

Cand.scient. Bettina Lundin Brockdorff:

Identifikation og karakterisering af gener involveret i udvikling af antiøstrogenresistens i human brystkræft

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Afdeling for Brystkræft, Kræftens Bekæmpelse. Den består af en publiceret artikel, to indsendte manuskripter, et manuskript under udarbejdelse og en artikel i trykken.

Formålet var at undersøge, hvilke proteiner og gener der er differentielt udtrykt i antiøstrogen-sensitiv og -resistent humane brystkræftceller. Der er anvendt Atlas ArrayTM og real-time RT-PCR til screening af genekspressionen, der er udført celfusion for at afklare, om dominante eller recessive mekanismer er involveret i udvikling af antiøstrogenresistens, og endeligt er der udført detaljerede studier af enkelte udvalgte proteiner og gener.

Real-time RT-PCR viste sig at være en brugbar metode til multiparametrisk RNA-analyse. Vore data tyder på, at ER α , PR, EGFR og ErbB-2 formodentligt er involveret, hvorimod ER β , AIB1, BCAR1, CYP19 og MDR1 formodentligt ikke er involveret i udvikling af antiøstrogenresistens. Celfusionsstudierne viste, at antiøstrogenresistens hverken skyldes rent dominante eller recessive genetiske ændringer, men derimod er en multifaktoriel proces. Desuden viste det sig, at forskellige mekanismer er involveret i udvikling af resistens over for forskellige antiøstrogen, hvilket er lovende for sekventiel behandling af brystkræftpatienter. Vore undersøgelser viste desuden, at øget ekspression af CYP1A1 og CYP1B1 ikke fører til omdannelse af antiøstrogenet ICI 182780 (FaslodexTM) til mindre aktive komponenter. Endelig fandt vi, at PKB/Akt1 og IGFBP2 kan være involveret i udvikling af resistens over for tamoxifen og ICI 182780.

Studiet bidrager med ny information om de molekylære ændringer, der kan være årsag til udvikling af resistens over for antiøstrogenbehandling af brystkræft.

Forf.s adresse: Nordre Frihavnsgade 31, 4. th. DK-2100 København Ø.

E-mail: lundin@mobifixnet.dk

Forsvaret finder sted den 11. november 2003, kl. 10.30, mødelokale 4.1, Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, København.

Bedømmere: Professor, dr.scient. Jens Høiriis Nielsen, docent, ph.d. Mogens W. Madsen og docent, ph.d. Mårten Fernö, Sverige.

Vejledere: Nils Brügger og dr.scient. Anne E. Lykkesfeldt.

Cand.pharm. Vibeke Helene Hatorp:

Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation in drug development: application to a PPAR α and PPAR γ activator for the treatment of type 2 diabetes

Denne ph.d.-afhandling er udført på Dansk Toksikologi Center i samarbejde med Novo Nordisk A/S og Klinisk Farmakologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet.

Formålet var at vurdere anvendelsen af modellering og simulering i lægemiddeludvikling og til karakterisering af relationen mellem et stofs farmakokinetik og farmakodynamik. Ikkelineær mikset effekt-modellering (NONMEM) blev anvendt til at estimere populationsparametre og individvariation. Arbejdet er baseret på non-kliniske og kliniske undersøgelser af en PPAR α - og γ -agonist, der var under udvikling til behandling af type 2-diabetes.

Modellering af data fra en lille gruppe patienter viste sig at være prædiktiv for en større gruppe af patienter, og ved brug af simuleringer kunne valg af doser undersøges. Sikkerhedsvurdering baseret på simuleringer indikerede et snævert terapeutisk område.

Mikset effekt-modellering af et lægemiddelstofs farmakokinetik og farmakodynamik viste sig at være et godt værktøj til at optimere værdien af den information, der genereres fra non-kliniske og kliniske undersøgelser, hvor datamaterialet er sparsomt. Resultaterne, der er fremkommet i denne afhandling, understøtter en anbefaling af at implementere modellering og simulering som et forskningsmæssigt værktøj til bedre design og bedre planlægning af non-kliniske og kliniske undersøgelser. En optimering af forsøgsdesign vil samtidig kunne resultere i en reduktion af antallet af patienter, der indgår i kliniske undersøgelser.

Sammen med en større og bedre forståelse og indsigt i sygdommens årsag og sammenhæng forventes anvendelsen af modellering og simulering at forbedre lægemiddeludviklingen, således at unødige non-kliniske og kliniske undersøgelser undgås og erstattes af *in silico*-undersøgelser.

Forf.s adresse: Dansk Toksikologi Center, Kogle Allé 2, 2970 Hørsholm.

E-mail: vh@dtc.dk

Forsvaret finder sted den 13. november 2003, kl. 14.00, Auditorium A, Teilmbygningen, Frederik V's Vej 11, København.

Bedømmere: Professor Mats Karlsson, Sverige, funktionschef, ph.d. Helle Mengel og lektor, cand.stat. Lene Theil Skovgaard.

Vejledere: Henrik Enghusen Poulsen, cand.polyt. Steen Hvass Ingwersen og ph.d. Eliane Fuseau, Frankrig.