

Læge *Yasmin Hassan Hamid*:

Epidemiological and molecular studies of genetic variation in *IL6*, *IL6R*, *LTA*, *ACDC* and *GPR40* in relation to phenotypes of the metabolic syndrome

Formålet med ph.d.-projektet, der er udført på Steno Diabetes Center i Gentofte, var at belyse de genetiske risikofaktorer for type 2-diabetes (T2D), fedme og/eller andre fænotyper af det metaboliske syndrom (DMS) med fokus på genetisk variation i adipokiner og proinflammatoriske cytokiner.

Afhandlingen omfatter fem videnskabelige originalarbejder, hvor molekylærgenetiske og genetisk-epidemiologiske studier af udvalgte varianter i gener, som koder for *IL6*, *IL6R*, *ACDC*, *LTA* og *GPR40*, blev undersøgt i store velkarakteriserede studiepopulationer i relation til T2D og/eller andre DMS-fænotyper.

Resultaterne af studier af *IL6*-promoteren, *IL6R*, og *LTA*, som koder for proinflammatoriske cytokiner, peger på, at nogle hyppige variationer i disse gener medvirker til patogenesen af T2D og andre fænotyper af DMS.

Derimod synes variation i genet (*ACDC*), som koder for adiponektin, ikke at spille nogen rolle i udvikling af DMS.

Ved undersøgelse af *GPR40*, som er en receptor for frie fede syre i pankreatiske betaceller, fandtes ingen association mellem de identificerede varianter og T2D eller andre DMS-fænotyper.

Konklusion: genetisk variation i proinflammatoriske cytokiner synes at medvirke i udvikling af T2D og DMS.

Forf.s adresse: Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, DK-2820 Gentofte.
E-mail: yah@steno.dk

Forsvaret finder sted den 4. juli 2005, kl. 13.00, Auditoriet, Hagedorn Research Institute, Niels Steensens Vej 6, Gentofte.

Bedømmere: *Jan Erik Henriksen*, *Jens Friis Bak* og *Sten Madsbad*.

Vejledere: *Torben Hansen* og *Oluf Borbye Pedersen*.

Cand.scient. Marina Bjørling-Poulsen:

Karakterisering af interaktionspartnere for protein kinase CK2 i cellulær signalering under proliferation og apoptose

Denne ph.d.-afhandling udgår fra Institut for Medicinsk Biologi, Syddansk Universitet.

Studiets formål var at karakterisere interaktioner mellem proteinkinase CK2 og udvalgte proteiner, der er involveret i kontrol af proliferation og apoptose. Disse processer er generelt deregulerede i cancer, og det er vigtigt at belyse, hvordan CK2, der er overudtrykt i cancer, påvirker dem.

Den proapoptotiske Fas-associerede faktor, FAF-1, der er en interaktionspartner og substrat for CK2 in vitro og i celle-

linjer, var reduceret i 50% af 58 mavetumorer sammenlignet med kontrolvæv. Dog var FAF-1 kun reduceret i 16% af 31 colorektaltumorer, hvilket var signifikant færre end for mavetumorerne og kan hænge sammen med, at Fas-receptoren ofte er udtrykt i mavetumorer og fraværende i colorektaltumorer. Desværre kunne interaktion mellem FAF-1 og CK2 ikke vises i vævsprøverne, hvorfor det ikke kunne vurderes, om CK2 evt. medvirkede til regulation af FAF-1 i disse.

På den anden side blev det vist, at checkpoint-kinase Chk2 interagerede med den regulatoriske CK2 β -subunit in vitro og i visse cellelinjer. Interaktionen var dog reduceret, når Chk2 var aktiveret. Desuden fandt vi, at CK2 β stærkt hæmmede den Chk2-katalyserede fosforylering af p53 in vitro.

Parallelt hermed viste vi, at også HDM2 interagerede med Chk2 in vitro samt i celler og desuden kraftigt hæmmede Chk2-katalyseret fosforylering af p53 in vitro. Mens HDM2 alene var et svagt substrat for Chk2, fandt vi, at fosforyleringen fordobledes ved tilstedeværelse af p53; sandsynligvis fordi p53 allosterisk aktiverer Chk2.

Disse resultater viser nye aspekter af checkpoint-signalerings langs Chk2-p53-aksen, involverende CK2, og der åbnes for videre analyser af samspillet mellem Chk2, p53, HDM2 og CK2.

Forf.s adresse: Dronningensgade 99, 1. tv., DK-5000 Odense C.

E-mail: mbjorling@nal-net.dk

Forsvaret finder sted den 27. maj 2005.

Bedømmere: *Henrik Daa Schröder*, *Jiri Bartek* og professor *Mathias Montenarh*, Tyskland.

Vejledere: *Ole Skott* og professor *Olaf-Georg Issinger*.

> FORSKNINGSRÅDET FOR SUNDHED OG SYGDOM

FSS har ansøgningsfrist 1. september 2005

Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom (FSS) støtter grundvidenskabelig, klinisk og samfundsmedicinsk forskning rettet mod menneskers sundhed og sygdom. Rådet sætter desuden fokus på unge eliteforskere og to særligt visionære områder: Dyremodeller: genetisk modificerede dyr og Bioimaging: Biologi i fire dimensioner. Rådet uddeler ca. 170 mio. kr. i alt ved denne årlige ansøgningsrunde.

Med ansøgningsfrist den 1. september indkalder FSS ansøgninger om flerårige og kortvarige forskningsprojekter, post doc.-stipendier og som noget nyt: biobanker og databaser. Retningslinjerne for ansøgning om disse virkemidler fremgår af et nyt opslag, som ligger på rådets hjemmeside: www.forsk.dk/fss/opslag

Hver enkelt ansøgning må kun indeholde beskrivelse af et konkret, velafgrænset projekt. Projektbeskrivelsen skal kunne læses af sundhedsvidenskabelige forskere generelt og må ikke kun henvende sig til specialister. Den forskningsmæssige nyhedsværdi af projektet skal være klart beskrevet, og ansøgningen skal kunne læses uafhængigt af andre ansøgninger.

Som noget nyt kan samme forsker nu sende mere end en an-