



Aminosyre-transportører

Glutamin er den aminosyren det er mest av både i blodet og i cerebrospinalvæsken. Den er utgangsstoff for syntesen av andre aminosyrer, puriner, pyrimidiner og den er dessuten viktig for energiomsetning og nitrogen-husholdningen i kroppen. Glutamin er unik som substrat for celler i rask utvikling, slik som kreftceller. Informasjonsformidling mellom nerveceller foregår ved at kjemiske signalstoffer utskilles fra én nervecelle og binder seg til spesifikke reseptorer på den neste. Det spesialiserte kontaktområdet kalles synapse og glutamat og GABA er de viktigste henholdsvis stimulerende og hemmende signalstoffer. Disse kan opptas av omkringliggende gliaceller slik at signalet opphører. I over 30 år har man antatt at de omdannes i glia til aminosyren glutamin som deretter blir transportert tilbake til nevroner for gjendanning av signalstoffer. Men proteiner og mekanismer involvert i slik transport har inntil nylig ikke vært identifisert på molekylært nivå.

Tre membranproteiner (SN1, SA1, SA2) som har evnen til å transportere glutamin gjennom cellemembranen, er blitt klonet. Selv om ca. 60 % av aminosyrene de består av er identiske, har de ganske ulike egenskaper. De har ulik cellulær og subcellulær lokalisasjon. Den energikrevende transporten av glutamin mot dets konsentrasjonsgradient, kobles til energifrigjørende transport av Na⁺. I tillegg er en av transportørene, SN1, også koblet til transport av H⁺ i motsatt retning. Dette gjør at SN1 egner seg bedre til å transportere glutamin ut av celler, mens de andre transporterer glutamin inn. Slik kan glutamin og andre aminosyrer transporteres fra en celle (f.eks. glia) til en annen (f.eks. nervecelle). I tillegg kan disse transportørene også danne kanaler, som lekker ioner gjennom membranen og som kan påvirke cellens eksitabilitet, pH og proteiners funksjon. Avhandlingen omfatter også lokalisasjonsstudier av noen andre transportproteiner, deriblant glutamatttransportører. Forstyrrelser i funksjonen av de omtalte transportørene, antas å føre til svekkede hjernefunksjoner og kan bidra til utvikling av flere hjernesykdommer.

SN1 uttrykkes dessuten i lever, nyre og andre perifere organer. Resultatene indikerer en sentral rolle for SN1 i kroppens pH-homøostase og i leverens metabolisme. Ekspresjonen av SN1 og de andre glutaminttransportørene er i høyeste grad regulert, og andre undersøkelser viser en oppregulering av disse proteinene ved rask cellevekst. Mer

kunnskap om disse proteinenes egenskaper og betydning for rask cellevekst og for hjernefunksjon, vil kunne gjøre oss i stand til å konstruere ulike medikamenter som antas å kunne brukes i kreftbehandling og ved funksjonsforstyrrelser i sentralnervesystemet.

Avhandlingens tittel
Amino acid transporters at the synapse

Utgår fra
Instituttgruppe for medisinske basalfag
Anatomisk institutt

Disputas 14.2. 2002
Universitetet i Oslo

Farrukh A. Chaudhry
f.a.chaudhry@basalmed.uio.no
Instituttgruppe for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo
Postboks 1105 Blindern
0317 Oslo



Kreftrisiko i Nord-Trøndelag

Mellom 1984 og 1986 deltok nesten 90 % (38 244 kvinner og 36 795 menn) av den voksne befolkning i Nord-Trøndelag fylke i en omfattende helseundersøkelse (HUNT). Data fra HUNT ble i 1998 koblet til data fra Krefregisteret, og vi fikk informasjon om alle nye kreftilfeller (2 298 blant kvinner og 2 639 blant menn) som hadde oppstått i studiepopulasjonen. Formålet med avhandlingen har vært å studere prospektivt sammenhengen mellom faktorer som ble undersøkt i HUNT og risiko for ulike kreftsykdommer.

Høyde i voksen alder kan gjenspeile nivået av hormoner og vekstfaktorer tidlig i livet, og vi fant en svak positiv sammenheng mellom høyde og risiko for prostatakrefte. Studien viste også at skilte menn, menn med høyest sosialøkonomisk status, og menn som røykte mest hadde forhøyet risiko, mens menn som trente mest hadde redusert risiko. Biologiske mekanismer som kan forklare slike sammenhenger er uklare, men det er tidligere foreslått at slike faktorer enten gjenspeiler eller påvirker det endokrine miljøet av androgener og vekstfaktorer.

Fleire studier har vist at sigarettøyking er en viktig risikofaktor for pancreaskreft. I HUNT-materialet fant vi at røyking mer enn fordoblet risikoen både blant kvinner og menn, men dersom man hadde sluttet å røyke for mer enn fem år siden, var risikoen på ikke-røykernes nivå. Røyking ser derfor ut til å være en promotor heller enn en initiator for pancreaskreft.

Det er foreslått at insulin kan være en promotor i utviklingen av kolorektal kreft, og vi studerte derfor faktorer som kan gjenspeile insulinivået i kroppen. Risikoen for kolorektal kreft var redusert blant menn med høyt fysisk aktivitetsnivå, mens kvinner med diabetes eller høyt blodsukker hadde forhøyet risiko. Resultatene støtter hypotesen om insulin som promotor for kolorektal kreft, men de kjønns spesifikke forskjellene viser at resultatene må fortolkes med forsiktighet.

Høyde som voksen er en etablert risikofaktor for brystkreft, og den positive sammenhengen er blitt forklart med at høyde gjenspeiler ernæringsstatus i ungdomsårene, og at kostholdet i perioder med hurtig vekst også kan påvirke risikoen for fremtidig brystkreft. I den siste studien undersøkte vi sammenhengen mellom høyde og brystkreftrisiko i ulike fødselskohorter, og fant den sterkeste sammenhengen blant kvinner som var født under den annen verdenskrig. Dette kan tyde på at faktorer knyttet til ernæring i fosterlivet er av betydning for utviklingen av brystkreft senere i livet.

Avhandlingens tittel
Prospective studies of cancer risk in Nord-Trøndelag: the HUNT study. Associations with anthropometric, socioeconomic, and lifestyle risk factors

Utgår fra
Institutt for samfunnsmedisinske fag

Disputas (dr.philos.) 20.12. 2001
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Tom Ivar Lund Nilsen
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Medisinsk teknisk forskningscenter
7489 Trondheim

NTNU



Angst og depresjon ved fibromyalgi

Fibromyalgi er et kronisk smertesyndrom som karakteriseres av generelt utbredte smerter i muskel- og skjelettsystemet. Smertene uttrykkes som palpasjonsømheter lokalisert til typiske ømme punkter. Pasientene klager over en generell tretthetsfølelse og søvnproblemer og enkelte melder om forverring ved fysisk aktivitet og værskifte. Tilleggssymptomer kan også være hevelse og parestesier i hender og føtter, hodepine, mage- og tarmforstyrrelser og psykiske problemer som angst og depresjon.

Bakgrunn for studien, var å identifisere undergrupper av fibromyalgipasienter i for-