

single-chain Fv (scFv)-antistofbaserede fragmenter, der kunne blokere de naturlige liganders evne til at stimulere IGFIR. scFv-antistoffragmenter er væsentligt mindre end intakte antistoffer og har af denne grund en bedre evne til at trænge ind i massive kræftsvulster. Anvendelse af scFv til behandling kræver imidlertid proteiner med meget høj affinitet, da disse kun har et enkelt antigenbindende domæne. Projektets fokus var således udviklingen af et system til forøgelse af anti-IGFIR-scFv-affinitet, såkaldt in vitro-affinitetsmodning. Det etablerede system var baseret på et gærdisplayssystem, hvor scFv-proteinet blev udtrykt på overfladen af gærceller. Celler der udtrykte scFv med forøget affinitet, blev udvalgt ved at analysere deres evne til at binde til en opløselig IGFIR. Ph.d.-projektet resulterede i udviklingen af højaffine anti-IGFIR scFv-proteiner ved at indsætte kombinationer af tilfældige mutationer, med anvendelsen af DNA-shuffling-teknologien, som er patenteret af Maxygen. Undersøgelser af deres evne til at hæmme væksten af kræftceller kræver yderligere studier.

Forf.s adresse: Novo Nordisk, 6B3.59.2, Novo Allé, 2880 Bagsværd.
E-mail: inlp@novonordisk.com
Forsvaret fandt sted den 15. juni 2004.
Bedømmere: Dr.scient. *Jan Engberg*, cand.scient. *Asser Sloth Andersen* og dr.scient. *Jens Høiriis Nielsen*.
Vejleder: *Steen Gammeltoft*.
Rettelse: På grund af fejl i titlen bringes ovenstående autoreferat igen.

Læge Astrid Petersen:

Experimental aspects and considerations from the early human embryo development and attachment

Ph.d.-afhandlingen består af en oversigt og to manuskripter til publikation. Projektet er udført på Fertilitetsklinikken G114F, Amtssygehuset i Herlev i perioden 1999-2004.

Rammen for arbejdet har været at studere forskellige aspekter af det humane præ-embryons udvikling og de tidlige faser af implantationen. Arbejdet falder i tre dele.

Det første delarbejde er en eksperimentel implantationsmodel til belysning af endometrie-blastocyst interaktionen. Virkningen af antiprogesteron og hCG undersøges ved at sammenligne blastocyst attachment og immunhistokemisk ved påvisning af PR, IL1-Rt1 og $\beta 3$ integrin i endometrie-celle-kulturerne i test- og kontroldyrkninger.

Det andet delarbejde består af en eksperimentel undersøgelse af ilttensionens virkning på det humane embryons udvikling in vitro før blastocyststadiet. På et materiale af done-rede tiloversblevne frosne humane embryoner randomiseres enten til konventionel dyrkning ved 20% ilt eller til forsøgsdyrkning ved 5% ilt.

Det tredje delarbejde undersøger den kliniske effekt af at implementere dyrkningsteknikkerne på et klinisk materiale af IVF patienter, hvor patienterne efter informeret tilsagn

randomiseres til at få de aspirerede embryoner dyrket enten i almindeligt inkubatormiljø med 20% ilt eller i en lukket inkubator med 5% ilt, hvor man ser på de tidlige stadier af præ-embryonet.

Forf.s adresse: Fagerbo 8, DK-2950 Vedbæk.
E-mail: astrid.petersen@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 24. juni 2004.
Bedømmere: *Carsten Lenstrup*, *Suzan Lenz* og *Johnny Hindkær*.
Vejledere: *Svend Lindenberg*, *J. Falck Larsen*, *Vibeke Ravn Skovlund* og *Ursula Bentin-Ley*.

Læge Michael Rabbek Schmidt:

Metabolic intervention in porcine models of tachycardia induced heart failure in the immature heart

Ph.d.-projektet er gennemført på Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus og Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Aarhus Universitet.

Takykardi i fostertilværelsen er en alvorlig tilstand, som ubehandlet kan føre til hydrops foetalis eller intrauterin død. Fosterhjerterets pumpefunktion og metabolisme afviger på flere måder fra det mature hjertes, men indsigten i konsekvenserne af disse forskelle for de fysiologiske reaktioner på stress og behandlingsmuligheder heraf er meget begrænset.

Denne afhandling beskriver udviklingen af flere (in vivo og in vitro) modeller til undersøgelse af metabolisme og pumpefunktion i hjerter fra grisefostre og nyfødte grise. Dernæst anvendes de udviklede modeller til at undersøge effekten af metabolisk intervention på det føtale og neonatale grisehjerter udsat for længerevarende pace-induceret takykardi.

Hovedresultatet fra dette projekt er, at metabolisk intervention med glukose og insulin tilsyneladende har en positiv effekt på metabolisme og pumpefunktion i fosterhjerter udsat for takykardi-induceret hjertesvigt. Denne effekt observeres også ved anvendelse af en indirekte - klinisk mere relevant - strategi baseret på iatrogen maternel hyperglykæmi («hyperglykæmisk clamp»).

Projektet er støttet af Hjerteforeningen, Aarhus Universitet, Klinisk Institut (AU) og Skejby Sygehus.

Forf.s adresse: Kardiologisk Afdeling B, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: rabbek@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 18. juni 2004.
Bedømmere: *Allan Lindsey*, London, *Hanne Ravn* og *Henning Mølgaard*.
Vejleder: *Keld Sørensen*.