

Reservelæge Louise Slivsgaard Villadsen:

Effekten af fuldt humane antistoffer mod IL-15 og CD4 på psoriasis

Undersøgt i en xenograftmodel

Ph.d.-afhandlingen er udgået fra Dermatologisk Afdeling, Amtssygehuset i Gentofte, og har været finansieret i et samarbejde mellem Genmab A/S og Medicon Valley Academy.

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsygdom. Proinflammatoriske cytokiner samt aktiverede T-celler er vigtige i patogenesen til psoriasis og er oplagte mål for nye psoriasis-behandlingsmidler.

Et af de cytokiner som er opreguleret i psoriasis, IL-15, medfører rekruttering af inflammatoriske celler, angiogenese samt produktion af andre inflammatoriske cytokiner f.eks. IFN- γ , TNF- α og IL-17, som alle er opregulerede i psoriasis-læsioner. For at undersøge IL-15's rolle i psoriasis, blev der fremstillet fuldt humane antistoffer mod IL-15 ved brug af humant immunoglobulin-transgene mus. Et af disse IL-15-specifikke antistoffer, mAb 146B7, blokerede in vitro-T-celleproliferation samt monocytters frigivelse af TNF- α og IFN- γ . I en xenograftmodel, hvor human psoriasis hud blev transplanteret til SCID-mus, reducerede 146B7 sværhedsgraden af psoriasis målt som tykkelsen af epidermis, antal af inflammatoriske celler, parakeratose samt Ki-67⁺ keratinocytter. De opnåede resultater understøtter, at IL-15 har en vigtig rolle i patogenesen til psoriasis, og lægger op til 146B7 som et muligt fremtidigt behandlingsmiddel af psoriasis.

Ud over cytokiner spiller aktiverede T-celler også en vigtig rolle i psoriasis. I kronisk plaquepsoriasis er de dominerende T-celler CD4⁺. HuMax-CD4 er et fuldt humant antistof rettet mod CD4. HuMax-CD4-behandling medførte et signifikant fald i antallet af CD4⁺ T-celler i huden. HuMax-CD4's evne til at deplettere CD4⁺ T-celler i huden gør det til en relevant behandling af inflammatoriske og maligne hudsygdomme, hvor CD4⁺ T-celler er involveret som psoriasis og kutant T-celle-lymfom.

Forf.s adresse: Dermatologisk Afdeling, Amtssygehuset i Gentofte, Niels Andersens Vej 65, DK-2900 Hellerup.

E-mail: louisevilladsen@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 25. november 2004, kl. 13.00, Store Auditorium, Amtssygehuset i Gentofte.

Bedømmere: Niels Ødum, Knud Kragballe og Jonathan N.W.N. Barker, England. Vejledere: Torkil Menné, Ole Baadsgaard, Allan Randrup Thomsen, Lone Skov og Tomas N. Dam.

Læge Henrik Lajer:

Kliniske og eksperimentelle aspekter af cisplatininduceret hypomagnesiæmi

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Onkologisk, Kardiologisk og Anæstesiologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, samt Farmakologisk Institut, Panum Institutet, i 2000-2003. Den består af en oversigtsartikel, et klinisk og to eksperimentelle studier.

Hypomagnesiæmi udvikles af mere end 50% af cisplatin-behandlede patienter. Den kliniske betydning er ukendt og den terapeutiske tilgang kontroversiel. Det kliniske studie evaluerede skelet-muskel (SM)-magnesium (Mg) og -kalium (K) under behandling med cisplatin samt den prædikative værdi af plasma (P)-Mg for SM-Mg under cisplatinbehandling. Studiet observerede signifikant reduktion i P-Mg, SM-[Mg] og -[K] men uændret P-K. Der var ingen korrelation mellem P-Mg og SM-Mg eller mellem P-K og SM-K. P-Mg og P-K er derfor ikke pålidelige prædiktorer for Mg- og K-depletion under cisplatinbehandling. Flertallet af cisplatinbehandlede patienter vil dog udvikle Mg- og K-depletion under behandlingen, og af disse vil kun et mindretal præsentere P-Mg eller P-K under referenceintervallet. Rutinesubstitution bør derfor overvejes. De eksperimentelle studier undersøgte Mg's rolle ved cisplatinnefrotoksicitet samt ændringer i den renale og intestinale Mg- og K-homøostase under cisplatinbehandling. Studierne indicerer en betydelig additiv nefrotoksisk effekt ved Mg-depletion under cisplatinbehandling. Studierne viste endvidere at Mg-tab under cisplatinbehandling ikke som tidligere antaget primært er et resultat af øget renalt tab men af nedsat intestinal absorption. Det viste endvidere at Mg- og K-metabolismen efter hver cisplatinbehandling var cyklisk. Studiet støtter intravenøs substitution på og indtil tre dage efter behandlingsdagen efterfulgt af peroral substitution indtil næste behandlingsdag.

Forf.s adresse: Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup,

Ndr. Ringvej, DK-2600 Glostrup.

E-mail: lajer@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 22. oktober 2004.

Bedømmere: Jørn Herrstedt, Hans von der Maase og professor Alan Horwich, England.

Vejledere: Gedske Daugaard og Heine Høj Hansen.

> RETTELSE

»Svar på Test din viden«

I Ugeskrift for Læger nr. 44 under ovenstående rubrik er der et par trykfejl i svar nr. 4a og 4e.

I 4a skal der stå: 50 μ g (ikke mg) østrogen (ethinyløstradiol), og i 4e skal der stå: >50 μ g (ikke <50 mg).

Forlaget beklager fejlen.

Redaktionen