

Cand.scient. Lars Dyrskjot Andersen:

Classification of bladder cancer by microarray expression profiling – towards a general clinical use of microarrays in cancer diagnostics



Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført på Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus. Formålet med projektet var at identificere genmarkørsæt (ekspressions-signaturer) til stadieklassifikation og til forudsigelse af sygdomsforløb hos patienter med blærekræft. Til dette blev der anvendt *oligonucleotide microarrays* (Affymetrix) til screening af store dele af det humane genom i et stort antal blæretumorer. Desuden blev der i arbejdet udviklet egne *oligonucleotide microarrays* til validering af de fundne markører på nye tumorer.

En 32-geners molekylær Ta-T1-T2+-stadie-classifier blev udviklet på basis af 40 blæretumorer og valideret på yderligere 68 tumorer. Tumorerne blev klassificeret med høj korrelation til den histopatologiske klassifikation. Desuden var classificationen i stand til at identificere Ta-tumorer med progressionspotentiale. Yderligere blev der i arbejdet fundet en 26-geners ekspressions-signatur til forudsigelse af recidivpotentiale, samt en 45-geners ekspressions-signatur til forudsigelse af senere progression. Herudover blev der identificeret en ekspressions-signatur til bestemmelse af tilstedeværelsen af carcinoma in situ-læsioner i blæren.

Microarray-screeningerne har desuden kortlagt mange af genregulationerne associeret med udviklingen af blærekræft. Proteinudtrykket af nogle af de interessante kandidater er blevet valideret på *tissue microarrays*.

Efter yderligere validering af disse ekspressions-signaturer er det vores håb, at man i fremtiden vil kunne anvende *microarray*-teknologien til at screene patienter for disse ekspressions-signaturer og på den måde være i stand til at tilbyde bedre behandlingsprogrammer end i dag.

Forf.s adresse: Molekylær Diagnostisk Laboratorium, Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N.
E-mail-adresse: lars@kba.sks.au.dk

Forsvaret finder sted den 24. november 2003 kl. 14.00, Auditorium 3, Auditoriehuset, Aarhus Universitet, Bygning 250, Bartholins Allé, Universitetsparken, Århus C.

Bedømmere: Timothy J. Yeatman (USA), Francois Radvanyi (Frankrig) og Søren Laurberg.

Vejledere: Cand.scient. Thomas Thykjær Andersen, cand.scient. Mogens Kruhøfer og Torben F. Ørntoft.

Cand.scient. Anders Holm Millner:

IgE B-cell commitment in atopic versus non-atopic individuals

Hovedformålet i denne ph.d.-afhandling, som udgår fra H:S Rigshospitalet, Laboratoriet for medicinsk allergologi, er at se på IgE-kapaciteten hos type 1-allergikere sammenlignet med raske individer. Den grundlæggende faktor, der er til forskel mellem en allergiker og en rask person, er specifikt IgE-antistof over for et protein/allergen. Hvorfor en persons immunforsvar vælger at rejse et IgE-svar over for et ellers harmløst protein, er nøglen til forståelse af allergi.

Tre spørgsmål er søgt besvaret i afhandlingen:

1. Er der forskel på atopiske patienter og raske individers evne til at undergå et *isotype switch* til IgE?
2. Er frekvensen af IgE-producerende celler større hos atopikere end hos raske kontroller, herunder også det specifikke IgE?
3. Producerer atopikeres B-celler eller plasmaceller mere IgE pr. celle sammenlignet med det raske individ?

I ingen af de målte parametre var der nogen forskel på, om birkeallergikere havde fået aktiv eller placebo-behandling. Frekvensen af IgE-producerende celler i blodet var højest hos atopisk dermatitis-patienter, mindre hos birkeallergikere og mindst hos de raske kontroller, hvilket korrelerede med serum-IgE. I atopisk dermatitis-gruppen blev membrant IgE mRNA ikke øget efter anti-CD40 og IL-4-stimulation på niveau med de tre andre grupper. Specifikke IgE-producerende celler i PBMC fra allergikere blev fundet fem måneder efter birkesæson, hvilket tyder på en nysyntese af birkespecifikke celler også uden for sæson. Aktivering af B-celler hos kontroller og allergikere syntes identisk.

Forf.s. adresse: Krogerupgade 59, 4. th, DK-2200 København N.

E-mail: asm@dk.alk-abello.com

Forsvaret finder sted den 21. november 2003, kl. 15.00, Auditorium B, Teilmbygningen, Frederik V's Vej 11, København.

Bedømmere: Cand.odont. Mogens Killian, cand.scient. Peter Scherling og Søren Buus.

Vejledere: Cand.polyt. Lars K. Poulsen og cand.scient. Lars P. Ryder.