

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Cand.scient Evo Kristina Lindersson:*

### Identifikation af $\alpha$ -synuclein filament-bindende proteiner: Mulige patologiske bidrag ved Parkinsons sygdom



Denne ph.d.-afhandling er udført ved Institut for Medicinsk Biokemi, Aarhus Universitet.

$\alpha$ -Synuclein-aggregater er en dominerende komponent i de karakteristiske nervecellelæsioner, Lewy-legemerne, ved Parkinsons sygdom, og mutationer i  $\alpha$ -synuclein-genet kan direkte udløse sygdommen. Formålet med ph.d.-projektet var at identificere ligander for  $\alpha$ -synuclein-aggregater, karakterisere deres interaktioner, kortlægge eventuelle funktionelle konsekvenser af deres interaktion for herved at belyse, hvordan aggregaterne kan bidrage til neurodegenerationen. Perspektivet var at afdække nye sygdomsfremkaldende mekanismer, som vil kunne gøres til mål for terapi.

En række  $\alpha$ -synuclein-aggregatbindende proteiner blev identificeret i rottehjerneekstrakt, heriblandt HMGB-1, p25 $\alpha$  og 20S (proteolytiske del af 26S-proteasomet). De tre proteiner kunne binde direkte til  $\alpha$ -synuclein-aggregater, og de udviste præference for den aggregerede form frem for den opløselige monomere form af  $\alpha$ -synuclein.

Derudover udviste de tre proteiner en anormal subcellulær lokalisation i de degenererende neuroner ved Parkinsons syge, hvor de findes i Lewy-legemer med aggregeret  $\alpha$ -synuclein. Fundet indikerer en dysregulering af deres normale funktioner og en mulig rolle i neurodegenerationen.

Det viste sig, at p25 $\alpha$  stimulerer aggregationen af  $\alpha$ -synuclein, hvilket kunne medvirke til udvikling af Parkinsons syge. I modsætning til p25 $\alpha$ , blev de to andre proteiners funktion hæmmet af  $\alpha$ -synuclein-aggregater.

Disse data kan måske medvirke til udvikling af behandlingsstrategier for hæmning domineret af patologiske  $\alpha$ -synuclein-aggregater og for hæmning af aggregaternes toksiske egenskaber.

Forf.s adresse: Ole Worms Allé, bygning 170, DK-8000 Århus C.

E-mail: evo@biokemi.au.dk

Forsvaret finder sted den 27. august 2004, kl. 11.00, Auditorium 6, Institut for Medicinsk Biokemi, Ole Worms Allé, bygning 170, Århus.

Bedømmere: Lektor, dr.scient. *Peter Andreasen*, lektor, ph.d. *Daniel Otzen* og *Niels Gregersen*.

Vejleder: *Poul Henning Jensen*.

*Læge Jakob Benedikt Seidelin:*

### Apoptosis regulation in ulcerative colitis



Ph.d.-afhandlingens udgangspunkt var, at tarmepitelets barrierefunktion er nedsat ved ulcerøs colit (UC) delvist på grund af en øget epithelial celledød ved apoptose. Epitelets barrierefunktion er vigtig, fordi tab heraf medfører, at det underliggende væv udsættes for lumenale patogener, der kan opretholde betændelsestilstanden.

Formålet med studiet, som udførtes på Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, var at udvikle en metode til dyrkning af humane kolonepitelceller og derefter at undersøge apoptosemekanismer i epithelcellerne. Afhandlingen er baseret på to originalarbejder og en oversigtsartikel.

Ved de initiale studier blev en enkel metode til dyrkning af kolonepitelceller udviklet. *Gene array ekspressionsanalyse* af 96 apoptoserelaterede gener i isolerede viable kolonepitelceller viste, at tre gener var overudtrykt ved UC: *caspase 1*, *caspase 5* og *inhibitor of apoptosis protein 2* (cIAP-2). De to førstnævnte er sandsynligvis involveret i frigivelsen af cytokiner, mens cIAP-2 er en central hæmmer af apoptoseresponsen i kolonepitelceller over for eksempelvis CD95L. Funktionelle studier af kolonepitelceller i monokultur bekræftede, at følsomheden for CD95L var nedsat ved UC. Fremtidige studier skal belyse, om et dysreguleret apoptoserespons ved aktiv UC har betydning for ophobning af mutationer og dermed for udvikling af kolorektalcancer.

Forf.s adresse: Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev.

E-mail: jseidelin@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 16. september 2004, kl. 14.00, Lille Auditorium, Amtssygehuset i Herlev.

Bedømmere: *Mogens Claësson*, *Jens Frederik Dahlerup* og *Ebbe Langholz*.

Vejledere: *Ole Haagen Nielsen* og *Marja Jäättelä*.