

Forf.s adresse: Bergmansvej 5, DK-8900 Randers.

E-mail: oest@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted onsdag den 4. maj 2005, kl. 14.00, Auditorium M, Bygning 3, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, Århus.

Bedømmere: Michael Kjær, Allan Vaag og Jørgen Rungby.

Vejledere: Birgit Nyholm, Bengt Saltin og Ole Schmitz.

*Cand.scient. Johannes P. Hofgaard:*

### Characterization of the cytoprotective effect of 6-aminonicotinamide against oxidative stress in cardiac cells

Ph.d.-projektet er udført på Medicinsk Fysiologisk Institut, Afdeling for Nyre- og Kredsløbsfysiologi, Københavns Universitet.

Et af de centrale forhold i patofysiologien af kardiell iskæmi og reperfusion er den høje produktion af frie radikaler (ROS) i forbindelse med reperfusionen. I dette arbejde undersøges det cellebeskyttende potentiale af 6-aminonikotinamid (6AN) imod simulerede ROS-inducerede reperfusionsskader in vitro, hvor H9C2-celler og primære neonatale rottekaridomyocytter udsættes for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 6AN er en hæmmer af den oxidative pentosefosfat-*pathway* (oxPPP).

Forbehandlinger med 6AN i 6-23 timer resulterede i en bedre overlevelse efter H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-stress. Den optimale 6AN-behandling medførte en forbedring i overlevelsen fra 10-15% til 65-75%, målt to timer efter stress. Den 6AN-inducerede beskyttende effekt var associeret med et fald i den totale cytosolære koncentration af reduceret glutation (GSH). Et sådant fald i GSH-koncentration har stor betydning for cellens *redox*-miljø, og en ændring i *redox*-status kan påvirke de *redox*-følsomme ryanodinreceptorer (RyR) til at frigive Ca<sup>2+</sup> til cytosol. Dette blev bekræftet ved, at de beskyttende 6AN-behandlinger medførte en mindre stigning i koncentrationen af cytosolært frit Ca<sup>2+</sup>. Derudover kunne den beskyttende effekt af 6AN ophæves ved at blokere RyR. Beskyttelsen blev også ophævet ved hæmning af visse proteinkinase-C (PKC)-isoformer.

Afhandlingen præsenterer den første karakterisering af en 6AN-induceret antioxidantiv cellebeskyttelse in vitro. Resultaterne tyder på, at 6AN kan være et egnet redskab til at ændre den cellulære *redox*-status ved at påvirke oxPPP og til at stimulere RyR-konduktive egenskaber, hvilket resulterer i en Ca<sup>2+</sup>-medieret PCK-afhængig beskyttelse mod oxidativt stress.

Forf.s adresse: Kærstykkevej 44, DK-2650 Hvidovre.

E-mail: jphofgaard@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 9. maj kl. 14.00, Lundgaard Auditoriet, Panum Institut-tet, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Hans Erik Bøtker, Christian Aalkjær og Søren-Peter Olesen.

Vejleder: Marek Treiman.

*Civilingeniør Jens Lykkesfeldt:*

### Vitamin C as biomarker and treatment of oxidative stress caused by smoking

Methodological and clinical studies



Undersøgelsen er udført ved H:S Rigshospitalet, Københavns Universitet, Berkeley University, Californien, og Landbohøjskolen.

Det er kendt, at rygere har mindre vitamin C i blodet sammenlignet med ikkerygere. Årsagen hertil er ukendt, men skyldes formentlig det høje niveau af frie radikaler i tobaksrøg. Formålet med dette arbejde har været at undersøge effekten af tobaksrygning på vitamin C-balancen. Undersøgelserne viste indledningsvis, at rygere, foruden lavere vitamin C-status, har et højere niveau af oxideret vitamin C sammenlignet med ikkerygere. Denne forskel skyldes dog ikke, at rygere er dårligere til at regenerere vitamin C, idet de faktisk har større kapacitet end ikkerygere. Farmakokinetiske undersøgelser viste desuden, at kinetiske forskelle næppe spiller en rolle for rygeres lavere vitamin C-status.

At rygning i sig selv påvirker plasmakoncentrationen af vitamin C blev dokumenteret i et studie med rygeophør i hhv. en og seks måneder. Allerede efter en måneds rygeophør steg plasma-vitamin C signifikant i forhold til basisniveauet og kontrolgruppen, som fortsat røg. Seks måneders rygeophør gav ikke anledning til væsentlig yderligere stigning. Diæten blev belyst i et dobbeltblindet placebokontrolleret forsøg, hvor indtaget af frugt og grønt og antioxidanter samt forskelle i plasmaantioxidanter i rygere og ikkerygere blev målt før og efter intervention med en multivitaminpille i tre måneder. Resultaterne fastslog, at rygning i sig selv sænker plasmakoncentrationen af vitamin C, mens forskelle i andre plasmaantioxidanter, herunder vitamin E, β-caroten og lycopren, primært skyldes forskelle i diæten. Studiet dokumenterede samtidig, at rygere ved indtagelse af blot 250 mg vitamin C pr. dag kan normalisere deres plasmaniveau i forhold til ikkerygere.

Det konkluderes, at rygning forårsager øget vitamin C-forbrug og oxidation. Kroppen kompenserer delvist for dette tab ved at forøge gendannelsen af vitamin C. Undersøgelserne viser desuden, at den øgede vitamin C-omsætning kan behandles med 250 mg vitamin C dagligt. Der er dog ikke for nuværende basis for at anbefale rygere at spise vitamin C-tilskud, da den kliniske betydning af den lavere vitamin C-status ikke er blevet tilstrækkeligt dokumenteret.

Forf.s adresse: Sektion for Biomedicin, Institut for Veterinær Patobiologi, KVL, Ridebanevej 9, DK-1870 Frederiksberg C.

E-mail: jopl@kvl.dk

Forsvaret finder sted den 20. maj 2005, kl. 14.00, Medicinsk Museion, Bredgade 62, København.

Bedømmere: Bjørn Quistorff, lic.pharm. Leif Skibsted og Rudi Busse, Tyskland.