

Cand.scient. Casper Møller Frederiksen:

Classification of colorectal cancer using microarrays

Denne ph.d.-afhandling blev udført på klinisk biokemisk afdeling, Skejby Sygehus, Århus. Formålet med ph.d.-afhandlingen var at identificere genekspressionsprofiler, der kunne karakterisere forskellige stadier af kolorektal cancer med henblik på at etablere en molekylær *classifier* samt at evaluere egne cDNA-microarrays, som blev produceret med det formål at verificere den molekylære *classifier*. Vi benyttede Affymetrix oligonukleotid microarrays til at analysere mere end 5.000 gener i biopsier fra sigmoid kolon og øvre del af rektum (normalt væv, samt Dukes' stadier A, B, C og D). Desuden blev tre forskellige softwarepakker til analyse af Affymetrix oligonukleotid microarrays evalueret. På basis af analyserne med Affymetrix oligonukleotid microarrays blev et datasæt, bestående af 124 gener, etableret med en såkaldt »nearest neighbour classifier«. Evaluering af datasættet viste, at normalt væv samt Dukes' B og Dukes' C cancer kunne klassificeres med mindre end 20% fejl; derimod kunne Dukes' A og Dukes' D ikke klassificeres korrekt. Nærmere analyse af datasættet resulterede i en række interessante genekspressionsprofiler, der kunne adskille normalt væv, Dukes' B og Dukes' C. Disse inkluderede blandt andet profiler med mitokondrielle gener, stromaremoduleringsgener samt »heat shock«-gener. Ved sammenligning af softwarepakkerne til analyse af Affymetrix microarrays var der kun en lille overensstemmelse mellem absolutte ekspressionsværdier (kun 28% af generne havde god korrelation). Derimod var der god overensstemmelse mellem softwarepakkerne, når relative (fold) ændringer i genekspression blev benyttet. Sammenligning af de relative (fold) ændringer på udvalgte gener med RT-PCR viste en tilfredsstillende korrelationskoefficient på 0,8 eller derover. Vi kunne også demonstrere, at vores egne producerede cDNA-microarrays var af god teknisk kvalitet.

Forf.s adresse: IMSB, UMIT, Innrain 98, 6020 Innsbruck, Østrig.

E-mail: in_silico@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 24. oktober 2003, kl. 14.00, Aarhus Universitet, Samfundsmedicinsk Auditorium (lokale 101), bygning 262.

Bedømmere: Cand.scient. *Christian Bendixen, Hans Jørgen Nielsen og Peter Hokland.*

Vejledere: *Torben Falck Ørntoft, Søren Laurberg og ph.d. Steen Knudsen.*

Ellen C.L. Løkkegaard:

Hormone replacement therapy and cardiovascular and cerebrovascular disease

The influence of risk factors

Ph.d.-afhandlingen er baseret på tre publicerede artikler og en oversigt udfærdiget under ansættelse ved gynækologisk-obstetriske afdeling, H:S Hvidovre Hospital.

Formålet var 1) at undersøge risikoen for hjerte-kar-sygdomme blandt kvinder der brugte postmenopausal hormonsubstitution (HRT) – specielt med fokus på om risikofaktorer for hjerte-kar-sygdommes modificerede effekt af HRT, 2) at validere selvrapporeret HRT i forhold til farmako-epidemiologiske receptregistre i Nordjyllands og Fyns Amter.

Studiet er en prospektiv epidemiologisk undersøgelse baseret på Den Danske Sygeplejerske-kohorte. Kohorten blev etableret i 1993 ved udsendelse af spørgeskemaer omhandlende livsstil og hormonbrug til alle kvindelige medlemmer af Dansk Sygeplejeråd over 44 år. Over 13.000 raske postmenopausale kvinder er fulgt i seks år i nationale registre m.h.p. udvikling af hjertesygdom og død.

Resultater er at generelt har kvinder, der aktuelt bruger hormoner, hverken nedsat eller øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom. Imidlertid har kvinder med sukkersyge, der aktuelt bruger HRT, øget risiko for død og for iskæmisk hjertesygdom sammenlignet med kvinder med sukkersyge, der ikke bruger HRT. Kvinder med hypertension har øget risiko for udvikling af apopleksi ved aktuelt HRT sammenlignet med hypertensive der ikke bruger HRT. Risikoen er mest udtalt ved brug af kombineret østrogen-gestagen-behandling. Desuden findes, at selvrapporeret brug af HRT har en acceptabel sensitivitet.

Forf.s adresse: Damsholtevej 1, DK-2970 Hørsholm

E-mail: loekkegaard@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted lørdag den 25. oktober 2003 kl. 14.00 Auditorium 3-4, H:S Hvidovre Hospital.

Bedømmere: *Sven Skouby, Jørn Olsen og Eva Prescott.*

Vejledere: *Anette Tønnes Pedersen, Bent Ottesen og cand.odont. Berit L. Heitmann.*