



Mikroskopbild i låg förstoring av fluorescensmärkta celler.



MIKROPROTEINER BAKOM CANCERCELLERS MOTSTÅNDSKRAFT MOT CYTOSTATIKA

I vårt DNA, som kan sägas vara livets receptbok, finns recepten till kroppens alla proteiner. Till de stora och medelstora proteinerna är recepten långa och utförliga. Både ingredienser och instruktioner om tillagning finns beskrivet. Insprängt bland receptsidorna finns också en hel del text som inte verkar säga något vettigt. Eller kanske gör den det ändå?

För inte länge sedan började forskare världen över inse att denna text faktiskt också innehåller information för tillverkning av tiotusentals riktigt små proteiner. Vad dessa så kallade mikroproteiner eventuellt används till vet man däremot väldigt lite om.

VERKAR INTE VIKTIGA FÖR NORMALA CELLER

Många av de stora och mellanstora proteinerna i kroppen är välkända. De är väl konserverade genom evolutionen, det vill säga de är väldigt lika hos olika arter. Det gör att man kan dra slutsatsen att dessa proteiner är



SIMON ELSÄSSER
docent vid Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska institutet.



viktiga för basala cellfunktioner som är lika hos en stor del av alla levande organismer. Mikroproteinerna däremot, verkar inte vara särskilt väl konserverade utan varierar stort mellan olika organismer. De tycks alltså inte vara särskilt viktiga för cellens basala funktion.

– För fem, sex år sedan började det komma spridda rapporter från olika forskargrupper i världen, om funktion hos enstaka av dessa mikroproteiner. En teori är att generna och mikroproteinerna de kodar för kan ses som en sorts verktygslåda. En del av verktygen kanske är oanvändbara medan andra kan vara väldigt bra att ha för cellen om den hamnar i en ovanlig stressituation, säger Simon Elsässer, docent vid Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska institutet.

En typ av celler som är under stark stress är de i en cancertumör som behandlas med cytostatika. Olika typer av cytostatika fungerar på olika sätt men syftet är ofta att döda tumören genom att utnyttja att cancerceller är beroende av snabb delning och tillväxt.

– Cancerceller verkar testa alla möjliga sätt att undkomma cytostatikans effekt och det är här mikroproteinerna är intressanta. De kan öppna för cancercellen att komma runt vägar som är blockerade av cytostatika.

Genom att screena tusentals mikroproteiner hoppas Simon Elsässer och hans forskargrupp hitta ett som hjälper cancer-

celler att växa trots behandling med cytostatika. De vill ta reda på hur det fungerar vid cancer. Vilka proteiner interagerar mikroproteinerna med i en cancercell? Och finns det något mikroprotein som har med cancercellers tillväxt att göra men inte med normala cellers tillväxt?

KAN KAPA PROTEINER OCH GE DEM NY FUNKTION

Bästa metoden att leta proteiner på detta sätt är att använda masspektrometri. Masspektrometern som Simon Elsässer köpt in för sitt anslag från Lundbergstiftelsen står på labbet och installeras snart. Med en sådan mäts vikten hos proteiner i ett prov. Genom att apparaten också delar upp proteinerna i bitar på ett strukturerat sätt får man fram mycket mer information. Man får en sorts fingeravtryck av varje protein så att kända proteiner kan identifieras. Man kan också se om ett protein binder till ett annat och var i cellen man därför kan anta att man borde hitta det.

– Proteiner som är enzymer, som producerar något, som har med cellsignalering, energiproduktion eller celledelning att göra, har alla en viss storlek. Mikroproteinerna verkar kunna allt från att finjustera dessa proteins funktion till att helt kapa dem. De kan koppla ihop två proteiner för att ge dem en helt ny funktion. För att förstå hur detta funkar krävs detektivarbete och här kommer forskningen in.

DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING

Mikroproteinerna skulle kunna användas inom cancerdiagnostik. Om ett mikroprotein producerades i stor mängd av en tumör, skulle det eftersom det är så litet troligen komma ut i blodbanan, och då skulle det kunna upptäckas i ett blodprov. Även nya behandlingar kan vara tänkbara. Om en cancercell använder ett mikroprotein för att klara av att växa och dela sig trots behandling med cytostatika skulle en ny typ av behandling inriktad på att blockera mikroproteinerna kunna vara möjlig.

LITET PROTEIN MED STOR FUNKTION

Simon Elsässer och hans kollegor har genom att gå igenom tusentals mikroproteiner redan hittat en handfull som verkar ha funktion.

– När vi har cancerceller i odling och tillsätter mikroproteiner får vi cancercellerna att överleva trots cytostatika. Om vi istället blockerar deras egen produktion av dessa växer de sämre.

Just nu har de valt ett av mikroproteinerna att undersöka lite närmare. De kallar proteinet pippi efter Pippi Långstrump.

– Det är ett litet protein med stor funktion, säger Simon Elsässer och skrattar, fast när vi ska publicera våra resultat får vi nog hitta på ett mer seriöst namn.

Simon Elsässer diskuterar resultat på labbet med Lorenzo Lafranchi, post doc, och Anna Spinner, doktorand.

