

## Medical Tribune, 27.4.2009, Od studie genů k vývoji protinádorových léků jší

Jak už jsme čtenáře MT informovali, ozdobou letošních Brněnských onkologických dnů byla úvodní hodinová přednáška prof. MUDr. Jiřího Bartka, DrSc., který představil téma DNA reparačních mechanismů a jejich role ve vztahu ke zhoubnému bujení.

Prof. MUDr. Jiří Bartek, DrSc., který se narodil v roce 1953 a absolvoval Univerzitu Palackého v Olomouci, kde později obdržel čestný titul doctor honoris causa, patří mezi nejvýznamnější světové vědce v oblasti biologického výzkumu buněčného cyklu u normálních a nádorových buněk.

Jiří Bartek po absolvování olomoucké lékařské fakulty nastoupil přímo do **Ústavu molekulární genetiky Akademie věd**. Následoval brněnský Masarykův onkologický ústav a seznámení s doktorem Jiřím Lukášem. Mladí ambiciózní vědci již v té době společně pracovali na nových postupech při výrobě protilátek, které posilují lidský organismus v boji s nádorovým onemocněním, a jejich výzkum dosáhl na tehdejší poměry nadstandardní úroveň. V Brně se k mužské části týmu přidala i Jiřina Bartková. Zpět do Prahy, do Ústavu hematologie a krevní transfuze se proto již stěhoval zárodek budoucí velmi úspěšné skupiny.

Za výzkumem dělení nádorových buněk do Dánska Když na počátku 90. let přišla nabídka pracovat v laboratoři Cell Cycle and Cancer ve výzkumném ústavu Danish Cancer Society v Kodani, český tým se příliš dlouho nerozmýšlel a přesídlil do hlavního města Dánského království. Zdejší Ústav nádorové biologie je totiž jedním ze základních pilířů dánského onkologického výzkumu a velká pozornost se zde věnuje především molekulárním mechanismům, které souvisejí s rozvojem nádorů.

Dokončení na str. B4  
Dokončení ze str. B1  
V dánském Ústavu nádorové biologie jsou odborníkům k dispozici špičkově vybavené laboratoře a výzkum se může opírat o dostatečnou finanční podporu. A právě kvalita tamního vědeckého centra se odrazila i na výsledcích českých expertů.

Prof. Bartek v současnosti tuto laboratoř vede a zároveň je významným členem nového Centra pro výzkum genotoxického stresu, které vzniklo na jaře letošního roku. Společně s manželkou Jiřinou a blízkým spolupracovníkem Jiřím Lukášem zde vytvořili velmi úspěšný tým všem známý pod značkou Jiri & Jiri, který dosáhl celosvětového uznání, má na svém kontě několik významných objevů a pyšní se nejrůznějšími oceněními. Sám Bartek například jako vůbec první „neseveřan“ získal za výzkum nádorových buněk nejvyšší dánskou cenu pro vědce.

Věnuje se zde zejména výzkumu regulačních mechanismů dělení nádorových buněk a mechanismů vedoucích ke vzniku nádorů, především v souvislosti s funkcí nádorových supresorů a onkogenů. V poslední době je hlavním předmětem jeho zájmu studium regulačních drah aktivovaných poškozením DNA v buňkách savců. Se svými spolupracovníci a spolupracovnicemi se zabývají mechanismy udržujícími stabilitu a celistvost genomu, signály regulujícími odpověď buňky na poškození DNA a konečně i následky poruch genomu, tj. osudem poškozených buněk. Snaží se rovněž zjistit, jakým mechanismem se z normální buňky stává nádorová, a pochopit, jakým způsobem některé látky brání růstu nádorových buněk. Cílem jejich studia je tyto děje nejen pochopit, ale také využít k nalezení nových účinnějších protinádorových látek s menšími nežádoucími účinky.

Je autorem více než 220 vědeckých prací a článků a je nejcitovanějším českým vědcem v oblasti biologie a medicíny, je držitelem Ceny Dánské asociace pro výzkum nádorů (1998), Ceny Alfreda Benzonse (2002), Ceny Novo Nordisk (2003) a medaile G. J. Mendela za biologické vědy (2003). V roce 2002 se stal čestným profesorem Univerzity v Kodani a Univerzity v Aarhusu.

Svou dosavadní práci Jiří Bartek a jeho tým korunoval objevem, jemuž věnují velkou pozornost odborníci i odborné časopisy celého světa a na jehož základě se o nich začalo

hovořit jako o možných kandidátech nejprestižnějších vědeckých ocenění včetně „nobelovské třídy“. V článkách publikovaných v Nature v letech 2005 a 2006 a v Science v roce 2008 kolektiv vedený prof. Bartkem na modelu aktivace tzv. checkpointů DNA reparačního mechanismu v reakci na „stres“ vyvolaný replikací DNA indukovanou onkogeny prokázal, že jde o jakousi intrinsickou protinádorovou bariéru.

A právě těmto otázkám také prof. Bartek věnoval svou brněnskou přednášku. Kontrolní stanoviště, signální dráhy a opravné mechanismy buňky Již dříve se vědělo, že buňky v našem těle dokáží rozpoznat svou vlastní počínající přeměnu v buňky nádorové a dokáží se jí účinně bránit díky tzv. nádorovým supresorům, bílkovinám, které umějí zbrzdit jejich nebezpečné dělení. Nikdo však doposud nenašel odpověď na to, jak buňky samy poznají, že přišel čas bránit se zhoubné nemoci a jak dokáží samy aktivovat supresory, aby se s nádorovým bujením vypořádaly. Bartkovi a jeho spolupracovníkům se podařilo zjistit, že to, co buňku na hrozící nebezpečí včas upozorní, je průběh replikace, tedy kopírování DNA. Při normálním procesu replikace sice dochází k drobným chybám, ale buňky je dokáží samy velmi rychle opravit. V případě buněk, jež mají tendenci zvrhnout se v buňky nádorové, však probíhá kopírování DNA překotně a chaoticky, čímž se riziko chyb zvyšuje. Takový stav pak vyprovokuje supresory k akci a „odvážné“ bílkoviny se okamžitě snaží zbrzdit dělení abnormální buňky, nebo ji rovnou zabít. Někdy se jim to ale bohužel nemusí podařit a nádorové buňky obrannou bariéru organismu prolomí nebo se jí pokusí obejít jinou cestou. V takovém případě buňky zmutují a zákeřná choroba se dále rozvine.

Genetická informace buňky je zapsána v molekulách DNA; souborně ji nazýváme buněčný genom. Fyzikální a chemické vlivy vnějšího prostředí, ale i vlastní metabolismus buňky, čili exogenní i endogenní vlivy, DNA neustále poškozují, vzniká genotoxický stres. Informace kódovaná v genomu je tak narušována, dochází k chybám a ty – pokud nejsou opraveny – mají za následek poruchy funkce buněk, tkání a celého organismu. Reparační mechanismy DNA jsou sice velmi výkonné, ale ne stoprocentně účinné. Tak dochází během života organismu k postupnému hromadění chyb, které pozorujeme jako projevy stárnutí organismu včetně chorob spojených se stárnutím. Mezi takové choroby patří i většina případů zhoubného bujení.

Poškozená buňka reaguje obvykle tak, že zpomalí či zastaví buněčné dělení, aby opravila poškozenou DNA ještě předtím, než by se chyba mohla přenést do dceřiných buněk. Pokud se jí to nepodaří, je normální odpovědí nevratná zástava buněčného dělení, při větším rozsahu poškození smrt buňky. Pokud je některý z mechanismů řídicích tyto děje nefunkční, poškozená buňka pokračuje v dělení, hromadí další chyby a tento stav může vyústit v nádorové bujení.

V další části svého sdělení prof. Bartek přehledně ukázal, co je dobrého a co špatného na DNA reparačním mechanismu a udržování integrity genomu, jaký je vztah DNA reparačního mechanismu na jedné straně a nádorových onemocnění a jejich léčby na straně druhé.

Dobrá a špatná stránka udržování integrity genomu DOBRÉ je to, že mechanismus udržování integrity genomu brání vzniku škodlivých mutací a tak vylučuje vznik genetických poruch včetně nádorového bujení.

ŠPATNÉ je, když tento mechanismus eliminuje možnosti genetických proměn a tím i potřebných evolučních změn.

DOBRÉ je efektivní fungování mechanismu udržování integrity genomu a DNA reparačních mechanismů v reprodukčním věku člověka, kdy brání kumulaci mutací i nádorovému bujení.

ŠPATNÉ je, když tyto mechanismy vedou k tkáňovému „vyčerpání“ a v důsledku toho k předčasnému stárnutí (antagonistická pleiotropie).

DOBRÉ je, že kmenové buňky jsou vůči poškození DNA odolnější anebo se s ním lépe vyrovnávají, což napomáhá tkáňové regeneraci a minimalizuje mutace.

ŠPATNÉ je, že z téhož důvodu jsou kmenové buňky nádorové tkáně více radio- a chemorezistentní ŠPATNÉ je, že určité alterace mechanismu zachování integrity genomu mohou nádorovým buňkám umožnit, aby se adaptovaly i na zvýšený stres a přeživaly v něm; DOBRÉ by mohlo být, že tato jejich odlišnost od normálních buněk nabízí příležitosti pro nové léčebné intervence.

DNA reparační mechanismus a nádorová onemocnění Poškození DNA může mít za následek mutace vedoucí k nádorovému bujení; poškození DNA je hlavním cílem protinádorové léčby (radio- i chemoterapie); poškození DNA má na svědomí i škodlivé nežádoucí účinky protinádorové léčby na normální buňky a tkáně (alopecie, poškození kostní dřeně, gastrointestinální problémy); defekty DNA reparačního mechanismu jsou u nádorových onemocnění běžné (všudypřítomné), podporují tumorogenezi a ovlivňují odpověď na léčbu; DNA reparační mechanismus proto může sloužit jako bariéra před progresí nádoru v časných fázích jeho rozvoje. V této souvislosti popsal prof. Bartek checkpointy a obranné mechanismy, jež buňku upozorňují na genotoxický stres, chrání ji před ním. Síť aktivovaná ATR/ATM checkpointy slouží jako indukovatelná bariéra bránící tumorogenezi v jejích časných, premaligních stádiích a vytváří vhodné selekční prostředí pro mutace v checkpointových genech. Defekty v síti DNA reparačních mechanismů spojené s tumorogenezí, jako jsou defekty v ATR, Chk2 nebo p53, mohou oživit defektní buněčný růst a proliferaci a limitovat buněčné stárnutí (senescenci) a apoptózu na úkor genomické nestability a tumorózní progresi.

Personalizovaná medicína na dohled V protinádorové léčbě zatím stále ještě zůstávají (krom onkochirurgie) na scéně radio- a chemoterapie, jež ovšem rovněž poškozují DNA. Stále více však nastupuje cílená, tzv. biologická terapie, kterou lze ke standardní radio-/chemoterapii přidat, nebo je může dokonce nahradit. Cílem je např. reaktivovat defektní DNA reparační mechanismus/apoptózu v nádorové tkáni, inhibovat redundantní opravné mechanismy k dosažení syntetického letálního účinku v nádoru apod.

K úspěšné implementaci takové léčebné strategie je ovšem nutné mít k dispozici: spolehlivé biomarkery (především prediktivní, ale i prognostické); validizované cíle; účinné a bezpečné molekuly schopné tyto cíle zasáhnout a modulovat.

Nicméně pro skutečnost, že éra personalizované (individualizované) cílené medicíny (onkologie) je již na dohled, hovoří mj. následující fakta: podařilo se sekvenovat lidský genom a máme k dispozici účinné technologie genomiky a proteomiky; před dokončením je Atlas lidského nádorového genomu; daří se stále lépe poznávat molekulární mechanismy nádorového bujení; jsou k dispozici stále rozsáhlejší databáze genových variací, profilů exprese, proteinových modifikací a počítačových programů; objevují se stále nové molekulární cíle léčby a probíhá intenzivní screening v knihovnách prospektivních molekul pro tuto léčbu, čili účinných a bezpečných molekul schopných tyto molekulární cíle zasáhnout; účinnost a bezpečnost několika takových cílených terapií (inhibitory interakcí protein-protein, inhibitory telomeráz, inhibitory proteasomu, DNA reparační enzymy) se již ověřují v klinických studiích.