



Intracellulær ricintransport

Ricin er et proteintoksin som finnes i planten *Ricinus communis*. Man har vist at når ricin er internalisert i eukaryote celler, blir det først transportert til endosomer. Derfra blir ricinet transportert til lysosomer for å bli degradert, til plasmamembranen (resyklert), til golgiapparatet og endoplasmatiske retikulum for videre transport til cytosolen og, i epitelceller, til den motsatte plasmamembranen (transcyttert). Siden ricin transporteres til flere organeller, kan det brukes som markør for å studere proteintransport. Å studere proteintransport er viktig av flere grunner. For eksempel forårsaker en rekke sykdommer av feil i proteintransport. Ved flere typer behandlinger må medikamenter transporteres inn i celler, og det er viktig å lære hvordan opptaket kan foregå mer effektivt.

Epitelceller har to forskjellige membranomener, det apikale og det basolaterale. Doktorgradsarbeidet viser at ricintransport i epitelceller reguleres av calmodulin, som er et kalsiumbindende protein, av cyklooksygenaseenzymer, som er involvert i prostaglandinsyntese, og av proteinkinase A, som er involvert i fosforylering av en del proteiner. Det er interessant at cellene regulerer transport til og fra de to domene på forskjellige måter, men det trengs flere studier for å forstå hvordan denne reguleringen foregår.

Arbeidet omfatter også studier av ricintransport i celler som overuttrykker en mutant av dynamin, et protein med GTPase-aktivitet som er involvert i opptaket av proteiner via klatrinavhengig endocytose. Avhandlingen viser at dynamin i tillegg spiller en rolle i transport fra endosomer til golgiapparatet. Endelig er det funnet at ved å hemme klatrinavhengig endocytose øker aktiveringsnivået til proteinkinase C, og at dette forårsaker en økning i syntesen av proteoglykaner.

Avhandlingens tittel
Studies of the endocytic pathway. Analysis of ricin trafficking

Utgår fra
Biokjemisk avdeling
Det Norske Radiumhospitalet

Disputas (dr. philos.) 16.12. 2000
Universitetet i Oslo

Alicia Llorente
aliciaml@radium.uio.no
Biokjemisk avdeling
Radiumhospitalet
0310 Oslo



Kroniske skuldersmerter

Nakke- og skuldersmerter er hyppig i befolkningen, og avhandlingen tok sikte på å kartlegge mekanismer som kan bidra til utvikling av plager fra muskler og sener. Det er godt dokumentert at muskelarbeid med høy kraft kan medføre skader. I dagens teknologibaserte arbeidsliv er kraftkravene oftest lave, og det er usikkert om smerteutvikling ved denne type plager representerer vevsskade. Studier fra decerebrert, anestetisert katt hadde vist at en liten muskelskade medførte økt aktivitet i smertenerver i muskelen. Denne smertenerveaktiviteten medførte ytterligere økt aktivitet i selve muskulaturen. Dersom dette også var tilfelle hos pasienter, kunne en liten muskelskade som stimulerte smertenerver i muskulaturen, gi en vedvarende muskelaktivitet – «muskelspenning» – som bidrog til å opprettholde og forsterke muskelskaden og smerten, «muskelsmertens onde sirkel», selv ved lave kraftkrav.

Pasienter med ensidig rotatortendinose og arbeidstakere med ensidig skuldermyalgi utførte unilateral isometrisk skulderabduksjon med maksimal kraft og med submaksimal kraft til utmattelse, samt standardisert skjermbasert dataterminalarbeid. Vi registrerte subjektiv smerteutvikling og kraft. Ved hjelp av elektromyografi (EMG) ble muskelaktivering kontinuerlig registrert under arbeidet. Undersøkelsene ble gjentatt etter at vi hadde påvirket pasientenes skuldersmerter ved subakromial injeksjon av lokalanestetika. Vi benyttet også veiledet skulder trening hos fysioterapeut for å redusere smertenivået hos pasientene, og friske personer ble studert under de samme arbeidsbetingelsene.

Resultatene i avhandlingen viser at smerte medfører en redusert og ikke en økt muskelaktivitet i smertefull skulder hos pasienter med rotatortendinose. Dette gav seg utslag i en redusert evne til maksimal kraftutvikling og utholdenhet for statisk arbeid i den smertefulle skulderen. Funnene hos disse pasientene er i tråd med andre undersøkelser og skulderpasienters rapporter om kraftsløshet i den smertefulle skulderen. Derimot fant vi ikke at arbeidstakere med muskulære plager hadde tilsvarende redusert skuldermuskelaktivitet. Heller ikke synes smerten å påvirke deres muskelaktivitet eller produktivitet under skjermbasert dataterminalarbeid.

Et viktig funn i denne avhandlingen er at i motsetning til hos friske reagerer både pasienter og arbeidstakere med kroniske plager med en kraftig smerteøkning på statisk muskelarbeid. Smerteøkningen ved arbeidet var like stor i frisk som i syk skulder, og ble ikke vesentlig redusert selv om smertenervene i skulderen ble lokalbedøvet. Det er et allment kjent fenomen at vanlig berøring av solbrent hud oppleves smertefullt, og at fenomenet

skyldes endringer i sentralnervesystemet. Vi mener at smertereaksjonene på statisk arbeid hos personer med kroniske muskel- og skjellettplager er et uttrykk for at det samme skjer i muskler. Normalt ufarlig muskelbruk blir likevel opplevd smertefullt, uten at det nødvendigvis representerer en begynnende muskelskade. Det blir svært viktig fremover å kartlegge hvordan utvikling av en endret smertefølsomhet kan forebygges og behandles.

Avhandlingens tittel
Interactions between pain and muscle activation in chronic shoulder pain

Utgår fra
Arbeidsfysiologisk seksjon
Statens arbeidsmiljøinstitutt

Disputas 26.1. 2001
Universitetet i Oslo

Cecilie Røe

cecilie.roe@stami.no
Arbeidsfysiologisk seksjon
Statens arbeidsmiljøinstitutt
Postboks 8149 Dep
0033 Oslo



Proteintransport i celler

Intracellulær membran transport i eukaryote celler består av flere mulig veier hvor lipider og proteiner blir transportert kontinuerlig mellom ulike subcellulære strukturer. En av disse veiene, kalt den sekretoriske transportvei, består av en serie membranbegrensede strukturer, den endoplasmatiske retikulum, pre-Golgi intermediære strukturer (IC) og golgiapparatet. IC-strukturene dannes fra et spesielt område av det endoplasmatiske retikulum og transporteres til det sentrale golgiområdet ved en prosess som er avhengig av et eget transportsystem (mikrotubuli) i cellen. IC-strukturene virker som en «sorteringsstasjon» og bestemmer hvilke proteiner som skal transporteres ut av cellen og hvilke som skal transporteres tilbake til det endoplasmatiske retikulum. Mange unormale (muterte) proteiner, som man finner bl.a. ved ulike arvelige sykdommer hos mennesket, hopper seg opp i pre-Golgi intermediære strukturer, slik som presenilin 1 og fragment β (1–42) av amyloid protein ved Alzheimers sykdom og den muterte formen ($\Delta F508$) av et ionetransportprotein ved cystisk fibrose.

Selv om det generelt er godtatt at pre-Golgi intermediære strukturer er en viktig «sorteringsstasjon» i toveistransporten mellom det endoplasmatiske retikulum og golgiapparatet, har det vært stor usikkerhet når det gjelder den strukturelle og funksjonelle organiseringen av pre-Golgi intermediære strukturer. Under doktorgradsarbeidet er det utført en detaljert karakterisering av de ulike komponentene i pre-Golgi intermediære strukturer ved bruk av subcellulær fraksjo-

nering kombinert med konfokal fluorescensmikroskopi og immunoelektronmikroskopiske metoder. Videre har doktorgradsarbeidet vist eksperimentelt at IC-strukturene har en vakuolær H^+ -ATPase og SERCA-type Ca^{2+} -ATPase, og undersøkt den funksjonelle betydning i pre-Golgi intermediaære strukturer av disse ionetransporterende enzymer. Arbeidet har gitt ny og verdifull fundamental kunnskap om egenskapene og funksjonene til pre-Golgi intermediaære strukturer og ført til en bedre forståelse av de grunnleggende prosessene i transporten mellom det endoplasmatiske retikulum og golgikomplekset. Arbeidet har også bidratt til en bedre forståelse av de cellulære mekanismene som er involvert i utviklingen av visse arvelige sykdommer.

Avhandlingens tittel

Structural and functional organisation of the pre-Golgi intermediate compartment

Utgår fra

Institutt for biokjemi og molekylærbiologi

Disputas 26.1. 2001

Universitetet i Bergen

Ming Ying

ming.ying@pki.uib.no

Institutt for biokjemi og molekylærbiologi

Universitetet i Bergen

Årstadveien 19

5009 Bergen



Lungesykdommer blant voksne i Botswana

Ved forrige århundreskifte var tuberkulose antakelig en sjelden sykdom i Botswana. I dag er insidensen av tuberkulose i landet blant de høyeste i verden. Historisk skyldes dette i stor grad migrasjon av mannlig arbeidskraft til gruvedindustrien i Sør-Afrika. Arbeiderne ble smittet i gruvene og brakte smitten tilbake til hjemlandet. De siste ti år har HIV-epidemien bidratt sterkt til økt tuberkuloseforekomst. Botswana har nå verdens høyeste HIV-prevalens.

I en delstudie ble HIV-forekomst, og dødelighet i relasjon til HIV-status, undersøkt blant tuberkulosepasienter. Ettårsdødelighet blant HIV-positive var langt lavere enn det som til da var beskrevet fra andre afrikanske land. Dette må tilskrives et vel fungerende tuberkuloseprogram.

I en annen studie ble diagnostikk av lungetuberkulose beskrevet. Årsaker til forsinket diagnose lå i hovedsak i helsesektoren. Den vanligste årsak til forsinkelse var manglende undersøkelse av ekspektorat. Bruk av tradisjonell medisin bidro i mindre grad til forsinkelser. Som ledd i samme studie ble pasientenes helsesøkende atferd beskrevet. Mange pasienter velger tradisjonell behandling parallelt med, eller i forløpet av, moder-

ne tuberkulosebehandling. Pasienter ser i stor grad moderne behandling som symptomatisk, mens den tradisjonelle behandlingen oppfattes som kausal.

En tredje studie ble utført blant tidligere gruvedarbeidere som hadde arbeidet i Sør-Afrika. Blant disse ble det funnet høy forekomst av både silikose og gjennomgått tuberkulose. Oppfølging har vist at det er mulig for flere av disse mennene å oppnå yrkesskadeerstatning fra den sørafrikanske gruvedindustrien. En sammenlikning mellom studien i Botswana og en liknende studie i Sør-Afrika viste at forholdsvis flere av sørafrikanerne oppnådde erstatning. Dette skyldtes større tuberkuloseforekomst i det sørafrikanske materialet, samt bedre organisert oppfølging. Klare svakheter er blitt identifisert i det sørafrikanske erstatningssystemet. På bakgrunn av disse undersøkelsene er arbeidet med å påvise silikose og fremme søknader om yrkesskadeerstatning for tidligere gruvedarbeidere nå blitt satt i system i Botswana.

En fjerde studie beskriver sykkelighet og dødelighet av lungesykdommer, vesentlig basert på nasjonal statistikk. Både tuberkulose og pneumoni har vist en sterkt økende insidens siste tiår. Disse to sykdommene var årsak til 24 % av voksendødsfall i helseinstitusjon i 1997. Tuberkuloseinsidensen ble fordoblet mellom 1991 og 1998. Letalitet blant innlagte pasienter med pneumoni ble seksdoblet mellom 1986 og 1997. Alt dette har klar sammenheng med HIV-epidemien. Astma, kronisk obstruktiv lungesykdom og lungekreft ser derimot ut til å ha hatt en stabil forekomst gjennom de siste 20–30 år, og er forholdsvis sjeldne som dødsårsaker.

Avhandlingens tittel

Adult lung health in Botswana

Utgår fra

Avdeling for mikrobiologi og immunologi

Gades Institutt

Haukeland Sykehus

og

Nordiska Hälsovårdshögskolan

Göteborg

Disputas 6.4. 2001

Universitetet i Bergen

Tore W. Steen

Torewsteen@hotmail.com

Fylkeslegen i Vest-Agder

Serviceboks 506

4605 Kristiansand