

ret forskningsleder og en gruppe yngre forskere. Ved et prioritetsområde forstås et forskningsfelt, der bevidst bemandes som en ledet projektgruppe, til hvilken der kan allokeres ekstra dele af laboratoriets bevillinger. Dette kan fremmes ved det tidligere nævnte forslag om at supplere laboratoriets fastansatte stab med fondslønnede medarbejdere, herunder, i det omfang det viser sig muligt, forskningsprofessorer, der kan fungere som projektledere. Under hensyntagen til de ovenfor anførte forudsætninger og til de begrænsninger, der ligger i laboratoriets økonomi og i mulighederne for at knytte kvalificerede forskere, herunder specielt forskningsledere, til laboratoriet planlægges følgende prioritetsområder:

#### *Prioritetsområder.*

##### *I. Protein nedbrydende enzymer og vævsødelæggelse ved cancer.*

Et karakteristisk træk ved de fleste cancer-sygdomme er, at cancercellerne ukontrolleret vokser ind i det omgivende normale væv, ødelægger det og derved spredes i organismen. Dette er en af årsagerne til, at cancer-sygdommene ubehandlet næsten altid har et dødeligt forløb.

Et fællestræk for vævsnedbrydning ved cancer og i den normale organisme er, at cellerne udskiller enzymer, der nedbryder den matrix af bla. proteiner, som omgiver cellerne. Bedst undersøgt er i denne sammenhæng et enzymssystem, der resulterer i dannelse af enzymet plasmin, der kan nedbryde de fleste typer af proteiner. Et inaktivt forstadium til plasmin (plasminogen) findes i relativt store mængder uden for cellerne næsten overalt i organismen. Plasmin kan dannes lokalt ved, at cellerne udskiller enzymer, der aktiverer plasminogen (plasminogen aktivatører). Enzymsystemet har karakter af en såkaldt kaskadereaktion, der bla. indebærer en kraftig forstærkningseffekt og kan reguleres af faktorer, der hæmmer eller forstærker de enkelte trin i reaktionen. Det er netop i disse regulationer at processerne, at de afgørende forskelle mellem vævsnedbrydning under normalt forhold og vævsnedbrydning som følge af cancer synes at ligge.

Formålet med undersøgelserne er at bidrage til en yderligere forståelse af den ekstracellulære proteolyses – herunder specielt den

plasmin-medierede proteolyses – betydning for vævsødelæggelse ved cancer. Dette vil ske ved biokemiske undersøgelser af de reaktioner, der fører til plasminogen aktivering (herunder faktorer, der hæmmer og fremmer de involverede biokemiske reaktioner eller den cellulære udskillelse af plasminogen aktivatører), ved immunocytokemiske undersøgelser af lokalisationen af plasminogen aktivatører og andre faktorer, der medvirker ved dannelsen af plasmin, og ved forsøg på i dyreeksperimenter at foretage selektiv hæmning af plasminogen aktiveringen under forhold, hvorunder der sker vævsdestruktion. Undersøgelserne har desuden til formål at søge at anvende den viden, der allerede er indvundet – og forventes indvundet under projektets forløb – om ekstracellulær proteolyse og cancer til diagnostiske og terapeutiske kliniske formål, herunder at undersøge, om immunocytokemisk påvisning af plasminogen aktivatører vil kunne bidrage til den histologiske diagnostik af maligne neoplasmer og præmaligne tilstande, om en anvendelse af radioaktive monoklonale antistoffer mod plasminogen aktivatører og radioimaging kan bidrage til tidlig diagnostik af metastaser, og om serologisk påvisning af plasminogen aktivatører med immunokemiske metoder indebærer muligheder for serologisk cancer diagnostik. I den grad eksperimentelle resultater gør det rimeligt, vil vi desuden undersøge, om hæmning af plasminogen aktivatører (med monoklonale antistoffer eller naturlige inhibitorer) vil kunne bidrage til den kliniske cancerterapi.

Der vil efter tilsvarende retningslinier som anvendt ved undersøgelserne af plasminogen aktivatører blive igangsat undersøgelser af andre proteolytiske enzymer, der antages at deltage i vævsdestruktion, herunder af collagenedbrydende enzymer.

##### *II. Eksperimentelle undersøgelser af resistensudvikling mod cancer kemoterapeutika.*

To tredjedele af alle patienter som får stillet diagnosen cancer, har allerede på diagnostetidspunktet generaliseret sygdom og kan derfor ikke helbredes med lokalbehandling som kirurgi eller stråleterapi. Udviklingen af den medikamentelle behandling af cancer er derfor prioriteret højt i onkologien. Behandlingsresultaterne ved cytostatisk kemoterapi