

**DOKTORAND:** Stian Foss  
**GRAD:** Philosophiae doctor  
**FAKULTET:** Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet  
**INSTITUTT:** Institutt for Biovitenskap  
**FAGOMRÅDE:** Molekylær Biovitenskap  
**VEILEDERE:** Inger Sandlie og Jan Terje Andersen  
**DISPUTASDATO:** 2. september 2016

**AVHANDLINGENS TITTEL:** *Intracellular Fc receptors: Role in transcytosis and protection against human adenovirus 5 infection.*

### **Del I:**

IgG antistoffer utgjør hoveddelen av alle antistoffer i blod og er i tillegg tilstede i store mengder ved mukosale overflater. IgGs lange halveringstid i blodet (3 uker) samt øvrig biodistribusjon reguleres av en spesifikk reseptor kjent som den neonatale Fc receptoren (FcRn). FcRn interagerer med IgG pH avhengig, binding ved sur pH og frigjøring eller ingen binding ved nøytral fysiologisk pH. Denne bindingsmekanismen gjør at FcRn kan resirkulere eller transportere IgG via intracellulære vesikler, avhengig av celletype. Siden IgG og IgG baserte molekyler er den raskest voksende klassen av biofarmasøytiske legemidler er interaksjonen med FcRn avgjørende for å sikre lang levetid og optimal levering over mukosale overflater. I denne avhandlingen viser Foss at modifiserte antistoffer øker FcRn mediert transport kapasitet. Slik kunnskap vil kunne ha betydning for både utvikling og levering av antistoff baserte legemidler over mukosale overflater.

### **Del II:**

Bindingssetet for FcRn på IgG er overlappende med bindingssetet for en cytosolisk Fc-reseptor kalt tripartite motif containing-21 (TRIM21). TRIM21 aktiverer anti-virale effektor og sensor funksjoner ved deteksjon av IgG-virus komplekser intracellulært. Dette innebærer degradering av viruset og aktivering av immun signalisering. Foss viser at effektor og sensor responsene mediert av TRIM21 aktiveres ulikt ut i fra styrken på interaksjonen med det invaderende virus-antistoff komplekset. Aktivering av immun signalisering er mest sensitiv for reduksjon i bindingsstyrke sammenliknet med elimineringsmekanismen.

Videre eksisterer det fire undergrupper av IgG antistoffer, men så langt har ingen studert disse evne til å aktivere TRIM21 funksjon. Foss viser her at de fire undergruppene av IgG har ulik evne til å beskytte mot adenovirus infeksjon, samt hvordan denne kunnskapen kan utnyttes for å designe nye IgG varianter med forbedrede anti-virale egenskaper. Dette vil igjen kunne bidra til utvikling av nye terapeutiske antistoff varianter skreddersydd for infeksjons sykdommer.