

Referens

Zhang C, Meihua L, Wu R, Yang B, J. Levine A, et al. Parkin, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the Warburg effect. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(39):16259-5.

Finns det något samband mellan genen Parkin och tumörbildning?

Studiens frågeställningar och hypotes

I artikeln presenteras 3 st frågeställningar. Inducerar proteinet p53 en transkriptionell reglering av genen Parkin?, Reglerar p53 Parkin genen genom direkt bindning till de två responselementen på genen? Bidrar Parkin till p53's reglering av antioxidant försvaret?

Hypotesen var att p53 har Parkin som målgen vilket påverkar glukosmetabolismen och därmed Warburg effekten som är kopplad till bildande av cancertumörer. Men även att p53's påverkan på Parkin ändrar antioxidantförsvarets funktion för hämmande av cancertumörer.

Tidigare forskning om p53 och parkingenen

Det som tidigare var känt var att Parkin potentiellt är en tumörsuppressor. Det är flera studier som kommit fram till att Warburg effekten stimulerar tumörbildning vilket betyder att den omvända effekten hämmar tumörbildning. Man har även visat att p53's målgener påverkar apoptos och cellcyklestopp vilket hindrar bildandet av tumörer eftersom TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) induceras och minskar därmed glykolysen. Även synthesis of cytochrome C oxidase 2 (SCO2) och glutaminase 2 (GLS2) induceras, deras funktion är att stimulera mitokondriell metabolism. Sammantaget bidrar detta till den omvända Warburg effekten. En annan studie har kommit fram till att p53 kan reglera antioxidantförsvaret genom att inducera specifika antioxidantgener som kan minska nivån av reaktiva syrearter. Detta är hämmar tumör bildandet eftersom reaktiva syrearter leder till DNA-skador. Slutligen var det känt att p53 har Parkin som målgen.

Experimentella metoder som använts i studien

Sigrid Roos, T1
VT23, 20230320
si5878ro-s@student.lu.se

Measurement of Lactate Production. Metoden innebär att celler odlas på plattor tillförda med odlingsmedium i 12 timmar. Sedan inkuberades cellerna i 16-24 timmar och sedan mättes nivåerna av laktat koncentrationerna. Koncentrationen kunde mätas med hjälp av ett kit, *Lactate Assay Kit*. Till sist normaliserades värdet med det antal celler som utgångspunkt för att få resultatet.

Quantitative Real-time PCR. RNA extraheras från cellen med *RNeasy kit*. Sedan prepareras RNA med *TacMan reverse transcription kit* för att skapa cDNA. PCR med *TaqMan PCR Mixture* genomfördes på cDNA så att genuttrycken sedan kunde avläsas.

Measurement of Glucose Uptake. Celler odlades på plattor i 12 h. Sedan tvättades de och inkuberades igen, efter 30 minuter tillsattes 2- ^3H deoxyglucose, en hämmare av glukos-6-fosfat, i 30 minuter. Sedan tvättades cellerna i flera omgångar för att sedan mäta cellernas glukosupptagande genom en metod som mäter joniserande strålning som kallas vätskescintillationsräknare. Det är en relevant metod då tumörer tar upp en större mängd glukos.

Statistiska metoder som använts i studien.

T-test och Kaplan-Meier-analys är de statistiska metoderna som använts i studien. T-test är en metod som används för att testa hypoteser med hjälp av en normalfördelningskurva. Det går ut på en jämförelse av två normalfördelningar för att se om skillnaden mellan resultaten är statistiskt signifikant. Kaplan-Meier-analys används som en överlevnadsanalys och går ut på att jämföra överlevnaden mellan två grupper.

Resultat från studien

Enligt författarna är de viktigaste resultatet i artikeln att parkingenen är hämmande för tumörbildning. Det underbyggs av följande resultat från metoder i studien. Proteinet p53 har parkin som målgen och ökar därför transkriptionen av Parkin. Om genuttrycket för Parkin är starkt ökar mängden *Glutathione* som stimulerar antioxidantförsvaret. Om Parkin uttrycket däremot är svagt kunde man se att det i möss leder till att mängden pyruvatdehydrogenas minskade vilket är ett viktigt enzym i mitokondriens ämnesomsättning. Pyruvatdehydrogenas är ett enzym som katalyserar reaktionen i citronsyracykeln, utan enzymet kan ATP endast utvinnas från glykolysen. Men även att minskat genuttryck för parkin gör möss mer känsliga för strålningsinducerade tumörbildning. Resultaten har även visat att en låg koncentration p53 gör

Sigrid Roos, T1
VT23, 20230320
si5878ro-s@student.lu.se

att Parkin får ett lägre uttryck i tumörer. Alltså Parkingenen gör att p53 kan reglera funktioner i metabolismen och antioxidantförsvaret, i sin tur påverkar detta Warburg-effekten. Ett ökat uttryck av Parkin leder till omvänd Warburg-effekt och ett minskat uttryck leder i sin tur till Warburg effekten.

Studiens övergripande slutsats

Protein p53 fungerar som en transkriptionsfaktor för genen Parkin. p53 ökar transkribering av Parkin vilket har visats påverka cellens metabolism och antioxidantförsvaret. Resultatet visar att ett högt genuttryck av Parkin leder till omvänd Warburg effekt vilket hämmar bildandet av tumörer. Resultatet visar även att ett högt genuttryck av Parkin bidrar till antioxidantförsvaret vilket gör att cellerna kan hämma tumörbildning orsakat av strålning, det sistnämnda är endast visat på möss.

Koppling till kursen “Molekyl till Vävnad”

Innehållet som presenteras i artikeln har många kopplingar till kursen “Molekyl till Vävnad”, en koppling är till ämnesområdet “Cellens metabolism”.

Litteraturreferens

Zhang C, Meihua L, Wu R, Yang B, J.Levine A, et al. Parkin, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the Warburg effect. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(39):16259-5.