

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Helga Lind Nielsen:***Mining the breast cancer-stromal interface in search for novel cells and genes**

Ph.d.-afhandlingen er baseret på eksperimentelt arbejde resulterende i tre artikler publiceret i internationale tidsskrifter. Arbejdet er udført på Afsnit for Strukturel Cellebiologi, Panum Institutet, samt Zoofysiologisk Laboratorium, August Krogh Institutet.

Med den stigende erkendelse af at samspillet mellem tumorceller og omgivende myofibroblaster spiller en aktiv rolle ved spredning og vækst af mammacancer, har formålet været at undersøge denne interaktion specielt med henblik på at identificere op- eller nedregulerede gener som følge af det indbyrdes samspil, da disse vil være potentielle for fremtidige behandlingsstrategier.

Tre nye humane brystmyofibroblastcellelinjer blev etableret, karakteriseret og anvendt i 3-dimensionelle ko-kulturer med humane brystcarcinomceller. Ved at sammenligne RNA fra ko-kulturer med enkeltcellekulturer dyrket under de samme betingelser ved *differential display* kunne gener, der var op- eller nedreguleret som følge af interaktionen, identificeres, og et forskelligt transkriptionsniveau blev verificeret med *real-time-PCR* ved brug af genspecifikke primere. I alt 38 op- eller nedregulerede gener blev identificeret, og et nyt gen, der var opreguleret i ko-kultur, blev klonet og navngivet Epithelial-stromal interaction 1 (*breast*) og forkortet EPSTI1. EPSTI1 var opreguleret i 14/14 brystkræftbiopsier (5,6-122,2 gange ekspressionsniveauet i normalt brystvæv), og blev primært udtrykt i den epitheliale vævskomponent.

Forf.s adresse: Istedgade 74, 3., DK-1650 København V.

E-mail: h\_lind@sol.dk

Forsvaret finder sted den 16. september 2003, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Jørgen Olsen, Vibeke Miller Breinholt og Eiríkur Steingrímsson, Island.

Vejledere: Ole William Petersen og Lone Rønnow-Jessen.

*Cand.scient. Mette Nyegaard:***Søgning efter gener involveret i bipolar affektiv sygdom og skizofreni**

Ph.d.-afhandlingen er baseret på molekylær-genetiske undersøgelser udført på Afdeling for Klinisk Biokemi og Genetik på Odense Universitetshospital. Formålet var at identificere regioner i arvemassen indeholdende risikogener for bipolar affektiv sygdom og skizofreni. Afhandlingen er baseret på fire originale artikler. Arvemassen fra fjernt beslægtede patienter med bipolar affektiv sygdom og skizofreni fra Færøerne blev

undersøgt ved hjælp af genetiske markører. I patienterne fandtes en signifikant ophobning af et kromosomsegment, som sandsynligvis er nedarvet fra en fælles stamfader og kan indeholde et fælles risikogen for bipolar affektiv sygdom og skizofreni. Studiet støtter tidligere undersøgelser, der har peget på et fælles risikogen for bipolar affektiv sindslidelse og skizofreni på kromosom 18p. Studiet repræsenterer en indsnævring af det interessante område.

Projektet involverede også undersøgelse af to kandidatgener på kromosom 16p13 *somatostatin receptor 5* (SSTR5) og *4-aminobutyrylaminotransferase* (ABAT) for association til bipolar affektiv sygdom på danske og engelske patienter. ABAT er et enzym, der direkte nedbryder gamma-amino-butyric-acid (GABA). SSTR5 medierer effekten af somatostatin, som er en potent neurotransmitter. Signifikant association til bipolar affektiv sygdom fandtes med SSTR5-genet, hvilket kunne tyde på, at dette gen er involveret i ætiologien af denne sindslidelse. Alternativt er et risiko-gen lokaliseret meget tæt på SSTR5. Studiet tydede ikke på, at ABAT er et stærkt risiko-gen for bipolar affektiv sygdom. Forskning i risikogener for psykiatriske sygdomme vil kunne bidrage til klarlægning af bagvedliggende sygdomsmekanismer og dermed udviklingen af nye lægemidler.

Forf.s adresse: Janus la Coursgade 12, st. th., DK-8000 Århus C.

E-mail: mette.nyegaard@ouh.fyns-amt.dk

Forsvaret fandt sted den 5. september 2003.

Bedømmere: Flemming Pociot og Alan Wright, UK.

Vejledere: Henrik Ewald og lic.scient. Torben A. Kruse.

*Anne Lene Dalkjær Riis:***Fuel metabolism and muscle protein kinetics in hyperthyroidism**

Ph.d.-afhandlingen er baseret på kliniske studier udført på Medicinsk Afdeling M, Århus Kommunehospital, Århus.

Patienter med hyperthyrose er klinisk karakteriseret ved øget energiomsætning, væggtab og nedsat muskelkraft, og der går 6-9 måneder, efter medicinsk behandling er iværksat, før disse forhold normaliseres. Formålet med ph.d.-afhandlingen var at undersøge protein-, lipid-, glukose-, og energiomsætningen hos personer thyrotoksikose ved sygdommens debut og efter medicinsk behandling, sammenlignet med raske kontrolpersoner.

Kropsvægten steg gennemsnitlig 5 kg under behandlingen på grund af øgning af både muskelmasse og fedtmasse. Ved mikrodialyse i det subkutane fedtvæv fandt vi koncentratio-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | MØDEREFERAT

nen af glycerol fordoblet ved hyperthyrose både fastende og under insulinstimulation som udtryk for udtalt øgning af den lokale lipolyse. Kinetikken i proteinomsætningen blev vurderet ved fortyndingsteknik med infusioner af isotopmærkede aminosyrer. Vi fandt, at kroppens proteinomsætning er accelereret, idet der både er en øget syntese og øget nedbrydning ved forhøjet stofskifte. Patienterne havde en øget nettofrigivelse af aminosyrer fra underarmen, som forklares ved en øget muskelledbrydning. Patienterne med hyperthyrose havde nedsat glukoseoptagelse i musklerne under euglykæmisk hyperinsulinæmisk clamp. Både protein-, lipid-, glukose-, og energiomsætningen blev normaliseret efter behandling af hyperthyrosen.

Vores undersøgelser giver basal viden om thyroideahormons virkning på substrat- og energiomsætningen hos mennesker, og den påviste øgede muskel- og fedtnedbrydning kan delvist forklare tabet af muskel- og fedtmasse ved forhøjet stofskifte.

Forf.s adresse: Majsvænget 19, DK-8340 Malling.

E-mail: anne.lene.riis@iekf.au.dk

Forsvaret fandt sted den 5. september 2003.

Bedømmere: Peder Charles, Thomas Almdal og Ulla Feldt-Rasmussen.

Vejledere: Niels Møller, Jens Otto Lunde Jørgensen og Jørgen Weeke.

## &gt; MØDEREFERAT

**Bioiron 2003**

Bethesda, maj 2003

Den biennale jernkongres blev afholdt på National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland.

**Jernabsorption:** I enterocytten sørger ferrireduktase (Dcyt b) og divalent metaltransporter1 (DMT1) for jerntransport ind i cellen, mens feroxidase (hephaestin) og ferroportin1 står for jerntransport over i blodbanen. HFE-genproduktets betydning for jernabsorptionen er uafklaret. HFE er lokaliseret i hepatocytter; det findes kun i små mængder i enterocytter. Hepcidin dannes i hepatocytter og transmitterer muligvis information fra jerndepoterne til enterocytterne. Hepcidin nedsætter jernabsorptionen og hæmmer frigørelsen af jern fra retikuloendoteliale celler. Mutationer i hepcidingenet (HAMP) medfører øget jernabsorption. Ved inflammation opreguleres hepcidin - det øger jernretentionen i reticuloendoteliale celler.

**Hæmokromatose:** Rækken af mutationer inden for de jernregulerende peptider/proteiner stiger: seks mutationer i hepcidingenet, som giver autosomal recessiv hæmokromatose og flere end 15 mutationer i ferroportin1-genet, som giver autosomal dominant hæmokromatose. Ekspertpanelet opnåede ikke konsensus om, hvordan penetransen af HFE-hæmokromatose (homozygoti for C282Y-mutationen) skulle fastlægges. Beutler blev stærkt kritiseret for sit arbejde i Lancet [1], hvor

den kliniske penetrans blev angivet til 0,1%. Beutler fremførte, at der ikke var større forskel på hans og andres undersøgelser; alle med forhøjet serumferritin blev veneseceret, selv om de var symptomfri. Det samme var tilfældet i andre undersøgelser. Penetransmodulerende faktorer består af populationens genetiske baggrundsprofil, alkoholindtag, jernindtag, fødejerens biotilgængelighed og bloddonoraktivitet. Flere lande venesecerer patienter med HFE-hæmokromatose i blodbankregi. I Food and Drug Administration har man godkendt, at blodbanker behandler hæmokromatosepatienter og anvender blodet fra personer, der opfylder donorkriterierne. På grund af mangel på blodprodukter har NIH startet et tappingsprojekt med hæmokromatosepatienter. I Washington kommer 9% af blodet nu fra hæmokromatosepatienter! Patienterne er tilfredse med behandlingen. Blodet anvendes til humanitære formål i stedet for at destrueres.

**Jernberigelse:** I Danmark blev melet jernberiget (30 mg carbonyljern/kg) i 1954-1986. Efter fjernelse af jernberigelsen er serumferritin steget signifikant hos mænd og postmenopausale kvinder (ikkebloddonorer), mens det er uændret hos fertile kvinder [2, 3]. Serumferritin er faldet signifikant hos bloddonorer af begge køn. I Sverige har man i 1944-1994 haft den højeste jernberigelse i verden (65 mg carbonyljern/kg mel). I Norge er jernberigelsen i myseost fjernet. Generel jernberigelse er ikke aktuel i de vestlige lande, hvor mænd og postmenopausale kvinder har sufficient jernstatus. I udviklingslande, hvor jernmangel er et massivt problem, har man indført jernberigelse, f.eks. i Vietnam, hvor fiskesauce tilsat NaFeEDTA er effektivt.

Nils Milman, København

Cand.scient. Palle Pedersen, Næstved

**Litteratur**

1. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845G --> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet 2002;359:211-8.
2. Milman N, Byg K-E, Ovesen L et al. Iron status in Danish men 1984-1994. A Eur J Haematol 2002;68:332-40.
3. Milman N, Byg K-E, Ovesen L et al. Iron status in Danish women 1984-1994. Eur J Haematol 2003;71(i trykken).