

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Marianne Hutchings Hoffmann:

Multiparametric flow cytometry analysis and RT-PCR screening in acute myeloid leukemia (AML)

Ph.d.-afhandlingen omhandler immunfænotypisk og molekylærgenetisk karakteristik af leukæmiske celler hos voksne og børn med AML. Arbejdet er udført på Hæmatologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev.

Forbedring af behandlingsresultaterne ved AML forudsætter individualiseret behandling, baseret på mere differentieret prognostik. Gældende prognostik baseres på cytogenetik, men hovedparten af patienterne har ingen påviselige forandringer med kendt prognostisk betydning. Ifølge hypotesen om et cellulært hierarki ved AML findes leukæmiske stamceller, som initierer og vedligeholder den leukæmiske klon, og som er resistente over for konventionel behandling og kan forårsage recidiv.

Det basalbiologiske formål var at evaluere immunfænotypisk og molekylærgenetisk evidens for hypotesen om et cellulært hierarki ved AML. Umodne og mere differentierede stamceller blev analyseret ved flowcytometri for ekspresion af differentieringsmarkører. Ved celsortering og RT-PCR påvistes ekspresion af leukæmiassocierede gener i såvel umodne som mere differentierede stamceller.

Det kliniske formål var at undersøge, om flowcytometrisk påvisning af flere kloner af leukæmiske blastceller og multiplex RT-PCR-screening for leukæmiassocierede gener kan supplere gældende prognostik. Ud fra flowcytometriske data og kliniske variable udvikledes en prognostisk model, som delte patienterne i grupper med signifikant forskellig overlevelse. RT-PCR-screening bidrog også til den prognostiske vurdering, om end i begrænset omfang hos voksne.

Samlet støtter resultaterne hypotesen om et cellulært hierarki ved AML. Den prognostiske model baseret på flowcytometri bør evalueres i et prospektivt studie.

Forf.s adresse: Bøgebakken 3, DK-2960 Rungsted Kyst.

E-mail: marianne.hoffmann@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 3. maj 2005, kl. 14.00, Lille Auditorium, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej 75, Herlev.

Bedømmere: Lars Kjeldsen, Peter Hokland og Mikael Rørth.

Vejledere: Hans Erik Johnsen og Kjeld Schmiegelow.

Cand.scient. Eva-Maria Damsgaard Nielsen:

Molecular and epidemiological studies of genetic determinants of type 2 diabetes: an experimental focus on the candidate genes encoding Kir6.2, PPAR α , IGF-I, CDKN1C, and CDK4

De eksperimentelle studier i denne ph.d.-afhandling er blevet udført på Steno Diabetes Center, Gentofte.

Type 2-diabetes (T2D) er en klinisk og genetisk kompleks sygdom, hvor insulinresistens og nedsat insulinsekretion bidrager til udvikling af hyperglykæmi. Både genetiske og miljøbetingede faktorer synes afgørende i patogenesen ved T2D. Formålet med ph.d.-afhandlingen var at undersøge, om variationer i fem biologiske eller positionelle kandidatgener bidrager til udvikling af T2D eller diabetesrelateret patofysiologi.

Tre kandidatgener, som koder for henholdsvis *peroxisome proliferator-activated receptor α* (PPAR α), *cyclin-dependent kinase inhibitor 1C* (CDKN1C) og *cyclin-dependent kinase 4* (CDK4), blev analyseret for variationer i 56-62 type 2-diabetiske patienter. De hyppige varianter blev undersøgt i case-control-studier og genotype-fænotypestudier. En aminosyreændring (L162V) i PPARA var associeret med nedsat fastende serum triglyceridniveau blandt glukosetolerante personer, hvorimod en deletion (del171APVA) i CDKN1C bidrog til den interindividuelle variation i fødselsvægt.

Tidligere identificerede varianter i to kandidatgener, som koder for henholdsvis den ATP-følsomme kaliumkanal Kir6.2 og *Insulin-like Growth Factor I* (IGF-I), blev undersøgt i store velkarakteriserede studiepopulationer. En aminosyreændring (E23K) i Kir6.2 var associeret til T2D og hos glukosetolerante personer var den samme polymorfi associeret til en nedsat glukoseinduceret insulinsekretion. Mangel af den hyppigste mikrosatellit-allel i IGF1 promoteren var associeret med nedsat fastende serum triglyceridniveau blandt glukosetolerante personer.

Forf.s adresse: Amtssygehuset i Herlev, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Ringvej 75, DK-2730 Herlev.

E-mail: evmdni01@herlevhosp.kbhamt.dk

Forsvaret finder sted den 9. maj 2005, kl. 11.00, i Auditoriet på Hagedorn Research Institute, Niels Steensens Vej 6, Gentofte.

Bedømmere: Allan Flyvbjerg, lektor, Anders Borglum og lektor, Jens Højriis Nielsen.

Vejledere: Lars Hansen, ph.d. Søren Morgenthaler Echwald og Oluf Borbye Pedersen.