

DOKTORAND: Katrine Wickstrøm
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Molekylærbiologi, Radiofarmasi
VEILEDERE: Alan Cuthbertson, Jenny Karlsson, Urs B
Hagemann, Bernd Thiede
DISPUTASDATO: 3. Mai 2019

AVHANDLINGENS *Exploring Targeted Thorium Conjugate and*
TITTEL: *Small Molecule Combinations: New Effective*
Treatments for Cancer

Målrettede thorium-227 konjugater (targeted thorium conjugates; TTCs) er en ny form for kreftbehandling som er under preklinisk og klinisk utvikling hos Bayer AS. TTCs består av alfa-emitteren thorium-227 (^{227}Th) koblet til et antistoff som binder spesifikt til proteiner på overflaten av kreftceller. Ved injeksjon i blodbanen vil TTC akkumulere i tumoren og grunnet den høye energien og korte rekkevidden til alfa-partiklene resulterer dette i en kraftig og spesifikk bestråling av tumoren med minimal skade på friskt vev. Doktoravhandlingen beskriver prekliniske studier på TTC i kombinasjon med småmolekylære inhibitorer av DNA-reparasjon. Hensikten med prosjektet var å undersøke om det var mulig å oppnå synergistisk effekt ved å kombinere TTCs, som induserer DNA skade, sammen med inhibering av DNA-reparasjon. Målet med kombinasjonsbehandlingen er å gi økt effekt ved lavere doser og dermed oppnå et økt terapeutisk vindu.

Resultatene består av *in vitro* og *in vivo* data som viser synergistisk effekt med forskjellige DNA-reparasjons inhibitorer på modeller som representerer ulike kreftformer. Mekanistiske studier bekreftet at økt cytotoksisk effekt var knyttet til en økning i dobbelt-trådet DNA brudd. Oppsummert demonstrerer studiene involvering av DNA-reparasjonsmekanismer i behandlingen med TTC og støtter videre forskning på kombinasjoner med TTCs og småmolekylære inhibitorer for behandling av kreft. Videre indikerer resultatene at defekter i DNA-reparasjonsgener kan være potensielle biomarkører for behandling med TTCs.