

DOCTORAL CANDIDATE: Xia Sheng
GRAD: Philosophiae Doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FORSKNINGSOMRÅDE: Molekylære mekanismer i prostatakraft
VEILEDERE: Prof. Fahri Saatcioglu
Dr. Yang Jin
DATO FOR DISPUTAS: 18 November, 2016

AVHANDLINGSTITTEL: *Funksjonelle interaksjoner mellom hovedsignalveier i prostatakraftceller – Androgener, UPR og STAMP1*

Prostatakraft representerer et stort helseproblem for menn på verdensbasis, og 1 av 7 menn vil utvikle sykdommen i løpet av livet. Norge er et av landene med høyest forekomst og dødelighet som følge av prostatakraft, og rundt 5000 nye tilfeller diagnostiseres årlig. Androgener (for eksempel testosteron) er mannlige kjønns hormoner som spiller en viktig rolle i utviklingen av prostatakraft. Behandling som reduserer androgennivået hos pasienten fører ofte til at tumoren krymper. Allikevel vil de fleste tumorer begynne å vokse igjen som kastrerings-resistent prostatakraft (CRPC). Per dags dato finnes det ingen helbredende behandling for disse tilfellene, og den gjennomsnittlige forventede levetiden på dette stadiet er omtrent 18 måneder.

Endoplasmatisk retikulum (ER) er en spesialisert og viktig struktur i cellen som koordinerer syntese, produksjon og sortering av proteiner, i tillegg til å ha en viktig funksjon i kalsium- og redoks (reduksjon og oksidasjon) homeostase. Forstyrrelse av ER sin funksjon, som for eksempel opphoping av ufoldede eller feilfoldede proteiner, kan føre til ER stress og indusere ufoldet protein respons (UPR). Dette gjøres av cellen som et forsøk på å gjenskape orden, ved for eksempel å skru av syntesen av nye proteiner og øke ER sin proteinfoldningskapasitet. Tidligere forskning har indikert at de ulike grenene av UPR kan ha divergerende roller ved ulike sykdomstilstander, inkludert kreft.

I den første delen av denne avhandlingen fant vi at androgener, gjennom binding til androgenreseptoren (AR), regulerer UPR signalering ulikt. Den "prolifererende" grenen til UPR, mediert av IRE1, var essensiell for prostatakraftvekst i cellekultur og i mus xenograft modeller. Ved å angripe denne signalveien genetisk eller ved å bruke lavmolekylære

substanser, ble veksten av prostatakrefteceller hemmet både *in vitro* og *in vivo*, inkludert i CRPC modeller.

Den andre delen av denne avhandlingen fokuserer på det seks-transmembrane proteinet STAMP1 i prostata. Dette proteinet ble opprinnelig klonet i vårt laboratorium, men den eksakte funksjonen er ikke kjent. Ved genetisk manipulering av STAMP1 uttrykk, fant vi at STAMP1 kreves for prostatakreftevekst i alle modellene vi testet, både *in vitro* og *in vivo*. Ved å studere de molekylære mekanismene til STAMP1, viste det seg at STAMP1 er viktig for vedlikehold av AR og mTOR signalering, to av signalveiene som oftest er endret i prostatakrefte patologi.

Totalt sett har vi identifisert viktige komponenter av molekylære mekanismer i prostatakrefte, med fokus på interaksjoner mellom sentrale signalveier. Denne kunnskapen gjorde oss i stand til å målrettet angripe prostatakrefte i prekliniske modeller, som kan gi grunnlag for kliniske studier.