

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

Formålet var at undersøge: 1) hvorledes langtidsforløbet af RA vurderet ved hjælp af årlige registreringer af kliniske og biokemiske variable samt røntgenbilleder af led, bedst karakteriseres individuelt og i grupper af patienter, 2) sammenhænge mellem disse variable, 3) den prognostiske værdi af relevante variable, herunder immunologiske proteiner, ved hjælp af nedfrosne sera og fuldblodprøver.

RA karakteriseres dels ved reversible variable (procesvariable), der afspejler den aktuelle inflammatoriske tilstand, typisk ledsvulst, ledømhed samt biokemiske fasereaktanter og dels ved irreversible udkomme variable, typisk radiologisk vurdering af leddestruktion. Disputatsen viser, at den radiologiske progression hos den enkelte patient er regelmæssig og kan beskrives matematisk. En simpel lineær funktion karakteriserede langtidsforløbet hos mere end 90% af patienterne lige så godt som de undersøgte mere komplicerede ikke lineære funktioner. Flere undersøgelser af RA har på basis af gennemsnitstal vist, at langtidsforløbet af procesvariable bedres, og at det radiologiske langtidsforløb forværres. Disputatsen viser, at dette tilsyneladende paradoks er et pseudoparadoks. En individuel vurdering af forløbene hos alle patienter viser, at procesvariabelforløbet kun bedres hos 20% af patienterne. På grundlag af det regelbundne radiologiske forløb udvikledes et system til at registrere radiologiske hændelser ved hjælp af Kaplan-Meier plots. Ved hjælp af dette system kunne det påvises, at det gennemsnitlige procesvariabelforløb er højsignifikant associeret med det radiologiske forløb. Desuden kunne associationer mellem proteiner, der formodes at være involveret i den reumatoide inflammation, og det radiologiske forløb, vurderes. De vigtigste fund var: 1) at genetisk bestemt medfødt mangel på mannan-bindende lectin var associeret med hurtig leddestruktion og 2) at tidlig tilstedeværelse af interleukin-1 $\alpha$  autoantistoffer hæmmede leddestruktionen.

Disputatsen bekræfter således nyere tids anbefalinger om intensiv behandling af tidlig RA for at begrænse inflammationsprocessen og den deraf følgende leddestruktion. De påviste associationer mellem immunproteiner og leddestruktion kan bidrage til kortlægningen af patogenetiske faktorer og disses kliniske betydning, for eksempel som mål for en behandling.

Forf.s adresse: H.P. Ørumsgade 35, DK-2100 København Ø.

E-mail: graudal@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted fredag den 5. marts 2004, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: Kim Hørslev-Petersen, Jørgen Petersen og Kristian Steengaard-Pedersen.

*Cand.scient.*

*Rikke Katrine Jentoft Olsen:*

## Molecular genetic characterisation of multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (MADD)



Ph.d.-afhandlingen er baseret på et studie udført på Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus, i samarbejde med Metabolisk Laboratorium, H:S Rigshospitalet, og Sheffield Children's Hospital, Storbritannien.

MADD er en arvelig stofskiftesygdom, der opstår som følge af mutationer i ETF/ETFDH-generne. ETF/ETFDH-generne er ansvarlige for dannelsen af to enzymer (ETF og ETFQO), der spiller en central rolle i cellens nedbrydning af fede syrer og forgrenede aminosyrer.

Med henblik på at undersøge den molekylærgenetiske baggrund for den store variation i det kliniske billede, som ses hos patienter, der lider af MADD, har vi undersøgt sammenhængen mellem ETF/ETFDH-mutationstyper og klinisk udtryk i patienter med MADD.

Vi har udredt strukturerne for ETF/ETFDH-generne og har opsat metoder til molekylærgenetisk karakterisering af patienter med MADD. I de 30 patienter, som vi har undersøgt, har vi identificeret 40 forskellige mutationer og vist, at der er en klar sammenhæng mellem mutationernes art og sygdomsudtrykket, således at patienter med alvorlige mutationer får alvorlig sygdom, mens patienter med mildere mutationer får et mildere sygdomsforløb. Hos patienter med mildere sygdom synes sygdomsudtrykket dog ikke alene at være bestemt af alvorligheden af mutationerne i ETF/ETFDH-generne, idet præliminære celledokumenter viser, at ikkegenetisk betingede faktorer som temperatur kan påvirke enzymaktiviteten og dermed sygdomsudtrykket.

Den opnåede viden har stor betydning for den generelle forståelse af sygdommens molekylærbioologi, men har ligeledes dannet basis for bedre diagnostik (f.eks. DNA-baseret fosterdiagnostik) og rådgivning af familier med MADD.

Forf.s adresse: Brendstrupgårdsvej 100, DK-8200 Århus N.

E-mail: rikke.olsen@mmf.au.dk

Forsvaret fandt sted den 4. februar, 2004.

Bedømmere: Anders Børglum, Allan Lund og Lis Hasholt.

Vejledere: Lic.scient. Niels Gregersen og cand.scient. Brage Storstein Andresen.