

Aktuality z národního ústavu pro výzkum rakoviny

Autophagy revealed as a targetable vulnerability in senescent cells by cell painting phenotypic profiling: a mechanistic study of MCOPPB and related compounds

Lacey M, Béresová L, Srovnalová A, ... Nencka R & Mistrík M.

GeroScience 2026. [In print]. doi: 10.1007/s11357-026-02258-z.



Buněčná senescence je trvalá forma zastavení buněčného cyklu vyvolaná různými stresovými faktory, zahrnující např. dysfunkci telomerních oblastí chromozomů, onkogenní signalizaci či zásadní poškození DNA. Ačkoliv zpočátku chrání organismus před tumorigenezí, je nezbytná během raného vývoje a hraje důležitou roli při hojení tkání, postupně dochází k chronické akumulaci senescentních buněk. Typicky u starších jedinců přispívají nahromaděné senescenční buňky k dysfunkci tkání, rozvoji zánětu a některých degenerativních nemocí, a obecně přispívají ke stárnutí organismu. Senescenční buňky jsou poměrně rezistentní vůči apoptóze a často vykazují prozánětlivý sekreční fenotyp (senescence-associated secretory phenotype – SASP), který pak parakrinním způsobem negativně ovlivňuje okolní tkáň i celý organismus.

Senolytika, tedy látky selektivně eliminující senescenční buňky, představují slibný terapeutický přístup pro eliminaci negativních vlivů akumulovaných senescenčních buněk. Dosud však bylo popsáno jen málo mechanisticky vymezených tříd senolytických látek.

Autoři v rámci specializovaného cytotoxického screeningu již dříve identifikovali některé nové látky se senolytickým účinkem, jako jsou např. MCOPPB (malá syntetická molekula, původně zkoumaná jako selektivní agonista nociceptinového receptoru), daurisolín a dauricin (dva příbuzné přírodní alkaloidy zkoumané jako potenciální protinádorová léčiva).

Pro zjištění senolytického mechanismu těchto látek využili autoři morfologického profilování buněk založeného na metodě Cell Painting, vyvinuté výzkumným Broad Institutem (společný projekt MIT (Massachusetts Institute of Technology) a Harvardské univerzity). Obrazová mikroskopická analýza morfologických změn v rámci metody Cell Painting zahrnuje stovky parametrů a umožňuje zařadit různé látky do multiparametricky definovaných klastrů. Všechny tři zkoumané látky vytvořily spolu s několika sloučeninami dobře vymezený klaster zahrnující známé inhibitory autofagie (bafilomycin A a chloroquin). V rámci klastru dále skórovaly látky AZ191 (inhibitor DYRK1B kinázy) a MS1108 – nově syntetizovaný derivát MCOPPB.

Zásadním zjištěním bylo, že všechny látky z tohoto klastru vykazují preferenční toxicitu k senescenčním buňkám a zároveň také všechny narušují autofagický tok v buňkách. Na základě těchto zjištění autoři odvozují, že senescenční buňky jsou na funkční autofagii preferenčně závislé a definovali látky cílící autofagii jako zcela novou třídu senolytik. Dále doložili prediktivní hodnotu metody Cell Painting pro zjišťování mechanismu účinku známých i experimentálně vyvíjených léčiv.

Translational control of AMPK activity in melanoma

Vadovičová N, Lešková A, Koždoňová K, ... Souček K & Uldrijan S.

Cell Commun Signal 2026. [In print]. doi: 10.1186/s12964-026-02901-4.



Translační iniciační komplex eIF4F reguluje signalizaci ERK/MAPK u maligních melanomů s mutacemi BRAF a NRAS. Současně se podílí na rozvoji rezistence vůči terapii zaměřené proti kinázám BRAF a MEK. Autoři studie nově prokázali zásadní úlohu eIF4F v regulaci hlavního buněčného senzoru energetického metabolismu, AMP-aktivované proteinkinázy (AMPK).

U melanomových buněk nesoucích nejčastější mutaci BRAF^{V600E} byla dosud aktivita drah ERK a AMPK považována za vzájemně se vylučující, protože signalizace ERK aktivovaná BRAF negativně ovlivňuje kanonickou aktivaci AMPK zprostředkovanou LKB1. Autoři však zjistili, že inhibice eIF4F může stimulovat aktivitu AMPK v melanomových buňkách *in vitro* i *in vivo*, a to navzdory současné hyperaktivaci ERK. Hladiny proteinů LKB1 a jeho kofaktoru MO25 byly přítomny na inhibici eIF4F citlivé, což naznačuje existenci nekanonického mechanismu aktivace AMPK nezávislého na LKB1.

Proteomická analýza zaměřená na funkci eIF4F ve fyziologii buněk melanomu nad rámec signální dráhy MAPK dále ukázala, že eIF4F je nezbytný pro udržení buněčných hladin klíčových regulátorů buněčného cyklu a metabolismu, vč. CDK1, CDK2, TYMS a UHRF1. Zároveň byla identifikována protein fosfatáza PP2A jako nový cíl signální dráhy regulované eIF4F. Následné analýzy prokázaly, že inhibice nebo snížení hladiny PP2A pomocí siRNA zvyšují aktivitu AMPK v melanomových buňkách nezávisle na LKB1. Výsledky tak ukazují, že PP2A hraje významnou roli v regulaci aktivity AMPK u melanomu. Inhibice eIF4F tedy nejen narušuje kanonické aktivátory AMPK, ale současně také snižuje expresi PP2A, která negativně reguluje dynamiku AMPK.

Autoři závěrem zdůrazňují, že eIF4F vykonává dvojí regulační funkci v řízení AMPK u melanomů s mutací BRAF. Na jedné straně udržuje kanonickou signální dráhu AMPK, na straně druhé však prostřednictvím osy eIF4F–PP2A–AMPK omezuje rozsah její aktivity. Farmakologická inhibice této osy může překonat negativní regulaci signalizace AMPK zprostředkovanou drahou ERK a představovat nový terapeutický přístup k potlačení růstu melanomu.

In silico screening, synthesis, and biological evaluation of pyrazolopyrimidine-derived mTOR inhibitors for anticancer and senomorphic effects

Rysanek D, Chrienova Z, Stary D, ... Hodny Z & Nepovimova E.

Cancer Cell Int 2026. [In print]. doi: 10.1186/s12935-026-04308-0.



Buněčná senescence je stav vyvolaný stresem, který se vyznačuje reverzibilní zástavou buněčného cyklu. Senescentní buňky se akumulují během stárnutí a přispívají k rozvoji nemocí souvisejících s věkem, vč. neurodegenerativních chorob, nádorových onemocnění a diabetu 2. typu. Signální dráha mTOR hraje zásadní roli v udržování a regulaci znaků spojených se senescencí.

Autoři využili virtuální vysokokapacitní screening a fragment-based design k identifikaci nových nízkomolekulárních kompetitivních inhibitorů kinázy mTOR s příznivými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Vybráno bylo šest kandidátních látek (1–6), přičemž torkinib (7) byl syntetizován a použit jako referenční látka.

Biochemické a buněčné testy ukázaly, že torkinib a sloučeniny 5 a 6 inhibovaly mTORC1-zprostředkovanou fosforylaci p70 S6K. Sloučenina 5 vykazovala cytostatické účinky jak u netransformovaných lidských buněk, tak u gliomových nádorových buněk, přičemž vyšší citlivost byla pozorována u gliomových buněk. Na rozdíl od rapalogu temsirolimu potlačovaly torkinib i sloučenina 5 migraci v několika buněčných liniích glioblastomu. Sloučenina 5 navíc indukovala přechodný autofagický tok odlišný od účinku ostatních testovaných inhibitorů mTOR.

Sloučenina 5 dále snižovala radiací indukovanou expresi markerů sekrečního fenotypu asociovaného se senescencí (senescence-associated secretory phenotype – SASP), vč. IL-1 α , IL-6 a IL-8. Mezi další senomorfni účinky patřilo zmenšení velikosti buněk a snížení aktivity β -galaktosidázy asociované se senescencí. *In vivo* vykazovala sloučenina 5 mírně vyšší toxicitu než torkinib, pravděpodobně v důsledku lepší rozpustnosti.

Autoři shrnují, že sloučenina 5 vykazuje odlišné biologické účinky ve srovnání s torkinibem a představuje perspektivního kandidáta pro další vývoj inhibitorů mTOR zaměřených jak proti nádorovým, tak proti senescentním buňkám.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 20. 4. při Fóru onkologů MOÚ a 19. 5. 2026 ve FN Motol a Homolka naleznete na www.linkos.cz.