



Ville Kainu

Biomedicinska institutionen
Avdelningen för biokemi och
utvecklingsbiologi

Disputation 27.1.2012
Helsingfors universitet

Metabolism och transport av aminofosfolipider i mammalceller

I den här doktorsavhandlingen utvecklade vi en ny metod som baserar sig på utnyttjande av masspektrometri. Metoden öppnar nya möjligheter för forskning inom lipidomik och hjälper därmed till att klargöra mekanismerna bakom lipidhomeostas. Dessutom är de fosfolipaser av A-typ som studerades i detta projekt inblandade i flera viktiga sjukdomar.

I vår studie fick vi ny information om metabolismen i två aminofosfolipider, nämligen fosfatidylserin och fosfatidyletanolamin. Dessa lipider är centrala byggstenar i de lipidmembraner som omger alla celler och i cellorganeller, och är därmed i princip vitala för cellernas funktioner. Lipidsammansättningen i membranerna håller sig inom strikta gränser, men regleringsmekanismerna är i stort okända.

Den utvecklade metoden och masspektrometri möjliggör också detaljerad forskning och studie av människans lipidmetabolism i och med att det inte är någon hälsorisk att tillämpa metoden. I det stora hela kan detta sätt att närma sig utforskningen av lipidmetabolismen främja diagnostiken och uppföljningen av behandlingen av sjukdomar med störningar i lipidmetabolismen, till exempel typ 2-diabetes, ateroskleros och Alzheimers sjukdom.

Maarit Mentula

Institutionen för klinisk medicin
Kvinnokliniken

Disputation 2.3.2012
Helsingfors universitet

Medicinsk abort under andra trimestern: metod, omedelbara komplikationer och risk för upprepad abort

Bakgrund: En kombination av mifepriston och misoprostol har blivit den vanligaste metoden för medicinsk abort under andra trimestern. Det rekommenderade intervallet mellan mifepriston och misoprostol har varit 36–48 timmar, men ett mera flexibelt intervall vore önskvärt. Längre graviditetslängd har satts i samband med större risk vid abort, men det finns inte särskilt mycket kunskap om komplikationerna efter medicinsk abort. Uppgifter om upprepad abort efter abort i andra trimestern har inte heller funnits att tillgå.

Syfte: Att utvärdera dels metoden vid medicinsk abort under andra trimestern, dels abortkomplikationer och hälsorisker i en randomiserad prövning som jämför mifepriston och misoprostol med antingen ett eller två dygns doseringsintervall. Dessutom är syftet att i riksomfattande kohorter utvärdera komplikationerna vid medicinsk abort och risken för upprepad abort.

Material och metoder: Den öppna randomiserade prospektiva prövningen bestod av 227 kvinnor som genomgick medicinsk abort under graviditetsveckorna 13–24. De epidemiologiska studierna byggde på data från det finländska abortregistret och vårdanmälningsystemet. Studierna utvärderade komplikationer efter medicinsk abort under första och andra trimestern hos 18 248 kvinnor som genomgick medicinsk abort 2003–2009 och risken för upprepad abort hos 41 750 kvinnor som genomgick sin första abort i Finland 2000–2005.

Resultat: Tiden från induktion till abort var likartad vid ett eller två dygns intervall mellan mifepriston och miso-

prostol (8,5 respektive 7,2 timmar, $p = 0,038$). Tiden var dock betydligt längre för ett dygns intervall hos kvinnor utan tidigare förlossningar (10,1 resp. 7,6 timmar, $p = 0,013$) eller när graviditetslängden överskred 16 veckor (10,8 resp. 7,2 timmar, $p = 0,024$). Risken för kirurgisk utrymning av livmodern var ökad vid två dygns intervall mellan mifepriston och misoprostol (oddskvot (OK) 2,2; 95 % konfidensintervall (KI) 1,1–4,1), ålder över 24 år (OK 2,4; 95 % KI 1,1–5,3), livmoderskrampning i anamnesen (OK 4,4; 95 % KI 1,7–11,7) och abort på fosterindikation (OK 6,1; 95 % KI 1,1–34,4). Jämfört med medicinsk abort under första trimestern ökade medicinsk abort under andra trimestern risken för kirurgisk utrymning av livmodern (korrigerad OK 7,8; 95 % KI 6,8–8,9), för infektion (korrigerad OK 2,1; 95 % KI 1,5–2,9), för upprepad abort under andra trimestern (riskkvot (RK) 3,8; 95 % KI 2,9–5,1) och för upprepad abort efter graviditetsvecka 16 (RK 5,0; 95 % KI 3,3–7,7).

Slutsatser: Både ett och två dygns dosintervall mellan mifepriston och misoprostol kan användas vid medicinsk abort under andra trimestern. Jämfört med medicinsk abort tidigare under graviditeten ökar medicinsk abort under andra trimestern risken för kirurgisk utrymning av livmodern och för infektion. Risken ökar ytterligare om kvinnan tidigare har genomgått en livmoderskrampning. Eftersom abort under andra trimestern också utgör en risk för upprepad abort, speciellt senare under graviditeten, är det extra viktigt att den metod som används är riskfri och effektiv.



Pirkka Vikatmaa

Institutionen för klinisk medicin
Kirurgiska institutionen

Disputation 16.12.2011
Helsingfors universitet

Karotiskirurgi – a posse ad esse non valet consequentia

Av de ca 15 000 hjärninfarkter som sker i Finland årligen orsakas 10–16 procent av förträngningar i halspulsådern. Varningssignaler före själva slaganfallet i form av övergående förlamningar och blindhetsattacker eller lindriga hjärninfarkter uppträder i 30–40 procent av

fallen. Dessa varningssignaler ger en möjlighet att kirurgiskt förebygga infarkter. Sett ur individens synvinkel är det viktigt att operationen utförs med högsta möjliga säkerhet och uteslutande på rätt indikationer. Sett ur samhällets synvinkel är det även väsentligt att tillgängliga resurser används på ett sätt som gör att så få infarkter som möjligt uppstår. Karotiskirurgi har undersökts grundligt i flera internationella randomiserade studier och flera nationella och internationella rekommendationer har publicerats. Det är emellertid osäkert i vilken omfattning rekommendationerna följs.

I denna studie undersöktes praxis inom karotiskirurgi vid HUCS och resultaten jämfördes både nationellt och internationellt. Förutom analyser av infarktförebyggande kirurgi publicerades också en ny teknik som har använts i svåra fall av cancer eller kärlförändringar och som involverar artären nära skallbasen.

Registerbaserade data samt deras tillförlitlighet och användbarhet i planeringen av karotiskirurgi analyserades utförligt. De 673 operationer som utfördes på HUCS 2000–2005 befanns vara riskfritt genomförda och väl registrerade.

Om alla av de drygt 70 procent stenoser som gett varningssignaler hade upptäckts och opererats, skulle sjukhuset ha varit tvunget att utföra dubbelt så många operationer. Verksamheten är allra effektivast när operationen kan genomföras inom fjorton dagar efter varningssignalen. Åren 2007 och 2008 uppfylldes detta kriterium i bara 11 procent av operationerna.

I en internationell registerstudie analyserades data från 53 077 karotisoperationer i Europa och Australien. Även om de kirurgiska ingreppen hade utförts med acceptabel säkerhet i alla länder, fanns det stora variationer i den infarktförebyggande effektiviteten. Antalet opererade patienter varierade mellan 6,0 och 13,5 operationer per 100 000 invånare hos alla och mellan 3,6 och 11,1 per 100 000 invånare hos symtomatiska patienter. Detta pekar på stora skillnader i diagnostik, indikationer och vårdprocesser mellan länderna.

Organisatoriska beslut har en direkt och stor påverkan på den hjärninfarktförebyggande effekten av karotiskirurgi. Patienter med varningssignaler bör skyndsamt remitteras till enheter med hjärninfarktförebyggande kirurgi.



Camilla Böckelman

Institutionen för klinisk medicin,
Kirurgiska institutionen
Klinisk-teoretiska institutionen,
avdelningen för patologi

Disputation 10.2.2012
Helsingfors universitet

CIP2A:s roll i karcinogenes

Högt uttryck av onkoproteinet "cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A" (CIP2A) i tumörvävnad ses ofta hos cancerpatienter som har en aggressiv form av cancer. CIP2A kan förutspå en

sämre prognos i magcancer, tungcancer och äggstockscancer, och det kan därför möjligtvis vara till nytta för att skräddarsy behandlingen för dessa patienter. I undersökningen identifierades en positiv feedbackmekanism mellan CIP2A och onkoproteinet MYC som är känt för att stimulera celledelning. Denna och andra regleringsmekanismer för CIP2A kan användas för att i framtiden sätta in specifik terapi mot tumörer som påvisar CIP2A-proteinet. Därtill gav avhandlingsarbetet anledning till att i fortsättningen utreda om CIP2A kunde fungera som tumörmarkör för att upptäcka cancer.

Cancer är en av de vanligaste sjukdomsgrupperna i västvärlden och den näst vanligaste dödsorsaken efter ischemisk hjärtsjukdom. För att förbättra prognosen blir det allt viktigare att tidigare diagnostisera cancerfall och skräddarsy behandlingen. Prognostiska faktorer kan vara gynnsamma för att identifiera de patienter som behöver mer aggressiv behandling. CIP2A förekommer främst i cancervävnader och fungerar genom att hämma protein fosfat 2A (PP2A) och därmed stabilisera

onkoproteinet MYC. Målsättningen med avhandlingen var att utreda CIP2As prognostiska roll hos cancerpatienter och att studera hur regleringen av proteinet CIP2A eventuellt kunde påverka en avvikande prognos.

Vävnadsprover från patienter med magcancer, äggstockscancer, tungcancer och tjock- och ändtarmscancer samlades och färgades immunhistokemiskt för CIP2A-proteinexpression. Associationer med vanliga klinisk-patologiska faktorer och andra biomarkörer studerades och därtill gjordes överlevnadsanalyser. CIP2A:s roll i intracellulär signalering studerades även i mag-, ovarie- och tungcancer cellinjer.

I magcancer-, äggstockscancer- och tungcancerpatienter fungerade högt uttryck av CIP2A-proteinet som prognostisk faktor, men däremot inte i tjock- och ändtarmscancerpatienter. Styrkan av uttrycket varierade i de olika cancerformerna och därför bör gränsvärdet för CIP2A-positivitet i tumörvävnad vid bedömning av prognos slås fast specifikt för varje enskild cancerform.