

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Cand.scient. Maria Kirchhoff:***Development and applications of high resolution comparative genomic hybridization**

Doktordisputatsen omfatter syv publicerede artikler og en sammenfattende redegørelse.

Arbejdet er udført i årene 1994-2001 på Kromosomlaboratoriet, Klinisk Genetisk Afdeling, H:S Rigshospitalet.

Komparativ genomisk hybridisering (CGH) er en molekylær cytogenetisk teknik, hvor man på en gang kan undersøge kromosomale ubalancer i et helt genom. Teknikken er baseret på in situ-hybridisering og udmærker sig ved at være uafhængig af mitotiske celler fra den prøve man ønsker at undersøge, idet der anvendes oprenset DNA. Af denne grund har metoden fundet vid anvendelse i cancerforskning. I de senere år har metoden desuden vist sig af betydning ved udredning eller bekræftelse af kromosomale ubalancer, som er påvist ved konventionel cytogenetisk diagnostik. CGH-teknikkens anvendelse har dog været begrænset af relativ lav sensitivitet og specificitet.

Arbejdet omhandler udvikling og anvendelse af »high resolution CGH«-metoden (HR-CGH). HR-CGH er karakteriseret ved at have en sensitivitet der er mindst tre gange så høj som den oprindelige CGH-metode, og i modsætning til denne ses der med HR-CGH praktisk talt ingen falsk-positive resultater.

HR-CGH blev anvendt ved analyse af 80 prøver fra patienter med dysplasi eller invasive tumorer fra livmoderhalsen. Det blev for første gang påvist, at der i præinvasive stadier findes karakteristiske kromosomforandringer, hvoraf de fleste også optræder i invasive tumorer. Resultaterne bekræftede ikke en fremherskende teori om at ekstra materiale fra kromosomarm 3q er forbundet med overgangen til invasivitet, idet denne kromosomforandring allerede kunne påvises i adskillige tidlige præinvasive stadier. Derimod tydede resultaterne på, at tab af materiale fra kromosomarm 3p for en del tumorer vedkommende netop var knyttet til denne overgang.

HR-CGH blev endvidere anvendt til screening af 144 patienter med mental retardering og dysmorfe træk samt normal konventionel karyotype og til analyse af 25 patienter med tilsyneladende balancerede translokationer forbundet med sygdom. I den førstnævnte gruppe blev der påvist 16 kromosomabnormiteter (11%), hvoraf de 11 var interstitielle. I den anden gruppe blev der påvist 6 interstitielle kromosomabnormiteter i 5 patienter. HR-CGH fremstår således som en yderst velegnet analyse til undersøgelse af de pågældende typer af patienter, i særdeleshed på grund af forekomsten af de mange interstitielle abnormiteter, som ikke ville kunne påvises med diverse teknikker til screening for kromosomabnormiteter i subtelomer-regioner.

Forf.s adresse: Bendzvej 10, 4. th., DK-2000 Frederiksberg.

E-mail: markir@rh.dk

Forsvaret finder sted den 5. december 2003, kl. 14.00, Auditorium A, Teilmbygningen, Frederik V's Vej 11, København.

Opponent: Karen Brøndum-Nielsen og Steen Kølvrå.

*Marianne Juel Kjeldsen:***Epilepsy and febrile seizures in twins: genetic and environmental etiological factors**

Ph.d.-afhandlingen består af fire artikler og en oversigt og er baseret på arbejde udført ved Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og Det Danske Tvillingeregister, Syddansk Universitet.

Epilepsi er en heterogen sygdom, der dækker over mere end 40 forskellige fænotyper. Både feberkramper (FK) og epilepsi optræder ofte familiært. Tvillingstudier er unikke i evnen til at skelne mellem fælles gener og fælles miljø som årsag til familiær ophobning af sygdom. Formålet med studierne var 1) at undersøge den relative betydning af genetiske og miljømæssige faktorer for udvikling af FK og epilepsi generelt samt inden for de to grupper partiel og generaliseret epilepsi; 2) at etablere et internationalt samarbejde mhp. at foretage tvillinganalyser inden for de enkelte epilepsisyndromer. Resultaterne er baseret på selvrapporterede data fra knap 35.000 danske tvillinger samt på klinisk validerede og klassificerede data, hvor tvillinger med selvrapporteret epilepsi blev anfalds- og epilepsisyndromklassificeret i henhold til internationale retningslinjer.

Resultaterne viste, at genetiske faktorer har stor betydning for udvikling af FK og epilepsi generelt, samt for såvel partiel som generaliseret epilepsi. Konkordansraterne var signifikant højere for monozygote end for dizygot tvillinger, og heritabiliteten var høj (70% for FK og 70-88% for epilepsi). Et internationalt samarbejde blev etableret mellem det Mid-Atlantiske tvillingeregister i USA, det norske tvillingpanel samt det danske tvillingeregister. I alt 47.626 tvillingpar er undersøgt, og der er fundet godt 6.000 par med epileptiske anfald. Dette materiale vil danne udgangspunkt for detaljerede undersøgelser af genetiske faktorerens betydning for epilepsi og FK.

Forf.s adresse: Neurologisk afdeling N, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.

E-mail: mj@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 17. november 2003.

Bedømmere: Finn Ursin Knudsen, Per Magnus, Norge, og Leiv S. Bakkeiteig.

Vejledere: Mogens Laue Friis og Kaare Christensen.