

DOKTORAND: Ieva Ailte
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Molekylærbiologi
VEILEDERE: Prof. Kirsten Sandvig, Prof. Kristian Prydz, Dr. Sascha Pust
DISPUTASDATO: 10. februar 2017

AVHANDLINGENS TITTEL: *Regulation of membrane trafficking in cancer cells*

Part I

Membranlipider er viktige regulatorer av grunnleggende cellulære prosesser, slik som cellulært opptak og intracellulær transport. Lysofosfolipider (LPL) er komponenter i cellemembraner og bioaktive molekyler som sirkulerer i fysiologiske væsker. LPL kan regulere cellulære prosesser via aktivering av spesifikke reseptorer på celleoverflaten og også ved mekanisk modifisering av plasmamembranen. LPL er involvert i prosesser som regulerer normal cellefunksjon, og har også vært assosiert med sykdom som kreft. I denne studien har Ailte og kollegaer undersøkt hvordan LPL tilsatt cellene vil påvirke viktige cellulære prosesser, for eksempel ligand binding og clathrin-mediert endocytose. Data viser at inkorporering av LPL i plasmamembranen modifiserer de fysiokjemiske egenskapene til membranen og regulerer cellulære prosesser basert på lipidenes struktur, med lipider bestående av en stor hodegruppe og en mett fettsyre som de mest potente (f.eks. lysofosfatidylinositol). Dette arbeidet demonstrerer en ny rolle for LPL i flere cellulære prosesser og utvider vår kunnskap om lipidenes grunnleggende rolle i cellebiologi.

Part II

Chaperon varmesjokkprotein på 90 kDa (HSP90) stabiliserer en rekke forskjellige proteiner, inkludert proteiner som er viktige for kreftcellenes overlevelse. Inhibering av HSP90 med ulike substanser, som for eksempel geldanamycin, dets derivater, og radicicol har blitt testet i kliniske studier for flere krefttyper, men bare noen viser klinisk effekt. Ved miljømessige belastninger støtter HSP90 folding og stabilisering av cellulære proteiner som er viktige for cellesyklusprogresjon og celledeling. Ved normale vekstbetingelser er HSP90 inhibering blitt rapportert å påvirke komponenter i vesikkel-mediert transport og Golgi-apparatet. Bakterietoksinet Shiga toksin (Stx) kaprer cellens egne transportmekanismer og bruker retrograd transport til å intoksikere celler. Ailte og kollegaer har undersøkt hvordan hemming av HSP90 ved hjelp av geldanamycin påvirker intracellulær transport ved å følge opptak og retrograd transport av en ikke-toksisk Stx variant. Data viser at inhibering av HSP90 kraftig øker Stx-transport til Golgi-apparatet, og økningen er delvis regulert via aktivering av MAPK p38 signalveien. Dette arbeidet utvider vår forståelse av HSP90 som en regulator av vesikkel-mediert transport. Nøyere regulert transport er avgjørende for at cellen skal fungere optimalt, og vi trenger å forstå hvordan reguleringen foregår for å kunne behandle sykdommer forbundet med endringer i vesikkel-mediert transport.

