

## Sebepoškození vlastní DNA zvyšuje odolnost rakovinných buněk vůči radiční terapii a dává jim šanci na přežití

**Běžně používaná radiční terapie zabíjí rakovinné buňky tím, že způsobuje rozsáhlé poškození DNA v ozařované tkáni. Mezinárodní tým zahrnující několik výzkumníků z Ústavu molekulární genetiky Akademie věd České republiky v Praze (ÚMG) nyní odhalil neočekávanou strategii rakovinných buněk vyhýbat se smrti vyvolané radiací ve studii publikované v Science, jednom z nejprestižnějších vědeckých časopisů.**

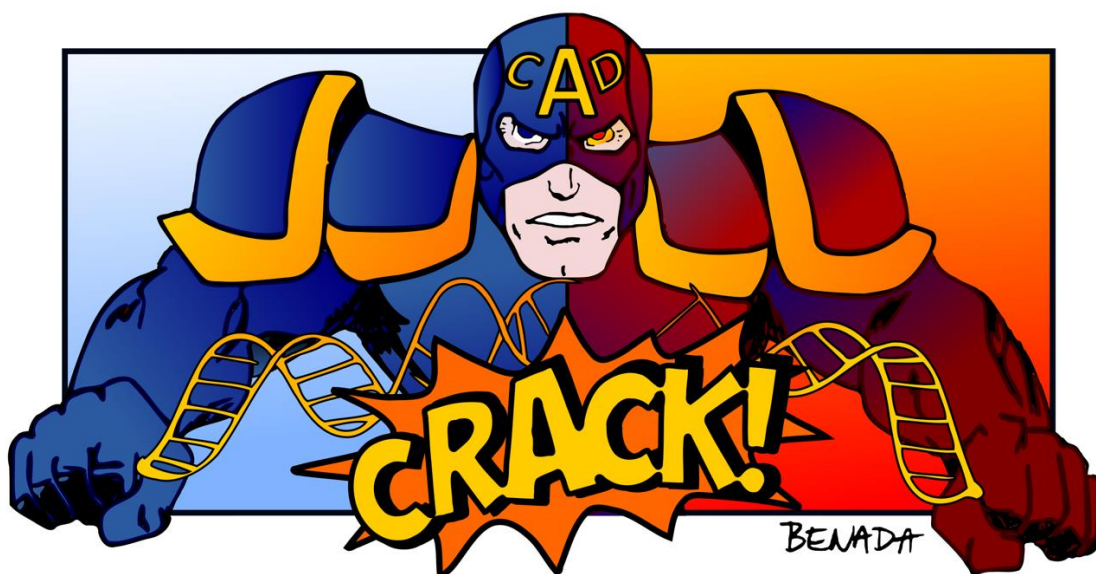
Přirozeně se vyskytující poškození DNA v lidských buňkách je účinně opravováno velkým počtem opravných drah DNA. Tento proces však vyžaduje čas, a závislost rakovinných buněk na rychlém nekontrolovaném buněčném dělení je činí neschopnými vypořádat se s velkým poškozením DNA způsobeným vysokými dávkami záření. Radiční terapie tedy účinně zabíjí nádorové buňky. I přes obecnou úspěšnost radiace je opětovný výskyt nádorů stále dosti častý. Mechanismy, jimiž se nádorovým buňkám daří vyhýbat se buněčné smrti po letálních dávkách ozáření, nejsou dobře známy, a proto rezistence vůči radiční terapii zůstává značnou výzvou pro účinnou klinickou kontrolu nádorů.

Tým vědců působících v Dánsku, České republice, Švédsku, Kanadě a Švýcarsku, koordinovaný Clausem Storgaardem 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 špatnou zprávou, mezinárodní výzkumný tým ukázal, že po počátečním poškození DNA vyvolaném ozářením si rakovinné buňky samy způsobí další zlomy DNA, a tím účinně pozastaví svůj program dělení a buněčný cyklus v takzvaném kontrolním bodě G2 před začátkem buněčného dělení, a poskytne jim tak čas na opravu zbývajících poškození DNA.

Tento velmi překvapivý a poněkud neintuitivní mechanismus toho, jak by větší sebepoškození ozářených nádorových buněk mohlo zvýšit šanci na jejich přežití, vysvětluje profesor Jiří Bartek, jeden z vedoucích autorů tohoto projektu: *„Zatímco normální buňky obvykle přeruší své cykly dělení v tzv. kontrolním bodě G1 fáze, je tento mechanismus většinou u rakovinných buněk defektní. Proto je hlavní možností, jak zabránit katastrofickému buněčnému dělení s poškozenými chromozomy, které by dělící se buňky zabilo, 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“.*

Strategie přidávání cílených zlomů DNA, jakkoli neintuitivní, zlepšuje šanci rakovinných buněk přežít smrtelné dávky záření. Lze je přirovnat např. k vojákům ve válce, kteří se sami zraní, aby nemohli být posláni do boje. Autoři navíc zjistili, že tento jev byl specifický pro rakovinné buňky, protože ztráta aktivity CAD způsobila, že rakovinné buňky (oproti normálním buňkám) byly náchylné k poškození způsobenému zářením. *„Tento neočekávaný nový mechanismus skutečně naznačuje, jak se rakovinné buňky mohou přizpůsobit poškození DNA vyvolanému ozářením, a tím se stát odolnějšími vůči radioterapii,“* vysvětluje Dr. Pavel Janščák a Václav Urban z ÚMG, kteří se na tomto objevu podíleli a jsou mezi autory tohoto nového vědeckého článku.

Souhrnně tyto poznatky ozřejmují mechanismus přežití specifický pro rakovinu, který by mohl být zaměřen a využit 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.



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>

**Kontakty:**

**prof. MUDr. Jiří Bártek, CSc.**

[jiri.bartek@img.cas.cz](mailto:jiri.bartek@img.cas.cz)

+420 296 443 155

+45 35 25 73 57

[Oddělení genomové integrity](#)

Ústav molekulární genetiky AV ČR

**Martin Jakubec, Ph.D.**

[jakubec@img.cas.cz](mailto:jakubec@img.cas.cz)

+420721142524

PR oddělení

Ústav molekulární genetiky AV ČR