

## Rakovinné buňky jako zlodějky mitochondrií

Jiří Neužil, Jakub Rohlena, Mike Berridge

Jiří Neužil, profesor molekulární medicíny, je absolventem Vysoké školy chemicko-technologické. Po řadě stáží v zahraničí nyní vede vědeckou skupinu v Biotechnologickém ústavu AV ČR a též přednáší na Griffith University v Austrálii. Zajímá se o mitochondrie a jejich roli v tvorbě a léčbě nádorů.

Jakub Rohlena je absolventem Přírodovědecké fakulty University Karlovy. V současné době je vědeckým pracovníkem Biotechnologického ústavu AV ČR, kde se spolu s Jiřím Neužilem zabývá rolí mitochondrií v biologii nádorových onemocnění.

Michael Berridge, profesor nádorové biologie, je absolventem University of Auckland na Novém Zélandu. Nyní pracuje jako vedoucí vědecký pracovník v Maughan Institute of Medical Research ve Wellingtonu na Novém Zélandu. Spolu s Jiřím Neužilem objevil horizontální přenos mitochondrií v myším modelu nádorových onemocnění.

Mitochondrie jsou malé vnitrobuněčné orgány, které většinou eukaryotických buněk zajišťují tvorbu energie nutné pro řadu buněčných procesů včetně růstu. Tato energie ve formě látky adenosintrifosfátu (ATP) je zejména potřebná pro buňky kojící „práci“, jako jsou překotně rostoucí nádorové buňky. ATP se v mitochondriích tvoří prostřednictvím procesu zvaného oxidativní fosforylace (OXPHOS), který se skládá z tzv. elektrony přenášejícího řetězce (ETC), jež tvoří mitochondriální proteinové komplexy I-IV, a z enzymu zvaného ATPáza (také známého jako mitochondriální komplex V). Tradičně se má za to, že hlavní funkcí mitochondrií je zajištění energie pro rozličné buněčné procesy. Mitochondrie se ovšem podílí i na řadě dalších důležitých buněčných funkcích. Jedná se například o roli mitochondrií v apoptóze, tedy jakési programované sebevraždě buňky. Mitochondrie jsou ovšem

i „místem“, kde probíhá velice čilý metabolismus: vznikají zde rozličné prekurzory pro důležité biosyntetické dráhy, jako je třeba tvorba lipidů.

Mitochondrie nesou vlastní dědičnou informaci. Přestože je mitochondriální DNA (mtDNA) mnohokrát menší v porovnání s jadernou DNA, je informace, kterou nese mtDNA pro život a správnou funkci buňky zcela zásadní. mtDNA obsahuje 37 genů, z nichž 13 kóduje proteiny, které tvoří podjednotky velmi komplikovaných mitochondriálních komplexů. Většina mutací v mtDNA vede k poruše funkce mitochondrií, zejména související s tvorbou energie a správnou funkcí ETC. Proto poruchy v mtDNA, charakterizující tzv. „mitochondriální choroby“, jsou velmi těžko léčitelné a zejména postihují tkáň závislé na stálé tvorbě vyššího množství energie.

S našimi kolegy jsme v nedávné době zjistili, že rakovinné buňky, kterým jsme odstranili z mitochondrií DNA, jsou schopny po vnesení do podkoží experimentální myši, tvořit nádory, ovšem s výrazným zpožděním oproti rakovinným buňkám s mitochondriemi s DNA. Velmi pozoruhodné je zjištění, že maligní buňky v nádorech, které jsou odvozeny od buněk bez mtDNA, obsahují genetický materiál, který pochází z hostitelského zvířete. Tento velice zajímavý poznatek ukazuje na to, že rakovinné buňky, aby mohly tvořit nádor, si nějakým způsobem opatří mitochondrie z okolních buněk hostitele. Tomuto procesu se říká horizontální přenos genů, což je jev u eukaryotických buněk velmi vzácný. Dále jsme zjistili, že během latentní fáze po vnesení buněk bez mtDNA do podkoží, tedy během několika týdnů, než se začnou tvořit nádory, dochází v těchto buňkách k postupnému zvyšování mtDNA následované poměrně komplikovanou kaskádou dějů, jejíž vyvrcholením je obnovení respirace rakovinných buněk.

Jelikož bez obnovení respirace nemohou rakovinné buňky bez mtDNA tvořit nádory, studovali jsme, jakou roli hraje respirace

v tvorbě nádorů. Nejprve jsme zjistili, že se nejedná o obnovení tvorby ATP – rakovinné buňky jsou schopny „přepnout“ tvorbu ATP z mitochondriální závislosti na glykolýzu. Následně jsme studovali vztah respirace k de novo tvorbě pyrimidinů, stavebních kamenů RNA a DNA. Pyrimidiny jsou tvořeny kaskádou reakcí, kdy jedna reakce se odehrává v mitochondriích a je závislá na respiračním řetězci. Náš výzkum ukázal, že rakovinné buňky bez mtDNA si potřebují „obstarat“ mtDNA a následně obnovit respiraci proto, aby mohly syntetizovat pyrimidiny. Bez tohoto nemohou replikovat svoji genomickou DNA a nemohou procházet buněčným cyklem, tedy růst, a následně tvořit nádory.

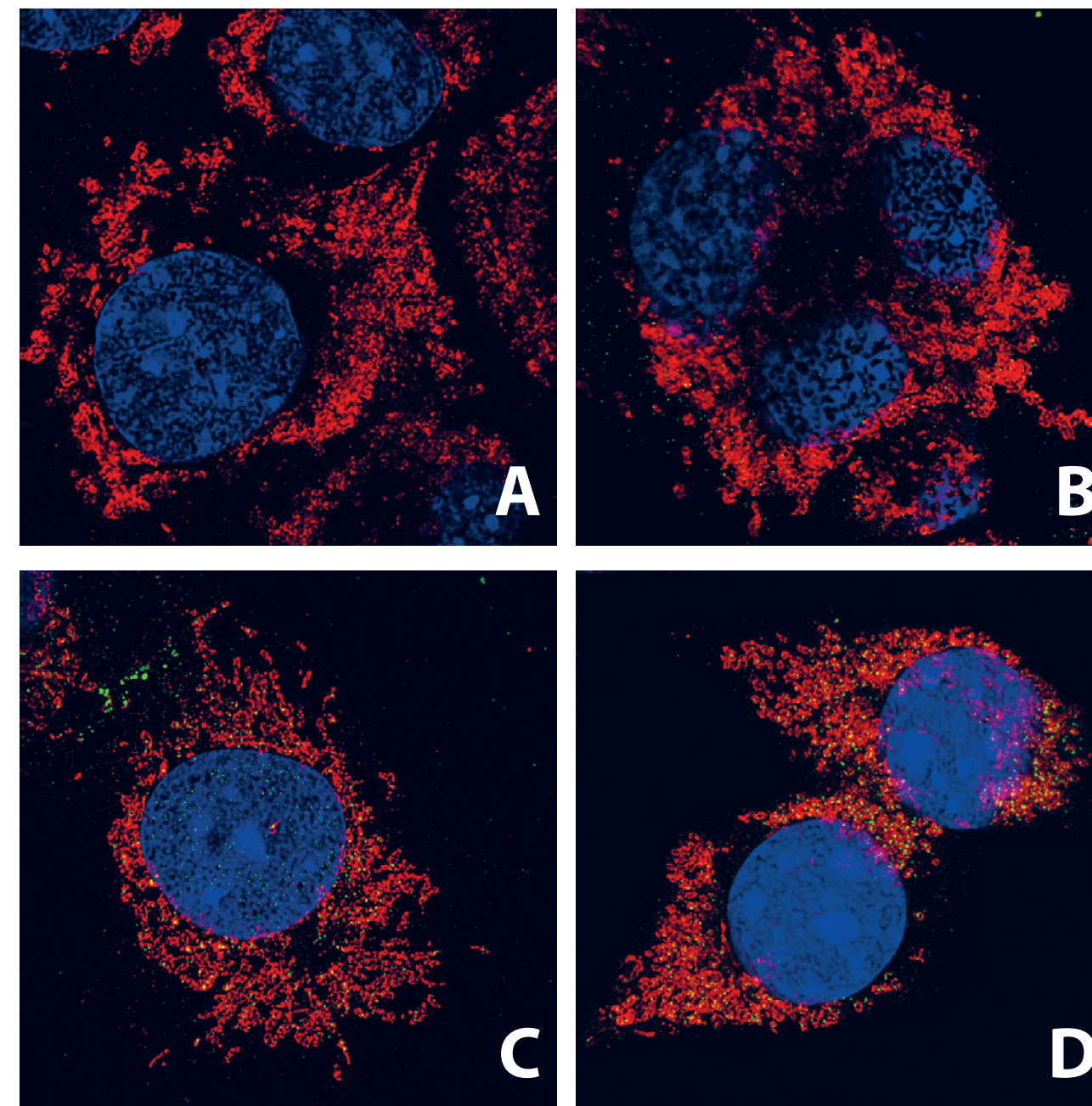
Objev horizontálního přenosu mitochondrií in vivo, tedy v experimentálním modelu nádorového onemocnění, je inovativní z několika hledisek. Pokud se týká základního výzkumu, naše výsledky ukazují na velmi nečekanou vlastnost nádorových buněk, což jsme zatím prokázali u nádoru prsu, melanomu a glioblastomu, tedy o schopnost nádorových buněk vyrovnat se s poruchou mtDNA tak, že si jí „obstarají“ z buněk hostitele. Z tohoto poznatku také vyplývá jeho translační hodnota. Lze očekávat, že de novo syntéza pyrimidinů je inherentní vlastností většiny nádorových onemocnění a že rakovinné buňky tuto zásadní dráhu nemohou obejít. Proto je možné se domnívat, že molekuly, které inhibují de novo syntézu pyrimidinů mohou být i velmi účinné, širokospektré protirakovinné látky.

Výše uvedený základní výzkum včetně našeho průlomového objevu naznačuje jeho translační aspekty. Ukazuje na nesmírně významnou roli mitochondriální respirace pro růst nádorů. Ostatně v nedávné době jsme připravili několik potenciálně protirakovinných látek, které zásadním způsobem potlačují mitochondriální respiraci. Jedna z těchto látek, mitochondriálně cílený tamoxifen, působí na komplex I mitochondriálního respiračního řetězce, je v 1. fázi klinického testování.

Další látky nyní připravujeme. Nejbližší doba ukáže, zda cílení na mitochondrie je účinný, inovativní přístup k léčbě nádorů. Zde je také namístě zdůraznit zá-

klad takového translačního úspěchu, jímž je velmi dobrá součinnost několika hlavních hráčů, jimiž jsou Biotechnologický ústav AV ČR a soukromí investoři,

SmartBrain s.r.o. a KKCG a.s., bez jejichž účasti přenesení výsledků základního výzkumu, byť průlomového, do klinické praxe není myslitelné.



Buňky rakoviny prsu s mitochondriemi (červená barva) bez DNA (zelená barva) (A) byly vneseny do podkoží experimentální myši a vyjmuty za 5 (B), 10 (C) a 20 dní (D). Zelená barva ukazuje na postupně se zvyšující množství mitochondriální DNA, což vede k obnovení mitochondriální funkce umožňující buňkám tvořit nádory. Modře jsou obarvena buněčná jádra.