

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Afdelingslæge Peter-Diedrich Jensen:***Iron overload caused by blood transfusions in patients with acquired anaemias**

Quantification, clinical significance and treatment by iron chelation with desferrioxamine

Disputatsen er baseret på 10 artikler, udgået fra Hæmatologisk afdeling R, Århus Sygehus.

Patienter med transfusionskrævende blodsygdomme kan udvikle jernophobning (transfusions siderose), fordi den humane organisme ikke er indrettet til aktiv jernudskillelse. Når depotkapaciteten i lever og knoglemarv overskrides, vil jern aflejres i vitale organer. Jern fremmer dannelsen af frie radikaler, som medfører celleskade, og på sigt fibrotisk omdannelse af organerne. Det kan resultere i kardiomyopati, leverskade, diabetes, etc. Fra børn med  $\beta$ -thalassaemia major vides, at organskade kan forbygges med desferrioxamin (DFO), medførende jernudskillelse i urin og fæces. DFO-behandling er besværlig (daglige subutane infusioner) og behandlingseffekten er svær at måle, fordi opfølgning af jernudskillelsen med fæces og urin (UIE) er vanskelig at gennemføre, og leverbiopsier er for risikable. I stedet bruges serielle ferritinmålinger, som desværre er påvirkelige af andre faktorer end jernstatus.

Undersøgelsesernes formål var at vurdere siderosens omfang og effekten af DFO-behandling hos patienter, som udvikler transfusionssiderose i voksenalderen, ofte med baggrund i en malign blodsygdom, og som traditionelt ikke rutinemæssigt behandles med jernkelator. I samarbejde med MR-Centret, Skejby Sygehus, udvikledes en noninvasiv, MRI-baseret metode til estimering af jernkoncentrationen i leveren (LIC) og i myokardiet (MIC). Anvendelse af metoden viste, at serielle ferritinmålinger er upålidelige til evaluering af jernstatus såvel før som under DFO-behandling, at DFO-behandling er i stand til at reducere jernindholdet trods fortsat transfusionsbehov, og at den for  $\beta$ -thalassaemi-patienter rekommanderede 12 timers subkutane infusion kan erstattes med et mere kompliansvenligt bolusinjektionsregime. Hos op til  $\frac{2}{3}$  af patienter med et myelodysplastisk syndrom sås en overraskende forbedring af knoglemarvsfunktionen under DFO-behandling. Forhøjede levertal og forhøjede MIC-estimerer sås kun, når LIC oversteg omkring  $350 \mu\text{mol/g}$ . En normalisering af levertallene under DFO-behandlingen sås først, når LIC faldt under samme niveau igen. Både graden af leverpåvirkningen og MIC steg proportionalt med UIE, når tærskelværdien for LIC var overskredet. Da UIE menes at afspejle størrelsen af en labil jernpool, indeholdende den toksiske, ikke-transferrinbundne jernfraktion, tolkede vi resultaterne i den retning, at en overskridelse af LIC kompromitterer leverens depotvirkning for transfusionsjern, medførende ekspansion af den labile jernpool i takt med en ekstrahepatisk jernaf-

lejring. Da LIC synes at have en central rolle for udvikling af organskade ved transfusionssiderose, har måling af LIC stor klinisk interesse.

Forf.s adresse: Hovbro 9, Aids, DK-8881 Thorsø.

E-mail: d222615@inet.uni2.dk

Forsvaret finder sted den 12. november 2004, kl 14.00 præcis, i Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: *Victor Hoffbrand*, London og *Hans Stødkilde Jørgensen*.

*Cand.scient. Bettina Margrethe Jensen:***Højaffinitets-IgE-receptoren (Fc $\epsilon$ RI) på humane basofile granulocytter – dynamik, ekspresion og funktion**

Dette ph.-d.-projekt, udført på Allergiklinikken, H:S Rigshospitalet, havde til formål at undersøge højaffinitets-IgE-receptoren (Fc $\epsilon$ RI), primært fra humane basofile granulocytter, for derved at opnå information vedrørende receptorens dynamik, ekspresion og funktion.

Vi undersøgte mekanismen, bag den IgE-inducerede opregulering af Fc $\epsilon$ RI, ved at anvende den basofile cellelinje KU812. Vi fandt, at opreguleringen af Fc $\epsilon$ RI skyldtes en stabilisering af Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -proteinet uden involvering af aktive processer såsom tyrosine-phosforylering, Ca<sup>2+</sup>-mobilisering, proteinsyntese og proteaseaktivering. Vi mener, at denne viden omkring ustabiliteten af Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -proteinet kan nyttegøres i terapeutiske strategier.

Desuden undersøgte vi Fc $\epsilon$ RI og de basofiles evne til at frigive histamin hos IgE-sensibiliserede asymptomatiske personer. Vi fandt, at asymptomatiske personer reagerede dårligere ved anti-IgE-stimulering sammenlignet med nonatopiske og allergiske personer. Forskellen i det basofile respons kunne dog ikke forklares ved Fc $\epsilon$ RI og IgE-overflade-ekspresion, Fc $\epsilon$ RI-protein-niveau eller forholdet mellem den klassiske Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -kæde og en trunkeret form,  $\beta\tau$ . Vi anser det for muligt, at der er en sammenhæng mellem det basofile respons og asymptomatisk hudsensibilisering.

Endvidere karakteriserede vi den humane mastcellelinje LAD2 og fire subkoner af KU812 mht. deres Fc $\epsilon$ RI-ekspresion, mRNA-niveau, funktion og den IgE-inducerede opregulering. Vi fandt, at LAD2 og to af KU812-klonerne udtrykte et funktionelt Fc $\epsilon$ RI-molekyle, hvis regulering og stabilitet er kontrolleret af IgE. Alle cellelinjerne udtrykte mRNA for Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -,  $\beta$ - og  $\beta\tau$ . Vi mener, at disse cellelinjer har en stor anvendelighed inden for forskningen af Fc $\epsilon$ RI-molekylet.

Forf.s adresse: Allergiklinikken FIN 7551, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: bmj@rh.dk

Forsvaret finder sted den 29. oktober 2004 kl. 14.00, auditorium 5, H.C. Ørsted Institut, Universitetsparken 5, København Ø.

Bedømmere: Cand.scient. *Carsten Geisler*, *Ib Søndergaard* og *Lars Hellman*, Sverige.

Vejledere: Cand.polyt. *Lars K. Poulsen*, *Per S. Skov* og dr.scient *Steen Dissing*.