

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

I TGF- $\beta$ 1-genet fandt vi syv polymorfier. To af disse: C<sup>-1348</sup>-T og T<sup>29</sup>-C er associeret med nedsat BMD. T<sup>861-20</sup>-C er associeret med øget BMD og nedsat risiko for osteoporotiske frakturer. IL-1ra er en kompetitiv inhibitor af interleukin-1's effekt. I genet for IL-1ra findes bl.a. en 86 basepar *repeat* polymorfi, som tidligere er vist at være associeret med ændret produktion af IL-1ra. Vi fandt at den genotype, der er associeret med nedsat produktion af IL-1ra (A1A1/A3), forekommer hyppigere hos patienter med osteoporose og er associeret med nedsat BMD i columna lumbalis. Østrogenreceptoren er essentiel for, at østrogen kan udspille sin anabole effekt på knogle. En TA-repeat polymorfi i promoterregionen var associeret til forekomsten af osteoporotiske frakturer og nedsat BMD. Personer, som har færre TA-repeats end gennemsnittet, har en odds-ratio for fraktur på 4,57. I androgenreceptorgenets første exon findes en CAG-repeat polymorfi og det er tidligere vist, at mange CAG-repeats medfører nedsat funktion af AR. Vi fandt, at kvinder med osteoporotiske frakturer havde flere CAG-repeats, og at længere CAG-repeats var associeret med nedsat BMD. Hos mænd fandt vi, at kortere CAG-repeats var associeret med nedsat BMD. Hvis denne polymorfi er funktionel, kunne det derfor tyde på en forskellig feedbackmekanisme hos de to køn. OPG er en kompetitiv inhibitor af både dannelsen og aktiviteten af osteoklaster. Vi fandt 12 polymorfier, hvoraf kun to tidligere har været beskrevet. Tre af disse: A<sup>163</sup>-G, T<sup>245</sup>-G og G<sup>1181</sup>-C fandtes hyppigere hos patienter med osteoporose, og tilstedeværelsen af A<sup>163</sup>-G og G<sup>1181</sup>-C-polymorfierne var associeret med nedsat BMD.

De nævnte polymorfier er mulige genetiske markører for osteoporotiske frakturer og vil måske kunne anvendes til identifikation af personer med øget risiko for at pådrage sig osteoporotiske frakturer. Fordelen ved dette frem for måling af BMD, som anvendes i dag, er, at personerne vil kunne identificeres tidligere, og ændring af livsstil og evt. forebyggende behandling vil kunne iværksættes på et tidligere tidspunkt. Før disse genetiske markører vil kunne få en plads i den kliniske hverdag, er det imidlertid nødvendigt at påvise disse polymorfiers funktionelle betydning.

Forf.s adresse: Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Tage-Hansensgade 2, DK-8000 Århus C.  
E-mail: langdahl@dadlnet.dk  
Forsvaret fandt sted den 22. oktober 2004.  
Opponent: Lars Hyldstrup, Friedrik Wikman og Kjeld Søballe.

Formålet var at optimere undersøgelsen af sentinel node (SN) fra patienter med malignt melanom.

Påvisning af metastaser i SN kræver følsomme metoder, idet tumorvolumen oftest er sparsomt. Rutinemæssigt undersøges SN histologisk til trods for, at denne metode af ressourcemæssige grunde kun undersøger ca. 1% af vævet. Et alternativ/supplement til histologien kunne være kvantitativ *real-time* RT-PCR af mRNA for melanocytære proteiner i SN.

SNs fra 100 patienter blev undersøgt med ekstensiv histologi bestående af serie/trinsnit samt immunhistokemiske farvninger (Melan-A, S-100, HMB-45). Man fandt, at antallet af patienter med metastaser og benigne nævusinklusioner (BNI) var signifikant øget, sammenlignet med andre studier. Melan-A fandtes velegnet som screeningsmarkør for melanocytære celler. Ingen af de immunhistokemiske farvninger kunne sikkert adskille metastaser og BNI, og vurdering af de cytologiske forhold var afgørende for diagnosen.

Kvantitativ *real-time* RT-PCR-analyse af MART-1 og tyrosinase-mRNA i SNs fra 95 patienter viste signifikante forskelle på median mRNA-værdierne mellem SNs med metastaser, SNs med BNI og SNs uden histologisk påviselige melanocytære celler. Metodens kliniske anvendelighed var dog begrænset af et betydeligt overlap i mRNA-værdier mellem grupperne. Baseret på metodens høje sensitivitet og høje negative prædiktive værdi for metastaser kunne *real-time* RT-PCR teoretisk udnyttes som screeningsværktøj i kombination med histologi. Den nøjagtige form af en sådan model vil også afhænge af en mulig klinisk betydning af mRNA-niveauerne.

Forf.s adresse: Ivar Huitfeldt Gade 71, DK-8200 Århus N.  
E-mail: abrahamsen@dadlnet.dk  
Forsvaret fandt sted den 21. oktober 2004.  
Bedømmere: Nina Hastrup, Per Guldborg og Hans von der Maase.  
Vejledere: Torben Steiniche, Stephen J. Hamilton-Dutoit og Ebba Nexø

Forskningsassistent Helene Nortvig Abrahamsen:

## Detection of micrometastases in sentinel nodes from patients with malignant melanoma

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Patologisk Institut og Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital og består af fire originalartikler og en oversigt.