



### **Maria Gardberg**

Biomedicinska institutionen,  
Åbo universitet

Disputation 13.3.2015  
Åbo universitet

#### **Forminer i normala vävnader och cancer**

Cellers aktincytoskelett är en dynamisk struktur som bestämmer cellers form. En omsättning av cellskelettets huvudsakliga komponent, aktinmolekylerna, är nödvändig för migration både hos normala celler och maligna celler. I epiteliala cancerformer förknippas migration och invasion ofta med epitelial mesenkymövergång (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT). I samband med EMT omvandlas cancercellerna till en migrerande fenotyp med särskild transkriptionsprofil och spolformad morfologi. EMT kräver markant omorganisering av cellskelettet. Under det senaste årtiondet har man hittat nya molekyler som deltar i bearbetningen av aktincytoskelettet. Till dessa hör familjen forminproteiner.

I denna studie undersöktes forminers uttryck i celler och vävnader. Forminers förekomst i normala vävnader kartlades genom immunhistokemiska färgningar med antikroppar för Formin-like protein 1 (FMNL1), Formin-like protein 2 (FMNL2) och Formin homology domain containing protein 1 (FHOD1). Forminers specifika funktioner utreddes i cellstudier.

Vi påvisade att FMNL2 är ett formin med utbrett uttryck i vävnader. Det är en komponent i odlade melanomcellers membranprotrusioner som kallas filopodier. Funktionellt bidrar FMNL2 till melanomcellers migrationsförmåga.

I kliniska melanomfall fann vi att FMNL2-uttrycket hade prognostisk signifikans.

Det andra forminet vi undersökte, FHOD1, fann vi framför allt i mesenkymala celler och vävnader. FHOD1:s uttryck är lågt i normalt skivepitel, men ökar bland orala skivepitelkarcinom i samband med EMT. Ett viktigt fynd var att FHOD1 bidrar till odlade orala skivepitelkarcinomcellers invasionsförmåga.

Av de tre undersökta forminerna fann vi att FMNL1 hade den snävaste uttrycksprofilen i normala vävnader. Uttrycket är lågt i normala epitel, däremot högt bland leukocyter och glatta muskelceller. FMNL1-uttrycket kan öka i karcinom. Vi hittade FMNL1-positiva celler bland basala bröstcancerfall.

Sammanfattningsvis visar våra resultat att olika forminer har varierande uttrycksprofiler i normala vävnader. Forminers uttrycksnivå kan ändras i maligniteter, och FMNL2 och FHOD1 deltar i processer som förknippas med cancerprogression. Forminers uttryck och funktion behöver utredas ytterligare, eftersom de är potentiella mål för cancerbehandling.



### Janina Kaislasuo

Kvinnokliniken, HUCS  
Enheten för kvinnosjukdomar  
och förlossningar

Disputation 29.4.2015  
Helsingfors universitet

#### Spiralanvändning bland nulligravida kvinnor

#### Bakgrund

Spiralanvändning bland unga kvinnor utan tidigare graviditet eller förlossning begränsas fortfarande av rädsla för komplikationer, främst för problematisk insättning samt problem med blödning och smärta orsakade av liten livmoderstorlek. Avhandlingen planerades för att utreda dessa hinder, eftersom spiralen är ett lättanvänt, långvarigt och effektivt preventivmedel som bevisligen minskar risken för oplanerade graviditeter då ingen följsamhet behövs. Säkerhetsaspekterna undersöktes i form av evaluering av orsaker till svår spiralinläggning och livmoderperforation.

#### Deltagare och metoder

Eftersom både livmoderstorleken och livmoderhalsen påverkas av graviditet inkluderades endast kvinnor som inte haft ens en tidigt avbruten graviditet (nulligravida) i den kliniska studien (studie I-II). De 165 deltagarna fick fritt välja mellan de två tillgängliga spiraltyperna, hormonspiral (Mirena®) eller kopparspiral (TCu380Ag (NovaT®)). Modellerna i studien har identisk stomme (32 x 32 mm). Eventuella problem vid insättningen, menstruationsdagböcker dels genast efter insättningen

(månaderna 1-3), dels i slutet av den ettåriga studien (månaderna 10-12) och biverkningar jämfördes med livmoderstorleken och kvinnornas spontana menstruation.

Livmoderperforation anses vara en komplikation av problematisk insättning. Därför analyserades patientjournalerna på alla kvinnor som behandlats för denna komplikation inom vårt sjukvårdsdistrikt mellan 1996 och 2009 i registerstudier (studie III-IV).

#### Resultat

Kvinnorna rapporterade både blödningmönster och smärta jämförbara med resultat från tidigare studier bland kvinnor med tidigare förlossning. Insättningen var problemfri hos 89 procent och en trång livmoderhals orsaken till problemen i majoriteten av de svåra fallen. Svår smärta vid insättningen var vanlig (56,5 procent) och relaterad till svåra menstruationssmärter. Endast 17 av 135 kvinnor (12,6 procent) som fullföljde uppföljningen avbröt p.g.a. problem med spiralen. Graden av menstruationssmärta förutspådde också antalet smärtsamma dagar under de första månaderna. Bland kvinnor som använde hormonspiral förutsåg både sparsam spontan blödning och rökning amenorré i slutet av studieperioden.

Hos majoriteten av kvinnorna var mätten på livmoderhålan små i jämförelse med spiraler, särskilt bredden. Inga livmodermått som hindrade insättning gick att hitta. Det gick inte heller att påvisa något samband mellan livmoderstorlek och biverkningar som skulle ha lett till avbruten spiralanvändning med någondera spiralen. Tvärtom hade hormonspiralanvändare med de minsta storleksmått båda minst blödning

och minst smärta. Inget klart samband med kopparspiralen hittades, möjligen beroende på att grupperna var för små i denna analys.

Registerstudien omfattade 75 fall av kirurgiskt behandlad livmoderperforation. Incidensen var låg och identisk med båda spiraltyperna, 0,4/1 000 insättningar. I enlighet med tidigare studier var det vanligt med en förlossning kort före insättningen (64 procent). Vanliga symtom var onormal blödning och/eller nedre buksmärter (71 procent), men 29 procent av deltagarna var symptomfria och diagnostiserades p.g.a. graviditet eller då trådarna inte kunde hittas. Graviditet var klart vanligare bland kopparspiralanvändare än bland hormonspiralanvändare. Inga allvarliga komplikationer eller svåra adhesionser vid operationerna kunde påvisas. Eventuella adhesionser var lokala och klart vanligare med kopparspiral.

#### Slutsatser

Spiraler är säkra och väl tolererade preventivmedel, också för nulligravida kvinnor trots mindre livmoderstorlek. Små livmodermått var tvärtom fördelaktigt i denna studie. Att evaluera livmoderstorleken med ultraljud före insättningen ger därför ingen extra nytta jämfört med klinisk gynekologisk undersökning. Eftersom graden av menstruationssmärter förutser både smärta vid insättning och ökat antal smärtdagar i början av spiralanvändning, spelar tillräcklig rådgivning och smärtt lindring bland kvinnor med svåra menstruationssmärter en central roll.

Risken för livmoderperforation är något förstorad kort efter en förlossning. Med de moderna, minimalt irriterande spiraler är dock varken symtom eller operationsfynd allvarliga.



### **Pirkka-Pekka Laurila**

Avdelningen för medicinsk genetik, medicinska fakulteten, Helsingfors universitet  
Enheten för genomik och biomarkörer, Institutet för hälsa och välfärd  
Institutet för molekyllärmedicin i Finland (FIMM)

Disputation 20.3.2015  
Helsingfors universitet

#### **Låg HDL-kolesterolnivå – kvantitet och kvalitet**

Hjärt- och kärlsjukdom är den ledande dödsorsaken i världen och kännetecknas av störningar i lipidmetabolismen. Höga nivåer av LDL-kolesterol är den viktigaste riskfaktorn för ateroskleros, ett sjukdomstillstånd där de cirkulerande lipidmolekylerna ansamlas i blodkärlsväggen. Höga blodnivåer av HDL-kolesterol är omvänt proportionerliga med kardiovaskulär risk, och lågt HDL-kolesterol är en betydande riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom.

I denna avhandling har gener som predisponerar för låg HDL-kolesterolnivå sökts med hjälp av associationsanalyser som omfattar hela genomet (GWAS) hos finska individer med extremt låga eller höga HDL-kolesterolvärden. Flera nya gener som predisponerar för låga HDL-kolesterolnivåer upptäcktes. Många av dem har tidigare visats vara associerade med immunsystemet och inflammatoriska reaktioner i kroppen, men deras roll i kolesterolmetabolismen har inte tidigare beskrivits. Vår studie visade att vissa individer är genetiskt mer benägna

att drabbas av inflammation än andra, särskilt i blod och fettvävnad. Ju mer genetiska varianter en individ hade som predisponerar för inflammation desto starkare var det inflammatoriska tillståndet i kroppen, särskilt i blod och fettvävnad, och desto lägre var HDL-kolesterolnivån. Inflammationen kan blockera transporten av kolesterol från kärlväggar till blodbanan, vilket leder till lägre HDL-kolesterolnivåer i blodbanan.

Denna avhandling undersökte också HDL-partiklarnas sammansättning genom att koncentrationen av alla kända lipidföreningar i HDL-partiklarna mättes. Kvaliteten på HDL-partiklarna visade sig variera avsevärt från individ till individ. Hos individer med låga HDL-kolesterolnivåer var kvaliteten på HDL-partiklarna försämrad. De innehöll mindre mängder plasmalogener, som är fettmolekyler kända för att vara antioxidanter och därmed skyddande för artärerna. Hos personer med höga HDL-kolesterolnivåer i blodbanan var lipidsammansättningen av HDL-partiklar gynnsammare för preventionen av hjärtsjukdomar.

Denna avhandling visar vidare att inte bara kvantiteten utan också kvaliteten på HDL-partiklarna är genetiskt reglerad. De genvarianter som reglerar nivån på HDL-kolesterol reglerar även kvaliteten. De inflammationsassocierade genetiska varianterna var också förknippade med försämrad HDL-sammansättning.

Detta examensarbete ger nya insikter i den molekylära bakgrunden för HDL-kolesterol och validerar den starka kopplingen mellan inflammation och låga HDL-kolesterolnivåer. Studierna i denna avhandling visar hur genetiskt inducerad inflammation sänker HDL-kolesterolnivåerna i blodet och

försämrar HDL-partiklarnas kvalitet och predisponerar därmed för hjärt- och kärlsjukdomar.