

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Helga Lind Nielsen:***Mining the breast cancer-stromal interface in search for novel cells and genes**

Ph.d.-afhandlingen er baseret på eksperimentelt arbejde resulterende i tre artikler publiceret i internationale tidsskrifter. Arbejdet er udført på Afsnit for Strukturel Cellebiologi, Panum Institut, samt Zoofysiologisk Laboratorium, August Krogh Institut.

Med den stigende erkendelse af at samspillet mellem tumorceller og omgivende myofibroblaster spiller en aktiv rolle ved spredning og vækst af mammacancer, har formålet været at undersøge denne interaktion specielt med henblik på at identificere op- eller nedregulerede gener som følge af det indbyrdes samspil, da disse vil være potentielle for fremtidige behandlingsstrategier.

Tre nye humane brystmyofibroblastcellelinjer blev etableret, karakteriseret og anvendt i 3-dimensionelle ko-kulturer med humane brystcarcinomceller. Ved at sammenligne RNA fra ko-kulturer med enkeltcellekulturer dyrket under de samme betingelser ved *differential display* kunne gener, der var op- eller nedreguleret som følge af interaktionen, identificeres, og et forskelligt transkriptionsniveau blev verificeret med *real-time-PCR* ved brug af genspecifikke primere. I alt 38 op- eller nedregulerede gener blev identificeret, og et nyt gen, der var opreguleret i ko-kultur, blev klonet og navngivet Epithelial-stromal interaction 1 (*breast*) og forkortet EPSTI1. EPSTI1 var opreguleret i 14/14 brystkræftbiopsier (5,6-122,2 gange ekspressionsniveauet i normalt brystvæv), og blev primært udtrykt i den epitheliale vævskomponent.

Forf.s adresse: Istedgade 74, 3., DK-1650 København V.

E-mail: h_lind@sol.dk

Forsvaret finder sted den 16. september 2003, kl. 14.00, Hannover Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Jørgen Olsen, Vibeke Miller Breinholt og Eiríkur Steingrímsson, Island.

Vejledere: Ole William Petersen og Lone Rønnov-Jessen.

*Cand.scient. Mette Nyegaard:***Søgning efter gener involveret i bipolar affektiv sygdom og skizofreni**

Ph.d.-afhandlingen er baseret på molekylær-genetiske undersøgelser udført på Afdeling for Klinisk Biokemi og Genetik på Odense Universitetshospital. Formålet var at identificere regioner i arvemassen indeholdende risikogener for bipolar affektiv sygdom og skizofreni. Afhandlingen er baseret på fire originale artikler. Arvemassen fra fjernt beslægtede patienter med bipolar affektiv sygdom og skizofreni fra Færøerne blev

undersøgt ved hjælp af genetiske markører. I patienterne fandtes en signifikant ophobning af et kromosomsegment, som sandsynligvis er nedarvet fra en fælles stamfader og kan indeholde et fælles risikogen for bipolar affektiv sygdom og skizofreni. Studiet støtter tidligere undersøgelser, der har peget på et fælles risikogen for bipolar affektiv sindslidelse og skizofreni på kromosom 18p. Studiet repræsenterer en indsnævring af det interessante område.

Projektet involverede også undersøgelse af to kandidatgener på kromosom 16p13 *somatostatin receptor 5* (SSTR5) og *4-aminobutyrate aminotransferase* (ABAT) for association til bipolar affektiv sygdom på danske og engelske patienter. ABAT er et enzym, der direkte nedbryder gamma-amino-butyric-acid (GABA). SSTR5 medierer effekten af somatostatin, som er en potent neurotransmitter. Signifikant association til bipolar affektiv sygdom fandtes med SSTR5-genet, hvilket kunne tyde på, at dette gen er involveret i ætiologien af denne sindslidelse. Alternativt er et risiko-gen lokaliseret meget tæt på SSTR5. Studiet tydede ikke på, at ABAT er et stærkt risiko-gen for bipolar affektiv sygdom. Forskning i risikogener for psykiatriske sygdomme vil kunne bidrage til klarlægning af bagvedliggende sygdomsmekanismer og dermed udviklingen af nye lægemidler.

Forf.s adresse: Janus la Coursgade 12, st. th., DK-8000 Århus C.

E-mail: mette.nyegaard@ouh.fyns-amt.dk

Forsvaret fandt sted den 5. september 2003.

Bedømmere: Flemming Pociot og Alan Wright, UK.

Vejledere: Henrik Ewald og lic.scient. Torben A. Kruse.

*Anne Lene Dalkjær Riis:***Fuel metabolism and muscle protein kinetics in hyperthyroidism**

Ph.d.-afhandlingen er baseret på kliniske studier udført på Medicinsk Afdeling M, Århus Kommunehospital, Århus.

Patienter med hyperthyrose er klinisk karakteriseret ved øget energiomsætning, vægttab og nedsat muskelkraft, og der går 6-9 måneder, efter medicinsk behandling er iværksat, før disse forhold normaliseres. Formålet med ph.d.-afhandlingen var at undersøge protein-, lipid-, glukose-, og energiomsætningen hos personer thyrotoksikose ved sygdommens debut og efter medicinsk behandling, sammenlignet med raske kontrolpersoner.

Kropsvægten steg gennemsnitlig 5 kg under behandlingen på grund af øgning af både muskelmasse og fedtmasse. Ved mikrodialyse i det subkutane fedtvæv fandt vi koncentrationer af