

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

langtidseffekten af en given kemoterapi ved AML. Det vil dog være nødvendigt med en betydeligt større undersøgelse i en mere homogen patientgruppe for definitivt at kunne fastslå dette. Ultrakorte cytotostatikaresistenstest er under udvikling og fortjener videnskabens bevågenhed.

Forf.s adresse: Hæmatologisk Afdeling, Århus Amtssygehus, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Århus C.

E-mail: janmaxgaard@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 23. maj 2003, kl. 14.00 i Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: *Keld Danø og Bengt Simonsson, Sverige.*

Ole Gredal:

Amyotrophic lateral sclerosis – biochemical, stereological and clinical aspects

Disputatsafhandlingen er baseret på undersøgelser udført under mine ansættelser på Institut for Biologisk Psykiatri, H:S Sct. Hans Hospital, Neurologisk Afdeling, og Forskningslaboratorium for Stereologi og Neurovidenskab, H:S Bispebjerg Hospital.

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en motorisk nervesygdom, hvor de motoriske nerveceller i hjernestammen og medulla spinalis degenererer med udbredte lammelser af svælg- og ekstremitetsmuskulaturen til følge. Ætiologien til den sporadiske ALS er ukendt.

I hvilken grad motorisk cortex er omfattet af de degenerative processer har jeg undersøgt i studier omfattende receptorbinding, stereologisk celletælling og in vivo-proton-magnetisk resonans-spektroskopi ($^1\text{H-MRS}$). I undersøgelsen af neurotransmitterreceptorforholdene påvistes uændret benzodiazepin- og muscarinreceptorbinding, men signifikant øget binding af en NMDA-receptor-ligand i flere cortexområder. I konventionelle neuropatologiske ALS-studier beskrives tab af neuroner i motorisk cortex, hvorimod vores resultater viste et normalt antal neuroner i alle kortikale områder hos ALS, når stereologiske celletællingsmetoder blev anvendt. I $^1\text{H-MRS}$ -undersøgelsen påviste vi en reduktion af NAA-koncentrationen i motorisk cortex hos ALS-patienter, der kan tolkes enten som en neuronal dysfunktion i NAA-metabolismen, et tab af neuroner eller et nedsat neuronalt cellevolumen.

I undersøgelsen af plasmakoncentrationen af glutamat efter glutamatindtag, bekræftes resultaterne om en ændret perifer metabolisering af glutamat. Indtag af forgrenede aminosyrer fandtes ikke at påvirke plasmaglutamatkoncentrationen.

Forstyrrelser i homøostasen af den frie intracellulære calciumionkoncentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) er en af de væsentlige effektormekanismer af en excitatorisk stimulering. I to af mine studier er undersøgt betydningen af ændringer i $[\text{Ca}^{2+}]_i$ i cellulære modelsystemer for ALS. I et studium med ALS-fibrobla-

ster, kunne vi ikke påvise nogle ændringer i det spatiotemporale $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -respons ved anvendelse af Ca^{2+} -mobiliserende agonister. I et andet studium anvendte vi dyrkede kortikale neuroner til at undersøge om CSF fra ALS-patienter indeholder en neurotoksisk faktor, der medfører en dysregulering af den intracellulære calciumhomøostase, men med et negativt resultat.

I en klinisk kontrolleret undersøgelse med en glutamat-receptorantagonist, dextromethorphan, analyserede vi overlevelsedata, men kunne ikke påvise nogen positiv virkning af dextromethorphan sammenlignet med placebo. I vores undersøgelse indgik et begrænset antal patienter, men sammenholdes resultatet med tilsvarende klinisk kontrollerede undersøgelser, understøtter det vores fund.

Forf.s adresse: Neurologisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 København NV.

E-mail: gredal@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 15. maj 2003.

Opponent: *Sebastian Conradi, Sverige, og dr.scient. Arne Schousboe.*

Forsvarsleder: *Jes Olesen.*

Kristian Schönning:

Antibody Neutralization of HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Type 1)

Doktordisputatsen bygger på eksperimentelt arbejde udført under min ansættelse som klinisk assistent på Infektionsmedicinsk Laboratorium ved Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, og belyser aspekter af antistofneutralisation af HIV-1 af betydning for vaccineudvikling.

I et kohortestudie undersøgte serumneutralisation hos langtidshiv-inficerede personer for at belyse betydningen af humoral immunitet for forløbet af virusinfektionen og for at vurdere immunogeniciteten af naturlig infektion. Serum fra personer med langsomt forløbende infektion neutraliserede patientens eget virusisolat bedre end serum fra personer med en normalt forløbende infektion. Der fandtes dog ikke holdepunkter for, at denne autologe neutralisation udøvede et tilstrækkeligt selektionstryk til at fremkalde neutralisationsresistent virus, ligesom der ikke fandtes holdepunkter for en stigende autolog neutralisationstiter over tid, hvilket tyder på, at virale neutralisationsepitoper er forholdsvis lavimmunogene.

I en serie forsøg belystes betydningen af glykokomponenten af hiv's overfladeprotein for antigenicitet og antistofneutralisation. En virusklon, der manglede en glykan, viste sig meget neutralisationsfølsom og ved antistofselektion in vitro selekteredes varianter, der havde gendannet glykanstrukturen. Tilstedeværelsen af glykanen ændrede ikke affiniteten af det neutraliserende antistof over for monomert overfladeprotein. Derimod var antistoffets affinitet langt mindre over for virion-associeret, oligomert overfladeprotein i tilstedeværel-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

sen af glykanen. Ved immunisering med monomert, glykanholdigt overfladeprotein induceredes i overensstemmelse hermed antistoffer, der præferentielt neutraliserede virusvarianter, som manglede glykanen.

I et nyt eksperimentelt opsæt anvendtes de etablerede virusvarianter til en undersøgelse af støkiometri ved antistofneutralisation i hvilket antallet af bindingssteder for et neutraliserende antistof reguleres på virionet. Resultaterne herfra understøtter, at neutralisation finder sted ved en trinvis proces, hvor binding af hvert antistof nedsætter sandsynligheden for en infektiøs begivenhed.

Samlet er resultaterne i overensstemmelse med en hypotese om, at antistofneutralisation foregår trinvis ved binding til virion-associeret, oligomert overfladeprotein. Rekombinant overfladeprotein indeholder immunodominante strukturer, der ikke inkluderer de relevante neutralisationsepitoper. Den ringe prævalens af funktionelle antistoffer hos langtidssinficerede hiv-patienter peger på at tilsvarende immunogener er dominerende ved naturlig infektion. Effektive immunogener bør derfor være forbedrede i forhold til de ved naturlig infektion forekommende immunogener.

Forf.s adresse: Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S.
E-mail: krs@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 15. maj 2003.
Opponenten: Jan Gerstoft og Richard Wyatt, USA.

Mette Wildner-Christensen:

Screening og behandling for *Helicobacter pylori* blandt 40- til 65-årige fynboer

Ph.d.-afhandlingen er udført på Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Odense Universitetshospital. Den bygger på resultaterne af 1-års-opfølgningen i et 10-årigt interventionsstudie, der har til formål at undersøge, om screening for og behandling af *Helicobacter pylori* (Hp) i befolkningen kan forbedre sundhedstilstanden (ulcus, ventrikeltumor) samt evt. reducere behandlingsomkostninger.

I alt 20.000 tilfældigt udvalgte, randomiseret til screening og behandling eller kontrolgruppe. Via spørgeskema hentes oplysninger om dyspepsi, demografiske data, forbrug af relevant ikke receptpligtig medicin, konsultationer og sygefravær samt livskvalitet. Oplysninger om forbrug af udvalgte procedurer og diagnoser samt ulcusmedicin blev trukket fra registre.

Resultater: Deltagelsesprocenten var 63, 17,5% af befolkningen var Hp-positive. ITT Hp-eradikationsraten var 88%. Prævalensen af dyspepsi faldt fra 24,3% til 20,5% ved followup, reduktionen var lige stor hos Hp-positive og Hp-negative personer. Vi fandt ingen stigning i antallet af personer med gastroøsofageal refluks efter behandling for Hp, tvært-

imod sås et lille fald. Antallet af konsultationer hos praktiserende læge for dyspepsi reduceredes. Overordnet blev der ikke påvist reduktion i andre af de sekundære effektmål, og livskvaliteten ændredes ikke.

Perspektiver: Korttidseffekten af interventionen var beskedent, formentlig pga. den lave Hp-prævalens samt at Hp var en mindre betydende risikofaktor for dyspepsi (Hp forklarede 3,5% af dyspepsien). En reduktion i incidensen af ulcus og ventrikeltumor og den relaterede morbiditet og mortalitet vil dog muligvis kunne påvirke de sekundære effektmål på længere sigt. Mhp. at opnå et endnu større materiale er der planlagt samarbejde med to lignende engelske befolkningsstudier, for herved at kunne analysere alle data samlet.

Forf.s adresse: Annasholmsgade 22 B, st. th., DK-5000 Odense C.
E-mail: mette.wildner.christensen@ouh.fyns-amt.dk
Forsvaret fandt sted den 7. maj 2003.
Bedømmere: Peter Matzen, Roar Johnsen, Norge, og Leiv S. Bakkeiteig.
Vejledere: Ove B. Schaffalitzky de Muckadell og Jane Møller Hansen.

Juliane E. Theilade:

Regulering af G-receptor-kinase 2-protein-niveaulet

Ph.d.-afhandlingen sammenfatter data opnået under min ansættelse ved Laboratorium for Molekylær Kardiologi, Medicinsk Afdeling B, H:S Rigshospitalet, i perioden februar 1999 til juli 2002.

G-protein-koblede receptorer (GPCRs) slukkes af G-protein-receptor-kinaser (GRKs), som specifikt genkender og fosforylerer aktiverede receptorer. Dette system har grundlæggende betydning for den normale hjertefunktion. Blokade af GPCRs forbedrer prognosen ved hjertesvigt, og en terapeutisk udnyttelse af GRKs er nærliggende, men forudsætter en bedre forståelse af disse enzymeres biologiske regulering og funktion.

I afhandlingen indgår fire publikationer. Artikel 1 identificerer ERK1/2 MAP-kinaserne som det ansvarlige signalssystem ved opregulering af den cellulære GRK2-mængde under langvarig stimulation af celleoverfladereceptorer. Artikel 2 dokumenterer, at denne regulering skyldes en stabilisering af GRK2, idet ERK1/2 MAP-kinaser beskytter GRK2-proteinet imod nedbrydning. Denne effekt er knyttet til GRK2s egen aktivitet, idet inaktive GRK2-mutanter er stabile. Artikel 3 påviser, at GRK2 er differentielt reguleret i rottehjertet. Efter et eksperimentelt myokardieinfarkt observeres nedsat myokardial GRK2-mængde og aktivitet hos rotter uden hjertesvigt, mens dyr med hjertesvigt udviser forøget GRK2-proteinindhold og aktivitet i hjertevævet. Artikel 4 er en oversigtsartikel, som beskriver, dels hvordan GRK2 regulerer og reguleres af $G_{\alpha q}$ -signalvejen, dels GRK2-regulering under flere sygelige tilstande.