

DOKTORAND: Sissel Hauge
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for Biovitenskap
FAGOMRÅDE: Cellebiologi
VEILEDERE: Randi G. Syljuåsen
DISPUTASDATO: 14. januar 2019

AVHANDLINGENS TITTEL: *Targeting cancer cells through inhibition of cell cycle checkpoint kinases*

Medikamenter som er rettet mot DNA skade-responsen studeres intensivt i kreftforskningsfeltet. Hemmere av cellyklus sjekkpunkt-kinasene WEE1, CHK1 og ATR har blitt utviklet, og er i dag i kliniske studier for kreftbehandling, som monoterapi eller i kombinasjon med kjemo- eller stråleterapi. Selv om å hemme disse kinasene virker lovende som en anti-kreft-strategi, vil ikke denne behandlingen virke for alle pasienter på grunn av at kreft er en veldig heterogen sykdom. Derfor er det viktig å studere de molekylære mekanismene som ligger til grunn for cellers respons til slik behandling. Det er også viktig å få mer kunnskap om hvilke faktorer som bidrar til sensitivitet til eller resistens mot hemmerne.

Sissel Hauge og kolleger har undersøkt cellers responser til hemmere av WEE1, CHK1 og ATR. Det ble vist at proteinet p21 beskytter kreftceller mot DNA-skade og celledød etter behandling med WEE1-hemmeren MK1775 (AZD1775). Basert på dette kan p21-nivåer være en faktor som bør tas i betraktning når hemmere av WEE1 skal tas i bruk i klinikken. Videre ble det demonstrert at kombinert hemming av WEE1 og CHK1 førte til en synergistisk økning av DNA-skade i S-fase, etterfulgt av en synergistisk reduksjon av kreftcellers overlevelse. Mekanistisk sett ble det avslørt at distinkte funksjoner av WEE1 og CHK1 når det gjelder å regulere initieringen av replikasjon, sannsynligvis bidrar til effektene av kombinasjonsbehandlingen. I tillegg var resultatene fra denne studien på linje med tidligere studier som viste økte anti-kreft-effekter av kombinert WEE1 og CHK1 hemming, noe som støtter at denne kombinasjonen kan være en effektiv behandlingsstrategi. Kombinert hemming av WEE1 og ATR ble også undersøkt. Resultatene viste økt DNA-skade i, og redusert overlevelse av, kreftceller som behandles med denne kombinasjonen, og indikerer at kombinasjonen av WEE1 og ATR hemmere muligens kan være lovende for behandling av lungekreft.

I konklusjon har disse studiene gitt mer kunnskap om de distinkte funksjonene til WEE1, CHK1 og ATR, og økt innsikten om hvordan hemmere av disse kinasene virker for å drepe kreftceller.