

TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 3. května 2022

Akademie věd ČR
Národní 1009/3, 110 00 Praha 1
www.avcr.cz

SEBEPOŠKOZENÍ VLASTNÍ DNA ZVYŠUJE ODOLNOST RAKOVINNÝCH BUNĚK VŮČI RADIAČNÍ TERAPII

Běžně používaná radiační terapie zabíjí rakovinné buňky tím, že způsobuje rozsáhlé poškození DNA v ozařované tkáni. Mezinárodní tým včetně několika výzkumníků z Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR nyní odhalil neočekávanou strategii, jak se rakovinné buňky smrti vyvolané radiací vyhýbají – samy se dále poškodí. Studii zveřejnil *Science*, jeden z nejprestižnějších vědeckých časopisů.

Poškození DNA v lidských buňkách se vyskytuje přirozeně a je účinně opravováno velkým počtem opravných drah DNA. Tento proces však vyžaduje čas. Závislost rakovinných buněk na rychlém nekontrolovaném buněčném dělení je proto činí neschopnými vypořádat se s velkým poškozením DNA, které způsobují vysoké dávky záření. Radiační terapie tak účinně zabíjí nádorové buňky.

I přes obecnou úspěšnost radiace se nádory často vracejí. Mechanismy, jimiž se nádorovým buňkám daří vyhýbat se buněčné smrti po letálních dávkách ozáření, nejsou dobře známy, a proto rezistence vůči radiační terapii zůstává značnou výzvou pro účinnou klinickou kontrolu nádorů.

Sebepoškozením proti smrti

Tým vědců působících v Dánsku, České republice, Švédsku, Kanadě a Švýcarsku, jenž koordinuje Claus Storgaard Sørensen z Biotech Research and Innovation Centre, University of Copenhagen v Dánsku, zjistil, že v reakci na záření mohou nádorové buňky aktivovat endogenní nukleázu CAD – enzym, který rozkládá nukleové kyseliny (včetně DNA) v celém genomu. Zatímco přetrvávající poškození DNA je pro buňku obecně špatné, mezinárodní výzkumný tým ukázal, že poté, co radiační terapie způsobí počáteční poškození DNA, si rakovinné buňky způsobí další zlomy DNA samy. Tím účinně pozastaví svůj program dělení a buněčný cyklus v takzvaném kontrolním bodě G2 před začátkem buněčného dělení, což jim poskytne čas na opravu zbývajících poškození DNA.

Tato velmi překvapivá a poněkud neintuitivní strategie přidávání cílených zlomů DNA zlepšuje šanci rakovinných buněk smrtelné dávky záření přežít. Lze je přirovnat např. k vojákům ve válce, kteří se sami zraní, aby nemohli být posláni do boje.

Kontakt pro média: **Eliška Zvolánková**
Divize vnějších vztahů AV ČR
press@avcr.cz
+420 739 535 007

Martin Jakubec
Ústav molekulární genetiky AV ČR
jakubec@img.cas.cz
+420 721 142 524

Konkrétněji mechanismus vysvětluje Jiří Bártek z Ústavu molekulární genetiky AV ČR (ÚMG AV ČR), jeden z vedoucích autorů výzkumu: „*Zatímco normální buňky obvykle přeruší své cykly dělení v tzv. kontrolním bodě G1 fáze, je tento mechanismus většinou u rakovinných buněk defektní. Proto hlavní možností, jak zabránit katastrofickému buněčnému dělení s poškozenými chromozomy, které by dělící se buňky zabilo, je zůstat v druhém kontrolním bodě G2 fáze těsně předtím, než se buňky začnou dělit. Mnoho defektů způsobených CAD „říká“ nádorovým buňkám, aby počkaly, dokud neopraví nebezpečnější zlomy DNA vyvolané radioterapií.*“

Zablokováním k posílení léčby

Autoři navíc zjistili, že tento jev je specifický pro rakovinné buňky. Ztráta aktivity CAD totiž způsobí, že rakovinné buňky (proti normálním buňkám) jsou náchylné k poškození, které způsobuje záření. „*Tento neočekávaný nový mechanismus skutečně naznačuje, jak se rakovinné buňky mohou přizpůsobit poškození DNA vyvolanému ozáření, a tím se stát odolnějšími vůči radioterapii,*“ vysvětlují Pavel Janščák a Václav Urban z ÚMG AV ČR, kteří se na tomto objevu podíleli a jsou spoluautory nového vědeckého článku.

Souhrnně tyto poznatky ozřejmují mechanismus přežití specifický pro rakovinu. Ten by se dal v budoucnu zaměřit a využít ke zvýšení zranitelnosti nádorových buněk vůči genotoxické léčbě rakoviny. Studie také ukázala, že experimentální blokování funkce CAD způsobilo, že nádorové buňky (na rozdíl od normálních, zdravých buněk) byly vůči záření citlivější, což naznačuje, jak by tyto nové poznatky mohly být využity ke zlepšení výsledků radioterapie v budoucnu.

Více informací:

prof. MUDr. Jiří Bártek, CSc.
Ústav molekulární genetiky AV ČR
Oddělení genomové integrity
jiri.bartek@img.cas.cz
+420 296 443 155
+45 35 25 73 57



Ilustrace ukazuje funkci enzymu CAD, který specificky poškozuje DNA
Autor: J. Benada

Publikace:

Larsen, B. D., Benada, J., Yung, P. Y. K., Bell, R. A. V., Pappas, G., Urban, V., Ahlskog, J. K., Kuo, T. T., Janscak, P., Megeney, L. A., Elsässer, S. J., Bartek, J., & Sørensen, C. S. (2022). Cancer cells use self-inflicted DNA breaks to evade growth limits imposed by genotoxic stress. *Science (New York, N.Y.)*, 376(6592), 476–483. <https://doi.org/10.1126/science.abi6378>