



## Cellular and Molecular Immunology

nodigt u graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

# Sweta Parik

ter behaling van de graad van Doctor in de Bio-ingenieurswetenschappen

Gezamenlijk doctoraat met KU Leuven

Titel van het proefschrift:  
**Investigating the role of fatty acid desaturation in cancer**

Promotors:

**Prof. dr. Sarah-Maria Fendt (KU Leuven)**

**Prof. dr. ir. Jo Van Ginderachter (VUB)**

De verdediging heeft plaats op

**Donderdag 15 december 2022 om 9.30u in  
auditorium UZ Leuven, Gasthuisberg,  
auditorium GA2, ON1**

Link for live stream:

[streaming-video-live \(kuleuven.be\)](https://streaming-video-live.kuleuven.be)

Code:53311

**Samenstelling van de jury**

Prof. dr. Baki Topal (KU Leuven, voorzitter)

Prof. dr. Joris Messens (VUB, secretaris)

Prof. dr. ir. Kiavash Movahedi (VUB)

Prof. dr. Patrizia Agostinis (KU Leuven)

Prof. dr. Massimiliano Mazzone (KU Leuven)

Prof. dr. Nils Halberg (University of Bergen)

Prof. dr. Olivier Feron (UCLouvain)

## Curriculum vitae

Sweta Parik behaalde in 2017 haar masterdiploma in de biologie aan het Tata Institute of fundamental research, India. Ze ontving vervolgens een VIB International PhD-fellowship en verklaarde haar doctoraatsstudies als een gezamenlijke doctoraatsstudent in de Myeloid Cellular Immunology-groep, prof. Jo Van Ginderachter, VUB en Laboratorium voor cellulair metabolisme en metabole regulatie, Prof. Sarah-Maria Fendt, KUL. Tijdens deze periode presenteerde ze haar werk op meerdere internationale conferenties en werd ze vermeld als auteur in 5 onderzoeksartikelen en 1 overzichtsartikel.

## Abstract van het doctoraatsonderzoek

Kanker is een wereldwijd gezondheidsprobleem, daarom hebben onderzoeken gedurende meerdere jaren de specifieke kenmerken van kankercellen intensief onderzocht, waarbij verschillende kenmerken van kanker worden geschetst. Metabolische herprogrammering, een cellulaire respons die de groei van kankercellen bevordert, is naar voren gekomen als een van deze kenmerken. Een aspect van metabole herprogrammering is het opnieuw bedraden van de vetzuur (FA) metabole route in kankercellen om te voldoen aan de biologische vereisten van de snel prolifererende kankercellen. FA's zijn biologische moleculen die zijn samengesteld uit een carboxyterminale en een koolwaterstofketen en helpen de groei van kankercellen door verschillende aspecten van de celfysiologie te beïnvloeden. Kankercellen vertonen vaak verhoogde FA-niveaus die worden vergemakkelijkt door een toename van de novo-synthese uit glucose of glutamine door FA-synthase (FASN) en/of opname door FA-transporteiwitten. Inderdaad, afschaffing van FASN of specifieke FA-opname-eiwitten beperkt de groei van bepaalde tumoren. Intracellulaire verzadigde FA's kunnen vervolgens worden verlengd tot FA's met een langere keten of onverzadigde door stearoyl-coA-desaturase (SCD), de canonieke monodesaturase die de 16-koolstof verzadigde FA, palmitaat (16:0) omzet in palmitoleaat (16:1 n-7). Preklinische studies hebben inderdaad de voordelen van SCD-remming bij kanker aangetoond. Een belangrijke belemmering voor hun klinische vertaling was echter dat niet alle kankers reageren op SCD-targeting. In dit proefschrift hebben we ontdekt dat dit kan worden toegeschreven aan een alternatieve monodesaturatieroute van palmitaat, gekatalyseerd door vetzuurdesaturase 2 (FADS2) en leidend tot de productie van het ongebruikelijke FA, sapienaar (16:1 n-10). Vervolgens hebben we aangetoond dat FADS2-uitschakeling eerder ongevoelige cellen sensibiliseerde voor een SCD-remmer en de groei van levertumoren aanzienlijk remde. Vervolgens hebben we deze bevindingen uitgebreid in glioblastoma (GBM), een bijzonder moeilijk te behandelen kanker die een hoge sapienaarproductie vertoont. De huidige zorgstandaard voor GBM is bestraling met temozolomide (TMZ) chemotherapie, ondanks dat tumoren altijd terugkomen en de mediane overleving ~ 17 maanden is. We onderzochten de metabole heterogeniteit in GBM's en ontdekten dat FASN-, SCD- en FADS2-expressie intra-tumorale heterogeniteit vertoont, wat dit karakteristieke kenmerk van GBM weerspiegelt. Verder ontdekten we dat intracellulaire palmitaataccumulatie synergetisch werkt met TMZ en duidelijk lipotoxische celdood induceert in nieuw gediagnosticeerde en terugkerende GBM-cellen die in vitro onder fysiologische omstandigheden zijn gekweekt.