

Cand.scient. Uffe Bendfeldt Westergaard:

Funktionel karakteristik af Vps10p-domæne-receptorerne Sortilin og SorCS3

Denne ph.d.-afhandling er udført ved Institut for Medicinsk Biokemi, Aarhus Universitet, i forbindelse med karakterisering af medlemmer af Vps10p-domæne-receptor-familien, der udgøres af Sortilin, SorLA og SorCS1-3. Det N-terminale Vps10p-domæne findes i alle receptorerne og indeholder to strukturelle elementer: et C-terminalt segment med ti bevarede cysteiner (10CC) og et kort N-terminalt propeptid, som bliver kløvet af under receptorprocesseringen. Sortilin, som er bedst beskrevet, binder sit eget propeptid med høj affinitet, og da propeptidet hæmmer binding af alle kendte ligander, er kløvning af propeptidet nødvendigt for at binde ligander. SorLA udviser lignende egenskaber, hvorimod kun svage propeptidinteraktioner ses for SorCS1-3-receptorerne.

Dette arbejde har ført til lokalisering af ligandbindingsregionen i Sortilin til 10CC-segmentet og har vist, at propeptidet forhindrer adgangen til 10CC-segmentet, hvilket har betydning for transporten af receptoren gennem Golgi-apparatet.

I modsætning til Sortilin binder SorCS3 ikke sit eget propeptid, men receptoren bliver dog kløvet under processering. Identifikation af pro-nerve-vækstfaktor (proNGF) som en fælles ligand har vist, at SorCS3, som den eneste Vps10p-domæne-receptor hidtil, ikke kræver propeptidkløvning for at binde en ligand. SorCS3 undergår endocytose og er hovedsageligt lokaliseret til celleoverfladen, men er ikke involveret i Golgi-endosom-sortering, hvilket er tilfældet for andre Vps10p-domæne-receptorer.

Der er allerede mange indikationer på, at SorCS3 har en endnu ubeskrevet funktion, hvilket fremtidige analyser vil søge at belyse.

Forf.s adresse: Kirstine Jensens Vej 12, DK-9240 Nibe.

E-mail: aubw@webspeed.dk

Forsvaret finder sted den 21. januar 2005, kl. 12.00, Auditorium 6, Institut for Medicinsk Biokemi, Ole Worms Allé, bygning 170, Århus.

Bedømmere: Bo van Deurs, Daniel Otzen og Erik Ilse Christensen.

Vejlere: Peder Madsen og Claus Munck Petersen.

Læge Kenneth Abrend Petersen:

CGRP and CGRP-antagonism – an investigation of vascular headache pathophysiology and treatment

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Dansk Hovedpine Center, Neurologisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup og inkluderer tre originale arbejder.

Signalstoffet calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) menes at spille en mekanistisk rolle for udviklingen af migræne-

hovedpine. En CGRP-receptor-antagonist, BIBN4096BS, er vist at være et nyt behandlingsprincip. Med formålet at belyse BIBN4096BS's virkningsmekanisme og dermed migrænesygdommens patofysiologi, undersøgte CGRP's og BIBN4096BS's cerebrovaskulære egenskaber in vivo og i en human forsøgsmodel.

Først valideredes en modificering af en »closed cranial window«-rottemodel, hvor lægemidlers virkning på meningeale kar (MMA) kan studeres direkte. Vi videreudviklede modellen til at omfatte måling af pia-arterier (PA) samt cerebralt blodflux (LCBF_{Flux}). De målte variable reagerede relevant på hypotension og CO₂-ændringer, fraset MMA der ikke var signifikant påvirket af hypotension. Modellen vurderes derfor egnet til detaljerede studier af basale cerebrovaskulære mekanismer i forbindelse med migrænesygdommen. I det efterfølgende dyreeksperimentelle studie påvistes, at BIBN4096BS signifikant blokerer effekten af CGRP-udløst hypotension og dilatation af MMA, mens vasoreaktiviteten af PA samt LCBF_{Flux} ikke kunne hæmmes. Det humane studie inkluderede raske forsøgspersoner, og viste, at i.v. BIBN4096BS (2,5 og 10 mg) ingen indvirkning havde på det systemiske kredsløb, hjernens gennemblødning eller intra- og ekstrakranielle kar sammenlignet med placebo.

Undersøgelserne tyder på, at BIBN4096BS ikke, som tidligere migrænemidler, i sig selv har vasoaktive egenskaber, ligesom der stilles spørgsmål ved, om intracerebrale arterier er det farmakologiske target for BIBN4096BS's antimigræneeffekt.

Forf.s adresse: Grøndalsvej 68, 1., DK-2000 Frederiksberg.

E-mail: kapetersen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 24. januar 2005 kl 13.30, Auditorium A, Amtssygehuset i Glostrup.

Bedømmere: Gudrun Boysen, Michael Langemark og Andrew A. Parsons, UK.

Vejlere: Jes Olesen, Lars Edvinsson og Lisbeth Hjorth Lassen.

Fysioterapeut Per Kjær:

Lænderygmerter og forandringer i lændecolumna påvist ved MR-scanning

Denne ph.d.-afhandling er baseret på undersøgelsen »Fynske Rygge - hvad har de ondt af?«. Baggrunden er utilstrækkelig viden om klinisk relevans af MR-fund i forhold til lænderygbesvær. Formålet med studiet var at belyse forekomsten af forskellige MR-fund og disses associationer med lænderygbesvær hos 13- og 40-årige fra den generelle befolkning.

I studiet indgik 412 40-årige og 439 13-årige, alle fra Fyn. De fik foretaget MR-skanning, og lænderygbesvær blev defineret ud fra spørgeskemaer/interview.

Lænderygbesvær i den seneste måned blev rapporteret af 42% voksne og 22% børn. Inden for det sidste år var tallene hhv. 69% og 41%. Blandt voksne havde 28% søgt hjælp for lænderygbesvær; blandt børnene 8%.

Betydelige degenerative discusforandringer sås hos ca. 50%