

Læge Morten Salomo:

Betydningen af den antineoplastiske effekt af aminobisfosfonater i behandlingen af myelomatose



Ph.d.-afhandlingen er udført på H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Klinik og Klinisk Biokemisk Afdeling, og resulterede i to originale publikationer.

Trods intensiv behandling er myelomatose fortsat en uhelbredelig sygdom. Den palliative anvendelse af bisfosfonater har reduceret de invaliderende symptomer fra knoglesygdommen. Afhandlingens formål var at opklare en yderligere antitumoreffekt af aminobisfosfonater (N-BP). Jeg vurderede først den antineoplastiske virkning af N-BP *in vitro* og fandt, at N-BP hæmmer væksten og inducerer en dosis og tidsafhængig apoptose i myelomceller. Apoptosen er associeret med aktivering af caspase-3, ekstracellulær eksponering af fosfatidylserin, fragmentering af DNA samt karakteristiske morfologiske forandringer. Længerevarende, kontinuerlig behandling af myelomceller med N-BP ophæver dog disse antineoplastiske effekter ved at udløse en relativ hurtig og vedvarende udvikling af resistens i tumorcellerne. Denne *de novo*-resistens er relateret til en opreguleret aktivitet af det N-BP-specifikke farmakologiske mål, enzymet farnesyl pyrofosfat syntase. Optagelsen af N-BP i cellerne er uændret og funktionaliteten af de apoptotiske signalveje bevaret. Den således specifikke resistensmekanisme forklarer, at der ikke samtidig opstår krydsresistens til konventionel kemoterapi, hvilket ville have indskrænket den palliative anvendelighed af N-BP. Ved undersøgelsen af resistensmekanismerne har jeg derudover udviklet en højopløsende gelelektroforese med albumin-kalibratører (Calibrator HRAGE) til reproducerbar og følsom kvantificering af frie lette kæder. Denne metode er blevet implementeret i rutineanalysen på H:S Rigshospitalet.

Forf.s adresse: Galionsvej 24, st. th., DK-1437 København K.

E-mail: salomo@rh.dk

Forsvaret finder sted den 12. maj 2004, kl. 15.30, Auditorium 93, H:S Rigshospitalet, Juliane Maries Vej 20-22, København.

Bedømmere: Hans E. Johnsen, Torben Plesner og Anders Waage, Norge.

Vejledere: Peter Gimsing og Lars Bo Nielsen.

Cand.scient. Pernille Kofoed Nielsen:

Vævskomposition og fysiologisk respons på muskelkontraktioner ved lav kraftudvikling

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet på Arbejds miljøinstituttet, København.

Formålet var dels at undersøge, hvorvidt ilttensionen er begrænsende for udholdenheden under en langvarig statisk kontraktion ved lav kraftudvikling udført indtil udmattelse. Tidspunktet for udmattelse var ikke relateret til et fald i ilttension, hvilket kunne indikere en mulig virkning af langvarigt ophobet lav ilttension på udholdenheden.

Formålet var også at udvikle en metode, der baseret på kvantitativ ultralydskanning og billedanalyse, kan benyttes til at karakterisere muskeltvævs sammensætning på grundlag af intensitet og struktur i ultralydbillederne, at undersøge metodens reproducerbarhed samt at benytte metoden til at karakterisere m. supraspinatus og m. vastus lateralis. Der var ingen forskel i gråtoneintensiteten målt på to forskellige dage. Gråtoneintensiteten i lårmusklen var højere, og strukturerne i ultralydbilledet var større end i skuldermusklen, hvilket indikerer at m. vastus lateralis indeholdt mere ikkekontraktile væv end m. supraspinatus, og at lårmusklen havde en grovere struktur. Således er der indikation for, at de udviklede billedanalyser kan benyttes til screening af muskuloskeletalt besvær og muskelsygdomme. Forinden vil det dog være nødvendigt at gennemføre flere undersøgelser på patienter sammenlignet med raske for at fastlægge metodens sensitivitet og specificitet.

Forf.s adresse: Arbejds miljøinstituttet, Lersø Parkallé 105,

DK-2100 København Ø.

E-mail: pkn@ami.dk

Forsvaret finder sted den 13. maj 2004, kl. 13.00, Haderup Auditoriet, Panum Institut, Bygning 20, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Cecilie Røe, Norge, Michael Bachmann Nielsen og Svend Kirkeby.

Vejledere: dr.lic.odont. Merete Bakke, cand.scient. Bente Rona Jensen og dr.scient Kurt Jørgensen.

Læge Anders Jørgen Schou:

High frequency skin ultrasound and knemometry in children treated with glucocorticoids

Ph.d.-afhandlingen er baseret på kliniske studier gennemført i Børneklinikken Randers under min ansættelse som ph.d.-stipendiat ved Aarhus Universitet og består af fire publicerede artikler samt en oversigt.

Formålet med ph.d.-afhandlingen var 1) at afdække metodologiske aspekter af ultralydskanning af hud og underhud hos børn med en 20 MHz Dermascan C, 2) at undersøge om korttidsbehandling med glukokortikoider som tabletter eller inhalationer påvirker tykkelsen af huden eller underhuden