

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

metoder kan ikke forklare eller forudsige den kliniske betydning af disse antistoffer. Et bioassay er derfor påkrævet til vurdering af antistoffers evne til at neutralisere et nyt proteinlægemiddel.

Udvikling af nye insulinanaloger og proteinlægemidler generelt samt udvikling af alternative administrationsveje for disse lægemidler har øget interessen for immunogenicitet både hos klinikere og myndighederne.

Receptorbindingsstudier baseret på binding til trunke insulinreceptorer er anvendt til karakterisering af binding af human insulin, insulinanaloger, IGF-I og IGF-II til de to splejsningsvarianter af receptoren.

Et cellebaseret bioassay baseret på måling af receptorfosforilysering er udviklet, optimeret og valideret til måling af bioaktivitet af human insulin og insulinanaloger i serumprøver. Ved sammenligning af bioaktiviteten af insulin-aspart og insulin-lispro hos type 1-diabetikere viste disse analoger samme farmakokinetiske bioaktivitetsprofiler.

En række insulinantistoffer er anvendt til karakterisering af metoden. Bioassayet kan således anvendes til vurdering af den neutraliserende effekt af insulinantistoffer udviklet hos patienter behandlet med insulinanaloger eller pulmonal insulin.

Yderligere har metoden potentiale til produktkontrol samt til basalforskning.

---

Forf.s adresse: Cell Biology, Novo Nordisk A/S, Hagedornsvej 1, HAA 2.63, DK-2820 Gentofte. E-mail: MajL@novonordisk.com  
Forsvaret fandt sted den 16. januar 2004.  
Bedømmere: *Niels Møller, Sten Lund* og cand.scient. *Kirsten Drejer*.  
Vejledere: *Hans Ørskov* og *Ole Nordfang*.

---

*Cand.scient. Lotte Risom:*

## DNA damage and defence gene expression after oxidative stress induced by X-rays and diesel exhaust particles

Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført på Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Københavns Universitet, og er baseret på fire publicerede artikler.

Partikulær luftforurening er en af de mest betydningsfulde miljøfaktorer for helbredet i byerne med fokus på den fine og ultrafine fraktion af den trafikgenererede partikulære udstødning som mulige årsager til kræft, lunge- og hjerte-kar-sygdomme. Forståelse af risikovurderinger og de underliggende mekanismer mangler stadig. Formålet med dette studie var at undersøge helbredseffekter af dieseludstødningspartikler (DEP) ved induktion af oxidativt stress og de underliggende mekanismer.

Metoder til bestemmelser af oxidativt stress, DNA-skader og genregulering blev valideret og kalibreret i lungevæv ved at undersøge dosis-respons-sammenhænge efter ioniserende stråling og viste sig anvendelig som in vivo-model for induktion og reparation af oxidative DNA-skader samt ekspres-

af DNA-reparationsenzymmer og antioxidante forsvarsenzymmer.

En »nose-only« musemodel til indånding af ultrafine partikler viste, at partikler inducerer oxidative DNA-skader i lungevæv samt i bronkiealveoleceller. Eksponeringen forhøjede ekspresionen af heme oxygenase-1 mRNA (vigtig i det akutte forsvar mod oxidativt stress) og oxoguanine DNA glycosylase OGG1 mRNA (base-excision-reparationsenzym for en af de vigtigste oxidative DNA-skader 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG)). Der var en omvendt sammenhæng mellem niveauet af 8-oxodG-skader og ekspresionen af OGG1 mRNA.

Colon og lever blev analyseret efter administration af DEP via kosten med eller uden stigende doser af sukrose. Dette studie indikerede, at DEP inducerer DNA-addukter og oxidativt stress ved dannelse af DNA-strengbrud, ekspresion af DNA-reparationsenzymmer, apoptose og proteinoxidation i colon og lever ved relativt lave eksponeringsdoser.

---

Forf.s adresse: Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, c/o Farmakologisk Institut, Panum Institut, bygn. 18.5., Blegdamsvej 3, DK-2200 København N. E-mail: lotte.risom@farmakol.ku.dk  
Forsvaret fandt sted den 17. januar 2004.

Bedømmere: Cand.scient. *Jesper Troelsen*, cand.scient. *Eva Bonfeld-Jørgensen* og *Rael Schins*, Tyskland.  
Vejledere: *Steffen Loft* og cand.scient. *Ulla Vogel*.