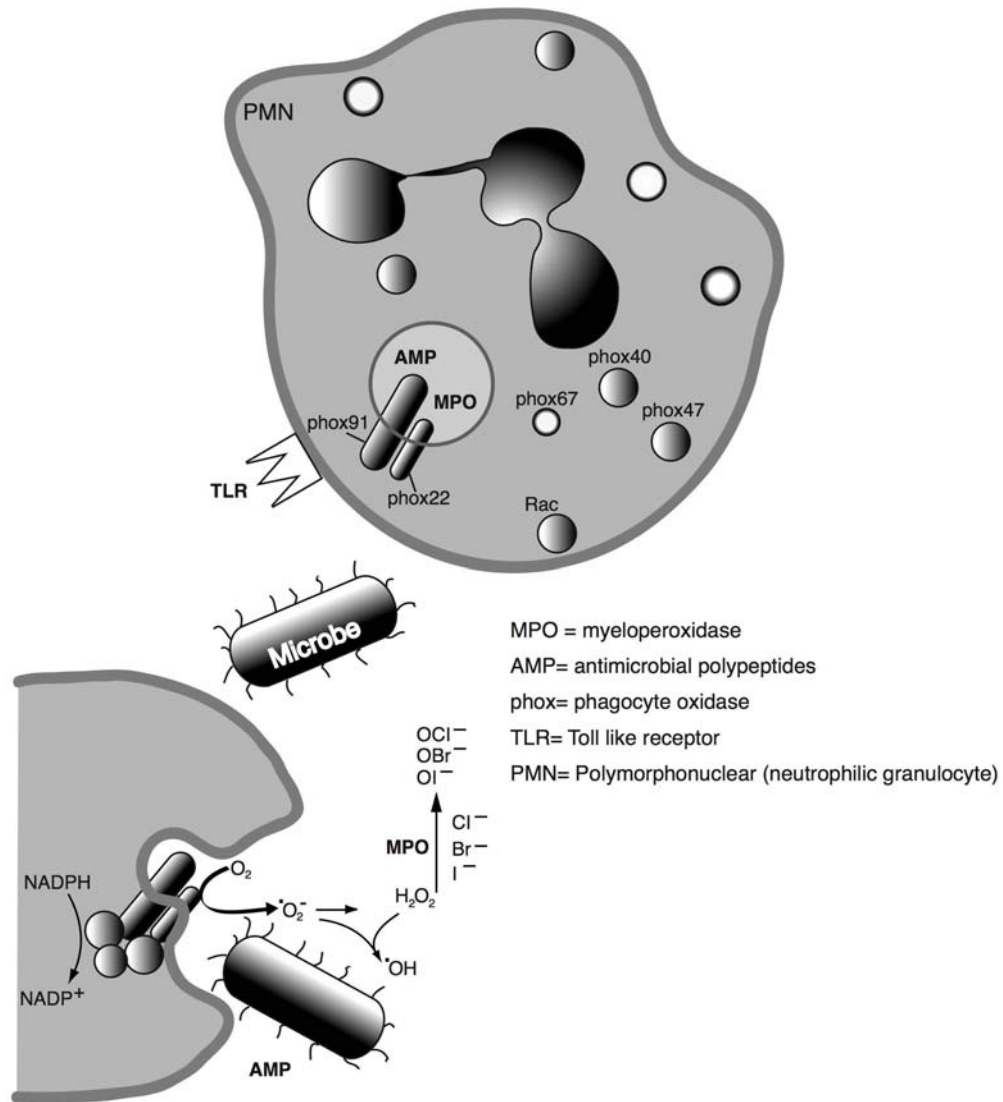
De videre bakteriedrepende reaksjoner er usikre; hypoklorsyre (HOCl) kan bl.a. føre til dannelse av kloraminer, som er giftige for bakterier og kan skade våre egne cellemembraner: $\text{R-NH}_2 + \text{HOCl} \rightarrow \text{R-NHCl} + \text{H}_2\text{O}$.

Hypokloritt-ionet kan også reagere med H_2O_2 og danne det meget ustabile og reaktive singlet oksygen: $\text{OCl}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Cl}^- + \text{H}_2\text{O} + {}^1\text{O}_2$ (singlet). De kritiske reaksjoner er forøvrig kanskje de samme som de bakteriedrepende reaksjoner i *klorert drikkevann*, der også hypoklorsyre dannes.

Reaktive oksygen-derivater kan angivelig ved tilstedeværelse av antistoff danne ozon (O_3), som også er høy-reaktivt.

En annen type reaktivt radikal, som trolig kan skade mikrober på samme måte som de reaktive oksygen-forbindelsene nevnt ovenfor, er *nitrogen(mon)oksid*. Stimulerte makrofager og nøytrofile granulocytter kan skille ut NO^\bullet . Nitrogen-oksidsyntase-enzymet er induserbart

i disse to celletypene. Prosessen kan hemmes av glukokortikoider (kortisol, etc.). Nitrogenoksid kan sammen med superoksid danne det høy-reaktive peroksynitritt (ONOO^-).



Figur 39: Noen av PMNs drapsmekanismer

Vi har også endel ikke-oksygen-avhengige drapsmekanismer. *Lysozym* (et småmolekylært enzym) dannes av granulocytter, mononukleære fagocytter, tårekjertler, etc. Det oppløser noen bakteriers cellevegg alene, og mange andre bakterietypers cellevegg i samarbeid med *komplementsystemet* (Fig. 30). P.g.a. høyt osmotisk trykk i bakteriecellene vil deretter cellemembranen bryte og bakteriene dø. Den *lave pH* i fagolysosomene hemmer eller dreper bakterier. *Hydrolasene* dreper også en del mikrobetyper og fordøyer dessuten allerede drepte mikrober.

En interessant hypotese for **aldring** går ut på at reaktive oksygenintermediater, som dannes bl.a. p.g.a. bakgrunnsstråling (se ovenfor), skader DNA, proteiner og cellemembraner ved oksidasjon. DNA kan også skades direkte av diverse typer stråling, bl.a. solens UV-stråler.

Akkumulasjon av slik skade skulle da kunne ligge bak de kjente aldringsprosessene (svinn av bindevev og celler, opphopning av fettnekbrytningsprodukter i celler), evt. **kreftutvikling**.

I nøytrofile granulocytter, men ikke i makrofager, har man funnet spesielle kationiske proteiner, de best kjente kalt **defensiner og katelicidiner**, og dessuten **laktoferrin**. Begge kan drepe mikrober, henholdsvis ved å danne porer i ytre cellemembran og ved å binde jern, som bakterier trenger for å kunne formere seg. Jern i laktoferrin synes dessuten å kunne katalysere dannelsen av det mikrobe-toksiske hydroksyl-radikalet (se ovenfor). Det er i tillegg beskrevet en rekke andre proteiner og peptider i granulocytene, som motvirker mikrobene v. hj.a. lysis (poredannelse), binding og inaktivering av endotoksin (LPS), eller ukjente mekanismer.

Man kjenner i hvert fall to mekanismer for hvordan ikke-fagocytter (*T-celler, NK-celler*) dreper sine målceller. Man vet at utøvercellene må være levende og at intim cellekontakt er nødvendig. Den ene mekanismen settes i gang ved at FasL (Fas-ligand; "fibroblast associated") i drapscellens cellemembran binder seg til målcellens Fas (reseptor; CD95). Dette fører til intracellulære signaler som aktiverer caspaser ("cystein protease with aspartic-acid specificity") og dermed en apoptoseprosess.

I den andre mekanismen skiller T- og NK- cellene ut *perforiner*, som plasserer seg i målcellens membran og danner porer i den. Via disse porene passerer granzymmer og granulolysin inn i målcellens cytoplasma. Disse proteinene kan drepe intracellulære mikrober og sette i gang apoptose i målcellen. Perforinmekanismen kan muligens i seg selv føre til målcellens lysis. Den minner jo om komplementmekanismen. *De finale komplementkomponenter* ødelegger, som man vet, celler ved at de har delvis hydrofob karakter, så de kan plassere seg i cellemembranen og danne "porer". "Porene" tillater ukontrollert diffusjon av små molekyler, og dette kan føre til cellens død ved osmotisk lysis.

Endelig kan visse cytokiner (TNF- α , f. eks.) sette i gang en selvmordsprosess i målcellen, via sine spesifikke membranreseptorer.

En oversikt over de viktigste celle- og mikrobe-drapsmekanismene er gitt i Boks 5.

Boks 5. Celle- og mikrobedrap

Fagocytter		
Mekanisme	Reaksjon	Stikkord
"Aktivert oksygen"	$O_2 \rightarrow O_2^-$	Superoksid
	$O_2^- + H^+ \rightarrow H_2O_2$	Hydrogenperoksid
	$Cl^- + H_2O_2 \rightarrow ClO^-$	Hypokloritt
"Aktivert nitrogen"	arginin $\rightarrow NO^*$	Nitrogenoksid
O ₂ -uavhengige	Lysozym-katalyserte hull i bakteriecellevegg	Osmotisk lysis
	Laktoferrin	Binder Fe ⁺⁺⁺ , etc.
	Hydrolaser	Spalter (fordøyer) proteiner, KH, etc.
	Defensiner, katelicidiner og andre peptider	Porer og osmotisk lysis; inaktiverer LPS; etc.
	Sur pH i endocytosevakuoler	Hemmer mikrobevekst
Lymfoide celler (immunceller)		
Mekanisme	Reaksjon	Stikkord
T- og NK-celle-kontakt	Perforiner/granzymmer + granulolysin; FasL-signal til membranreseptor	Apoptose
Humorale mekanismer, T- og NK-celler	Cytotoksiske cytokiner	Apoptose
	Hemmende cytokiner	<ul style="list-style-type: none"> • Virus: interferoner • Cellevekst og differensiering: diverse interleukiner
Humorale mekanismer, B-celler	Antistoffer	+ komplement: celledød (lysis)
		+ NK-celler (K-celler), makrofager, etc.: celledød

APPENDIX**Noen problemer som bør kunne diskuteres fornuftig etter undervisningen i blodcellenes fysiologi, inkl. laboratorie-kurset**

1. Ved vevsuforlikelighet mellom giver og mottaker av et transplantat (f.eks. en nyre) kan mottakeren forkaste, dvs. ødelegge, transplantatet. Medikamenter som dreper lymfocytter, lymfocyttiliknende celler og celler i delings-syklus, brukes gjerne for å hindre transplantatforkastelse. Hvorfor er det rimelig å vente at slike medikamenter kan være effektive? Hvilke uheldige virkninger kunne slike medikamenter tenkes å ha? Svar kort!
2. Du finner mange lymfocyttiliknende celler i blodet hos en 4-årig pike med høy feber, hovne lymfeknuter og sår hals, og få av de vanlige leukocyttypene. Dessuten var det svært få blodplater til stede, og en hemoglobinmåling viste at piken var anemisk. Du stiller diagnosen akutt lymfatisk leukemi. Det viser seg at piken i tillegg til cytotoksiske (celledrepende)

- medikamenter (mot leukemien) kommer til å trenge erytrocyttransfusjoner og blodpladettransfusjoner. Hva tror du bestemmer behovet for og hyppigheten av slike transfusjoner?
3. Når du oppholder deg en tid i høyden (f.eks. 5000 m.o.h.), vil arterieblodets oksygeninnhold øke utover de verdier du finner like etter ankomsten. Forklar hvorfor. Hvis du foretok daglige retikulocyt-tellinger fra og med oppstigningsdagen, hva ville du vente å finne? Gi en kort forklaring, som omfatter reguleringsmekanismen(e).
 4. En pasient som har røkt daglig i mange år, søker lege p.g.a. tungpustethet som har vart noen dager. I årevis har hun hostet opp slim fra nedre luftveier. Nå har slimmengden økt og slimet skiftet farge fra gråaktig til gulgrønt. Pasientens hematokrit (= "pakket cellevolum", PCV) er 0,55 (referanseverdi 0,35 - 0,46). Gi en rimelig forklaring på dette funnet, med bakgrunn i pasientens lungesykdom.
 5. Du faller, slår deg mot en skarp stein og får et snittsår i kneet. Det blør noen minutter. Etterat såret har sluttet å blø, er det dekket av en blodskorpe. Rundt skorpen er huden rød, varm og litt hoven. I løpet av de følgende dager tiltar denne hudreaksjonen. Såret blir dessuten mer smertefullt, og det bryter frem puss gjennom skorpen. Huden blir rød og varm også ved økt varmeavgift. Hva er forskjellen mellom karreaksjonene ved vevsskade og ved økt varmeavgift? Hva er hensikten med karreaksjonen ved skade, og hva er de umiddelbare årsakene til reaksjonen?
 6. I betent vev finnes gjerne en stor mengde leukocytter, bl.a. nøytrofile granulocytter. Forklar mekanismen bak granulocyttsamlingen i interstitiet. Hvorfor er denne ansamlingen av og til gunstig og av og til ugunstig?
 7. Som lege blir du konsultert av foreldre som har en 4-årig datter med høy feber, hovne lymfeknuter og sår hals. Foreldrene tror hun har en bakteriell infeksjon i mandlene. Du tar en blodprøve, bestemmer konsentrasjonen av hvite blodceller og gjør en differensialtelling. Hvilke hovedfunn (angis som verdier: større enn, like med eller mindre enn referanseverdiene (= "normalverdiene")) vil støtte foreldrenes diagnoseforslag? Forklar.
 8. En pasient som har røkt daglig i mange år, søker lege p.g.a. tungpustethet som har vart noen få dager. I årevis har hun hostet opp slim fra nedre luftveier. Nå har slimmengden økt og slimet skiftet farge fra gråaktig til gulgrønt.
 - a) Legen mikroskoperer slimet og finner bl.a. mange nøytrofile granulocytter. Hva betyr dette?
 - b) Hvordan kan du tenke deg at gjentatte akutte episoder av den typen pasienten nå har, med granulocyttopphopning i lungevevet, kan ha bidratt til å redusere lungenes elastisitet?
 9. En pasient med luftveisinfeksjon hoster mot deg, og du inhalerer små spyttdråper som inneholder bakterier. Dersom bakteriene kommer inn i vevet, reagerer organismen og prøver å begrense skadene som bakterieprodukter kan volde. Hvilken betydning har makrofagene på infeksjonsstedet og i de lokale lymfeknuter?
 10. Makrofager og nøytrofile granulocytter har til dels de samme oppgaver i organismens forsvars- og renovasjonssystem. Hvilke forskjeller er det mellom disse to cellyper med hensyn til (i) funksjon og (ii) kinetikk (dvs. mobiliseringshastigheter, oppholdstider ulike steder i organismen, etc.)? Svar gjerne i tabellarisk eller skjematisk form; forskjeller i morfologi og reguleringsmekanismer faller utenom oppgaven.
 11. Vil tapet av (i) lymfocytter og/eller (ii) nøytrofile granulocytter ved et blodtap som tilsvarende 1% av kroppsvekten være betydelig og derfor medføre en alvorlig svekkelse av motstandsevnen mot infeksjoner? Begrunn svarene.

12. Du faller, slår deg mot en skarp stein og får et snittsår i kneet. Det blør noen minutter. Etterat såret har sluttet å blø, er det dekket av en blodskorpe. Rundt skorpen er huden rød, varm og litt hoven. I løpet av de følgende dager tiltar denne hudreaksjonen. Såret blir dessuten mer smertefullt, og det bryter frem puss gjennom skorpen. Noen dager etter skaden kan man finne en økt mitosefrekvens i de lokale lymfeknuter. Gjør rede for de forskjellige trinn i kjeden av hendelser fra såret dannes til lymfeknutecellene er stimulert til deling.
13. Transplantatforkastelse skyldes bl.a. hvite blodcellers evne til å drepe fremmede celler. Nevn inntil 4 cellyper som kan drepe transplantatceller. Hvilke mulige mekanismer benytter de seg av?
14. Gjør rede for forskjellige mekanismer hvorved immunreaksjoner og hvite blodceller kan uskadeliggjøre eller drepe fremmede celler (f.eks. bakterier eller transplanterte celler) som kommer inn i kroppen vår.
15. Du faller, slår deg mot en skarp stein og får et snittsår i kneet. Det blør noen minutter. Etterat såret har sluttet å blø, er det dekket av en blodskorpe. Gjør rede for hemostasemekanismene som fikk blødningen til å stoppe. Detaljer angående koagulasjonssystemene skal ikke være med i besvarelsen.
16. Laboratoriekurset omfatter noen plasmakoagulasjonstester. Blod fra pasienter som tar medisin som motvirker vitamin K-effekter i organismen, hadde forlenget koagulasjonstid. Hvilken rolle spiller vitamin K for normal koagulasjonsaktivitet? Kompleks-bindende Ca^{2+} i plasma, f.eks. av EDTA, dannes det ikke fibrinkoagel. Hvorfor ikke? Det er likheter mellom trombin og trypsin, både i måten deres biologiske aktivitet reguleres på og i virkningen. Hvilke likheter?
17. Medisiner som brukes til kreftbehandling, dreper celler som deler seg eller forbereder seg til celledeling. To uker etter en kraftig dose av en slik medisin foretar du en primær blødningstidsbestemmelse (ad modum Ivy) og finner at blødningstiden er forlenget ut over det normale. Hva kan forklaringen være?
18. Noen ukers inntak av en spesiell flerumettet fettsyre kan forlenge blødningstiden uten å senke blodplatekonsentrasjonen. Mulig mekanisme?

HEMOSTATISK ORDLISTE**J.-G. Iversen og H.B. Benestad**

- Adhesjon: Betegnelse brukt om blodplater som kleber seg til skadet årevegg eller fremmed overflate. Induseres av kollagen, basalmembran og mikrofibre assosiert med elastin. Reversibel.
- Aggregasjon: Betegnelse brukt om blodplater som kleber seg til hverandre, ofte med utgangspunkt i adhesjon.
- Indusert av ADP i nærvær av Ca^{2+} og fibrinogen. Reversibel ved små doser av ADP. Irreversibel ved større doser av ADP, p.g.a. "release" og ny tilførsel av ADP; det har skjedd fibrindannelse i "platesfæren".
 - Indusert av trombin både direkte og indirekte ved "release" og frigjøring av ADP. Irreversibel.
 - Indusert av thromboxan A_2 fra blodplatene.
- Antitrombin (III): Plasmaprotein som kan binde til seg heparin og likn. (som aktiverer) og trombin etc. (som inaktiveres).
- Faktor I: Fibrinogen, plasma-protein som polymeriserer til fibrin etter at trombin har spaltet fra små peptidfragmenter.
- Faktor II: Protrombin, proenzym som omdannes til den potente proteasen (endopeptidasen) trombin av Xa og kofaktorer.
- Faktor III: Vevstromboplastin = "tissue factor" = TF. Lipoprotein i cellemembraner. Eneste koagulasjonsfaktor som ikke finnes i blodplasma. Forekommer i en rekke vev som hjerne, lunge, placenta, aktiverte monocytter og årevegger. Omdanner sammen med VII (eller VIIa) og Ca^{2+} faktor X til Xa og IX til IXa .
- Faktor IV: Ca^{2+} . Kofaktor i en rekke av koagulasjonsreaksjonene.
- Faktor V: Proaccelerin. Aktiveres av trombin til Va . Er en kofaktor for Xa ved at den aksellerer den enzymatiske omdannelsen av protrombin til trombin.

- Faktor VII: Prokonvertin. Omdannes muligens til VIIa av Xa, IXa, XIIa eller trombin. Aktiverer faktor IX og X sammen med Ca^{2+} og TF. K-vitamin-avhengig.
- Faktor VIII: Antihemofili A-faktor. Aktiveres til VIIIa av trombin. Kofaktor for IXa ved at den aksellererer aktiveringen av faktor X. Denne faktoren mangler ved den vanligste blødersykdommen.
- Faktor IX: Antihemofili B-faktor. Proenzym som omdannes til endopeptidasen IXa av XIa. IXa og kofaktorer omdanner X til Xa. K-vitaminavhengig.
- Faktor X: Stuart-Prower-faktor. Proenzym som omdannes til endopeptidasen Xa enten av IXa og kofaktorer eller av VII, TF og Ca^{2+} . K-vitaminavhengig.
- Faktor XI: Antihemofili C-faktor. Omdannes til XIa av XIIa, og får da endopeptidase-aktivitet. Aktiverer IX til IXa.
- Faktor XII: Hageman-faktor. Aktiveres til XIIa av glassoverflater etc. og kofaktorer; in vivo muligens av kollagen, basalmembraner og enzymer fra granulocytter og endotel. Aktiverer XI til XIa.
- Faktor XIIIa: Endopeptidase. Kan også aktivere plasminogenaktivator, og er involvert i aktivering av plasmakallikrein-kinin-systemet.
- Faktor XIII: Fibrinstabiliserende faktor. Omdannes til transamidasen XIIIa av trombin. Danner kovalente bindinger mellom fibrinmonomere og stabiliserer derved koagelet.
- Heparin: Polysakkarid. Naturlig antikoagulant som lages i mastceller. Binder seg til antitrombin (III) og kan derved inaktivere flere koagulasjonsfaktorer.
- Plasmin: Potent endopeptidase som kan spalte fibrin og faktorene V og VIII. Aktiveres fra plasmaproteinet plasminogen bl.a. av en plasminogen-aktivator som finnes i vev (t-PA). Plasminaktivatoren aktiveres og secernerer bl.a. fra endotel i skjelettmuskulatur, stimulert av skjærekrefter ("shear stress") og hypoksi, under kroppsanstrengelser. Plasmin inaktiveres av antiplasmin som også er et plasmaprotein.
- Platefaktor 3: Ingen egentlig faktor, men en effekt av fosfolipid i den aktiverte blodplatemembranen. Kofaktor for Xa og IXa.
- Platefaktor 4: Protein, sekresjonsprodukt fra blodplater, binder seg til heparin og hemmer derved heparinets antikoagulasjonseffekt.

- Protein C: K-vitamin-avhengig pro-enzym i blod. Trombin kan binde seg til et molekyl på endotelcellene, trombomodulin, som forandrer trombins substratspesifisitet slik at det kan aktivere protein C. Protein C er et antikoagulant-enzym som spalter og inaktiverer faktorene VIIIa og Va. Protein S er også et K-vitaminavhengig protein, som finnes i blodplatenes α -korn og er kofaktor for aktivert protein C.
- "Release": Frigjøring av serotonin, ADP, ATP og Ca^{2+} fra blodplatenes "tette" granula. Utløses av lave konsentrasjoner av kollagen og av ADP. Trombin og høye konsentrasjoner av kollagen gir en mer omfattende "release"-reaksjon, idet også α -granula og lysosomer blir frigjort.
- Trombin: Kan bl.a. aktivere faktorene V, VIII og XIII; fremme dannelsen av blodplateplugg ved å aktivere blodplater; omdanne fibrinogen til fibrin. K-vitamin-avhengig.
- Vitamin-K: Fettløselig vitamin som normalt syntetiseres av tarmbakterier. Siste trinn i syntesen av bl.a. faktorene II, VII, IX og X i leveren er avhengig av vit. K. Det som skjer, er en ekstra karboksylering av glutamin-syre-residuer som følger etter hverandre i peptidkjedene i disse faktorene. Karboksyl-glutaminsyre-residuen binder Ca^{2+} , som er nødvendig for at faktorene skal bindes til fosfolipidholdige cellemembraner (ved at Ca^{2+} også bindes til membranen og dermed "danner bro" mellom faktorene og trombocytten, eller muligens ved at proteinkomplekset forandrer konfigurasjon, blir mer lipofilt i deler av komplekset og dermed bindes til blodplateoverflaten).