

DOKTORAND: Antonio Agostini
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Kreftgenetikk
VEILEDERE: Francesca Micci, Ioannis Panagopoulos, Fahri Saatcioglu
DISPUTASDATO: 28. juni 2018

AVHANDLINGENS TITTEL: *Molecular genetic characterization of ovarian tumors*

I løpet av de siste ti årene har omfattende bruk av genomisk og transkriptomisk teknologi gitt oss banebrytende informasjon om genetiske kreftdrivere, ikke minst om hvordan ulike kreftformer oppstår. Eggstokkreft er den mest dødelige typen gynekologisk kreft. Selv om ordet antyder at man her har å gjøre med en enkelt type kreft, vet man at mange ulike både godartede og ondartede svulster kan finnes i eggstokkene. De viktigste eggstokksvulstene er aggressive kreftsvulster tilhørende undergruppen høygradige serøse karsinomer. Andre både ondartede og godartede eggstokksvulster er sjeldnere og mindre forsket på.

Med utgangspunkt i at kunnskap om de genetiske forskjellene mellom ulike eggstokksvulster er viktig for å forstå hvordan de oppsto, deres patogenese og senere vekstmønster, har vi karakterisert ulike undergrupper av eggstokksvulster molekylærgenetisk. Særlig brukte vi i arbeidet bak denne avhandlingen data fra cytogenetikk og transkriptomikk for å studere rollene miRNA og fusjonsgener spiller i eggstokkreft.

miRNA er RNA-molekyler med en lengde på 20-21 nukleotider som regulerer uttrykket av mange gener. I to artikler som inngår i denne avhandlingen, viste vi at miRNAene let-7a og miR-30c var nedregulert i de analyserte eggstokksvulstene, og at nedreguleringen av disse miRNAene korrelerte med overekspressjon av onkogenet *HMGA2*.

I en tredje artikkel brukte vi miRNA-sekvensering for å identifisere miRNA-signaturer som karakteriserer de ulike typene eggstokkarsinomer. Vi fant at en hel miRNA-familie, miR-192/215, ble uttrykt utelukkende i mucinøse karsinomer mens den var nedregulert i alle andre typer eggstokksvulster. Dette åpner for muligheten til å bruke miRNA som en diagnostisk biomarkør for ovariale mucinøse karsinomer.

I den fjerde og femte artikkelen lette vi etter nye fusjonsgener i eggstokkarsinomer. Fusjonsgener dannes av deler fra to forskjellige gener som fusjoneres gjennom en kromosomal translokasjon, det vil si at biter fra to kromosomer smelter sammen. Vi fant at *DPP9*-genet, som virker som en tumorsuppressor, gjentatte ganger var involvert i fusjoner i høygraderte serøse karsinomer. Videre var fusjonstranskriptet *PCMTD1-CCNL2*, så vel som andre fusjoner involverende syklin-gener, gjentatte ganger involvert i endometrioid karsinomer.