

## Doktoravhandlinger



### DNA-basoutkuttings-reparasjon

Livets informasjonsbærende molekyl, DNA, er utsatt for skadelige fysiske og kjemiske påvirkninger som kan føre til at informasjonen og dermed cellens og organismens liv går tapt. Levende organismer har derfor et stort repertoar av mekanismer for å forebygge og reparere skader på DNA, og en av dem er såkalt baseutkuttingsreparasjon (base excision repair, BER). Avhandlingens tema er betydningen av denne type reparasjon for å bevare genomets integritet og sikre cellens overlevelse når fornyelse gjennom replikasjon og deling er begrenset, bl.a. ved aldring.

Avhandlingen består av fire arbeider. Det første arbeidet er en studie av overlevelse og mutagenese hos stasjonær fase-kulturer av *Escherichia coli* som mangler visse BER-funksjoner. Det ble påvist at celler som mangler disse funksjonene, akkumulerer mutasjoner og danner hypermutatorer, dvs. får ekstremt høy mutasjonsfrekvens. Det ble påvist en sammenheng mellom BER- og en annen type DNA-reparasjon, såkalt mismatchreparasjon (MMR). Modifikasjoner i mismatchreparasjon er en velkjent og viktig mekanisme i bakteriers regulering av sin egen mutasjonsrate, og dermed evolusjonsrate. Arbeidet indikerer at også BER har betydning for dette og åpner for videre forskning omkring samvirke mellom MMR- og BER-systemene.

I arbeid nr. 3 er stasjonær fase-kulturer av bakegjær, *Saccharomyces cerevisiae*, brukt som modell for å studere betydningen av baseutkuttingsreparasjon i eukaryot aldring. Det ble påvist at flere slike funksjoner er nødvendige for å opprettholde et fullt normalt livsløp hos gjær. Mutanter som manglet funksjon for reparasjon av oksidative skader, hadde betydelig redusert livslengde. Det samme var tilfellet for mutanter som manglet evne til å reparere alkyleringsskader.

Arbeid nr. 2 og 4 er kloning og karakterisering av to ukjente DNA-reparasjonsenzymer hos henholdsvis *Bacillus subtilis* og *Mycobacterium tuberculosis*. Begge disse bakteriene har evne til lang tids overlevelse henholdsvis inne i vertens makrofager eller som sporer, dvs. i en tilstand uten aktiv deling. Dette stiller store krav til vedlikehold av genomet, men mekanismene for DNA-reparasjon i disse prokaryotene er ennå for en stor del ukjent. Arbeid nr. 2 er den første kloning og karakterisering av en prokaryot va-

riant av de mammalske 3-metyladeninglykosylaser. Arbeidet viser at enzymet er en alkylbase-DNA-glykosylase med et substratspekter delvis likt det humane enzymet. Men i motsetning til de mammalske enzymerne virker det hovedsakelig mot produkter av deaminering av adenin. Arbeid nr. 4 er en kloning og karakterisering av et operon hos *M. tuberculosis*, sammensatt av to potensielle elementer for reparasjon av alkylringsskader. Bare såkalt metyltransferaseaktivitet kunne påvises. Begge funn åpner for nye spørsmål omkring evolusjon av DNA-reparasjonsveier hos prokaryoter og generelt om evolusjon av forsvarsmekanismer mot alkyleringsskader.

#### Avhandlingens tittel

Base excision repair in mutagenesis and ageing

#### Utgår fra

Seksjon for molekylærbiologi  
Mikrobiologisk institutt  
Rikshospitalet

#### Disputas (dr.philos.) 13.2. 2004

Universitetet i Oslo

#### Randi Margrete Aamodt

ra@forskningsradet.no  
Norges forskningsråd  
Postboks 2700 St. Haugen  
0131 Oslo



### Tuberkuløs adenitt i Tanzania

Tuberkulose er et av de store helseproblemer globalt sett med årlig omkring åtte millioner nye tilfeller og nær tre millioner dødsfall. I Tanzania var det en seksdobling av antall registrerte tilfeller fra 1979 til 2001. En viktig grunn til dette er HIV-epidemien. Det har vært særlig sterkt søkelys på *Mycobacterium tuberculosis* i forskning på kontroll av tuberkulose, og det med rette. Det er imidlertid lite kunnskap om hvilken rolle *Mycobacterium bovis* og andre mykobakterier spiller for epidemien, særlig i områder med stor kvegettetthet og i lys av den økende HIV-forekomsten. M bovis har spesielt vært relatert til ekstrapulmonal tuberkulose i form av tuberkuløs adenitt. Hensikten med dette forskningsprosjektet var å skaffe bakgrunnskunnskap om risikofaktorer for tuberkuløs adenitt, hvilke tuberkelbakterier som bidrar til denne sykdommen, samt hvilken sammenheng det er mellom den kliniske diagno-

sen, dyrking av biopsimateriale og histopatologiske forandringer.

Feltarbeidet ble gjort i tidsrommet 1998–2000, og omfatter en deskriptiv tverrsnittsstudie som inkluderer totalt 894 personer i Arusha-regionen i Nord-Tanzania. Studien er todelt: en husholdsundersøkelse som omfatter et tilfeldig utvalg på 426 husholdninger, samt en undersøkelse på 468 konsekutive pasienter med antatt tuberkuløs adenitt (diagnose på kliniske kriterier definert i det nasjonale tuberkuloseprogrammet). Fra alle pasientene i denne gruppen ble det tatt biopsier fra affiserte lymfeknuter. Biopsiene ble dels undersøkt med tanke på histopatologisk mønster, dels dyrket med tanke på vekst av tuberkelbasiller. I tillegg ble alle pasientene intervjuet for å kartlegge kunnskap om tuberkulose og om levevaner som kunne tenkes å representere risiko for å få denne formen for tuberkulose. I den andre gruppen på 426 personer (husholdsundersøkelsen), ble familier intervjuet om kunnskap og potensielle risikofaktorer av betydning for spredning av tuberkuløs sykdom.

Hovedfunnene var at *M. bovis* var årsak til tuberkuløs adenitt i bare ca. 10 % av tilfellene, *M. tuberculosis* i ca. 40 %, mens halvparten av tilfellene var forårsaket av atypiske mykobakterier. Hos en firedel av pasientene med antatt tuberkuløs sykdom, gav ikke dyrkingsprøver og histopatologisk undersøkelse holdpunkt for tuberkulose. En del matvaner var assosiert med økt risiko: å spise ukokt kjøtt og å drikke ukokt melk eller blod. Det å ha husdyr (kveg) i bolighuset, dårlig ventilerte hus og lite kunnskap om hvordan tuberkulose smitter, gav også økt risiko, likedan at det tidligere hadde vært påvist tuberkulose i familien. For noen stammer var denne risikoen mer fremtredende enn for andre, særlig for nomadestammer. HIV-infeksjon gav økt risiko for tuberkuløs sykdom med *M. bovis*.

#### Avhandlingens tittel

Tuberculosis adenitis in Arusha, Tanzania: epidemiology and diagnostic challenges

#### Utgår fra

Senter for internasjonal helse

#### Disputas 19.3. 2004

Universitetet i Bergen

#### Godfrey Sayoki Mfinanga

gsmfinanga@yahoo.com  
National Institute for Medical Research  
Dar-es-Salaam  
Tanzania