

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Cand.scient. Michael Theisen:***Plasmodium falciparum glutamate-rich protein: A malaria vaccine candidate**

Doktorafhandlingen består af otte publicerede tidskriftsartikler samt en sammenfattende redegørelse. Arbejdet er udført i perioden 1991-2001, først som videnskabelig assistent og efterfølgende som seniorforsker i Klinisk Biokemisk afdeling, Statens Serum Institut.

Baggrunden for arbejdet var indledende undersøgelser som viste, at antistoffer mod GLURP er korreleret til beskyttelse mod *P. falciparum*-malaria. Arbejdet omhandler den videre karakterisering af GLURP-medieret immunitet samt formulering af GLURP-baserede vacciner og havde fem hovedformål: 1) at analysere erhvervet immunitet mod GLURP i relation til klinisk beskyttelse i individer fra endemiske områder, 2) at studere in vitro aktiviteten af affinitetsoprensede humane antistoffer mod GLURP, 3) at sammenligne *glurp*-sekvenser fra såvel naturlige som i laboratoriet dyrkede parasitisolater, 4) at sammenligne *glurp*-gensekvenser fra forskellige *Plasmodium*-arter, og 5) at designe en GLURP-vaccine til brug i mennesker.

Hovedresultaterne fra undersøgelserne er:

1. Naturligt forekommende IgG1- og IgG3-antistoffer mod GLURP₉₄₋₄₈₉ og GLURP₇₀₅₋₁₁₇₈ er statistisk signifikant korreleret til beskyttelse mod klinisk malaria i Afrika.
2. Affinitetsoprensede humane IgG-antistoffer mod GLURP₉₄₋₄₈₉ og GLURP₇₀₅₋₁₁₇₈ hæmmer væksten af *P. falciparum* in vitro, men kun i nærvær af monocytter.
3. Sekvensen af GLURP₉₄₋₄₈₉ er relativt konserveret iblandt 44 *P. falciparum*-isolater.
4. *Glurp*-genet er klonet og sekventeret fra den nært beslægtede parasit *Plasmodium reichenowi*, som naturligt kan inficere chimpanser. GLURP B-cellepitoper, som binder biologiske aktive antistoffer er relativt konserveret imellem de to arter.
5. GLURP₈₅₋₂₁₃ indeholder B- og T-celle-epitoper, som genkendes af IgG-antistoffer og T-celler fra klinisk immune afrikanere. Da disse epitoper desuden er stærkt immunogene i mus, blev denne GLURP-region produceret på syntetisk form til indgivelse i mennesker.

En sammenligning af GLURP med syv andre fremtrædende vaccinekandidatantigener fra blodstadiet af *P. falciparum* viser, at GLURP sammen med MSP3, må anses for at være de bedste at gå videre med i kliniske forsøg. Et klinisk Fase I-forsøg med GLURP₈₅₋₁₂₃ begyndte den 12. september 2001 (sponsor: EMVI, <http://www.emvi.org/>).

Forf.s adresse: Michael Theisen, Afdeling for Infektionsimmunologi, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S.

E-mail: mth@ssi.dk

Forsvaret finder sted den 24. oktober 2003, kl. 14.00 i Medicinsk Historisk Auditorium, Bredgade 62, København.

Opponent: Hans Sjöström og Mats Wahlgren, Sverige.

*Per Togo:***Kostmønstre og fedmeudvikling**

Ph.d.-studiets formål var at undersøge relationen mellem kostmønstre og fedmeudvikling i en dansk population. Det bygger på review af 30 relaterede studier og analyser af epidemiologiske data fra Københavns Amts Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed udført samme sted og i Enhed for Epidemiologisk Kostforskning ved Institut for Sygdomsforebyggelse, Kommunehospitalet.

Data: Indsamlet 1982-1994 (DanMONICA-undersøgelser). Der indgik mellem 1.796 og 3.485 mænd og kvinder i de forskellige analyser.

Metode/design: Kostmønstre blev identificeret ved faktoranalyse af kostfrekvensskemadata fra personer som også udfyldte 7-dages kostdagbøger. Individuelle faktorscorer blev associeret med samtidigt BMI og BMI-ændring de følgende 11 år, under hensyn til scorer på de andre kostfaktorer, alder, uddannelse, fysisk aktivitet, rygning, paritet, (initial BMI og tidligere BMI-ændring).

Resultater: Der blev fundet tre kostfaktorer for mænd: »Grønt«, »Sødt« og »Traditionelt«, og to for kvinder: »Grønt« og »Sødt-Traditionelt«. Faktorerne var reproducerbare i kostdagbogsdata og i den resterende del af populationen og svarede til kostmønstre identificeret i andre befolkninger. For mænd vist inverse associationer mellem »Sødt«-score og samtidigt BMI og mellem »Traditionelt« og 11-års BMI-ændring. For kvinder var der en invers association mellem »Sødt-Traditionelt«-score og både samtidigt BMI og 5-års BMI-ændring. Fuldt justerede analyser af faktorscore, -ændringer og BMI-ændringer/odds for fedme efter 11 år var ikke signifikante.

Disse associationer mellem kostmønstre og fedme var beskedne og kønsafhængige. Kostmønstreanalyser bør udvikles og anvendes på andre data, der inkluderer longitudinelle målinger af kost- og vægtændringer, for yderligere evidens.

Forf.'s adresse: Kong Oscars Gade 9, 2. th., 2100 København Ø.

E-mail: per.togo@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 21. oktober 2003, kl. 14.00, Bartholin Auditoriet, Kommunehospitalet, adgang fra Bartholinsgade, København.

Bedømmere: Cand.psych. Erik Lykke Mortensen, Lars Ulrik Gerdes, og ernæringsepidemiolog Lauren Lissner Östlund, Sverige.

Vejledere: Merete Osler, Berit L. Heitmann og Thorkild I.A. Sørensen.