

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Cand.scient. Lene Niemann Nejsum:***Lokalisering af aquaporiner i nyren og svedkirtler samt regulering af aquaporin-2 trafficking**

Transporten af vand over cellemembraner foregår i mange epiteler gennem vandkanaler (aquaporiner). Den første aquaporin blev klonet i 1991, og dr. *Peter Agre* fik Nobelprisen i kemi herfor i 2003. Kendskab til aquaporinernes lokalisering og regulering er af stor vigtighed for forståelse af de mekanismer, der er involveret i reguleringen af kroppens vandbalance med henblik på potentiel behandling af sygdomme, der er forbundet med ændret vandbalance. Formålet med dette ph.d.-studie var at undersøge lokaliseringen af aquaporiner i forskellige væv samt undersøge reguleringen af aquaporin-2, den vasopressinregulerede vandkanal i nyrens samlerør. Arbejdet blev udført i Vand og Salt Centeret, Aarhus Universitet.

Vi har lokaliseret aquaporin-5 til svedkirtler og vist, at genmodificerede mus uden denne kanal har defekt svedsekretion. Dette åbner for muligheden for behandling af patienter med hyperhidrosis via aquaporin-5-blokering. Herudover lokaliserede vi også aquaporin-7 til nyrens proksimale tubuli. Betydningen af dette er stadig ukendt.

Nyren regulerer kroppens vandbalance gennem regulering af ekspresion og »trafficking« af aquaporin-2. I en rottemodel for ubehandlet diabetes mellitus type I fandt vi, at rotterne responderede på polyuri ved at øge ekspresionen af aquaporin-2 og aquaporin-3 i nyrens samlerør, for herved at minimere vandtabet og dehydrering. I cellekultur viste vi, at prostaglandin E₂ og dopamins evne til at modvirke vasopressins opkoncentrering af urinen foregår via regulering af aquaporin-2 »trafficking«. Disse resultater har betydning for forståelse og behandling af sygdomme, der er forbundet med ændringer i kroppens vandbalance.

Forf.s adresse: Vand og Salt Centeret, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, Wilhelm Meyers Allé, DK-8000 Århus. E-mail: Inn@ana.au.dk
Forsvaret finder sted den 27. februar 2004, kl. 14.00, Auditorium 2, Auditoriehuset, Bartholins Allé, Århus C.

Bedømmere: *Christian Aalkjær*, lektor *Giovanna Valenti*, Italien, og lektor *Peter MT Deen*, Holland.

Vejledere: *Søren Nielsen*, *Jørgen Frøkiær* og *Jens Peter Andersen*.

*Cand.pharm. Ole Østerberg:***Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling in drug development**

Ph.d.-afhandlingen er udført på H:S Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling, i samarbejde med Novo Nordisk A/S.

Formålet var at anvende matematiske/statistiske modeller til at beskrive lægemiddelkandidaters farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber. Udvikling af modeller bliver i stigende grad anvendt i lægemiddelindustrien til at analysere egenskaber for lægemiddelkandidater og bidrager derved til beslutningsprocessen omkring en lægemiddelkandidats fremtid. I denne afhandling blev modellering anvendt til at beskrive data fra lægemiddeludviklingen, herunder data fra et glukoseclampeksperiment, hvor insulinaspert blev sammenlignet med humant insulin.

Syv modeller til beskrivelse af den farmakokinetiske profil for insulinaspert og humant insulin blev anvendt, mens Bergmans Minimalmodel for glukosekinetik samt to empiriske modeller blev anvendt til at beskrive de farmakodynamiske data, blodglukose og glukoseinfusionsrate.

En enkompartimentmodel med Michaelis-Menten beskrevet absorptions hastighed og en førsteordens elimination var bedst til beskrivelse af seruminsulinprofilen. Modellen viste at insulinaspert blev absorberet hurtigere og elimineret hurtigere end humant insulin.

Minimalmodellens parameterestimer var ikke statistisk signifikant forskellige for insulinaspert og humant insulin med undtagelse af hastigheden af insulinvirkningen. Af de empiriske modeller var den indirekte responsmodel den bedste til at beskrive glukoseinfusionsdata.

Resultaterne indikerer at den væsentligste kliniske forskel på insulinaspert og humant insulin skyldes forskellige farmakokinetiske egenskaber.

Forf.s adresse: Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 København S. E-mail: ole.osterberg@fering.com
Forsvaret finder sted den 27. februar 2004, kl. 14.00, Auditorium B, Teilumbygningen, Frederik V's Vej 11, København.
Bedømmere: Professor *Leon Aarons*, England, afdelingsleder *Frank Larsen* og *Niels-Henrik Holstein-Rathlou*.
Vejledere: *Henrik Enghusen Poulsen*, cand.polyt. *Steen Hvass Ingwersen* og *Lars Erichsen*.