

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Overlæge Alex Lund Laursen:***Opsonizing factors and phagocytic cells in *Pneumocystis carinii* pneumonia**

Disputatsen indeholder en oversigt og syv publicerede artikler. Arbejdet, der ligger til grund for afhandlingen, er udført på Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Skejby Sygehus.

Pneumocystis carinii (*P. carinii*) er en mikroorganisme tilhørende svamperiget, som kan fremkalde svær pneumoni hos immunkompromitterede, navnlig hiv-smittede patienter. Formålet med arbejdet har været at studere samspillet mellem opsoniserende faktorer og fagocyterende celler ved bekæmpelse af infektion.

Den første del af arbejdet omhandler studier af det specifikke antistofniveau i serum og i materiale ophentet ved bronkoalveolær lavage (BALF) med indirekte immunfluorescensmetode.

I serum påvist lavere IgG- og IgM-antistoftitre og manglende stigning i antistofniveau umiddelbart efter infektionen, foreneligt med nedsat evne til antistofdannelse. I modsætning hertil var niveauet af specifikke IgA-antistoffer højere end hos hiv-negative kontroller, om end evnen til titerstigning også her var dårlig. I BALF påvist ligeledes nedsat evne til dannelse af specifikke IgG-antistoffer hos aids-patienter.

Den anden del af arbejdet omfatter studiet af opsoniserende faktorerens betydning for fagocytose af *P. carinii* og aktivering af det respiratoriske *burst* målt som superoxidionproduktion (cytokrom c-reduktion) og chemoluminescens.

For makrofagers vedkommende var opsonisering med IgG-antistoffer af størst betydning, hvorimod IgA spillede en mindre og IgM-antistoffer ingen rolle. Komplement potentierede IgG-antistoffers effekt. Infektion med CMV i monocytderiverede makrofager hæmmede aktiveringen af det respiratoriske *burst*, og samme effekt havde dexametason, der ofte anvendes som adjuverende behandling ved PCP.

I friskt isolerede granulocytter var komplement nødvendig for IgG og IgA's evne til aktivering af det respiratoriske *burst*. Denne begrænsning forsvandt imidlertid efter inkubering af cellerne. Ud over antistoffer var MBL, men ikke SP-A, i stand til at aktivere det respiratoriske *burst* i denne celletype. Tilstedeværelsen af især IgG-antistoffer synes således at være nødvendig for tilfredsstillende elimination af *P. carinii*. Neutrofile granulocytter fra aids-patienter havde dog også i sig selv nedsat evne til aktivering af det respiratoriske *burst*, en defekt, som var reversibel, idet priming med de kolonistimulerende faktorer, G-CSF og GM-CSF kunne normalisere aktiviteten.

Konklusionen er således, at hiv-infektionen medfører nedsat evne til specifik antistofdannelse og dermed dårligere opsonisering af *P. carinii*. Herved nedsættes fagocyterende cellers evne til at eliminere mikroorganismen. Samtidig CMV-in-

fektion synes ligeledes at have en sådan effekt i makrofager. For granulocytternes vedkommende synes dog også evnen til aktivering af det respiratoriske *burst* at være nedsat hos aids-patienter.

Forf.s adresse: Hunderoseje 7, DK-8541 Skødstrup.

E-mail: A.Laursen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 30. april 2004, auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponentter: *Henrik Sengeløv, Bettina Lundgren og Finn Skov Pedersen.*

*Cand.scient. Jacob Nersting:***Effekter af IL-6 og IL-10 på differentiering af humane dendritceller**

Ph.d.-studiet er udført på Institut for Inflammationsforskning, H:S Rigshospitalet. Afhandlingen beskriver effekten af IL-6 og IL-10 på dendritcelle (DC)-differentieringen af monocytter i kulturer med IL-4 og GM-CSF. Nedsat ekspresion af DC-markørerne CD23 og CD1a samt ekspresion af makrofagmarkøren CD14 indicerede, at IL-6 og IL-10 faciliterer makrofagdannelse på bekostning af DC-differentiering.

IL-10 var mere potent end IL-6 til at hæmme DC-udviklingen, men deres effekter var kvalitativt ens: For begge cytokiner sås kun ekspresion af CD14 og inhibition af CD83-opregulering ved monocyttdensiteter over $\sim 3 \times 10^5$ /ml, tydende på, at reguleringen af disse markører involverer sekundære mediatorer. Hvorvidt disse er celleassocierede eller secererede er uvist, men neutralisationseksperimenter udelukkede M-CSF som en afgørende faktor.

I modsætning til CD14/CD83 var ekspresionen af CD23/CD1a følsom for IL-6 og IL-10 ved alle celledensiteter, tydende på differentiell regulering af disse markørpar.

Sammenlignet med CD1a/CD23 afspejlede CD14/CD83 mere nøjagtigt de funktionelle konsekvenser af IL-6- og IL-10-tilsætning, idet nedsættelsen af cellernes allostimulatoriske kapacitet (MLR) som følge af IL-6 eller IL-10, ligeledes aftog ved lav celledensitet.

Parallelt udførtes et studie af DC-modning induceret ved såkaldt monocytconditioneret medium. Det konkluderes, at dette medium ikke er DC-stimulatorisk medmindre det tilsættes LPS. Dets tidligere foreslåede kliniske anvendelse ved DC-immunterapi må derfor udelukkes.

Afhandlingen belyser mulige mekanismer af endogen DC-regulering, og hvordan DC kan manipuleres in vitro. Dette bidrager til forståelsen og på sigt behandling af immunologisk betingede sygdomme.

Forf.s adresse: Institut for Inflammationsforskning, afd. 7521, H:S Rigshospitalet, Tagensvej 20, DK-2200 København N.

E-mail: jnersting@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 13. april 2004, kl. 12.00, Dam Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3B, København.

Bedømmere: *Carsten Røpke, cand.scient. Ralf Agger og Torben Barington.*

Vejledere: *Cand.scient. Morten Svenson, Klaus Bendtzen og Mogens Claesson*