

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Annette Haagerup:***The inheritance of type I allergy**

The ITA Project



Emnet for denne doktordisputats er lokalisation af sygdomsgener for allergiske sygdomme som for eksempel astma, høfeber og børneeksem. Det kliniske arbejde foregik på børneafdelingerne i Herning, Viborg, Ålborg og Århus, på Lungemedicinsk Afdeling, Århus Kommunehospital, og Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet, i perioden 1996-1997. Den eksperimentelle del blev udført på Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet, fra 1997 til 2002. Disputatsen omfatter fem originale publikationer og en sammenfattende oversigt.

Projektets formål var at bidrage til den eksisterende viden om de arvelige faktorer, som betinger udvikling af allergiske sygdomme. Det samlede arbejde kan summeres i fire dele:

1) Opsporing, indsamling, fænotypning og beskrivelse af 100 danske familier, 424 individer, med type I-allergi. 2) Udvikling og optimering af et forskningsværktøj bestående af 446 høj-informative mikrosatellitmarkører til primær genomscanning. 3) Genomscanning, efterfulgt af en finmætning af de udpegede kandidatområder, og evaluering af fem fænotyper i 2.630 loci. 4) Undersøgelse af fire allergikandidatgener, *IL4R α* , *TNF- β* , *FcER1 β* og *IL2*, ved hjælp af kobling og/eller association.

Disputatsen sammenfatter resultaterne, som identificerer områder i arvemassen, der med sandsynlighed rummer risikogener for allergisk astma, allergisk rinitis, atopisk dermatitis, total og specifik IgE. Nogle af kandidatområderne er nye og andre bekræftende for resultater fra andre studier. Resultaterne vil kunne danne grundlag for dansk forskning i allergigenetik i årene fremover. Perspektivet vil være bestemmelse af individuelle genetiske varianter til forfinet diagnostik, kendskab til individuel medicinrespons på en given dosis og udvikling af nye typer medicin med helbredende virkning.

Forf.s adresse: Lindholmvej 9, Emborg, DK-8680 Ry.

E-mail: ah@humgen.au.dk

Forsvaret finder sted den 25. februar 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponenten: Arne Svejgaard, Flemming Pociot og professor Mogens Killian.

*Læge Kirsten Grønbæk:***Molecular mechanisms of lymphomagenesis**

From single genes to molecular pathways with implications for phenotype and prognosis

Doktordisputatsen består af otte originalarbejder og en sammenfattende oversigt. Disputatsen udgår fra Cancergenetisk Laboratorium, Kræftens Bekæmpelse, og de Patologiske Institutter på H:S Rigshospitalet og Amtssygehuset i Herlev.

De seneste årtier har der været en markant stigning i forekomsten af non-Hodgkin lymfom (NHL), og da mere end halvdelen af patienterne fortsat ikke helbredes, er der behov for udvikling af nye behandlingsmetoder. En forudsætning herfor er en indgående forståelse af de biologiske mekanismer, der ligger til grund for udviklingen af NHL. Hovedformålet med dette studie var at identificere molekulære defekter ved NHL og deres mulige betydning for sygdommens patogenese og prognose.

Ved at undersøge en række gener involveret i programmet celledød (apoptose) fandt vi, at molekyler, som var placeret ved initieringen af den apoptotiske kaskade (fx Fas), ofte var forandrede i NHL, mens komponenter længere nede i signalvejen sjældent var. En stor del af de Fas-muterede lymfomer var associeret med ekstranodale lymfom-manifestationer og autoimmun sygdom. Da Fas er involveret i fjernelsen af autoreaktive lymfocytter, foreslår vi, at Fas-muterede lymfocytter kan give anledning til en præmalign autoimmun læsion, som ved successiv ophobning af genetiske defekter kan transformeres til et malignt lymfom.

Et nøglepunkt i reguleringen af cellevækst er overgangen fra G1- til S-fase i cellecyklus, idet passage af dette punkt irreversibelt fører til celledeling. Vi fandt, at samtidig ødelæggelse af to tumorsuppressor-signalveje, som begge regulerer overgangen fra G1- til S-fase, *p16^{INK4A}* og *ARF-TP53*, er forbundet med en særdeles dårlig prognose, mens ødelæggelse af de enkelte signalveje hver for sig ikke er.

For at bevare genomet intakt har cellen en række overvågningsmekanismer, som kontrollerer, om der opstår mutationer i generne. ATM-molekylet har sådan en overvågningsfunktion, idet det registrerer brud på dobbeltstrengt DNA og beskytter cellen mod at replikere det defekte DNA. Vi fandt, at somatiske ATM-mutationer i NHL ofte var associeret med defekter i *ARF-TP53*-signalvejen. Vi fandt det ligeledes sandsynligt, at visse nedarvede varianter af ATM kan prædisponere til NHL.

Vore studier tyder på, at undersøgelse af relativt få essentielle molekulære signalveje kan forbedre klassifikation og prognostisering af maligne lymfomer. I de fleste tilfælde findes der ingen simple molekulære markører, som kan skelne mellem klinisk forskellige lymfomundertyper. En sådan differentiering kræver typisk en integreret vurdering af flere forskellige molekulære signalveje. Der er håb om, at den større