

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Cand.scient. Christina Bartholdy:***Antiviral protection by monospecific CD8<sup>+</sup> T cells primed through DNA immunization**

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Panum Institutet.

Formålet har været at undersøge beskyttelseskapaciteten af et monospecifikt antiviralt CD8<sup>+</sup> T-celle-hukommelsessvar. Et sådant immunsvaret blev induceret vha. DNA-vacciner, kodende for en enkelt immundominant MHC klasse I restricteret viral epitop kovalent bundet til  $\beta_2$ -mikroglobulin.

Det blev undersøgt, hvorvidt et sådant DNA-vaccineinduceret hukommelsessvar beskytter mod systemiske såvel som lokale virusinfektioner. Endvidere blev potentielle ulemper ved induktion af et monospecifikt CD8<sup>+</sup> T-celle-svar undersøgt, specielt muligheden for selektion af *escape*-varianter under en kronisk infektion, samt modtagelighed over for sådanne virusvarianter.

Infektion med lymfocytær choriomeningitisvirus (LCMV) eller respiratorisk syncytial virus (RSV) i mus blev anvendt.

Genegun DNA-vaccination inducerede en langlivet population af memory-CD8<sup>+</sup> T-celler, der udøvede effektiv beskyttelse mod systemiske virusinfektioner. Derimod sås kun ringe beskyttelse mod virusinfektioner i ikkelymfoidt væv. DNA-vaccineinducerede CD8<sup>+</sup> T-celler afveg fra virusinducerede CD8<sup>+</sup> T-celler bl.a. ved manglende opregulering af adhæsionsmolekylet VLA-4, der er vigtigt for migrationen af aktiverede T-celler ind i inflammert væv. Dette indikerer, at DNA-vaccinen ikke driver CD8<sup>+</sup> T-celle-differentieringen lige så langt som en virusinfektion gør.

DNA-vaccination gav ikke anledning til selektion af virus-*escape*-mutanter under kronisk infektion. Ligeledes interfererede vaccination ikke med naturlig erhvervet immunitet over for virusvarianter. Disse fund understreger, hvor effektiv en monospecifik vaccine kan være under de rette omstændigheder.

Forf.s adresse: Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Panum Institutet, bygn. 22.5, Blegdamsvej 3C, DK-2200 København N.

E-mail: c.bartholdy@immi.ku.dk

Forsvaret finder sted den 7. oktober 2003, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3C, København.

Bedømmere: Dyrnlæge *Merete Blixenkrone-Møller*, *Peter Andersen* og *Thor G. Theander*.

Vejledere: *Allan Randrup Thomsen* og *Søren Buus*.

*Stud.med. Malene Grubbe Hildebrandt:***Kønssforskelle og depression: Kønnets betydning for depressionens symptomatologi og diagnostiske profil samt de kliniske effekter af antidepressiv behandling**

Formålet med denne ph.d.-afhandling er at belyse mulige kønssforskelle i symptomatologi og diagnostisk profil ved depression samt i ønskede og uønskede effekter af antidepressiv behandling.

Undersøgelsen er udført på Fagområdet for Psykiatri, Klinisk Institut, Syddansk Universitet, Odense. Patientmaterialet består af 2.081 depressive patienter (1.435 kvinder, 646 mænd) fordelt på fire subpopulationer: 352 hospitaliserede, depressive patienter, diagnosticeret af læger fra Danish University Antidepressant Group (DUAG); 578 ambulante, depressive patienter, der er indsamlet i psykiatrisk speciallægepraksis og hos alment praktiserende læger (disse to patientgrupper har deltaget i randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser); 118 hospitaliserede depressive patienter; 1.033 depressive patienter, som alle er diagnosticerede af alment praktiserende læger.

Amerikanske (DSM) og internationale diagnostiske kriterier (ICD-10) anvendtes til diagnosticering af depression. Hamilton Depressions Skala (HDS) og Newcastle Skalaen (N1) blev anvendt på subpopulationer.

I analyserne vedrørende kliniske effekter af antidepressiv behandling (clomipramin, citalopram, paroxetin, moclobemid) indgik en 5-ugers behandlingsperiode.

Kønssratio (F:M) varierede fra 2,0 til 3,4. En signifikant større del af mændene (80%) end kvinderne (66%) havde melankolsk depression efter N1-klassifikationen. Der påvistes ingen kønssforskelle vedrørende sværhedsgrad og depressiv symptomatologi, terapeutisk effekt, dropouts eller bivirkninger. Kvinder havde signifikant højere plasmakoncentration af clomipramin end mænd. Betydningen af dette i relation til kliniske effekter er et relevant område for fremtidig forskning.

Forf.s adresse: Psykiatrisk afdeling P, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, DK-5000 Odense C. E-mail: malenehd@yahoo.com

Forsvaret fandt sted den 11. september 2003.

Bedømmere: *Povl Munk-Jørgensen*, *Lars Vedel Kessing* og *Kirsten Ohm Kyvik*.