

Stud.med. Morten Blaabjerg:

Metabotrope glutamatreceptorer: Induktion og modulering af excitotoksicitet

Ph.d.-projektet er udført ved Anatomi og Neurobiologi, Institut for Medicinsk Biologi, Syddansk Universitet, Odense.

Formålet med ph.d.-projektet var at undersøge gruppe I metabotrope glutamatreceptorers (mGluR'er) rolle i glutamatreceptormedieret nervecelledød, udløst ved tilførsel af excitotoksiske doser af *N*-methyl-D-aspartat (NMDA), herunder hvilke undertyper af mGluR'er, der er involveret, og hvordan de virker bl.a. i samspil med andre glutamatreceptorer.

Studierne blev udført på dyrkede skiver af rottehjernens hippocampus, hvor den inducerede degeneration af nerveceller blev kvantitativt visualiseret gennem optag af propidium-iodid, suppleret med forskellige immunhistokemiske farvemethoder. Den synaptiske funktion af de undersøgte glutamatreceptorer blev studeret med elektrofysiologiske teknikker og ekspressionudvalgte gener monitoreret med cDNA-gene arrays.

Studiet viste, at aktivering af mGluR'er kan inducere, potentiere og beskytte imod nervecelledød, alt efter hvornår receptorerne bliver aktiveret i forhold til den excitotoksiske læsion. Aktivering af receptorerne samtidig med NMDA medførte en potentiering af celledøden, mens en aktivering af receptorerne før NMDA-tilførslen førte til beskyttelse af cellerne. Denne beskyttelse medførte ændringer i funktionen af NMDA-receptorer og i ekspressionen af 33 gener. Hæmning af gruppe I mGluR'er førte ligeledes til neuroprotektion i en eksperimentel model med ilt-glukose-deprivering, som simulerer iskæmisk celledød.

Det konkluderes, at gruppe I mGluR'er, afhængig af tidspunktet for aktivering, har en forskellig effekt på glutamatreceptormedieret nervecelledød, og således er interessante mhp. modulering af denne efter cerebral iskæmi.

Forf.s adresse: Anatomi og Neurobiologi, Winsløwparken 21, st., DK-5000 Odense C. E-mail: mblaabjerg@health.sdu.dk
Forsvaret fandt sted den 21. november 2003.
Bedømmere: Christian Thomsen, Lars Sundström, England, og Søren Sindrup.
Vejleder: Jens Zimmer Rasmussen.

Cand.scient. Peter Østrup Jensen:

Karakterisering og modulering af det innate immunsvar ved *Pseudomonas aeruginosa*- lungeinfektion i patienter med cystisk fibrose Et eksperimentelt og klinisk studie

Dette ph.d.-studium er udført på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet.

Cystisk fibrose (CF) skyldes defekter i CF Transmembrane Conductance Regulator-genet, hvilket medfører viskøs mucus i lungerne. Hovedparten af CF-patienter får kronisk *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*)-lungeinfektion resulterende i tidlig død.

I kronisk *Pa*-pneumoni er bakterierne beskyttet i biofilm omgivet af talrige polymorfonukleære leukocytter (PMN'er), der skader lungevævet. Det store antal endobronkiale PMN'er blev forventet at medføre migrerende PMN'er i blodet og lungederiverede signaler, der mobiliserer PMN'erne fra knoglemarven. I perifert blod (PB) fra CF-patienter med kronisk *Pa*-pneumoni var koncentrationen af PMN'er øget og korreleret til dårlig lungefunktion. Desuden blev koncentrationen og aktiveringen af PMN'erne reduceret under antibiotisk behandling. Hos mus var koncentrationen af PMN'er i PB korreleret til indholdet af PMN'er og til den kvantitative bakteriologi i lungerne.

Ved akut *Pa*-pneumoni blev en tidlig, gunstig effekt af PMN'erne indikeret i resistente mus.

G-CSF blev foreslået som en hoved-mobilisator af PMN'er i kronisk *Pa*-pneumoni. I CF-patienter var koncentrationen af G-CSF i PB korreleret til koncentrationen af PMN'er i PB (dog ikke signifikant) og til dårlig lungefunktion. I overensstemmelse hermed blev koncentrationen af G-CSF i PB reduceret under antibiotisk behandling. Desuden fandtes et højere indhold af G-CSF i PB, flere PMN'er i lungerne og forværret lungehistopatologi i følsomme mus med *Pa*-pneumoni.

G-CSF og PMN'er i PB kan reflektere lungeinflammationen, og G-CSF er et potentielt *target* for at kontrollere indholdet af PMN'er i lungerne i CF patienter med kronisk *Pa*-lungeinfektion.

Forf.s adresse: Vordingborggade 30, 2. tv., DK-2100 København Ø.
E-mail: pojensen@excite.com
Forsvaret finder sted den 1. december 2003, kl. 15.00, Dam Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3B, 2200 København N.
Bedømmere: Niels Henrik Valerius, Henrik Permin og Frank Espersen.
Vejledere: Niels Højby og Claus Moser.