

TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 21. dubna 2022

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

Pochopení účinku protinádorových léčiv povede ke zlepšení léčby rakoviny

Mezinárodní tým vědců pod vedením Hany Hanzlíkové z Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR a Keitha Caldecotta z Univerzity Sussex ve Velké Británii objevil, která místa v molekule DNA uvnitř nádorových buněk jsou podstatou účinku protinádorových léčiv (tzv. PARP inhibitorů). Výsledky publikované nedávno v prestižním časopise Nature Structural and Molecular Biology budou využity k pochopení mechanismu účinku PARP inhibitorů, které vedou ke smrti určitých typů rakovinných buněk a otevrou cestu k novým způsobům léčby nádorů.

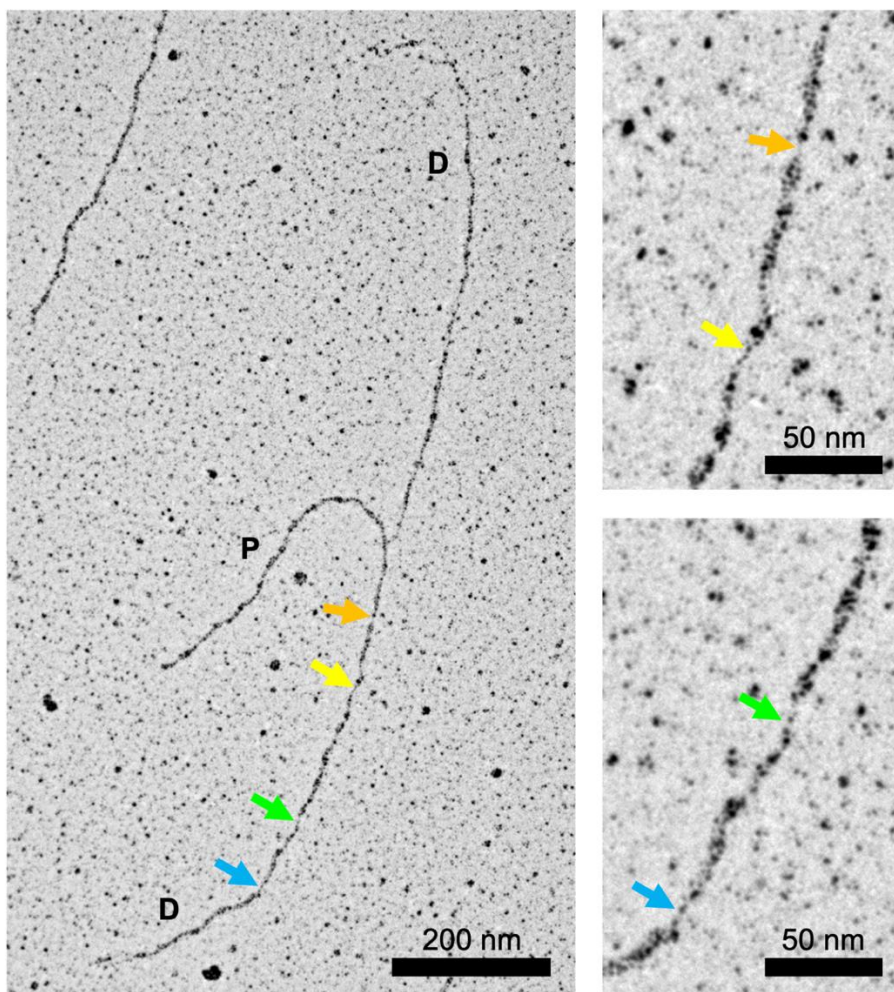
Naše tělo je sestaveno z buněk, které pro správnou funkci potřebují informace uložené v buněčném jádře v molekule DNA. DNA neboli deoxyribonukleová kyselina je nositelkou genetické informace a předurčuje správné dělení buněk a přežití celého organismu. Její přesné kopírování neboli replikace, stejně tak jako zachování její celistvosti, proto musí být přísně kontrolováno a v případě nesrovnalostí rychle opraveno.

DNA je dvouvláknová molekula a při jejím kopírování vznikají dvě dvoušroubovice, které mají vždy jeden řetězec z původní molekuly a jeden komplementární, nově vytvořený. Jedno vlákno je kopírováno jednoduše v přímém směru a vzniká nová identická celistvá DNA dvoušroubovice. Druhé vlákno je však kopírováno v protisměru po krátkých úsecích, tzv. Okazakiho fragmentech, kterých během kopírování lidské DNA, tedy jednoho buněčného dělení, vznikne 30–50 milionů. Přesné spojení milionů DNA fragmentů je proto zásadní pro zachování celistvosti dceřiného vlákna DNA a správné fungování buňky.

Nutná oprava desetitisíců úseků

Mezinárodní tým vědců pod vedením Hany Hanzlíkové z Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR a Keitha Caldecotta z Univerzity Sussex ve Velké Británii již v minulosti dospěl k překvapivému zjištění, že i když je proces spojování úseků DNA během kopírování vysoce efektivní, není stoprocentní. Vědci objevili, že při přirozeném dělení buněk je potřeba opravit až desetitisíce nespojených Okazakiho fragmentů. Místa k opravě jsou rozpoznána enzymy z rodiny PARP. O těch je dobře známo, že hrají významnou roli v jiném životně důležitém procesu, opravě zlomů vláken DNA vznikajících např. působením ionizujícího záření. Již delší dobu je protein PARP molekulárním cílem celé skupiny látek zvané PARP inhibitory, které se klinicky využívají pro léčbu karcinomů prsu, vaječníků a prostaty. Přesto je povaha a původ struktur DNA, na kterých jsou enzymy PARP těmito inhibitory „zachyceny“, nejasná.

„Nové poznatky našeho česko-britského výzkumného týmu nyní ukazují, že PARP inhibitory brání spojování krátkých úseků DNA během kopírování DNA v buňce a že meziprodukty nespojených Okazakiho fragmentů jsou pravděpodobně hlavním zdrojem cytotoxicity v rychle se dělících nádorových buňkách. Výsledky mohou přispět k lepšímu pochopení role PARP inhibitorů v léčbě nádorů a napomoci vývoji účinnějších léčiv tohoto typu,“ vysvětluje vedoucí týmu Hana Hanzlíková.



Obrázek zachycuje úsek dělicí se molekuly DNA izolované z nádorových buněk pod elektronovým mikroskopem. Z mateřské dvoušroubovice (P) vznikají dvě dceřinné dvouláknové molekuly DNA (D). Šipky směřují na tenčí jednovláknové nespojené Okazakiho fragmenty na řetězci, který se kopíruje po úsecích (autor: *Margarita Sobol, ÚMG AV ČR*).

Odkaz na publikace:

PARP inhibition impedes the maturation of nascent DNA strands during DNA replication. Vaitiankova A, Burdova K, Sobol M, Gautam A, Benada O, Hanzlikova H, Caldecott KW. *Nat Struct Mol Biol.* 2022 Mar 24. <https://www.nature.com/articles/s41594-022-00747-1>

The Importance of Poly(ADP-Ribose) Polymerase as a Sensor of Unligated Okazaki Fragments during DNA Replication. Hanzlikova H, Kalasova I, Demin AA, Pennicott LE, Cihlarova Z, Caldecott KW. *Mol Cell.* 2018 Jul 19. [https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(18\)30446-5](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(18)30446-5)

Více informací:

Mgr. **Hana Hanzlíková**, Ph.D., Ústav molekulární genetiky AV ČR, hana.hanzlikova@img.cas.cz