

Lung Cancer Metabolism and its Integration in Responsiveness to Treatment

Wirood Aldjezani

Förekomsten av lungcancer ökar över hela världen och är nu den vanligaste formen av cancer som leder till döden. Det finns olika typer av lungcancer, den delas in i två huvudgrupper, icke-småcellig lungcancer (80-85%) och småcellig lungcancer (15-20%).

Fastän riktade terapier har genererat mycket hopp är förvärvad resistens fortfarande vanligt i klinikerna. Med förvärvad resistens så utvecklar cancer cellerna ett sätt för att kunna anpassa sig till miljöer med läkemedel genom att bli resistenta och mindre känsliga. Det kan handla om att cancer cellerna utvecklar mutationer i viktiga receptorer som gynnar tillväxt, apoptos (cell död) och cell delning. Det finns därför ett behov av ytterligare behandlingar. I denna studie har vi fokuserat på att jobba med lungcancer cellinjer som härstammar från två patienter för att undersöka känsligheten hos cellerna. Vi använde oss av riktade terapier Pemetrexed, Foretinib, Tivantinib och lapatinib. Riktade terapier är läkemedel som har en antitumör effekt, vars uppgift är att angripa enzymer som är involverade med att bygga byggstenar i DNA:t och angripa tillväxt receptorer samt fungera som kompetitiva ATP hämmare. Vidare jobbade vi med farmakologiska hämmare (2-DG) av glykolysen. Glykolysen är en metabol process där en glukos molekyl bryts ner till två stycken pyruvatmolekyler som det samtidigt bildas energiföreningar i form av ATP ur den fria energin som utvinns från processen. Dessutom undersökte vi den intracellulära lokaliseringen av det glykolytiska enzymet hexokinas 2 (HK2).

Vi fann att lungcancer cellinjer visade avvikande känslighet för de testade läkemedlen. Känsligheten inspekterades med användning av long term clonogenic survival, en metod som visuellt visar antal döda celler efter några dagar beroende på känsligheten som cancer cellerna har. Dessutom undersökte vi ATP-nivåer i levande celler med hjälp av ATP assay och celldöd mättes med hjälp av luminescent assay. Vidare, genom att använda två olika tekniker, western blott och konfokal avbildning, kunde vi visa att de två lungcancer-cellinjerna uttrycker olika nivåer av det glykolytiska enzymet. De celler som uttrycker HK2 starkt uppvisade selektiv känslighet för hämning av glykolysen. Tillsammans tyder dessa resultat på inneboende tumörskillnader i fråga om känslighet för riktade behandlingar och metabolismhämmare.

Degree project in Biology, Master of Science (2 years), 2015

Examensarbete i biologi- Miljötoxikologi, 45 hp till magisterexamen, Uppsala Universitet, 2015

Institution för biologisk grundutbildning och enheten för Toxikologi, Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska Institutet.

Handledare: Asst. Professor Erik Norberg, (Ph.D.)