

# Proč nádorové buňky „kradou“ mitochondrie?

Čím dál více se ukazuje, jak důležitou roli hrají mitochondrie v nádorovém bujení. Tyto nečekané poznatky se uplatňují i v hledání nového přístupu k účinné léčbě rakoviny.

text **JIŘÍ NEUŽIL A JAKUB ROHLENA**

**RAKOVINA** je komplexní onemocnění, což ztěžuje možnosti léčby. Existují dva základní terapeutické přístupy, z nichž každý má své výhody a nevýhody. Prvním je cílená léčba, zasahující jeden specifický molekulární cíl přítomný pouze v některých typech nádorů u úzké skupiny pacientů. Druhým je chemoterapie, zasahující širší spektrum nádorů u širší skupiny pacientů za cenu vyšších nežádoucích účinků, které jsou spojeny s její vyšší cytotoxicitou. Bylo by proto výhodné najít alternativní způsoby léčby rakoviny spojující slabší vedlejší účinky cílené terapie s možností aplikace širšímu okruhu pacientů indikovaných pro chemoterapii. V současné době se zdá, že takovým cílem by mohl být buněčný metabolismus, jehož důležitou součástí jsou i organely zvané mitochondrie.

Mitochondrie v buňkách plní důležité úkoly. Nejznámější je produkce buněčné energie ve formě ATP (adenosintrifosfátu), látky nezbytné pro naprostou většinu buněčných aktivit. ATP se tvoří v procesu oxidativní fosforylace enzymem ATP-syntáza (zvaným též komplex V), poháněným čtyřmi respiračními komplexy (nazývanými komplexy I-IV), které jsou odpovědné za buněčnou respiraci (viz článek *Z topiče manažerem*, Vesmír 98, 33, 2019/1).

Mitochondrie nesou vlastní dědičnou informaci ve formě mitochondriální DNA (mtDNA), která kóduje klíčové součásti

komplexů oxidativní fosforylace (Vesmír 75, 553, 1996/10). Mutace či delece mitochondriální DNA proto vedou k poruchám respirace a jsou příčinou vzniku vážných neuromuskulárních chorob souvisejících zejména s energetickou nedostatečností. V naší laboratoři se těmito chorobami nezabýváme, ale využili jsme závislosti respirace na mitochondriální DNA pro studium významu oxidativní fosforylace v nádorových onemocněních.

Proč je toto téma důležité? Důvodem je nepřesná interpretace výsledků klasických experimentů významného německého biochemika Otta Warburga, který již v první polovině 20. století ukázal, že rakovinné buňky mají zvýšenou aktivitu metabolické dráhy zvané glykolýza.

Jelikož glykolýza, podobně jako oxidativní fosforylace, produkuje ATP, toto vysoce zajímavé pozorování vedlo k mylnému a nepodloženému závěru, že mitochondrie spolu s oxidativní fosforylací nejsou pro rakovinné buňky nijak podstatné. Přitom otázka funkce oxidativní fosforylace v rakovinných buňkách je důležitá nejen z pohledu základní biologie, ale má též praktické důsledky pro vývoj inovativní léčby nádorových onemocnění.

## BUNĚČNÁ „KRÁDEŽ“

Rakovinné buňky zbavené mitochondriální DNA nerespirují, ale v tkáňové kultuře

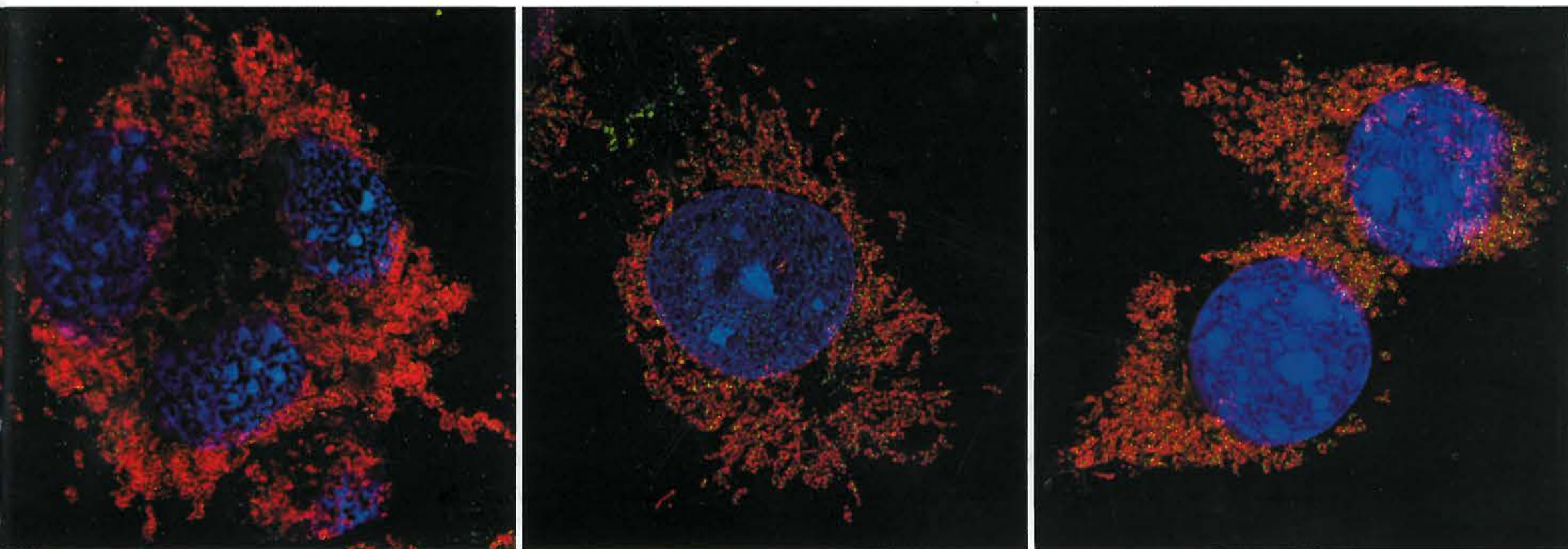


s bohatým kultivačním médiem, v němž je přebytek živin a růstových faktorů, jsou i nadále životaschopné. Zatímco rakovinné buňky s mitochondriální DNA po aplikaci do experimentálních myši okamžitě tvoří nádory, buňky bez mitochondriální DNA je vytvářejí až s více než třítýdenním odstupem. Analýzou v čase jsme zjistili, že během této dlouhé latentní fáze myši buňky získají „novou“ mitochondriální DNA přenosem celých mitochondrií z okolních buněk, a tím může být mitochondriální respirace obnovena [1-3]. Nádory se objevují teprve poté (obr. 1). Vznik nádorů je tedy jasně limitován neschopností buněk bez mitochondriální DNA respirovat a je podmíněn obnovením respirace „krádeží“ funkčních mitochondrií z okolních buněk.

Přenos mitochondrií v kontextu tvořícího se nádoru je v souladu s nově popsanou schopností mitochondrií přecházet z buňky do buňky horizontálním přenosem, k čemuž dochází pomocí mezibuněčných můstků zvaných nanotunýlky [4]. Horizontální přenos mezi buňkami zřejmě není omezen jen na mitochondrie, ale využívají ho i jiné organely (třeba lyzozomy či peroxizomy). Za určitých okolností tedy může probíhat výměna organel mezi buňkami. V nádorovém prostředí tuto výměnu podněcuje potřeba buněk bez mitochondriální DNA obnovit respiraci.

Respirace je součástí procesu oxidativní fosforylace, který produkuje ATP v mitochondriích. Z našich experimentů však plyne, že primárním důvodem pro neschopnost takto poškozených buněk tvořit nádory není porucha tvorby ATP. Rakovinné buňky mohou kompenzovat nedostatek ATP glykolýzou (viz výše). To rovněž potvrdily naše pokusy, dle nichž nezastaví tvorbu nádorů ani specifické odstranění ATPsyntázy (které zcela zablokuje produkci ATP oxidativní fosforylací, ale nepoškodí ostatní respirační

**Prof. Ing. JIŘÍ NEUŽIL, CSc.,  
a Mgr. JAKUB ROHLENA, Ph.D.,  
viz Vesmír 98, 33, 2019/1**



**1. SNÍMKY** z konfokálního mikroskopu ukazují postupné zvyšování mitochondriální DNA ve formě mitochondriálních nukleoidů (zelená barva) v mitochondriích značených markerem vnější mitochondriální membrány Tom20 (červená barva). Jádra jsou značená modře. Vlevo je buňka s mitochondrii bez mitochondriální DNA, pak postupně buňky 10, 20 a 60 dní po vnesení do pokusného zvířete.

komplexy) [3]. Funkční respirace je pro vnik nádoru nezbytná, nikoliv však kvůli tvorbě ATP, ale z nějakého jiného důvodu.

## JAK POTLAČIT RŮST NÁDORŮ

Normální buňky organismu se zpravidla nedělí nebo se dělí relativně pomalu; v těchto případech je oxidativní fosforylace odpovědná hlavně za tvorbu ATP. Pakliže se ale buňky, například rakovinné, dělí rychle, stává se oxidativní fosforylace důležitou též pro tvorbu pyrimidinů, základních stavebních kamenů nukleových kyselin (DNA, RNA). Replikace nukleových kyselin je pro buněčné dělení naprosto nezbytná, neboť bez ní se nepřenáší dědičná informace a dělení buněk se zastaví.

Základní enzymatická dráha odpovědná za syntézu pyrimidinů je úzce spojena s oxidativní fosforylací a v nerespírujících buňkách je nefunkční. Jak jsme zjistili a nedávno publikovali, deaktivace pyrimidinové syntézy pomocí genové manipulace zcela potlačí tvorbu nádorů i u buněk s normální

respirací, zatímco specifická reaktivace pyrimidinové syntézy v buňkách bez mitochondriální DNA růst nádorů naopak obnoví i přes nefunkčnost oxidativní fosforylace [3]. Zdá se tedy, že nedostatek pyrimidinů pro syntézu nukleových kyselin, nikoliv produkce ATP, je hlavním důvodem, který brání vniku nádorů v případě nerespírujících buněk (obr. 2).

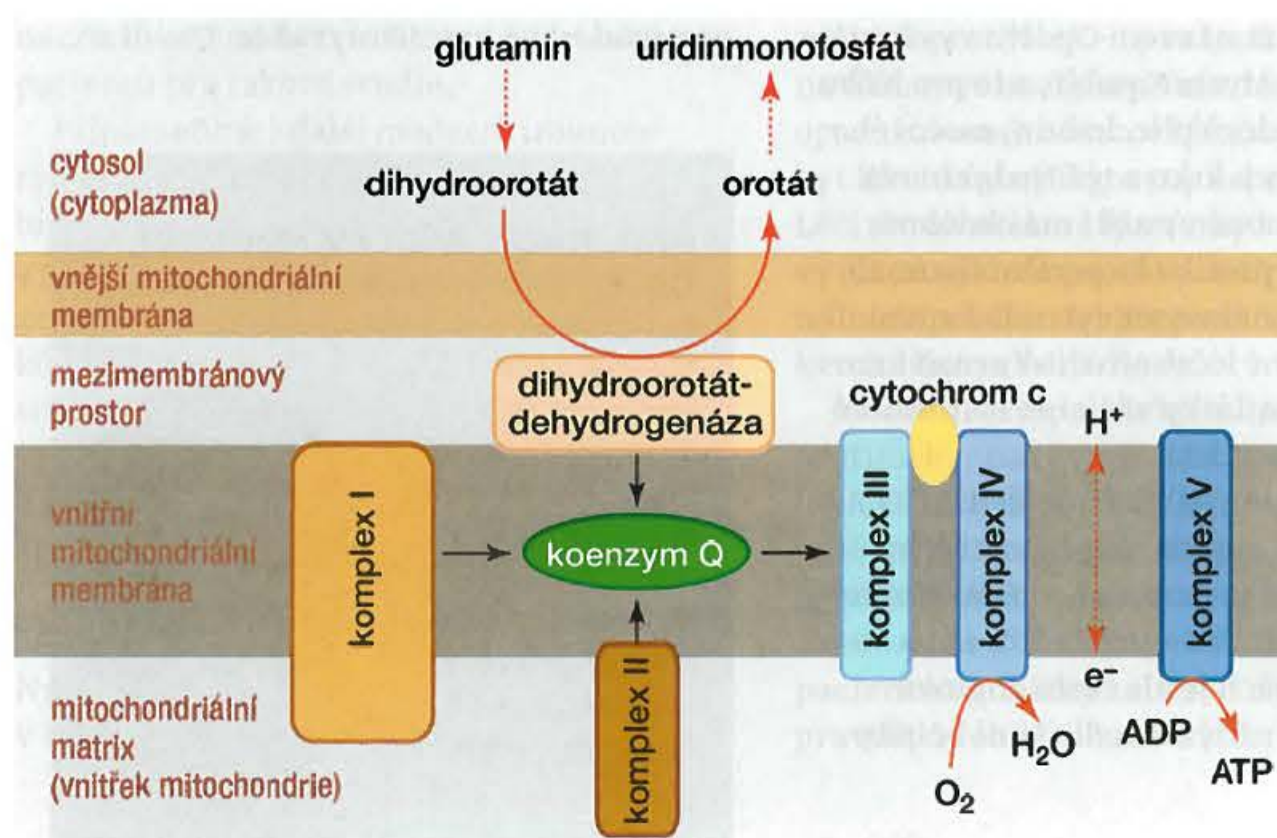
Jaký má tento poznatek význam pro vývoj nových přístupů k léčbě nádorových chorob? Náš objev horizontálního přenosu mitochondrií do rakovinných buněk a spojitost respirace s tvorbou pyrimidinů naznačuje, že syntéza pyrimidinů by mohla hrát zásadní roli u řady nádorových onemocnění, neboť překotný růst a s ním spojená intenzivní replikace DNA jsou většině z nich vlastní. To jsme prokázali u tak rozdílných typů rakoviny, jako jsou nádory prsu a melanomy. Cílení na tento proces, ať již přímo na syntézu pyrimidinů, či obecně na respiraci, může proto představovat širokospektrý přístup k léčbě nádorů.

Ostatně látka MitoTam z naší laboratoře, která efektivně potlačuje respiraci a má jasné protirakovinné účinky, se momentálně nachází v první fázi klinického testování (Vesmír 96, 644, 2017/11).

Je povzbudivé, že nezávislé zahraniční výzkumné skupiny v nedávné době též prezentovaly nová terapeutika s protirakovinným potenciálem cílená na oxidativní fosforylacii. Některá z nich rovněž vstupují do klinických testů. Je tedy možné, že v budoucnu by zaměření na oxidativní respiraci či její specifické komponenty mohlo být jedním ze standardních postupů širokospektré protinádorové terapie, která si „poradí“ i s těžko léčitelnými typy tohoto onemocnění. ●

 [K dalšímu čtení...](#)

- [1] Tan A. S. et al., Cell Metabolism, DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.003.
- [2] Dong L. F. et al., eLife 6, e22187, 2017, DOI: 10.7554/eLife.22187.
- [3] Bajzikova M. et al.: Cell Metabolism (in press), 2019, DOI: 10.1016/j.cmet.2018.10.014.
- [4] Rustom A. et al., Science, DOI: 10.1126/science.1093133.



**2. SCHÉMA UKAZUJE** význam respirace pro tvorbu pyrimidinů. Komplex I, komplex II i dihydroorotátdehydrogenáza vytvářejí při reakcích elektrony, které přijímá koenzym Q. Ten je předává komplexu III, odkud přecházejí pomocí cytochromu c na komplex IV. Zde reagují s molekulárním kyslíkem za vzniku vody. S přenosem elektronů a protonů přes vnitřní mitochondriální membránu je spojena tvorba ATP, kterou katalyzuje komplex V. Dihydroorotátdehydrogenáza, která je zanořena do vnitřní mitochondriální membrány ze strany mezimembránového prostoru, katalyzuje přeměnu dihydroorotátu na orotát. Toto je čtvrtá reakce de novo dráhy, při níž se tvoří pyrimidiny. Zahajuje ji postupná přeměna glutaminu a zakončuje tvorba uridinmonofosfátu.