



## TISKOVÁ ZPRÁVA

### Objev českých molekulárních genetiků pomůže léčit rakovinu

Hlubšímu porozumění procesu přeměny zdravé buňky lidského organismu v buňku nádorovou napomáhají poslední výsledky výzkumu vědeckého týmu MUDr. Libora Macůrka, Ph.D., z Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR. Zveřejněny byly letos na jaře v prestižním mezinárodním odborném časopisu *Journal of Cell Biology* (abstrakt [zde](#)). Čeští badatelé v této práci popsali zcela nový typ mutace v genu spojené se vznikem nádorů. Článek byl editory časopisu vybrán a komentován jako nejzajímavější publikace květnového čísla.

Buněčná DNA je neustále vystavována vnějším škodlivým vlivům, jako je ionizující záření či různé toxické látky, a její poškození, vznik mutací, jsou tak na denním pořádku. Neopravené mutace ovlivňují funkci postižených genů a mohou vést ke vzniku nádorů. Hlavní kontrolní mechanismus má pod taktovkou klíčový protein zvaný p53. Stejně jako povodňová komise musí rozhodnout, kterou oblast nechat zatopit, protože už není možné ji zachránit, a kde naopak má smysl postavit protipovodňové zátarasy, musí protein p53 rozhodnout, kterou z poškozených buněk poslat na smrt, a kterou opravit a dát jí tak šanci na život.

Protein p53 je hlavní součástí buněčné odpovědi, jež se spouští v reakci na poškození DNA a nazývá se DDR (DNA damage response). V případě velkého poškození p53 aktivuje signální dráhy vedoucí k programované buněčné smrti. Pokud poškození není velké, p53 zablokuje buněčné dělení a dá povel k opravě DNA. Po jejím úspěšném dokončení se reparační mechanismy vypínají a buňka se začíná znovu dělit. Jedním z proteinů, které se postarají o vypnutí opravných mechanismů ve správný čas, kdy již nejsou v buňce potřeba, je protein Wip1. Hlavní funkcí proteinu Wip1 je inaktivace proteinu p53, která umožní buňce pokračovat v buněčném dělení po opravě DNA.



Protein p53 je důležitým „tumor supresorem“ neboli proteinem potlačujícím vznik nádorů. Až u poloviny nádorů byly nalezeny mutace právě v samotném p53. Mutovaný p53 ztrácí svou kontrolní schopnost, nereaguje na poškození DNA a buňka má volnou cestu k přeměně v buňku nádorovou. Řada nádorů má však zcela nepoškozený gen pro p53, ale naopak nese mutaci v některém jiném genu zapojeném do kontroly buněčného dělení. Vědci po celém světě se snaží najít a popsat nové mutace spojené se vznikem nádorů. Mezi ty úspěšné patří i pracovní tým dr. Macůrka z Ústavu molekulární genetiky AV ČR, který popsal nový mechanismus vedoucí nepřímo k inaktivaci p53 a k rozvoji nádorů.

Tito badatelé našli zcela nový typ mutace v genu kódujícím protein Wip1 u vybraných nádorových linií, které měly neporušený gen pro p53. Tato mutace Wip1 genu způsobuje, že dochází k produkci kratší formy proteinu Wip1. Jak popisuje dr. Macůrek, nalezená mutace překvapivě nevede ke ztrátě funkce proteinu Wip1, ale naopak jeho funkci zvyšuje. Protein Wip1 díky svému zkrácení nepodléhá degradaci a udržuje se ve stabilní podobě v buňce delší dobu, než je obvyklé. Jeho setrvávání v buňce následně vede ke zvýšené inaktivaci proteinu p53, což způsobí, že buňka prochází kontrolními body buněčného cyklu bez ohledu na případné poškození DNA. Selhání tohoto klíčového kontrolního mechanismu umožňuje nahromadění dalších mutací a hrozí, že se zdravá buňka promění v buňku nádorovou. Ve spolupráci s laboratoří doc. Kleibla z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze byla tato mutace nalezena i u pacientů s nádory prsu, vaječníků a tlustého střeva. Tato neobvyklá mutantní forma Wip1 byla detekována i v nenádorových tkáních těchto pacientů. To by mohlo znamenat, že vrozené mutace Wip1 mohou zvyšovat riziko vzniku nádorového onemocnění u nosičů této mutace.

Pokud se dalšími genetickými studiemi tato teorie potvrdí, nově popsaná mutace Wip1 by mohla sloužit jako diagnostický znak u rizikových rodin, případně i jako vhodný cíl protinádorové léčby.

Více informací naleznete v publikaci:

**Odbor mediální komunikace**  
Kancelář Akademie věd ČR  
Národní 3, 117 20 Praha 1  
[www.press.avcr.cz](http://www.press.avcr.cz), [www.avcr.cz](http://www.avcr.cz)

**Kontakt: Ing. Jan Martinek**  
E-mail: [martinek@kav.cas.cz](mailto:martinek@kav.cas.cz)  
Telefon: +420 221 403 423  
Mobil: +420 602 270 999



[Kleiblova P](#), [Shaltiel IA](#), [Benada J](#), [Ševčík J](#), [Pecháčková S](#), [Pohlreich P](#), [Voest EE](#), [Dundr P](#), [Bartek J](#), [Kleibl Z](#), [Medema RH](#), [Macurek L](#), *Gain-of-function mutations of PPM1D/Wip1 impair the p53-dependent G1 checkpoint*, 2013 May 13;201(4):511-21.

Leslie Mitch, *Making short work of p53*, 2013 May 13;201(4):491

(komentář)

**Kontakt:** MUDr. Libor Macůrek, Ph.D., Ústav molekulární genetiky AV ČR, tel.: 241 063 210, mobil: 605 975 275, e-mail: [libor.macurek@img.cas.cz](mailto:libor.macurek@img.cas.cz), <http://www.img.cas.cz/research-groups/libor-macurek/>