

DOKTORAND: Cecilie Kåsi Nesset
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for Biovitenskap
FAGOMRÅDE: Biokjemi og Molekylærbiologi
VEILEDERE: Winnie Eskild og Norbert Roos
DISPUTASDATO: 23. mars 2018

AVHANDLINGENS TITTEL: *“Gene-Trapping” av GLMP Resulterer i en Ny Musemodell for Lever Fibrose*

Lysosomer er membranomsluttede organeller som har til hovedoppgave å bryte ned og resirkulere makromolekyler i cellen. Arvelige genfeil kan føre til lysosomale avleiringssykdomer, en gruppe sjeldne, men ofte svært alvorlige sykdommer som skyldes opphopning av spesifikke substanser som normalt skulle vært brutt ned, og som medfører skade i ulike vev og organer. Nyere forskning viser også at defekter i lysosomenes funksjon kan assosieres med lidelser som kreft, Parkinsons og Alzheimers sykdom. På verdensbasis forskes det derfor svært aktivt for å forstå mekanismer som regulerer lysosomfunksjonen. Mer enn 100 lysosomale membranproteiner er identifisert, men vi kjenner kun funksjonen til et fåtall av disse. Det er imidlertid sannsynlig at eventuelle feil i ethvert av disse proteinene kan føre til sykdom.

I avhandlingen til Kåsi Nesset, er funksjonen til «Glycosylated lysosomal membrane protein», GLMP, studert- et høyt konservert transmembranprotein med en hittil ukjent funksjon. Kandidaten og samarbeidspartnere har etablert en helt ny genetisk modifisert musemodell ved hjelp av gene-trap teknikk, og har sett på den biologiske effekten som mangelen av dette proteinet medfører.

De viser at mangel på GLMP fører til kronisk betennelse i leveren som gir fibrose, en økt bindevevsdannelse på grunn av vedvarende leverskade. Blant konsekvensene som følger, ser de redusert leverfunksjon, utbredt celledød, økt celledeling for å kompensere for dette tapet samt hyppig forekomst av lever-tumorer. Denne spontane utviklingen av leversykdom initieres etter fødsel og vedvarer gjennom dyrenes liv. Arbeidet viser også at GLMP ikke er essensielt for normal embryonal utvikling, at dyrenes vekst og fertilitet ikke er påvirket, men at livslengden er noe forkortet.

Kandidaten viser ved hjelp av ulike mikroskopiteknikker at leverens makrofager hos disse dyrene har forstørrede lysosomer, med opphopning av lipofuscin og jern. Dette kan være en mulig årsak til leverens fenotype.

Kronisk leversykdom rammer millioner av mennesker på verdensbasis. Det er et behov for musemodeller til utprøving av nye medisiner før kliniske undersøkelser samt for å studere mekanismene som fører til sykdom. Eksisterende modeller er imidlertid ikke optimale. Musene som karakteriseres i denne studien ansees for å være en ny og forbedret modell for studier av leverfibrose. Arbeidet åpner også for en ytterligere klargjøring av sammenhengen mellom funksjonen til GLMP i lysosomet og opprettholdelse av en frisk lever.