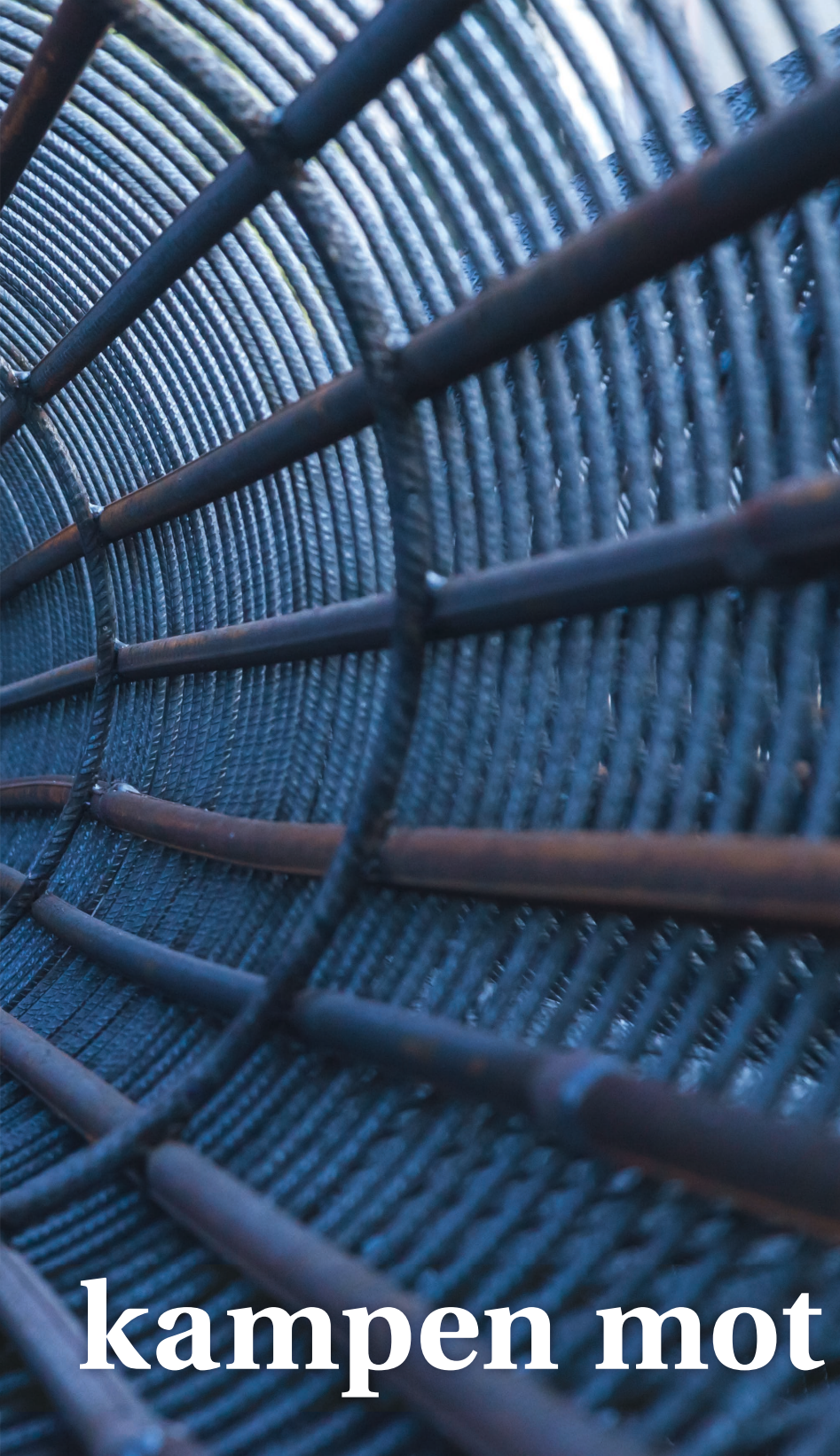


Ett nytt cellskelett i

Forskare vid Lunds universitet har upptäckt ett cellskelett som ger struktur åt mitokondrierna, cellens energifabriker. Skelettet är nödvändigt för mitokondriernas funktion, men forskarna fann även att cancerceller trots defekter utnyttjar skelettet för att kunna bibehålla sin energiproduktion – och därigenom överleva. Cellskelettet i mitokondrierna fungerar ungefär som ett armeringsnät och hjälper till att bibehålla cellens uppbyggnad och bidrar till stabiliteten i cellens olika rum. Det gör att olika molekyler lättare kan ta sig runt i cellen, skriver **Maria Alvarado Kristensson**, docent och forskare i molekylär patologi vid Lunds universitet.



kampen mot cancer

Grunden till livet är cellens förmåga till självständig förökning. Födelsen av en cell är resultatet av en dynamisk process där proteiner utför ett reproduktionsprogram som kodas i arvsmassan. I eukaryota celler (männsliga celler ingår i denna grupp) drivs reproduktionsprogrammet av energi som produceras genom att det bildas membranomslutna rum inne i celler. Energiproduktionen

kräver då transport och kommunikation mellan de intracellulära rummen.

Dynamiken i systemet uppnås genom olika cellskelettnät som formar och ger mekaniskt stöd för en cell, organiserar arvsmassan och hjälper till med intracellulär kommunikation, cellrörelse, celltransport och cell-cellkommunikation samt cell-cellkontakt. I praktiken möjliggör de olika cellskeletten att cellen duplicerar sitt innehåll

före bildandet av två nya celler. I de flesta organ i kroppen är det viktigt att varje nyfödd cell är identisk med sin ursprungscell, annars aktiveras skyddsmekanismer så att de defekta nyblivna cellerna självdör.

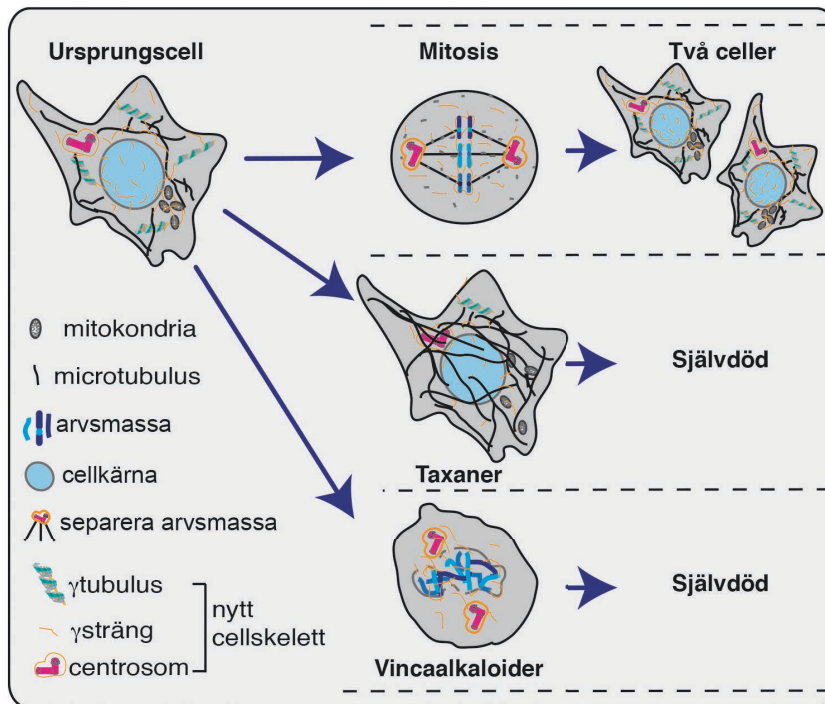
En cells livscykel och existens blir mer komplicerad när en människa ska bildas. Ursprunget för varje människa är att en cell från en moder och en cell från en fader blir till en annan cell som

bär på förmågan att bilda en hel individ. Resten är känt, vi blir barn, tonåringar, vuxna... Efterhand som vi åldras, åldras våra celler och deras förmåga till delning minskar. I alla åldrar finns celler vars kontrollerade förnyelse sker kontinuerligt i kroppen. Bland dessa celler finns celler i hud och i slemhinnor samt i immunförsvaret. När någon cell i kroppen drabbas av förändringar i reproduktionsprogrammet som leder till att cellen kan undgå tillväxthämmande signaler, kan detta orsaka att cellen förökas okontrollerat utan att ta hänsyn till närliggande strukturer, och då, om kroppen inte kan stå emot, kan cancer uppstå. Olika behandlingar finns då att tillgå – bland annat kirurgiska ingrepp, strålning och kemoterapi. Flera av dessa behandlingar kompletterar varandra.

”När jag försökte publicera mina forskningsresultat fick jag höra att gamma-tubulin är ett klistrigt protein och att det vi såg i våra experiment var en kontaminering.”

UTVECKLA NYA BEHANDLINGAR

Många av de kemoterapier som används idag angriper samtliga celler i kroppen som förökas. Detta slår hårt mot cancerceller, men även mot patientens friska celler och biverkningar som lågt blodvärde, håravfall, smärta i leder och muskler, domningar, illamående, kräkningar, diarré, munsår och feber uppstår. Vissa kemoterapiers strategi går ut på att orsaka celldöd genom att skada cellerna på ett sätt som aktiverar skyddsmekanismer varefter självdöd blir enda utvägen. Följden blir massdöd av kroppsceller i slemhinnor samt



Figur 1: Schematisk bild som visar hur en ursprungscell ger upphov till två identiska celler, samt hur mikrotubulus-förstörande kemoterapi påverkar en cell. I cellerna finns två cellskelettnät representerade, gamma-tubulinnätverket (ytubulus, ysträng och centrosom) samt mikrotubuli, som är viktiga i kampen mot cancer.

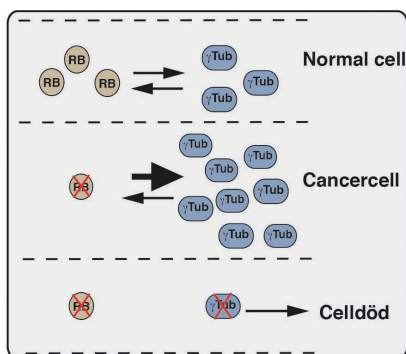
i immunförsvaret vilket resulterar i nämnda biverkningar. Som molekylärbiolog har mitt mål varit att få fram en ny strategi för utveckling av nya behandlingar som ersätter terapier som riktats mot att hindra reproduktionsprogrammet genom att störa dynamiken i cellskelettnätet (figur 1). Sammanfattningsvis eftersträvar jag i min forskning att hitta en behandling som skadar friska celler så lite som möjligt.

Jag har alltid varit fascinerad av hur styrning av cellens förmåga till självständig förökning kan leda till bildandet av en mänsklig kropp som kan bestå av flera miljarder celler. Det har alltid funnits frågor – vad skiljer en frisk från en sjuk celldelning? Hur kan en cell samordna alla processer? Därför blev mitt forskningsfokus att studera de molekylära mekanismer som reglerar celldelningen.

Under de senaste åren har mitt intresse väckts för en proteinfamilj som heter tubuliner. Jag gissar att många känner igen namnet. Några av medlemmarna i tubulinfamiljen, i detta fall alpha- och beta-tubulin, bildar tillsammans ett cellskelett som heter microtu-

buli. Microtubuli är det cellskelett som tar tag i arvsmassan och styr celldelningen så att varje cell får en uppsättning av arvsmassan (figur 1). Just detta steg i celldelningen (mitosis) är mål för många tillväxthämmande preparat som används som behandling idag.¹ Dessa anti-mikrotubuli-läkemedel har en lång historia inom sjukvården på grund av deras antimitotiska effekter (figur 1).

Dessa läkemedel stör mikrotubulis dynamik så att cellen inte kan dela upp arvsmassan mellan de nyblivna cellerna som därför självdör. Det finns två grupper av substanser. Den ena består av mikrotubulus-destabiliserande medel, såsom Vincaalkaloider (utvunnet från rosensköna), som förhindrar mikrotubuli-polymerisation eller -bildning. Den andra är mikrotubulus-stabiliserande medel, såsom taxaner (utvunnet från idegran), som stimulerar mikrotubulus bildning.¹ Dessa preparat har visat en anti-tumöraktivitet i ett brett spektrum av tumörer, och används för behandling av bland annat bröst-, äggstocks-, icke småcellig lung- samt huvud- och nackcancer.



Figur 2: Schematisk bild som visar hur gamma-tubulin (γ Tub) kan användas som mål för utveckling av en ny anti-cancerterapi.

STABILISERAR INTERAKTIONEN

Taxol binder till beta-tubulin, vilket därigenom inducerar en förändring i tubulinet som ökar och stabiliserar sin interaktion med näraliggande tubulin-molekyler. Vincaalkaloider som vinblastin är ett mikrotubulus-destabiliseringsmedel som ofta används i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel vid behandling av cancer, såsom lymfom, leukemi, testikel- och bröstcancer. Vinblastin bryter ner mikrotubuli genom att binda till beta-tubulin i antingen beta-tubulin–alpha-tubulinmolekyler eller i mikrotubuli. Bindningen resulterar i en förändring i tu-

bulin som främjar bildning av beta-tubulin–beta-tubulin-kedjor (istället för kedjor av beta-tubulin–alpha-tubulin) vilket förhindrar bildning av mikrotubuli (figur 1).¹

I tubulinfamiljen finns viktiga proteiner vars funktion kan manipuleras i syfte att bekämpa cancer. I min forskning har jag tittat på en tredje medlem i familjen som heter gamma-tubulin. När mina studier startade var den rådande uppfattningen att gamma-tubulin bildade en större ringformad molekyl i en cells cytoplasma. Varje ring fungerade som en grund på vilken en mikrotubulus kunde växa. Ringarna fanns antingen i cellens cytoplasma eller anrikad i en cellstruktur som heter centrosom (figur 1). En cell som är redo att bilda två celler innehåller två centrosomer. Varje centrosom är då en viktig mittpunkt som ser till att varje nybliven cell får en uppsättning arvs-massa och en centrosom. Mitt problem var att när jag studerade var i cellen gamma-tubulin fanns, så hittade jag

"Efter mycket arbete har vi nu lyckats visa att gamma-tubulin är ett protein som i celler bildar ett nytt okänt cellskelett."

Dags för FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, info@onkologiisverige.se

proteinet på ett ställe där det inte bör finnas. När jag försökte publicera mina forskningsresultat fick jag höra att gamma-tubulin är ett klistrigt protein och att det vi såg i våra experiment var en kontaminering.

visat att gamma-strängar kan bilda vägar mellan cellkärna och mitokondrier. Vägarna utnyttjas både för att transportera material mellan dessa membranomslutna rum och för att effektivisera samarbetet mellan cellkärnan



”Vi tror att gamma-tubulin används av cancerceller för att höja sin energiproduktion genom att bygga ut och förstärka den infrastruktur som krävs av mitokondrier för att försörja cellen med energi.”

NYTT OKÄNT CELLSKELETT

Jag och mina kollegor i gruppen är väldigt nyfikna och envisa, så vi gav aldrig upp! Efter mycket arbete har vi nu lyckats visa att gamma-tubulin är ett protein som i celler bildar ett nytt okänt cellskelett. Cellskelettet skiljer sig från andra kända skelett på så sätt att det finns i alla rum i en cell. Skelettet består av flera olika komponenter, men en av komponenterna, gamma-strängar (γsträng, figur 1) är av speciellt intresse.² Eftersom en cell har mycket gamma-tubulin är proteinet organiserat i tunna strängar. Strängarna finns både i cellens cytoplasma och i kärnan, dessutom finns gamma-strängar som ett armeringsnät inbäddade i de väggar som skiljer cytoplasman från de olika membranomslutna rummen i en cell. En gamma-sträng är mycket tunn och kan erbjuda lite stabilitet. Men när gamma-strängar är tillsammans i stort antal i ett membran kan de förstärka och stabilisera membranet. Vi har visat att denna stabiliseringseffekt är viktig för att cellens energifabriker, mitokondrierna, ska fungera. Vi har dessutom

och mitokondrierna (figur 1).² En intressant upptäckt i vår forskning var att hos cancerpatienter finns gamma-tubulin i större mängd än den förväntade.³ Cancerceller lever ett stressigt liv med en hög förökningstakt vilket kräver stora mängder energi. Vi tror att gamma-tubulin används av cancerceller för att höja sin energiproduktion genom att bygga ut och förstärka den infrastruktur som krävs av mitokondrier för att försörja cellen med energi. På så sätt kan en cancercell med defekter som påverkar cellens energiproduktion, till exempel ett färre antal mitokondrier, ändå bibehålla sin totala energiproduktionsnivå. Vi har också visat att ökningen i mängden av gamma-tubulin i cancerceller sammanfaller med avsaknaden av ett viktigt celldelningshämmande protein benämnt Retinoblastoma (RB, figur 2).³ RB saknas i många olika typer av tumörer, vid ex-

empelvis ögon-, hjärn-, blod-, lung- och skelettcancer. Genom att hämma gamma-tubulins funktion i tumörer som saknar RB, har vi konstaterat att tumörcellerna dör (figur 2). Att så sker tror vi beror på att vi förhindrar gamma-tubulin från att bilda skelettet som hjälper tumörceller att fortplantas. Vi vill förstå hur gamma-tubulinskelettet fungerar och hur det regleras för att därefter, i förlängningen, kunna utveckla en strategi som reglerar gamma-tubulins funktion i cancerceller.^{3,4}

Sammanfattningsvis visar mina studier att en skillnad mellan en frisk celldelning och en sjuk är mängden av gamma-tubulin i den sjuka cellen, vilken är högre än förväntat. Denna ökning i mängden av gamma-tubulin förstärker det skelett som gamma-tubulin bildar, vilket i sin tur hjälper den sjuka cellen att samordna processer som bidrar till att den nödvändiga energiproduktionen i den sjuka cellen bibehålls. Kombinationen av högre mängder gamma-tubulin förenad med avsaknad av RB kännetecknar en sjuk cell. Detta faktum kan användas för att specifikt målsöka och döda sjuka celler genom att hämma gamma-tubulins aktivitet (figur 2).

REFERENSER

1. Jordan, M. A. & Wilson, L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 4, 253-265, doi:10.1038/nrc1317 (2004).
2. Lindstrom, L. et al. The GTPase domain of gamma-tubulin is required for normal mitochondrial function and spatial organization. *Communications Biology*, doi:10.1038/s42003-018-0037-3 (2018).
3. Ehlen, A. et al. Tumors with nonfunctional retinoblastoma protein are killed by reduced gamma-tubulin levels. *J Biol Chem* 287, 17241-17247, doi:10.1074/jbc.M112.357038 (2012).
4. Lindstrom, L. et al. Therapeutic Targeting of Nuclear gamma-Tubulin in RB1-Negative Tumors. *Molecular cancer research : MCR* 13, 1073-1082, doi:10.1158/1541-7786.MCR-15-0063-T (2015).

MARIA ALVARADO KRISTENSSON, DOCENT,
MOLEKYLÄR PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET
MARIA.ALVARADO-KRISTENSSON@MED.LU.SE

