

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Undersøgelsen er et samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen, Rigspolitichefen, Afdeling A, NEC og de tre retskemiske institutter. Projektet omfatter opbygning af en webdatabase indeholdende resultater af retskemisk undersøgelse af alle beslaglagte ecstasytabletter. Databasen er en lukket database, hvortil der kræves speciel adgangstilladelse.

Lic.pharm. *Elisabet Kaa*, e-mail: ek@retskemisk.au.dk

Cand.pharm. *Irene Breum Müller*

Cand.scient. *Dorte Rollmann*

Alle ansat på Retskemisk Afdeling på henholdsvis Aarhus Universitet, Københavns Universitet og Syddansk Universitet

### > Akademiske afhandlinger

*Cand.scient.*

*Jane Hvarregaard Christensen:*

### Molecular Cell Pathology of Autosomal Dominant Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus

Ph.d.-afhandlingen er baseret på studier udført ved Pædiatrisk Forskningslaboratorium, Skejby Sygehus i samarbejde med Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus og Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet.

Autosomal dominant familiær neurogen diabetes insipidus (adFNDI) skyldes mutationer i genet, der koder for argininvasopressin (AVP)-prohormonet. Det vides imidlertid ikke, hvorledes mutationer i kun den ene allel af AVP-genet kan resultere i, den for sygdommen så karakteristiske, AVP-mangel.

For at undersøge de molekulære processer, der ligger til grund for udviklingen af adFNDI, foretog vi genetisk analyse af medlemmer af femten familier med adFNDI og undersøgte effekten af mutationer i AVP-genet på den cellulære håndtering af AVP-prohormonet ved ekspresion i neuronale celler. Vi identificerede syv forskellige allerede kendte mutationer i ni af de undersøgte familier og nye unikke mutationer i hver af de resterende seks familier. Ved ekspresionsstudier viste vi, at kun mutationer associeret med adFNDI og ikke arFNDI (autosomal recessiv FNDI) resulterer i reduceret processering og sekretion af AVP-prohormonet, sandsynligvis på grund af tilbageholdelse i det endoplasmatiske reticulum (ER).

Ph.d.-afhandlingen har dermed bidraget til at afklare mutationsspektret ved adFNDI. Endvidere støtter dens resultater hypotesen, at adFNDI-mutationer fører til produktion af et mutant AVP-prohormon, der ikke folder og/eller dimeriserer i ER, og som derfor tilbageholdes af proteinkvalitetskontrol-



len. Der er dog stadig mange vigtige aspekter ved sygdommens patogenese, som endnu ikke er belyst, herunder hvorvidt akkumulering af mutant protein i ER har en toksisk effekt på den AVP-producerende celle.

Forf.s adresse: Chr. Wærums Gade 11A, 1.th., DK-8000 Århus C.

E-mail: jane.hvarregaard@iekf.au.dk

Forsvaret finder sted den 18. september 2003, kl. 14.00, Modelokale 4, Skejby Sygehus, Brendstrupgaardsvej, Århus

Bedømmere: *Anders Børglum, Peter Bie og Matthias Mann.*

Vejledere: *Lars Bolund, Niels Gregersen og Søren Rittig.*

*Liselotte Sabroe Ebbesen:*



### Hyperhomocysteinemia due to folate deficiency.

Impact on haemostasis and vascular biology

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning, Koagulationslaboratoriet, samt Molekylær Diagnostisk Laboratorium, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitet/Skejby Sygehus, og er baseret på tre (fire) artikler som er hhv. publiceret i/indsendt til internationale tidsskrifter. Hyperhomocysteinæmi (HH) er via epidemiologiske studier kendt som risikofaktor for trombose, men den patogenetiske sammenhæng er stadig uafklaret.

En dyreeksperimentel model med HH-dyr, induceret ved fodring med en folinsyrefattig kost, blev anvendt. I alt tre dyreserier blev undersøgt.

Resultater viste, at fuldblodskoagulationen er ændret i trombogen retning karakteriseret ved en øget hastighed i blodets størkningsevne, øget elasticitet af det dannede blodkoagel, men med en forlænget initieringsfase af koagulationen.

Genekspressionsstudier af blodceller, målende ca. 8.800 genes ekspresion, viste opregulation af integrin beta 3, glykoprotein V, PECAM-1 og Rap 1b, medvirkende til en øget trombocytaktivering, hvilket måske kan forklare den øgede hastighed i blodets størkningsevne. Nedregulation af renal kalikrein kan være årsag til den forlængede initieringsfase via et nedsat basalt trombinpotentiale (målt ved TAT og FII:C) samt nedregulation af kontaktaktiveringskoagulationsfaktorerne (FXII:C, FX:C og FII:C). Tegn til hæmmet fibrinolyse ved HH blev fundet via øget PAI-1 og nedsat tPA. FVII:C og TF var upåvirket af HH. Ændringerne i enkeltfaktorerne kunne reverteres ved behandling med folinsyreholdig diæt til HH-dyr.

HH's indvirkning på aterosklerose blev belyst i model med ballon-induceret neointimadannelse i a. carotis com. Der fandtes en mindre mængde neointima i HH-dyr end i kontrol dyr.