

Poruchy DNA reparačních mechanismů v nádorových buňkách

Během života na lidský genom působí četné mutagenní vlivy (UV záření, ionizující záření, radikály kyslíku, chemické látky), proto existují v lidském těle reparační mechanismy, které dokáží opravit DNA na různých úrovních. Pokud lidský organismus tyto mechanismy ztratí, dochází u buněk k senescenci, apoptóze, nebo ke vzniku maligního klonu. Reparativní mechanismy existují na šesti základních úrovních a jsou zabezpečovány **proteiny oprav DNA**. Některé jsou aktivní v S fázi, kde dochází ke zdvojení DNA.

Reparativní systém DNA zahrnuje

1. *senzorické proteiny DNA*
2. *enzymy, které odstraňují poškozené nukleotidové báze*
3. *enzymy, které obnovují normální sekvenci DNA*

Každý z těchto kroků je pod kontrolou dalších regulačních enzymů, jež kontrolují zapínání a vypínání oprav DNA podle potřeby. Mezi regulační enzymy patří: helikázy, topoizomerázy (rozvinutí DNA).

Mezi senzorické proteiny řadíme *ATM (Ataxia telangiectasia mutated)* a *ATR (Ataxia telangiectasia related)*, které kontrolují změnu dvoušroubovice DNA. Pokud na změnu narazí, samy se autofosforylují a následně fosforylují další proteinové kinázy. Například: ATM-CHK2-Cdc25A. Cdc25 je aktivátorem buněčného cyklu. Pokud dojde k jeho fosforylaci, je tento protein inaktivován, degraduje se a buňka se zastaví v S fázi buněčného cyklu. Může dojít k reparaci, nebo buňka přejde do apoptózy. Jakmile však nastane mutace v genu pro ATM, buňka se nezastaví v S fázi cyklu a bude následně kumulovat další mutace. Jednotlivé typy oprav jsou v různých tkáních odlišné. U **rychle se dělících buněk** (buňky hematopoézy) převažuje systém **homologní rekombinace DNA**, zatímco u **postreplikačních buněk** převažuje systém **spojování nehomologních konců DNA**.

Vznik nádorů je mimo jiné zapříčiněn neschopností buňky odpovědět na své poškození. Jestliže dojde k mutaci genů, které se podílejí na opravách buňky již v zárodečné linii, daný jedinec má zvýšené riziko vzniku různých nádorů. Mezi nejznámější mutace patří **BRCA1, BRCA2** (karcinom mléčné žlázy, ovaria, u mužů prostaty). Nemocní, kteří zdědí jednu mutovanou alelu, mají zvýšené riziko vzniku nádoru. K rozvoji onemocnění však dochází až po inaktivaci druhé alely, například somatickou mutací vyvolanou radiačním zářením. K neschopnosti reparace DNA může také dojít somatickými mutacemi, popřípadě umlčením funkce genů, které kódují proteiny reparačních kaskád DNA. Toto umlčení nastává například methylací genů. Tento děj může vést k sekundárním mutacím, které zapříčiní progresi nádoru do vyššího stupně malignity aktivací dalších onkogenů nebo potlačením funkce supresorových genů. Léčba pak nastává chemoterapií.

Základní rozdělení poruch reparativních mechanismů DNA v nádorových buňkách

1. **Reparativní poruchy, které vznikají při obnově reparativního párování nukleotidů (DNA mismatch repair)**
2. **Reparační poruchy excize nukleotidů**
3. **Vrozené poruchy oprav dvouvláknových zlomů DNA**
4. **Skupina proteinů, které se uplatňují při opravách dvouvláknových zlomů homologní rekombinací**

Reparativní poruchy, které vznikají při obnově reparativního párování nukleotidů (DNA mismatch repair)

Mezi vrozené defekty genů, které se podílejí na párování nukleotidů, patří **hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva (HNPCC), Lynchův syndrom**. Tato onemocnění jsou charakterizována karcinomem tlustého střeva, především caek a vzezstupného tračníku. V případě špatného spárování nukleotidů (záměna G-T místo normálního A-T) při syntéze DNA v S fázi reparativní systém chybu nalezne a odstraní. U HNPCC zdědí jedinec jednu defektní alelu jednoho genu, během života dochází ke ztrátě druhé alely v buňkách epitelu tlustého střeva.

Typickým znakem chybného párování nukleotidů je nestabilita mikrosatelitů. Mikrosatelity jsou tandemové repetice jednoho až šesti nukleotidů. U jedinců se vznikem HNPCC jejich délka kolísá na rozdíl od zdravých jedinců, u kterých zůstává po celý život stejná. K nejčastějším genům, které jsou postiženy v zárodečné linii, patří **MSH2** (35 % případů) a **MLH1** (25 % případů). Za normálních okolností tyto geny kódují proteiny, které se naváží na DNA. Označí tím místo a následně se chyba opraví. Pro vyslovení podezření vzniku hereditárního nepolypózního karcinomu tlustého střeva existují **Amsterodamská kritéria**. Mezi ně patří: nejméně tři příbuzní s rozvojem kolorektálního karcinomu, postiženy jsou dvě na sebe navazující generace, u jednoho z postižených se vyvíjel karcinom do 50 let. Současně se vyloučí i adenomatózní polypóza střeva.^[1]

Reparační poruchy excize nukleotidů

Tato skupina oprav se nejčastěji podílí na exogenním poškození DNA (UV záření, polycyklické aromatické uhlovodíky, aflatoxiny, chemoterapeutika cisplatiny). UV záření způsobuje vznik pyrimidinových dimérů (thymín - thymín, thymín - cytosin). Reparační mechanismy zahrnují dva podsystémy. **GGR (global genome repair)**, který se stará o opravy DNA celého genomu a **TCR (transcription coupled repair)**, zabezpečující opravu defektů v průběhu transkripce. V případě, že dojde k mutaci v obou těchto systémech, dojde k rozvoji vrozeného autosomálně recesivního onemocnění **Xeroderma pigmentosum**. U všech lidí s tímto onemocněním hrozí zvýšené riziko vzniku maligních nádorů kůže po vystavení UV záření. Někteří trpí i problémy neurologického charakteru (mikrocefalie, progresivní demence, nízký intelekt). Kůže je suchá (xeroderma) s abnormálním výskytem pigmentace. Nachází se ložiska jak hyperpigmentovaná, tak i hypopigmentovaná. Ke **vzniku kožních nádorů (bazaliom, dlaždicobuněčný karcinom kůže) dochází již v 8 letech**. Sporadické kožní nádory vznikají většinou až po 5 decenií.

Poruchy oprav dvouvláknových zlomů DNA

Hlavní onemocnění, které sem řadíme, je **ataxia telangiectasia**. Jedná se o monogenní mutaci genu **ATM**. Protein tohoto genu se uplatňuje ve vyhledávání dvouvláknových zlomů DNA. Mutovaný protein je kratší a způsobí **poruchu zástavy v kontrolních bodech buněčného cyklu (G1/S, G2/M)**. Klinickými projevy této choroby je cerebelární ataxie (porucha migrace a degenerace Purkyňových buněk v mozečku), časný nástup tohoto onemocnění (kolem 3 let, ale i dříve), telangiectasie na uchu, spojivce i jinde na těle. Nemocní jsou imunodeficientní a vysoce radiosenzitivní (není možná léčba zářením). Ataxia telangiectasia vede k **rozvoji nejčastěji T-buněčných leukémií a B-buněčných lymfomů**. Stejně klinické projevy jako toto onemocnění má Nijmegen breakage syndrom (NBS) a Berlin breakage syndrom (BBS).

Skupina proteinů, které se uplatňují při opravách dvouvláknových zlomů homologní rekombinací

Nejznámější geny, které se uplatňují na opravách homologní rekombinací, jsou **BRCA1** a **BRCA2**. Jejich porucha se vyskytuje u familiálních karcinomů mléčné žlázy a ovarií. Komplementární řetězec druhého chromosomu slouží jako templát pro porušený řetězec DNA prvního chromosomu. Proteiny genů BRCA1, BRCA2 ovlivňují také funkce buněčného cyklu. Mutace genu BRCA1 v zárodečné linii u žen způsobí **zvýšené riziko vzniku karcinomu ovaria a tuby**. Muži pak mají **zvýšené riziko karcinomu prostaty**. Naproti sporadicky se vyskytujícím karcinomům vznikají v mladším věku. Predispozicí k rozvoji karcinomu mléčné žlázy u žen je mutace genu BRCA2. Karcinomy mléčné žlázy, které mají mutované geny BRCA1 a BRCA2, vykazují vysokou proliferační aktivitu i vysoký stupeň malignity. Odlišují se však expresí receptorů pro estrogen a progesteron. Duktální a medulární karcinomy se vyskytují u žen s mutací BRCA1. Mezi další onemocnění, která jsou způsobena poruchou v homologní rekombinaci DNA, patří **Fanconiho anémie**. Klinickými projevy je selhávající kostní dřev (trombocytopenie, anémie, neutropenie), která následně progreduje do myelodysplastického syndromu nebo akutní myeloidní leukémie.

Odkazy

Související články

- (Proto)onkogeny
- Tumor supresorové geny
- Buněčný cyklus

Použitá literatura

- POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER, et al. *Obecná patologie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2011. 290 s. ISBN 978-80-7262-773-8.

Reference

- POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER, et al. *Obecná patologie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2011. 290 s. ISBN 978-80-7262-773-8.