

Det er foreslået, at reinnervation af den transplanterede nyre og en øget renal sympatisk nerveaktivitet kan bidrage til CsA-toksicitet. Ved undersøgelser anvendende *lower body negative pressure* og infusion af noradrenalin konkluderedes det, at den transplanterede nyre forbliver funktionelt denerveret. Infusion af en prostacyclinanalog resulterede i et fald i blodtrykket og øgning af ERPF. Trods disse hæmodynamiske virkninger var der ingen hæmning af det CsA-inducerede fald i GFR. Fiskeolie er også foreslået at kunne beskytte mod CsA-toksicitet. Hos nyretransplanterede patienter kunne der ikke påvises nogen gavnlige virkninger af tre måneders behandling med fiskeolie på nyrefunktionen ved nadir CsA-blodkoncentration, under akut CsA-induceret hypoperfusion eller under den aminosyreinducerede øgning af GFR. CsA resulterede i en halvering af plasmareninkoncentrationen hos raske forsøgspersoner, hvilket er i modsætning til fund i dyremodeller. Det hæmodynamiske og tubulære respons til hæmning af NO med L-NMMA blev ikke påvirket af indgift af CsA. Derimod resulterede L-NMMA og CsA i et udtalt fald i GFR parallelt med et fald i urinudskilleshastigheden af cGMP og NO_x. NO-dannelse synes at beskytte mod det initiale CsA-inducerede fald i GFR. Plasma-endothelin var uændret efter CsA-indgift. Ved nadir CsA-blodkoncentration fandtes ingen effekt af CsA på den segmentelle tubulusfunktion (lithiumclearancemetoden) hos nyretransplanterede patienter. Ved peak CsA-blodkoncentration fandtes en øget fraktionel proksimal reabsorption af natrium og vand, som formentlig er sekundær til det CsA-inducerede fald i GFR. De aminosyre- og dopamininducerede ændringer i nyrens tubulusfunktion var sammenlignelige mellem patienter behandlet med og uden CsA. Den tubulære reabsorption af magnesium blev hæmmet af CsA. Sammenfattende er fundet, at den akutte nyrefunktionsnedsættelse efter en terapeutisk dosis af CsA formentligt modulet af NO-systemet, men er upåvirket af en række andre fysiologiske mekanismer og farmakologiske interventioner.

Forf.s adresse: Nefrologisk Afdeling B, Amtssygehuset i Herlev, 2730 Herlev.
E-mail: jmh@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 21. februar 2003.
Opponent: Hans Dieperink og professor, dr.pharm. Sten Christensen.

Cand.scient. Uffe Koppelhus:

In vitro- og ex vivo-studier af PNA, ada-PNA og peptid-PNA-konjugater

Ph.d.-afhandlingen er baseret på eksperimentelt arbejde udført henholdsvis på Biokemisk Afdeling B, Panum Institut, og på Afdeling for Virus og Kræft, Kræftens Bekæmpelse, Århus.

Afhandlingen omhandler en række forskellige forskningsprojekter, som primært har haft til hensigt at undersøge og udvikle peptidnukleinsyres (PNA's) potentiale som anti-HIV-1-terapeutikum. PNA er en DNA-analog som udviser høj affinitet og specificitet i bindingen af komplementær DNA og RNA, og som desuden er fuldstændig stabil i biolo-

giske systemer. Disse egenskaber har bragt PNA i fokus inden for forskning i eksperimentel og terapeutisk genregulering ved den såkaldte »antisense«-teknik.

Det vises i afhandlingen at PNA bundet til HIV-1 *gag* RNA udgør en effektiv og specifik blokade af HIV-1 revers transkriptase-aktivitet når der testes i et cellefrit in vitro-system. Yderligere vises det, at anti-HIV-1 PNA tilsat i høje koncentrationer (>20 µM) har stor antireplikativ effekt på HIV-1 i cellekultur. En forudsætning for en fremtidig terapeutisk udnyttelse af PNA er dog at PNA's evne til at passere biologiske membraner forbedres. Afhandlingen omfatter derfor en undersøgelse af en række PNA'er modificeret med henblik på at øge det cellulære optag. Disse undersøgelser viste at mens konjugering af PNA til en lipofil gruppe (adamantyl) kun i meget ringe grad øgede PNA's cellulære optag, resulterede konjugering af PNA til såkaldte »cellepenetrerende peptider« i, at PNA blev effektivt internaliseret af de fleste testede celletyper. Det cellulære optag af disse peptid-PNA-konjugater var dog primært endocytotisk (vesikulært), og yderligere modifikationer er derfor påkrævede for at opnå en hensigtsmæssig cellulær kompartmentalisering af det optagede PNA.

Forf.s adresse: Biokemisk Afdeling B, IMBG, Panum Institut, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

E-mail: ukop@biobase.dk

Forsvaret finder sted den 12. marts 2003, kl. 14.30, Hannover Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: lic.scient. Finn Skou Pedersen, professor, PhD Bernard Lebleu, Frankrig, og lektor, dr.scient. Jens Høiriis Nielsen.

Nina Skavlan Godtfredsen:

Smoking reduction and cessation – determinants and health consequences

Ph.d.-afhandlingen omfatter fem originale arbejder og en oversigt og er udført under ansættelse ved Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S Kommunehospital, i perioden 1998-2002.

Med udgangspunkt i data fra tre store befolkningsundersøgelser (Østerbro-undersøgelsen, Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Copenhagen Male Study) som er samlet i Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, var formålene med studiet: 1) at definere og beskrive rygereduktion samt karakterisere personer, der reducerer tobaksforbruget eller holder op med at ryge mellem to undersøgelsestidspunkter, 2) at analysere associationen mellem rygereduktion og rygeophør og risikoen for morbiditet og mortalitet af de mest almindelige tobaksrelaterede sygdomme sammenlignet med personer, der ikke ændrer rygevaner. Til at belyse de skitserede formål anvendtes epidemiologiske og biostatistiske analysemetoder, idet persondata blev koblet til oplysninger fra administrative registre, herunder Landspatientregisteret.

Analyserne resulterede i følgende konklusioner: 1) Punktprevalensen af såvel selvrapporteret rygeophør som rygereduktion (reduktion i dagligt tobaksforbrug på 50% eller mere uden ophør) var ca. 10%. Deltagere, der ophørte