

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Cand. scient. Hervor Lykke Olsen:

Modulering af exocytose fra Langerhanske øer

Denne ph.d.-afhandling er skrevet ud fra interessen for at klarlægge nogle af de basale mekanismer, som ligger til grund for insulinsekretion i insulinsecernerende β -celler fra pankreas. Forståelsen af disse signaleringsveje er vigtige for videreudvikling af nye lægemidler til patienter med diabetes. Eksperimenterne er udført på Novo Nordisk.

I forsøg på at kortlægge dele af de mekanismer, der ligger til grund for exocytose, er aktiviteten af PI 4-kinasens indflydelse på insulinfrigivelse i β -celler blevet undersøgt. PI 4-K fungerer som en metabolisk regulator ved frigivelse af insulin. Vores resultater har vist, at den aktive PI 4-K gør granula mere fusionskompetente. Derudover er effekten af sekretorisk og cytoplasmisk phospholipase A₂ på insulinfrigivelse blevet undersøgt. Når β -celler stimuleres, frigives sPLA₂, som hydrolyserer fosforlipider i plasmamembranen, hvorved der blandt andet dannes lysofosfatidylcholine (lyso-PC). Lyso-PC stimulerer frigivelse af insulin ved at blokere K_{ATP}-kanalerne i plasmamembranen. sPLA₂ virker dermed som en autokrin regulator af insulinfrigivelse. En intracellulær variant af PLA₂ findes i β -cellers cytoplasma. cPLA₂ stimulerer frigivelse af insulin, når den injiceres direkte ind i β -celler. Insulinfrigivelsen kan også påvirkes farmakologisk. To nye imidazolin-forbindelser har en potent virkning på frigivelse af insulin fra β -celler. Disse stoffer stimulerer kun frigivelse af insulin, når blodsukkerkoncentrationen er høj. Det er blevet foreslået at Rhés (Ras homologue expressed in striatum) er involveret i imidazolin-stimuleret insulin frigivelse. Disse resultater kan bidrage til forståelsen af de mekanismer, der ligger til grund for diabetes.

Forf.s adresse: Soldraget 27, DK-3460 Birkerød.
E-mail: amphiphilic@hotmail.com
Forsvaret finder sted den 5. november 2004, kl. 12.00, Haderup auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3B, København N.
Bedømmere: Prof. Lena Eliasson (S), Scientific Director Richard Carr, Prof. Dan Klærke.

Cand.scient. Sif Groth Rønn:

Effects of SOCS-3 on cytokine signalling in pancreatic beta cells

Dette ph.d.-arbejde er udført på Steno Diabetes Center og Novo Nordisk A/S.

Betacellepopulationen er en dynamisk struktur, der ændrer sig i takt med kroppens varierende insulinbehov. Den reguleres via: 1) nydannelse af betaceller, 2) deling af eksisterende betaceller og 3) betacelledød. Forskellige cytokiner kan influere disse processer. Væksthormon kan inducere betacelle-

deling, hvorimod de inflammatoriske cytokiner interleukin 1 beta (IL-1 β) og interferon gamma (IFN- γ) er involveret i den cytotoxiske proces, der fører til betacelledød og diabetes.

Suppressors of cytokine signalling (SOCS) er en gruppe af proteiner der nedregulerer cytokinsignaler. Formålet med det foreliggende ph.d.-arbejde har været at undersøge effekten af SOCS-3 på cytokinsignaler i betaceller. Ved at bruge betacellelinjer med inducerbar SOCS-3-ekspression samt et adenoviruskonstrukt der udtrykker SOCS-3, blev effekten af SOCS-3 på væksthormon, IFN- γ og IL-1 β -signaler i betaceller undersøgt. Det blev vist, at SOCS-3 kunne hæmme væksthormoninduceret STAT-aktivering, insulinproduktion samt proliferation i betaceller, hvilket indikerer, at SOCS-3 spiller en vigtig rolle for sensitiviteten af betaceller over for væksthormon. Desuden blev det vist, at SOCS-3 kunne hæmme IFN- γ og IL-1 β -induceret signalering i en betacellelinje samt i primære betaceller, og at denne hæmning medførte en beskyttelse af betacellerne over for de cytotoxiske cytokiner.

Denne afhandling viser, at SOCS-3 spiller en vigtig rolle i reguleringen af cytokinsignaler i betaceller. En bedre forståelse af de forskellige mekanismer der styrer betacellemassen, er meget vigtig i arbejdet på at finde nye metoder, hvorved man kan øge eller beskytte betacellemassen – for i sidste ende at udvikle nye behandlingsmåder af diabetes.

Forf.s adresse: Niels Steensens Vej 8, NSP1.06, DK-2820 Gentofte.
E-mail: SifL@Steno.dk
Forsvaret finder sted den 5. november 2004, kl. 13.00, Hagedorn Auditoriet, Niels Steensens Vej 6, Gentofte.
Bedømmere: Professor Gunnar Norstedt, Sverige, professor Just Justesen og Carsten Röpke.
Vejledere: Mogens Holst Nissen og lic.scient. Nils Billestrup.

Overlæge Bente Lombolt Langdahl:

The genetics of bone mass and risk of osteoporotic fractures

Disputatsen, der består af en oversigt og otte originalartikler, udgår fra Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus. Formålet var at undersøge kandidatgener for genetiske varianter og disses mulige betydning for udvikling af lavt knoglemineralindhold (BMD) og osteoporotiske frakturer. I afhandlingen indgår associationsundersøgelser af følgende kandidatgener: *Transforming growth factor* (TGF)- β 1, kollagen type I, vitamin D-receptor (VDR), interleukin-1-receptor-antagonist (IL-1ra), østrogenreceptor (ER)- α , osteoprotegerin (OPG) og androgenreceptor (AR).

