

Det er vist, at elektroporation som led i patientbehandling kan lade sig gøre med beskedne bivirkninger. Der er derfor en lang række anvendelsesmuligheder for denne teknologi, inklusive medicinsk behandling af kræftsygdomme (elektrokemoterapi), genterapi, vaccination med DNA-sekvenser, anvendelse af oligonukleotider, der selektivt hæmmer ekspresion af visse gener, anvendelse som led i immunterapi af cancersygdomme samt til lokaliseret stråleterapi ved hjælp af radioaktive isotoper.

Formålet med nærværende arbejde har været at bidrage til anvendelse af elektroporation i klinikken ved at optimere forhold for elektroporation *in vitro* og *in vivo*, specielt med tanke på anvendelse til at øge optaget af kemoterapi selektivt i tumorer (elektrokemoterapi) samt genterapi.

Ved undersøgelse af forskellige kemoterapeutika bekræftedes, at bleomycin er førstevalgspræparat ved elektrokemoterapi, idet effektiviteten øges flere hundrede fold ved elektroporation. Endvidere kunne effekten af carboplatin og cisplatin øges, om end i mindre omfang. Standardbehandling med disse stoffer kunne kombineres med samtidig elektroporation af tumorer.

Der udvikledes en undersøgelse, hvor man ved anvendelse af ^{51}Cr -EDTA *in vivo* kunne bestemme tærskelværdien for elektroporation, reversibel og irreversibel cellepermeabilisering samt kvantitere permeabiliseringen ved måling af optagelse af det radioaktive molekyle. Endvidere kunne kinetikken for genoprettelse af membranintegriteten bestemmes *in vivo*.

Ved en kombination af undersøgelser af permeabilisering, perfusion og optag af ^{51}Cr -EDTA samt eksperimentel blokade af det autonome nervesystem kunne en vaskulær effekt af de elektriske pulser karakteriseres. Data vedr. permeabilisering og vaskulære effekter kunne sammenlignes med optag af molekyler og data om ekspresion af overførte gener, og sammenhænge herimellem kunne analyseres.

Slutteligt er behandlingen af en patient med blødende metastaser fra malignt melanom beskrevet. Med engangsbehandling med elektrokemoterapi ophørte blødningen umiddelbart. De behandlede tumorer regredierede derefter fuldstændigt.

Forf.s adresse: Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej 75, DK-2730 Herlev.

E-mail: juge@herlevhosp.kbhamt.dk

Forsvaret fandt sted den 19. september 2003.

Opponenten: *Leif Salford*, Sverige, *Finn Cilius Nielsen* og *Hans Skovgaard Poulsen*.

Cand.scient. Thomas Krag:

Amelioration of the dystrophic mdx phenotype mediated by pharmacological compounds Effect and possible mechanisms



Denne ph.d.-afhandling udgår fra Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet, og omfatter et studie, der blev udført på Klinisk Biokemisk Afdeling og Klinisk Eksperimentel Forskningsafdeling, Amtssygehuset i Glostrup, samt på Department of Physiology and Pennsylvania Muscle Institute, University of Pennsylvania, USA.

Formålet har været at undersøge hvilke farmakologiske muligheder der ligger i behandlingen af Duchennes muskeldystrofi (DMD), en dødelig nedarvet sygdom der rammer 1 ud af 3.500 drenge, og som på nuværende tidspunkt ikke kan kureres. DMD er forårsaget af manglende dystrophin, der menes blandt andet at forankre det kontraktile apparat i muskelfiberen til dens overflademembran. Utrophin, der deler funktionelle motiver med dystrophin, kan kompensere for dystrophin, når det er overudtrykt. En undersøgelse af utrophinpromoteren viste blandt andet, at transkriptionsfaktorerne Sp1 og GABP's samarbejder om at aktivere utrophin-ekspresion og, at også Sp1 fosforileres, når muskelceller stimuleres med heregulin, en vækstfaktor som tidligere forsøg *in vitro* har vist er i stand til at aktivere utrophin-ekspresion. Det EGF-lignende domæne af heregulin blev herefter givet i *mdx*-musmodellen af DMD. Dette resulterede i opregulering af utrophin *in vivo*, samt en mærkbar forbedring af muskelpatologien og modstand mod mekanisk stress. I forsøg på at forbedre patofysiologien på områder, som heregulin ikke ændrede, blev *mdx*-mus behandlet med antistoffer og propeptid, der blokerer myostatin, en negativ regulator af muskelvækst. Dette resulterede i større muskler, forbedring af muskelfunktionen og reduktion af muskelpatologien. Tilsammen viser disse resultater, at vigtige strukturelle og funktionelle mangler ved *mdx*-fænotypen blev forbedret af myostatinblokade og heregulinmedieret opregulering af utrophin. Fremtiden vil vise, om en additiv forbedrende effekt kan opnås i den dystrofiske fænotype.

Forf.s adresse: Institut for Molekylær Patologi, Frederik den V's Vej 11, 5. DK-2100 København Ø.

E-mail: thkrag@pai.ku.dk

Forsvaret finder sted den 6. november 2003, kl. 15.30 i auditorium A, Teillum-bygningen, Frederik den V's Vej 11, København.

Bedømmere: *Jean-Marie Gillis*, Belgien, *Terence A. Partridge*, England, og *John Vissing*.

Vejledere: *Steen Gammeltoft* og *Tejvir S. Khurana*, USA.