

Nádorový supresor p53: klíč k pochopení kancerogeneze

Jana Šmardová

Ústav patologie FN Brno
Přírodovědecká a Lékařská fakulta
MU Brno

XIX. Ročník kurzu genetiky a
molekulární biologie pro učitele
středních škol

Brno 6.-7.9.2017



Jana Koptíková, Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno

p53 / TP53



- klíčový nádorový supresor - ústřední ochránce před rozvojem rakoviny
- nejčastěji mutovaný gen v lidských nádorech
- nejstudovanější gen v lidských nádorech
- každé 2 roky se koná International p53 Workshop zabývající se tímto jediným genem (17th: Singapore červenec 2017; 8th International MDM2 Workshop: New Orleans 2015)

Nádorový supresor p53: klíč k pochopení kancerogeneze



1. p53: historie
2. p53: buněčné funkce
3. p53: mistr rozmanitosti
4. p53: za hranice kancerogeneze

1. p53: historie

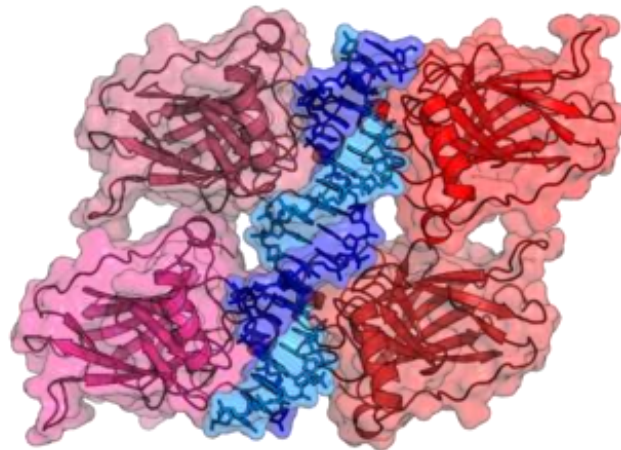


- **1979**: protein p53 **objeven** nezávisle na sobě v 5 světových laboratořích jako protein (o velikosti 53 kDa), který se váže na virové onkoproteiny DNA onkogenních virů (velký T antigen viru SV40)
- **1983**: 1st International p53 Workshop (21 účastníků; bez oficiálních názvů příspěvků) - jednotná **nomenklatura**: vítězem označení **p53** - paradoxně je protein ve skutečnosti velký **43,7 kDa** (na SDS PAGE se jeví větší díky přítomnosti oblasti bohaté na prolin); později označení genu **TP53**
- **1989**: jednoznačné potvrzení, že p53 je **nádorový supresor**; dlouho se mělo za to, že **TP53** je onkogen (v laboratořích se pracovalo s mutantní variantou)
- **1992**: sir David Lane ho označil jako „**ochránce genomu**“
- **1993**: vyhlášen **molekulou roku** časopisem *Science*
- **1997-1998**: popsány geny **p63** a **p73**

p53: molekulární mechanismus



- funguje především jako **sekvenčně specifický transkripční faktor**
- tvoří **tetramer** (p53 - p53 - p53 - p53)
- váže se do své konsensus/kanonické sekvence - dva dekamery oddělené 0 až 14 nukleotidy:
5' - PuPuPuCA/TA/TGPyPyPy_{N₀₋₁₄}PuPuPuCA/TA/TGPyPyPy - 3'



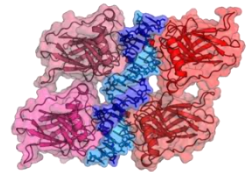
p53: molekulární mechanismus



- funguje především jako **sekvenčně specifický transkripční faktor**
- tvoří tetramer (p53 - p53 - p53 - p53)
- váže se do své konsensus/kanonické sekvence - dva dekamery oddělené 0 až 14 nukleotidy:

5' -PuPuPuCA/TA/TGPyPyPyN₀₋₁₄PuPuPuCA/TA/TGPyPyPy-3'

1. **aktivuje expresi** mnoha svých cílových genů (které kódují proteiny a také mikroRNA)
2. **reprimuje transkripci** řady genů (nikoli prostřednictvím vazby do konsensus sekvence)
3. má i **NE-transkripční** biochemické aktivity, jak v jádře, tak v cytoplasmě (**fyzicky interaguje** například s proteiny rodiny Bcl2 v mitochondriích)

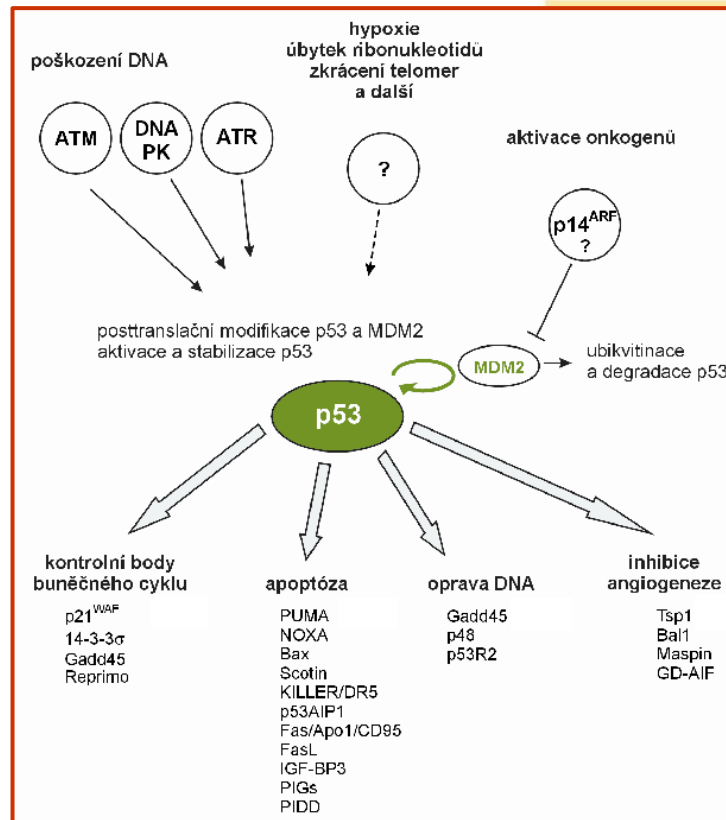


p53: historie - buněčné funkce



- **1990**: p53 zastavuje buněčný cyklus, a to ve fázi G1 i G2/M; prostřednictvím aktivace transkripce inhibitoru cyklin dependentních kináz **p21**
- **1991**: p53 zprostředkovává programovanou buněčnou smrt - apoptózu, například transaktivací **bax**, indukce apoptózy je klíčový mechanismus nádorově supresivní funkce p53
- **1997-1998**: p53 je nezbytný pro indukci buněčné senescence; včetně replikativní senescence
- **1992**: objeven protein **MDM2**, hlavní inhibitor p53 a účastník zpětnovazebné negativní kličky: **MDM2** je cílovým genem p53;
1996 - objeven **MDMX** (MDM4)
- ... a **mnoho dalších** ...

p53: buněčné funkce



- p53 zprostředkovává adekvátní reakci buňky na nejrůznější typy stresu (podnětů)

Hallmarks of Cancer: 2000



Cell, Vol. 100, 57-70, January 7, 2000, Copyright ©2000 by Cell Press

The Hallmarks of Cancer

Douglas Hanahan* and **Robert A. Weinberg†**

*Department of Biochemistry and Biophysics and
Hormone Research Institute
University of California at San Francisco
San Francisco, California 94143

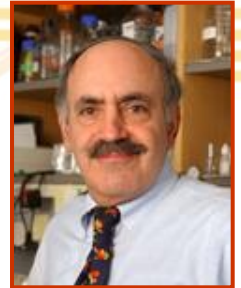
†Whitehead Institute for Biomedical Research and
Department of Biology
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts 02142

After a quarter century of rapid advances, cancer research has generated a rich and complex body of knowledge, revealing cancer to be a disease involving dy-

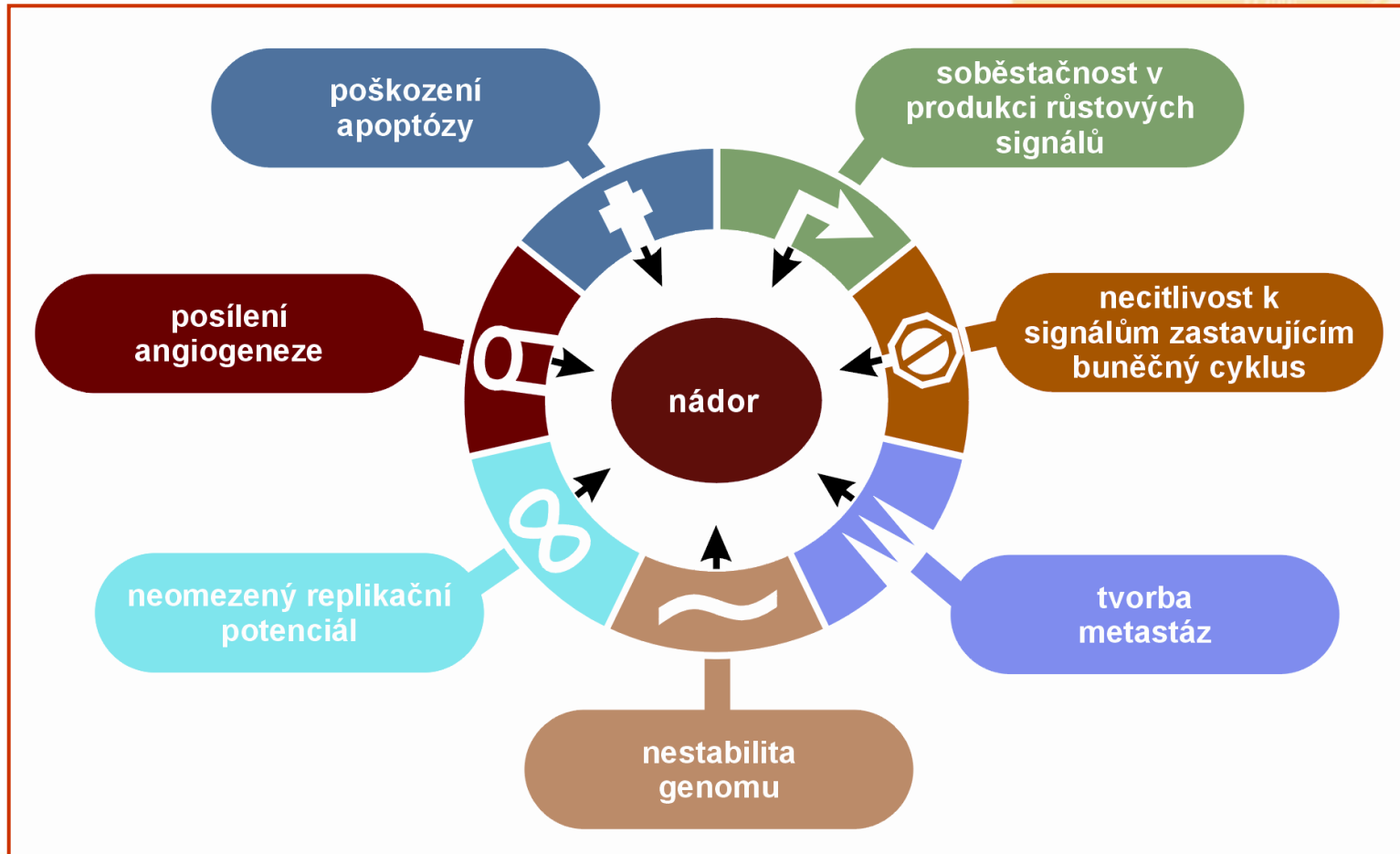
Review

evolve progressively from normalcy via a series of pre-malignant states into invasive cancers (Foulds, 1954).

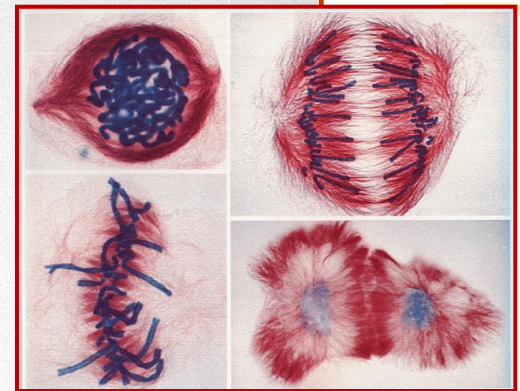
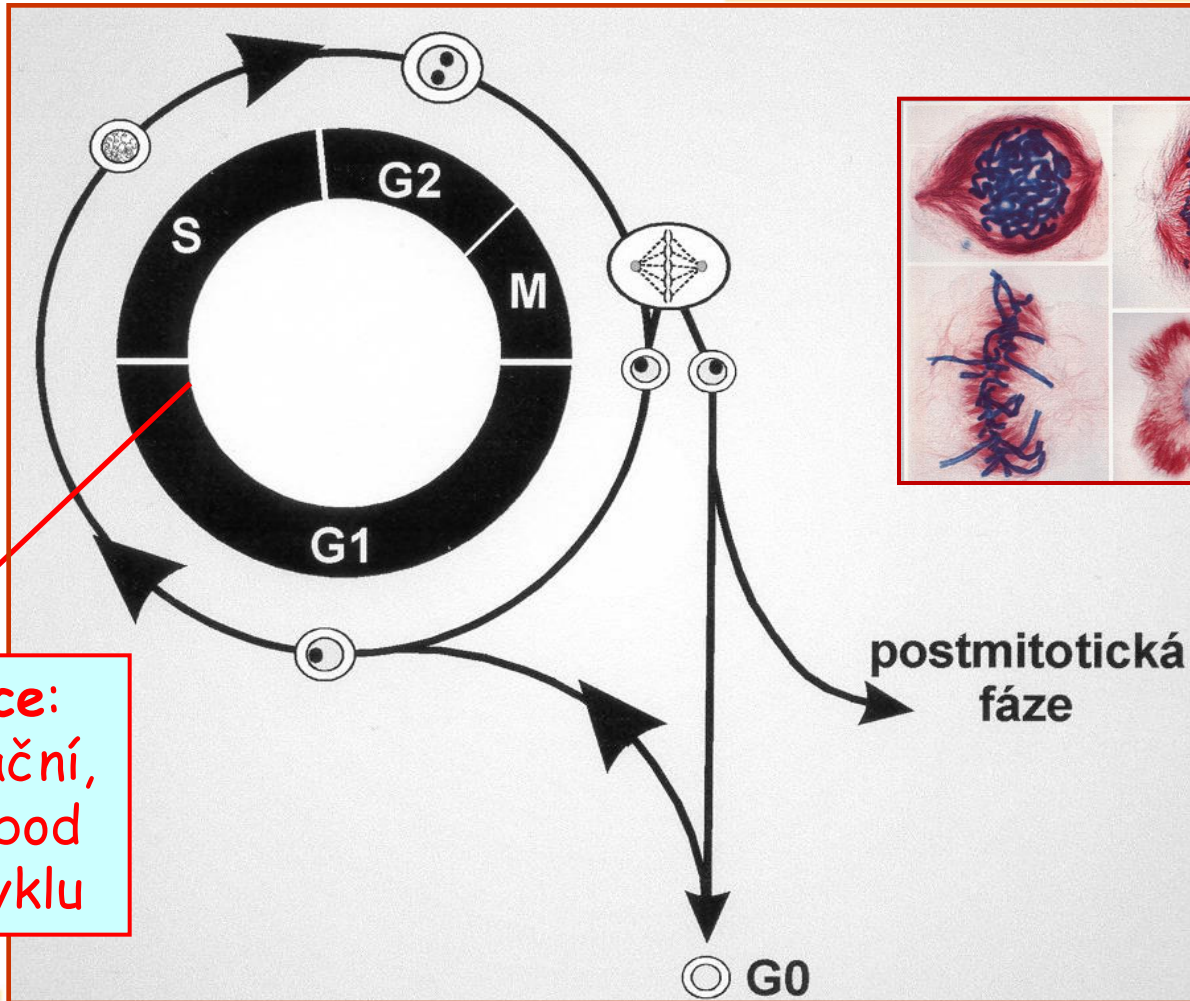
These observations have been rendered more concrete by a large body of work indicating that the genomes of tumor cells are invariably altered at multiple sites, having suffered disruption through lesions as subtle as point mutations and as obvious as changes in chromosome complement (e.g., Kinzler and Vogelstein, 1996). Transformation of cultured cells is itself a multistep process: rodent cells require at least two introduced genetic changes before they acquire tumorigenic competence, while their human counterparts are more difficult to transform (Hahn et al., 1999). Transgenic models of tumorigenesis have repeatedly supported the



Sedm typických znaků nádorových buněk



Průběh buněčného cyklu a jeho regulace: bod restrikce



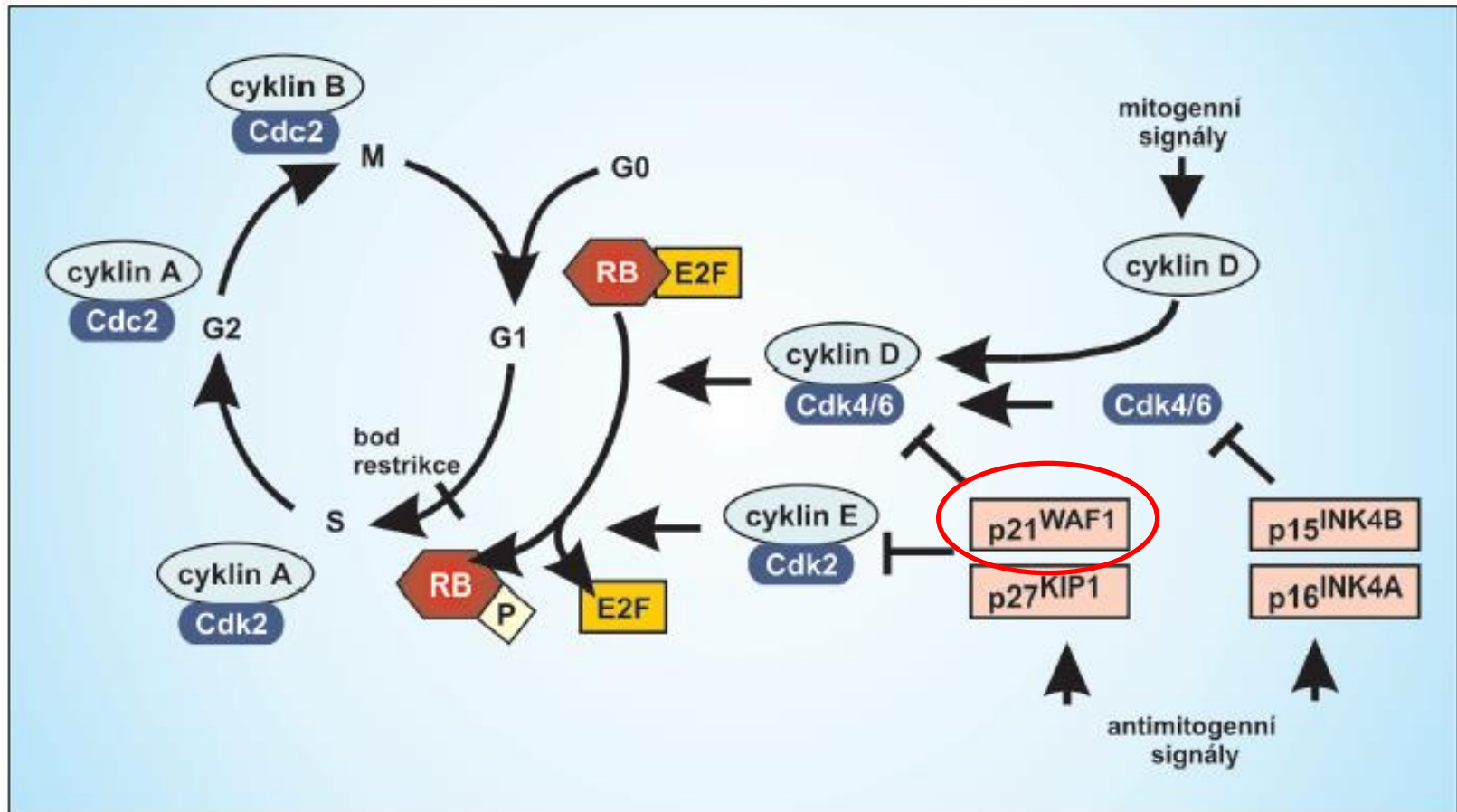
mitóza

bod restrikce:
klíčový regulační,
rozhodovací bod
buněčného cyklu

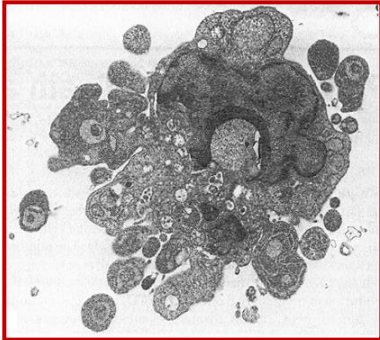
postmitotická
fáze

G0

Průběh buněčného cyklu a jeho regulace: p53 → p21

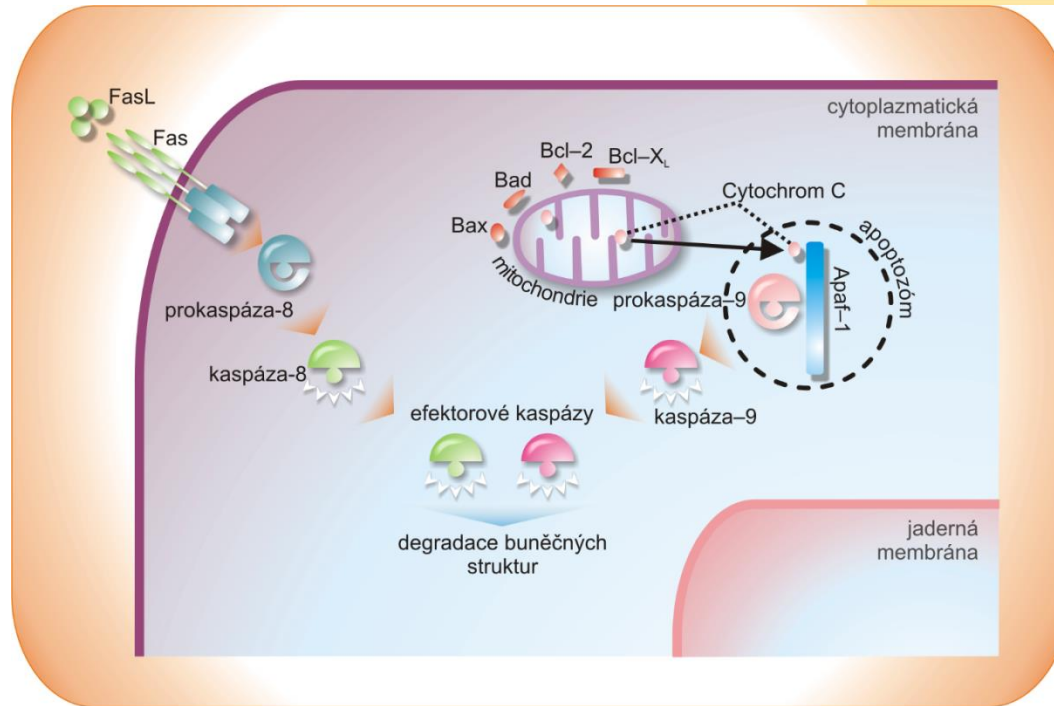


3. Poškození apoptózy (programované buněčné smrti)



- Apoptotický program je latentně přítomen ve všech buňkách.
- Buňky jsou neustále připraveny indukovat program buněčné smrti jako odpověď na adekvátní signály.
- Signály indukující apoptózu: poškození DNA, aktivace onkogenů, hypoxie, ztráta kontaktu s okolními strukturami (buňkami, ECM), nepřítomnost signálů přežití, signály smrti,...

Vnitřní a vnější dráha řízení apoptózy

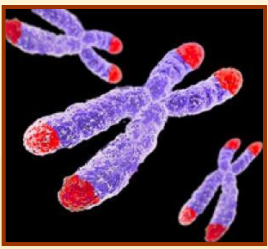


- **p53** → **Bax**, **PUMA**, **NOXA**, **FasL**, ... ; represe transkripce; fyzická interakce s proteiny

4. Získání neomezeného replikačního potenciálu



- Většina buněk lidského těla se nemůže dělit do nekonečna, ale naopak má naprogramovaný (tzn. určený vnitřními faktory) **konečný počet buněčných dělení**, kterými může projít.

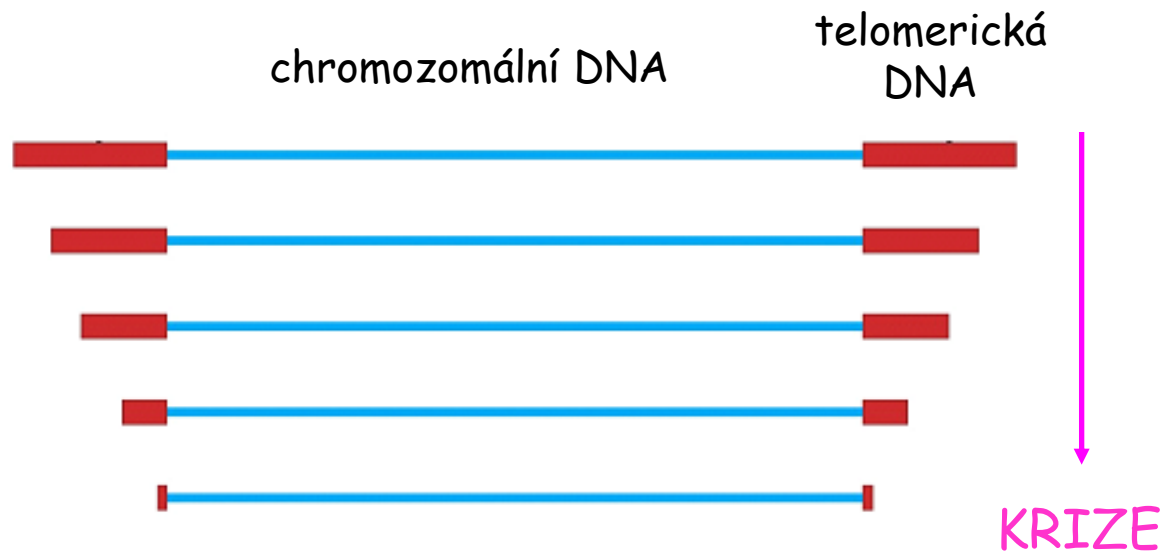


Funkce telomer a telomerázy

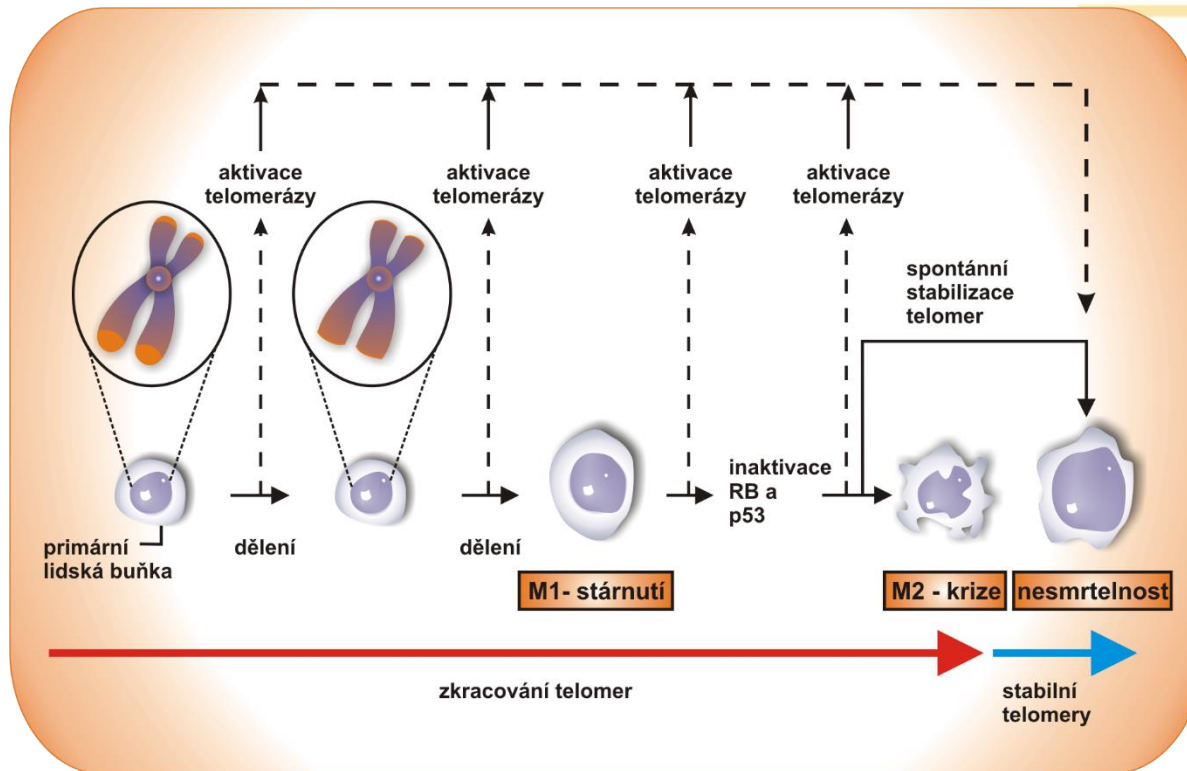


Telomery jsou sekvence na koncích chromozomů. Jejich hlavní funkcí je ochrana konců chromozomů.

Telomeráza je enzym, který je nutný pro udržování stabilní délky telomer. Většina buněk neexprimuje telomerázu a telomery se proto progresivně zkracují při každém buněčném dělení.



Získání neomezeného replikačního potenciálu

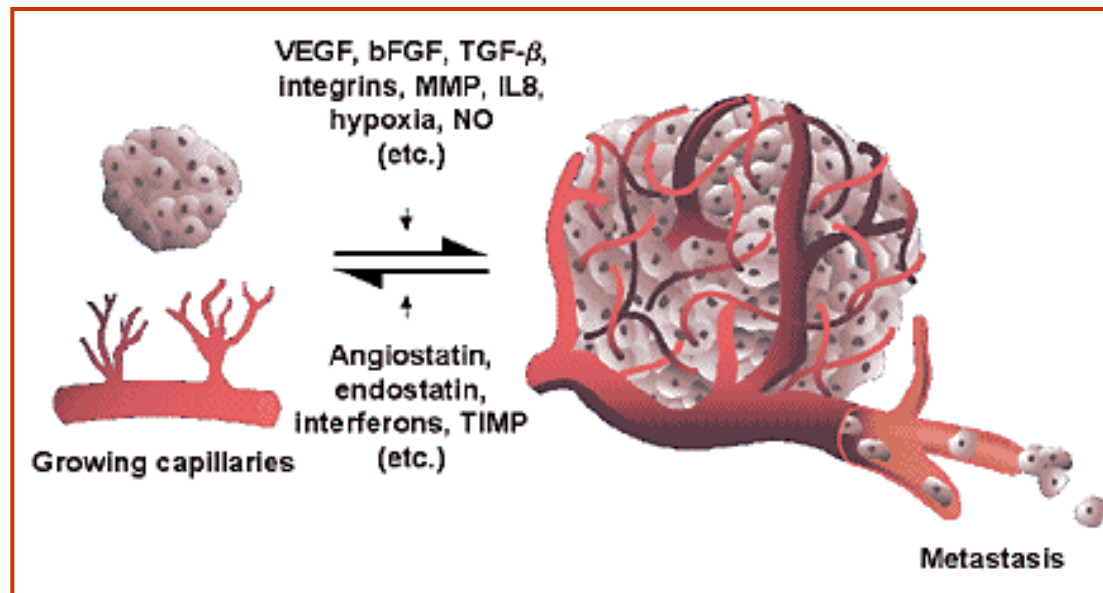


- kritické zkrácení telomer (a další signály indukující senescenci)
→ aktivace **p53** → **p21**,... → indukce senescence

Indukce angiogeneze



- Schopnost nádorů přesáhnout svou velikostí masu o průměru větší než 1 mm závisí na jejich schopnosti zajistit přístup ke krevnímu systému.

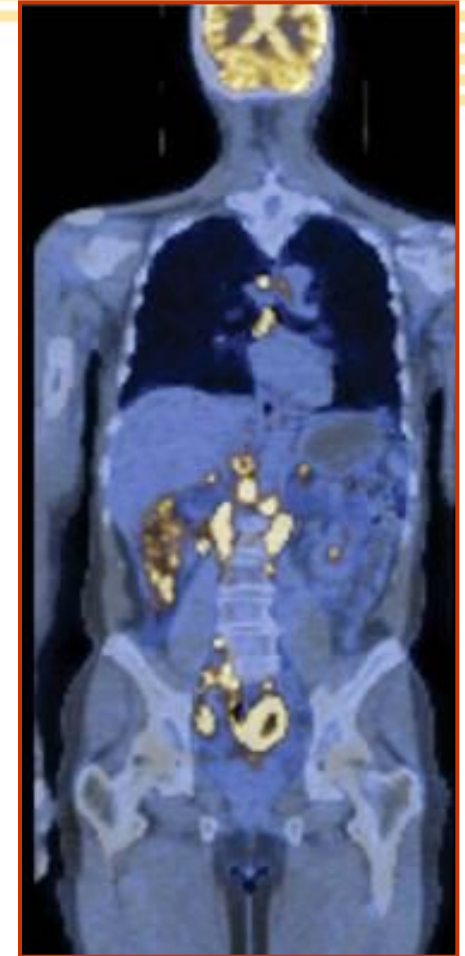


- **p53** → **TSP-1**, ... i represe transkripce i NE-transkripčně

6. Tvorba metastáz



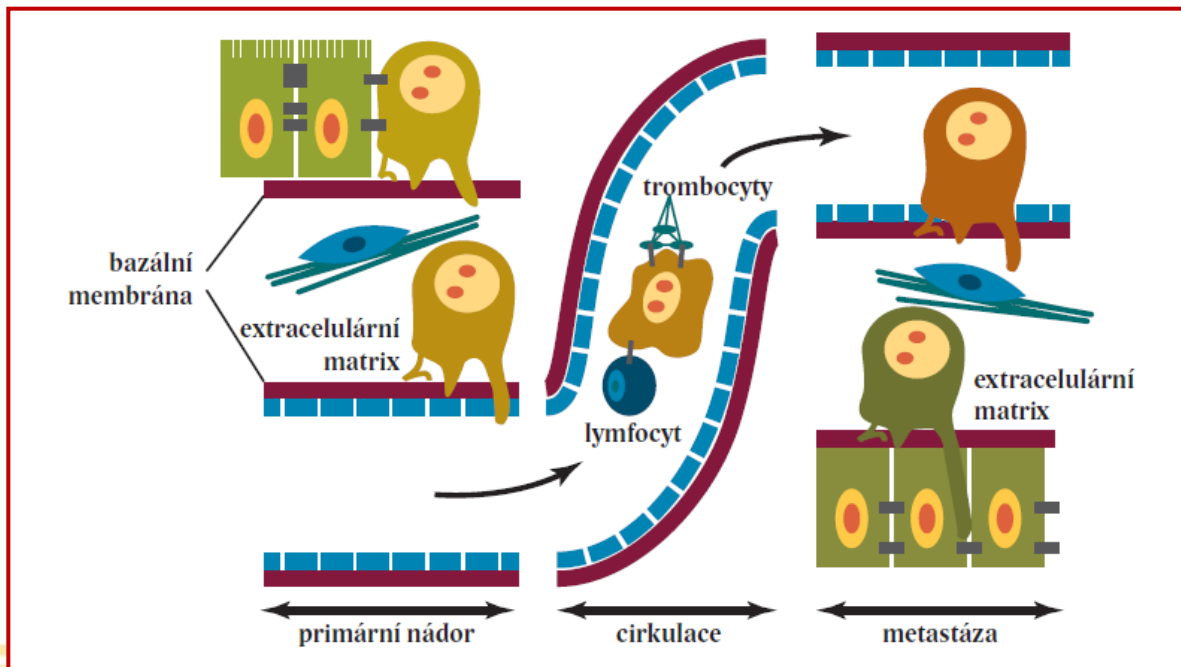
- Metastázy jsou nejzhubnějším jevem při nádorovém onemocnění a jsou příčinou asi 90 % úmrtí pacientů s nádorovým onemocněním.



Metastatická kaskáda



1. Uvolnění nádorové buňky z primárního nádoru.
2. Prostoupení ECM a bazální membrány, vstup do cirkulačního systému.
3. Migrace cirkulačním systémem.
4. Vystoupení z cirkulačního systému, prostoupení bazální membrány a ECM.
5. Tvorba sekundárního nádoru (metastázy).



Invazi nádorových buněk lze chápat jako **pohyb** buněk spojený s regulovanou **adhezí** a uvolňováním adheze (od ECM, mezi buňkami navzájem) a **proteolýzou ECM**.

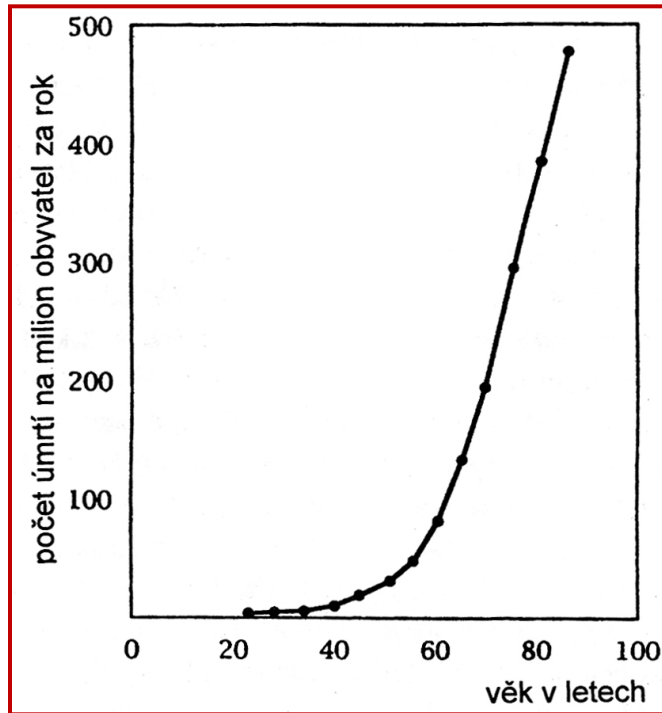
Tvorba metastáz



- Součástí procesu je indukce reverzibilního buněčného programu **epiteliálně mezenchymální tranzice EMT** (a **MET**), kterým epiteliální buňky získávají mezenchymální charakter (a naopak).

- **p53** → **TSP-1**,...
- **p53** → **PTEN**, **Caldesmon**, **miRNA-143**,...; represe **Slug**, **EpCam**,... → represe programu EMT

7. Navýšení genetické nestability



- Pravděpodobnost výskytu rakoviny prudce roste s věkem. Křivky závislosti odpovídají složitým procesům, kdy jednotlivé na sobě nezávislé události nastávají postupně jedna za druhou.
- Pro vývoj nádoru je nezbytných 4-7 událostí (zásahů).

Navýšení genetické nestability



- Z výpočtu, který vychází ze známé mutační rychlosti v somatických buňkách (10^{-6} na gen na generaci buněk), se zdá, že k takové akumulaci mutací nemůže během lidského života dojít.
- Nádory jsou geneticky nestabilní, tj. je u nich vyšší **rychlost**, s jakou se mutace objevují.
- nejrůznější formy **poškození DNA** → aktivace **p53** → **GADD45**, ... → zastavení buněčného cyklu, aktivace reparačních mechanismů, indukce apoptózy, senescence

Typické znaky nádorových buněk: 2000

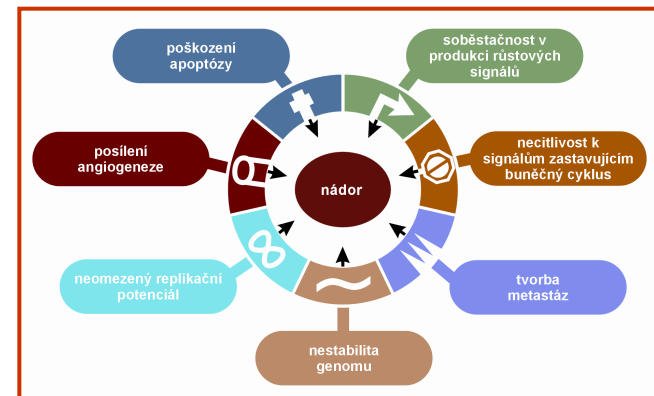


Hallmarks

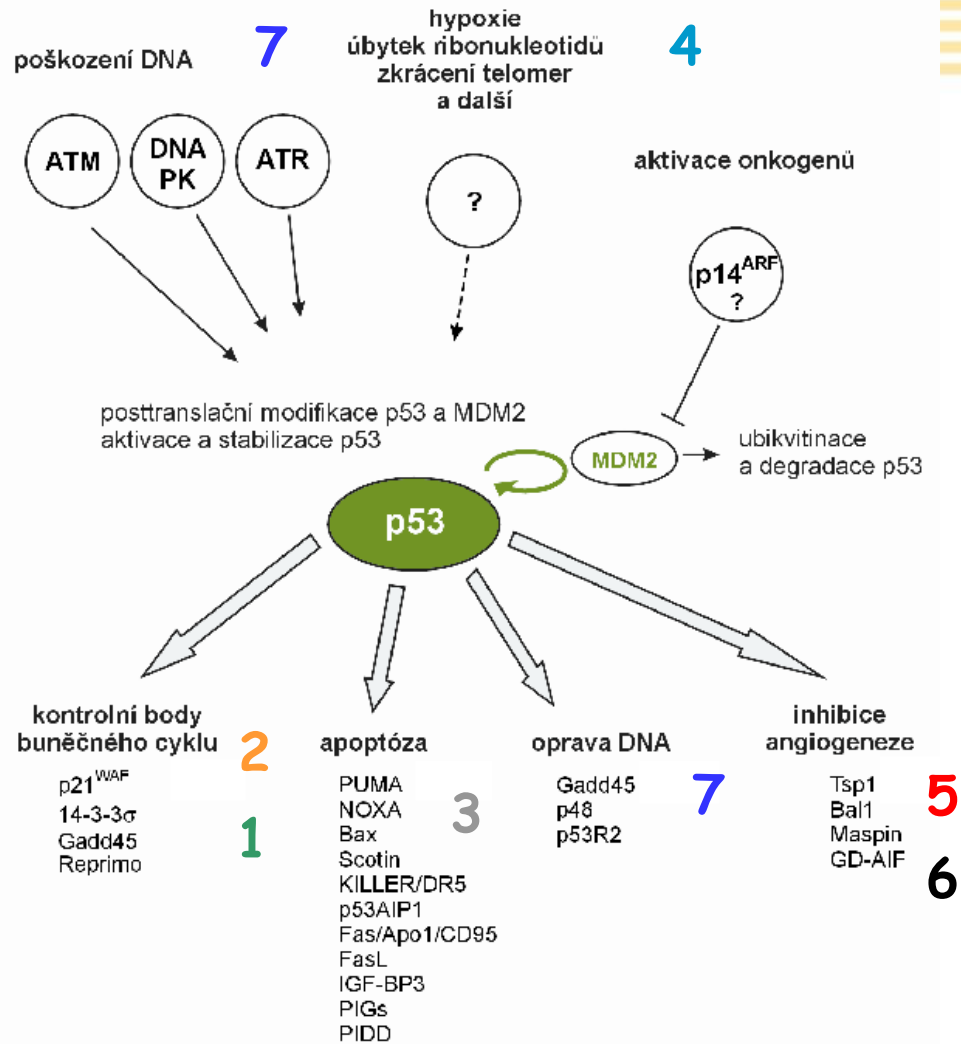
- (1) Produkce vlastních proliferačních signálů
- (2) Necitlivost k signálům zastavujícím buněčné dělení
- (3) Odolnost k buněčné smrti
- (4) Neomezený replikační potenciál
- (5) Indukce angiogeneze
- (6) Aktivace invasivity a metastázování

Enabling hallmarks

- Genetická nestabilita a mutace (7)



Funkce p53

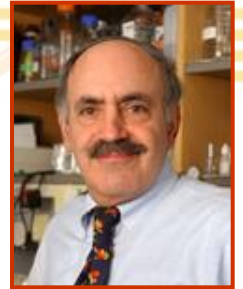


Hallmarks of Cancer: 2011



Cell

Leading Edge
Review



Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

¹The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

²The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

³Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA

*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)

DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013

The hallmarks of cancer comprise six biological capabilities acquired during the multistep development of human tumors. The hallmarks constitute an organizing principle for rationalizing the complexities of neoplastic disease. They include sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, resisting cell death, enabling replicative immortality, inducing angiogenesis, and activating invasion and metastasis. Underlying these hallmarks are genome instability, which generates the genetic diversity that expedites their acquisition, and inflammation, which fosters multiple hallmark functions. Conceptual progress in the last decade has added two emerging hallmarks of

Typické znaky nádorových buněk: → 2011



Hallmarks

- (1) Produkce vlastních proliferačních signálů
- (2) Necitlivost k signálům zastavujícím buněčné dělení
- (3) Odolnost k buněčné smrti
- (4) Neomezený replikační potenciál
- (5) Indukce angiogenese
- (6) Aktivace invasivity a metastázování

Enabling hallmarks

- Genetická nestabilita a mutace (7)
- Přítomnost zánětu podporující nádor (8)

Emerging hallmarks

- Přeprogramování energetického metabolismu (9)
- Schopnost vyhnout se destrukci imunitním systémem (10)

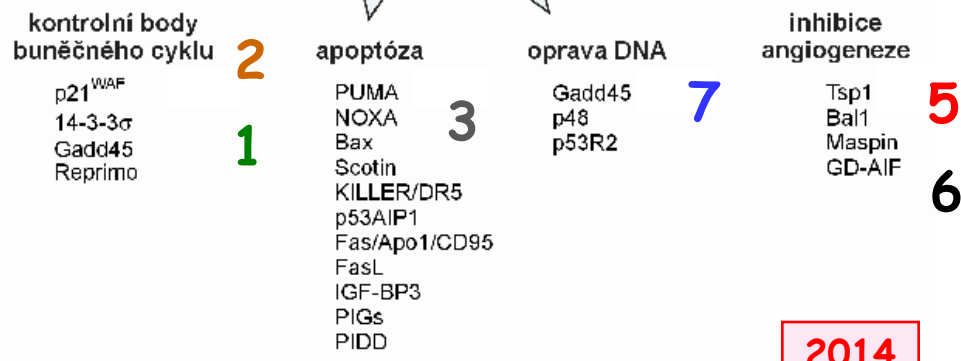
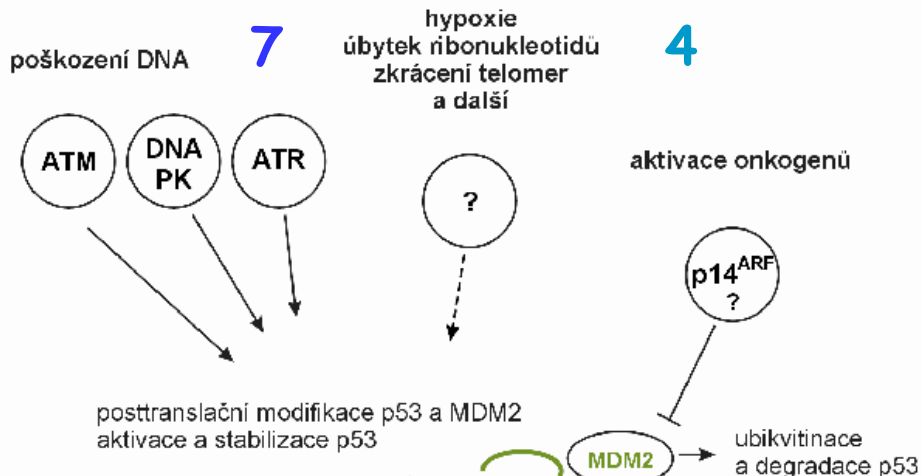
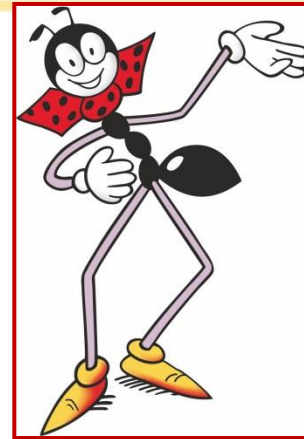
Tumor microenvironment (11?)

9. Přeprogramování energetického metabolismu



- Normální buňky v aerobních podmínkách metabolizují glukózu glykolýzou na pyruvát a pak na CO_2 oxidativní fosforylací v mitochondriích; v anaerobních podmínkách probíhá glykolýza.
- Nádorové buňky i v aerobních podmínkách přeprogramují svůj metabolismus a upřednostňují glykolýzu, stav, který se označuje jako „**aerobní glykolýza**“ (**Warburgův efekt**). To je méně efektivní (asi 18x) způsob získávání energie a je kompenzován zvýšenou expresí transportérů glukózy (GLUT1) a importem glukózy do buněk.
- **p53** je antagonistou Warburgova efektu, například:
 - p53 snižuje import glukózy **represí transkripce** transportérů **GLUT1** a **GLUT4**
 - p53 **stimuluje** mitochondriální respiraci prostřednictvím **SCO2**
 - a mnoho dalších...

Funkce p53



8 chronický zánět	10 modulace imunitního systému	9 přeprogramování metabolismu
CXCL1 (NF-κB)	CD43, ICAM1 Fractalkine CSF1, ISG15 IRF5, IRF9 MCP1, PKR	Glut1 Glut4 Glut3 TIGAR SCO2
Gudkov 2011 Cooks et al. 2014	Lowe et al. 2013 Menendez et al. 2013	Vousden a Ryan 2009

2014

3. p53: mistr rozmanitosti



Functional mutants of the sequence-specific transcription factor p53 and implications for master genes of diversity

Michael A. Resnick* and Alberto Inga

„master gene of diversity“

~

vůdčí gen/mistr rozmanitosti

p53: mistr rozmanitosti



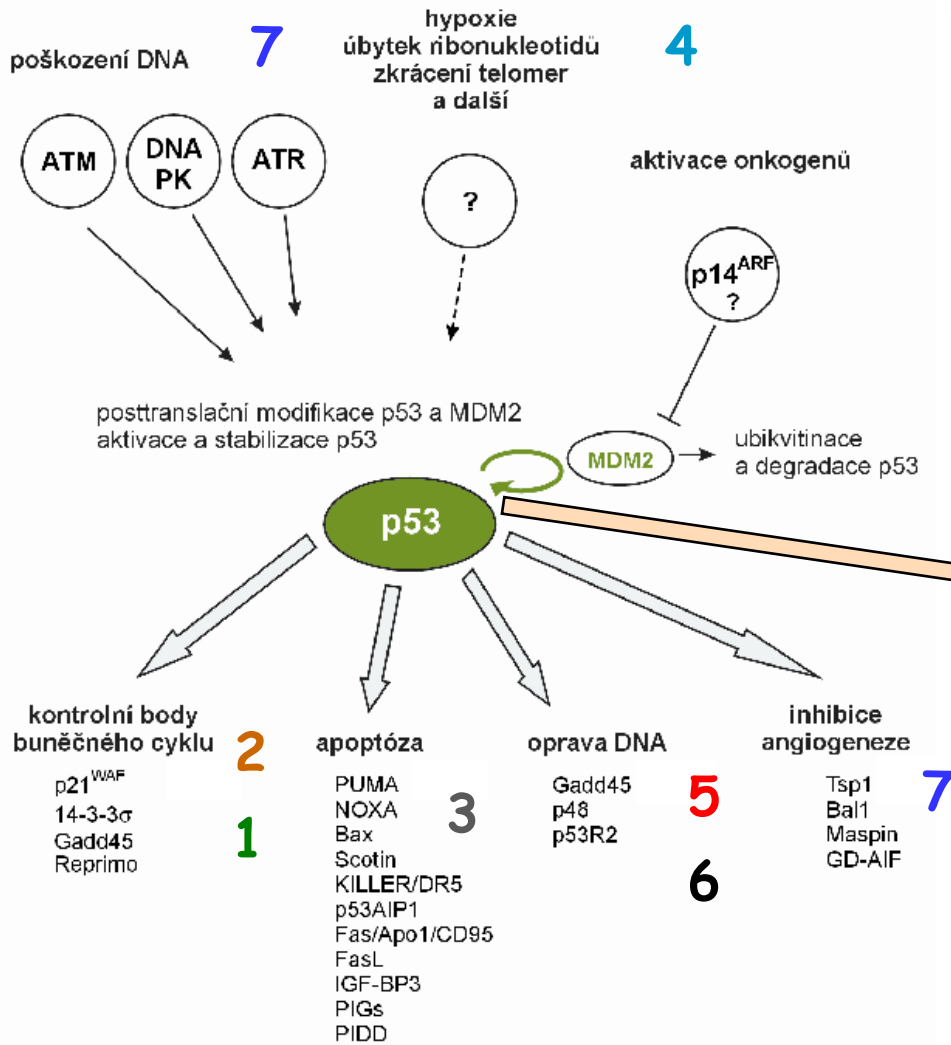
Functional mutants of the sequence-specific transcription factor p53 and implications for master genes of diversity

Michael A. Resnick* and Alberto Inga



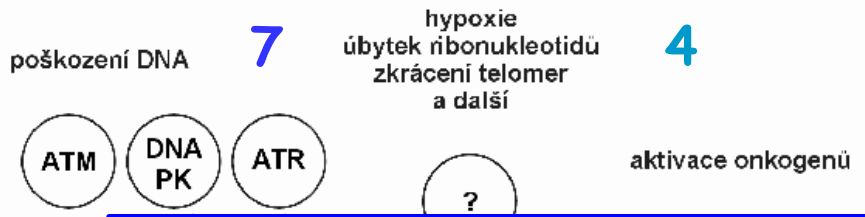
- zajišťuje uspořádanou aktivaci, modulaci nebo represi svých cílových genů, a tím odpovídá za správné časování a integraci buněčných dějů během vývoje nebo jako odpověď na různé změny prostředí a stres

p53: mistr rozmanitosti



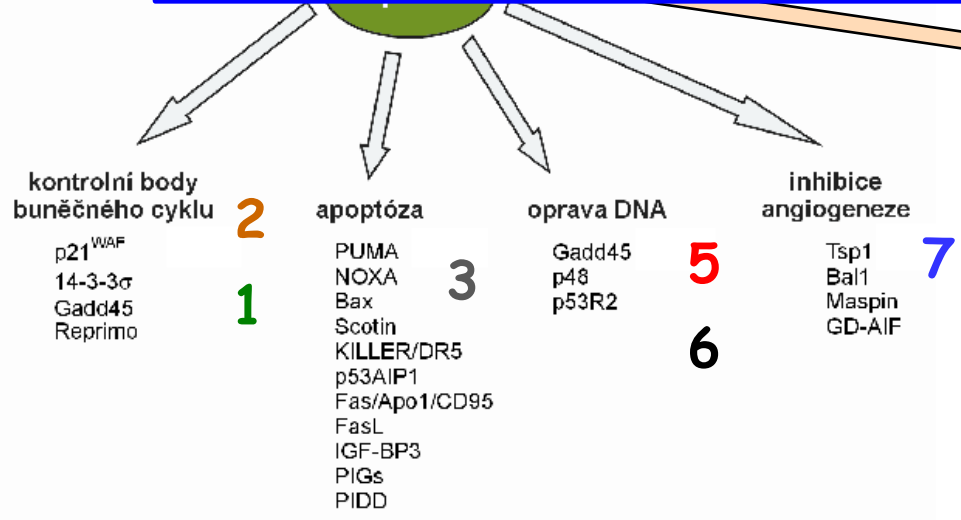
chronický zánět 8	modulace imunitního systému 10	přeprogramování metabolismu 9
CXCL1 (NF-κB)	CD43, ICAM1 Fractalkine CSF1, ISG15 IRF5, IRF9 MCP1, PKR	Glut1 Glut4 Glut3 TIGAR SCO2
Gudkov 2011 Cooks et al. 2014	Lowe et al. 2013 Menendez et al. 2013	Vousden a Ryan 2009

p53: mistr rozmanitosti



rozmanitost buněčných funkcí

rozmanitost cílových genů



8 chronický zánět	10 modulace imunitního systému	9 přeprogramování metabolismu
CXCL1 (NF-κB)	CD43, ICAM1 Fractalkine CSF1, ISG15 IRF5, IRF9 MCP1, PKR	Glut1 Glut4 Glut3 TIGAR SCO2
Gudkov 2011 Cooks et al. 2014	Lowe et al. 2013 Menendez et al. 2013	Vousden a Ryan 2009

Co ovlivňuje úroveň transaktivace jednotlivých cílových genů proteinem p53?



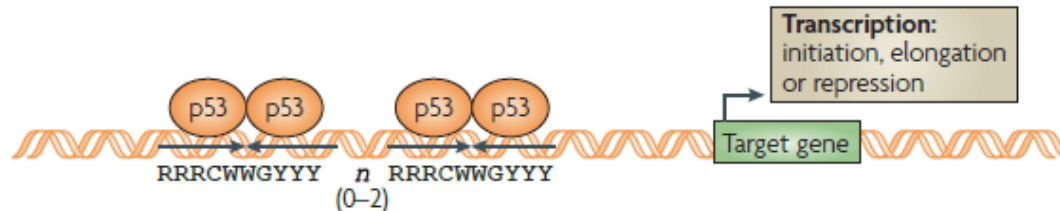
The expanding universe of p53 targets

Daniel Menendez*, Alberto Inga† and Michael A. Resnick*

Abstract | The p53 tumour suppressor is modified through mutation or changes in expression

Trans factors

- p53-activating stimuli
- Cellular environment
- Protein–protein interactions
- Cofactors and transcription factors
- Nuclear p53 levels
- Post-translational modifications
- Chromatin environment, for example accessibility and epigenetics



Cis factors

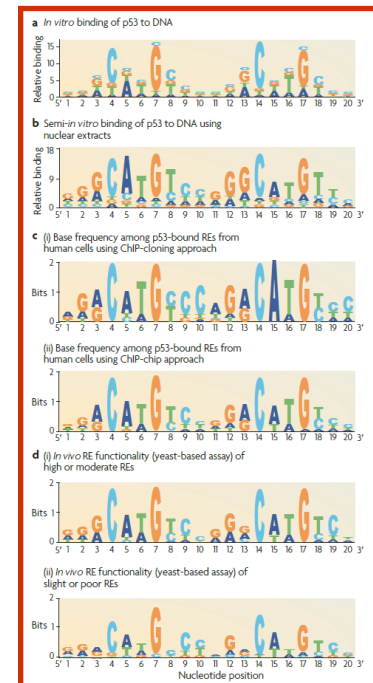
- Non-canonical REs, for example half and three-quarter sites
- Canonical tetrameric REs
- Mismatches in RE number or position
- Spacer length
- Sequence context and nearby transcription factor REs
- SNPs or CNVs
- Position of RE relative to TSS

Co ovlivňuje úroveň transaktivace jednotlivých cílových genů proteinem p53?



- p53 se váže do své konsensus/kanonické sekvence - dva dekamery oddělené 0 až 14 nukleotidy:

5' -PuPuPuCA/TA/TGPyPyPyN₀₋₁₄PuPuPuCA/TA/TGPyPyPy-3'



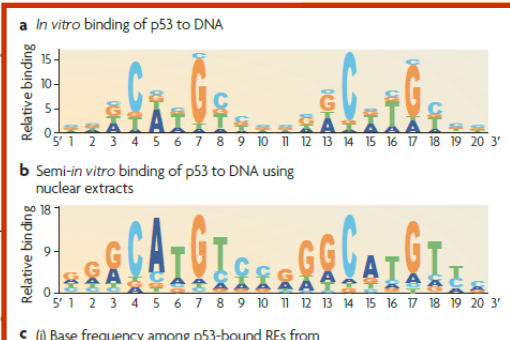
Co ovlivňuje úroveň transaktivace jednotlivých cílových genů proteinem p53?



The expanding universe of p53 targets

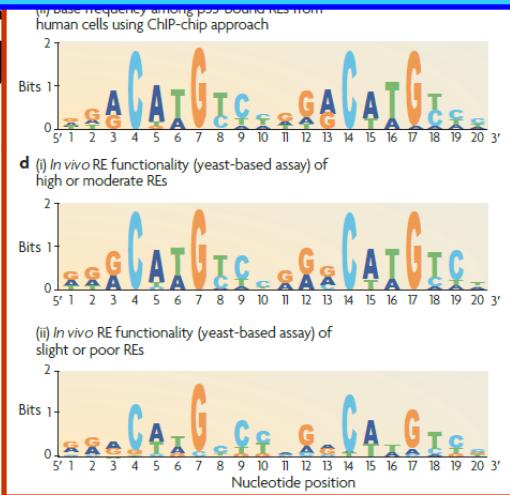
Daniel Menendez*, Alberto Inga[‡] and Michael A. Resnick*

Abstract | The p53 tumour suppressor is modified through mutation or ch



rozmanitost REs

➤ p53 se váže do své konsenzusní dekamery oddělené 0 až 14 nukl
 5' -PuPuPuCA/TA/TGPyPyPyNo



PyPyPy-3'

Integrální součástí funkční sítě p53 jsou miRNAs: miR-34



Nat Rev Cancer. 2007 November ; 7(11): 819–822. doi:10.1038/nrc2232.

microRNAs join the p53 network — another piece in the tumour-suppression puzzle

Lin He, Xingyue He, Scott W. Lowe, and Gregory J. Hannon

Lin He, Xingyue He, Scott W. Lowe and Gregory J. Hannon are at the Watson School of Biological Sciences, Howard Hughes Medical Institute, Cold Spring Harbor Laboratory, 1 Bungtown Road, Cold Spring Harbor, New York 11724, USA.

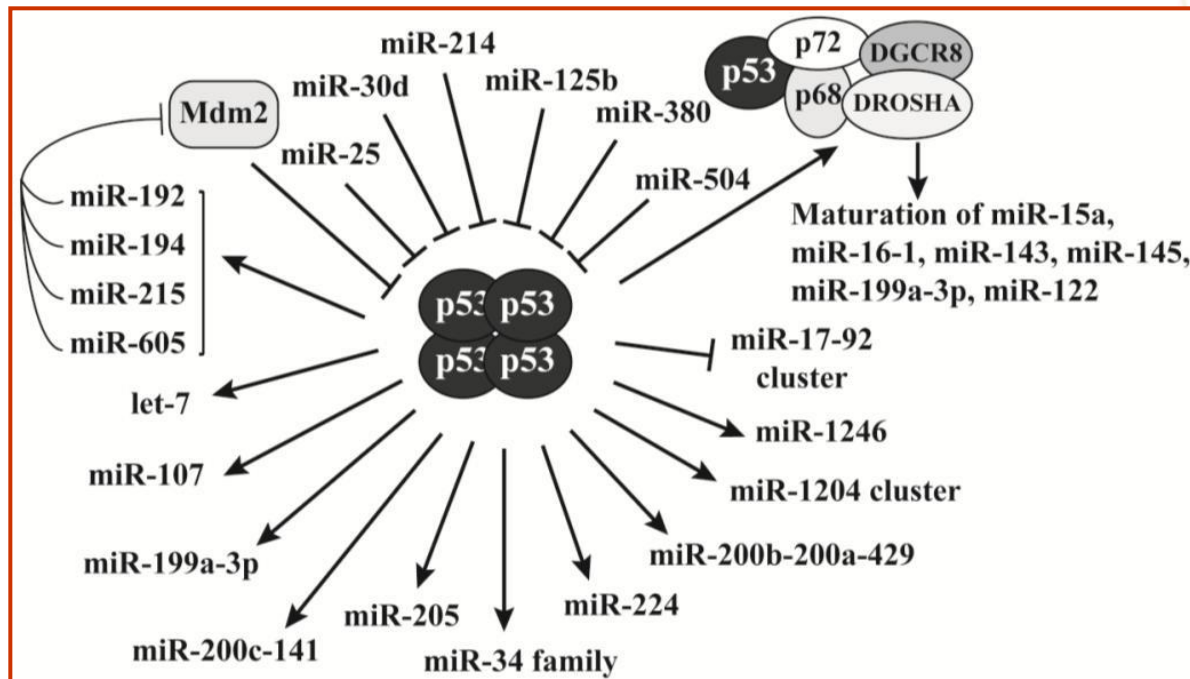
Abstract

Several recent studies have found a conserved microRNA (miRNA) family, the miR-34s, to be direct transcriptional targets of p53. miR-34 activation can recapitulate elements of p53 activity, including induction of cell-cycle arrest and promotion of apoptosis, and loss of miR-34 can impair p53-mediated cell death. These data reinforce the growing awareness that non-coding RNAs are key players in tumour development by placing miRNAs in a central role in a well-known tumour-suppressor network.

Integrální součástí funkční sítě p53 jsou miRNAs



- p53 reguluje expresi (**transkripci**) a **zrání** mnoha miRNAs
- exprese p53 je inhibována řadou miRNAs

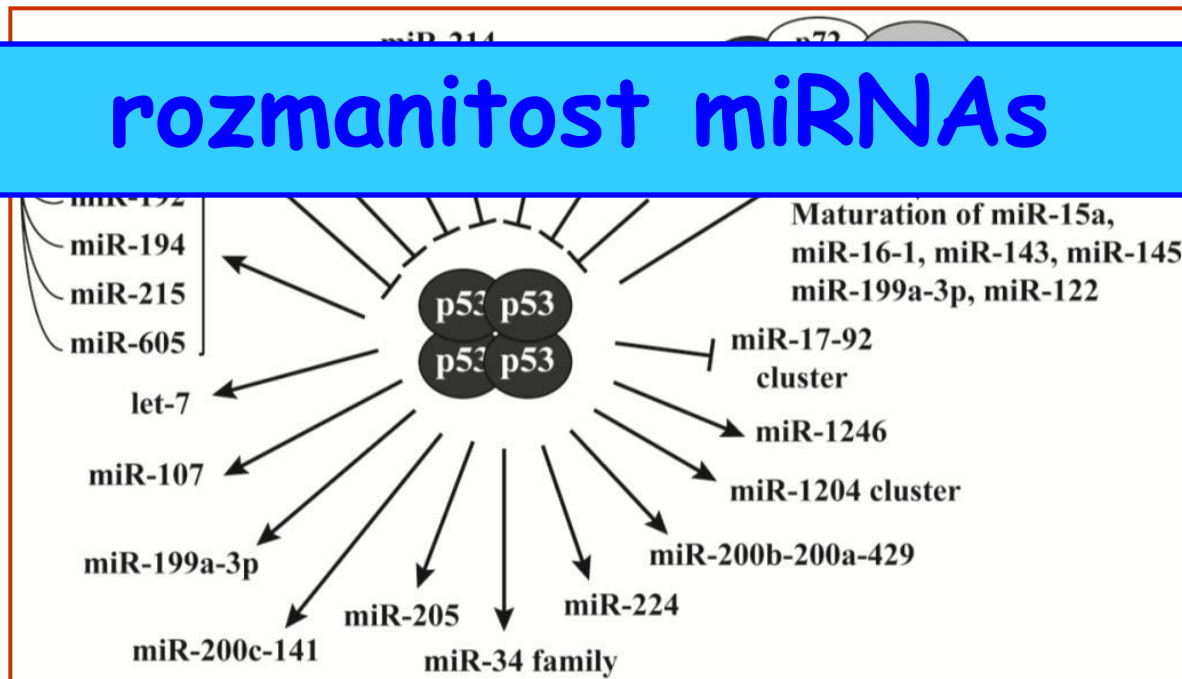


Integrální součástí funkční sítě p53 jsou miRNAs



- p53 reguluje expresi (transkripci) a zrání mnoha miRNAs
- exprese p53 je inhibována řadou miRNAs

rozmanitost miRNAs



p53: mistr rozmanitosti



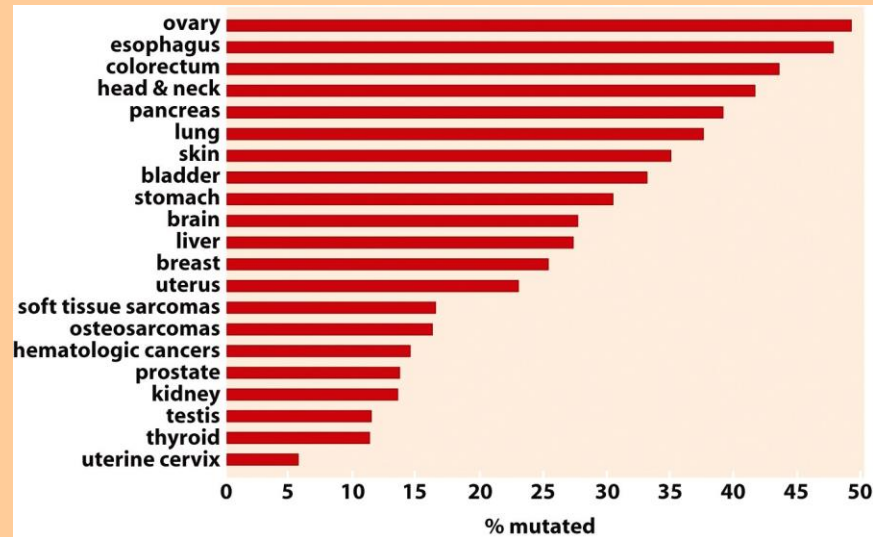
Functional **mutants** of the sequence-specific transcription factor p53 and implications for **master genes of diversity**

Michael A. Resnick* and Alberto Inga

Mutace *TP53* a nádory

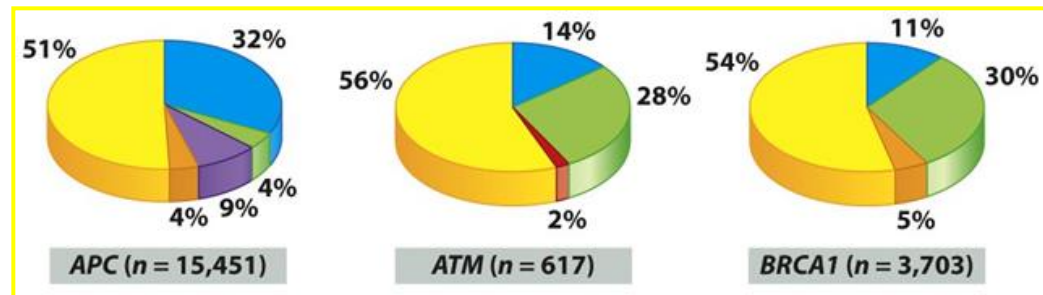
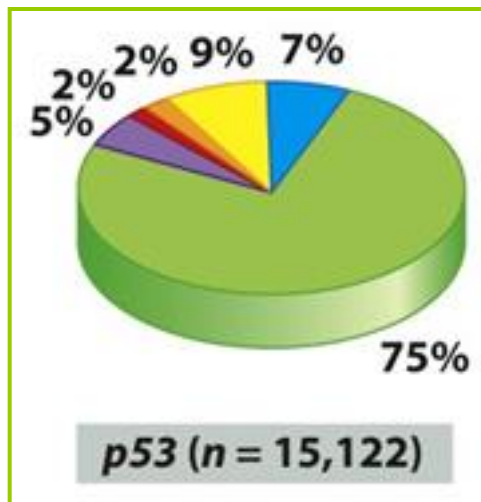


- Asi u 50% všech lidských nádorů lze detekovat somatickou mutaci/aberraci nádorového supresoru *TP53*.



- Mutace nádorového supresoru *TP53* v zárodečné linii jsou příčinou asi 80% případů Li-Fraumeniho syndromu (LFS) a asi 50% případů Li-Fraumeni-like syndromu (LFLS).

Mutace *TP53* a nádory

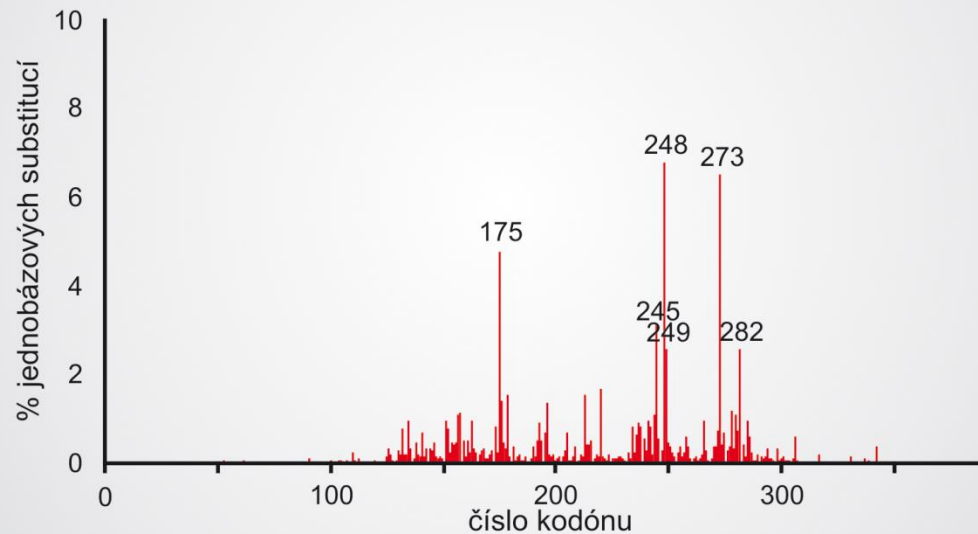


- typické mutace *TP53*: jednobodové záměny měnící smysl kodonu (missense) - 75 až 80%

Mutace *TP53* a nádory



Somatické mutace - distribuce kodónů jednobázových substitucí (n = 27721)



- spektrum somatických missense mutací genu *TP53* dle databáze IARC, verze R17 (R18) z 11-2013 (04-2016); N = 27 721 (31 154)

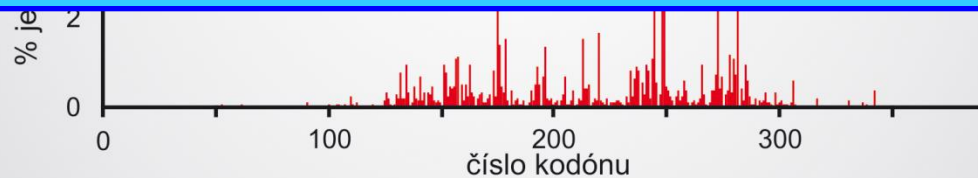
Mutace *TP53* a nádory



Somatické mutace - distribuce kodónů jednobázových substitucí (n = 27721)

rozmanitost mutací *TP53*

funkční rozmanitost mutací *TP53*



- spektrum somatických missense mutací genu *TP53* dle databáze IARC, verze R17 (R18) z 11-2013 (04-2016); N = 27 721 (31 154)



p53: mistr rozmanitosti...



rozmanitost buněčných funkcí

rozmanitost cílových genů

rozmanitost REs

rozmanitost miRNAs

rozmanitost mutací *TP53*

funkční rozmanitost mutací *TP53*

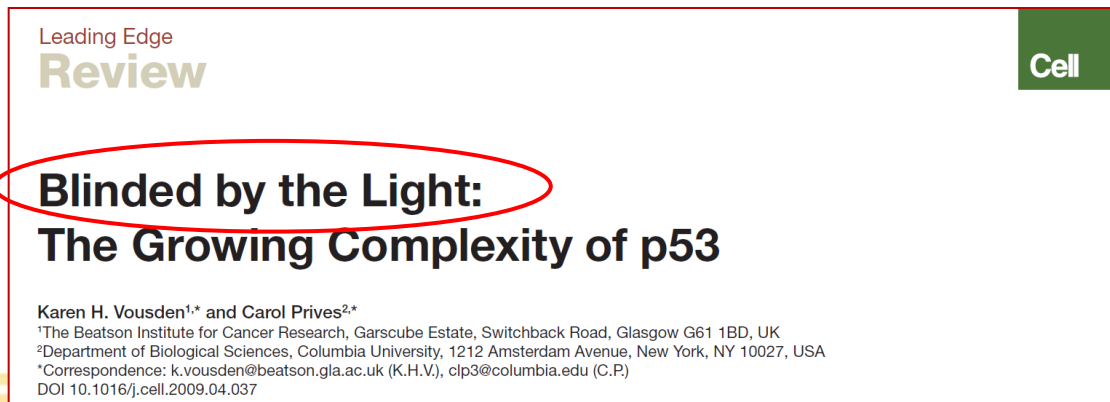
4. p53: za hranicí kancerogeneze



- o nádorovém supresoru p53 uvažujeme téměř výlučně v kontextu choroby, u které byl objeven a studován...



2007



2009

p53: za hranicí kancerogeneze

I



- o p53 se víceméně dogmaticky předpokládalo, že je běžně zcela neaktivní a jen za podmínek neobvyklého, závažného stresu (například vysoká aktivita onkogenů, výrazné poškození DNA, apod.) je aktivován
- nízká míra aktivity p53 může být indukována patrně i každodenními, běžnými „strastmi“ normálního savčího života, stejně jako okolnostmi normálního růstu a vývoje

p53: za hranicí kancerogeneze

I



- příklad: schopnost p53 regulovat metabolismus glukózy
- Snížená hladina glukózy aktivuje p53. p53 stimuluje oxidativní fosforylaci a tím stimuluje krátkodobé přežívání buněk, které jsou dočasně vystaveny hladovění. To představuje pozitivní fyziologické opatření. Například myši bez funkčního p53 se během cvičení rychle unaví, pravděpodobně právě v důsledku neschopnosti efektivně získávat energii aerobním dýcháním.
- Pro nádorové buňky představuje ztráta této fyziologické reakce v důsledku inaktivace p53 výhodu, protože jim poskytuje schopnost pokračovat v proliferaci i při nedostatečné výživě.....

p53: za hranicí kancerogeneze

I



- p53 není „pouze“ nádorovým supresorem, který ochraňuje buňku před nádorovou přeměnou, ale je obecně fungujícím faktorem, který zajišťuje adekvátní reakci buněk na obecné, i zcela fyziologické „stresové“ podněty.

p53: za hranicí kancerogeneze

II



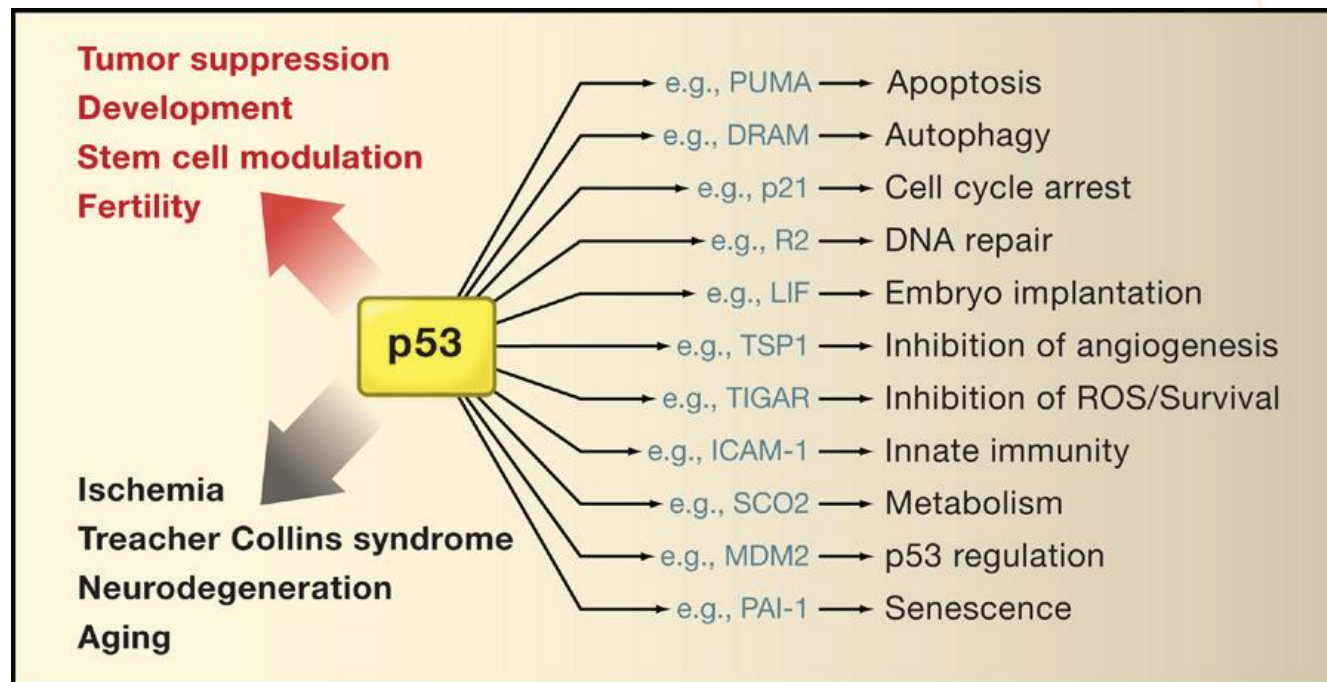
- u obratlovců rodina p53: p53, p63 a p73 - podobná struktura, podobný molekulární mechanismus fungování
- dopad ztráty funkce p63 a p73 na vývoj nádorů není zdaleka tak výrazný jako ztráta p53; uplatňují se především během vývoje
- i p53 má dopad na vývoj organismu; inhibuje teratogenezi, snižuje výskyt vývojových vad
- někdy může mít aktivace p53 pro organismus i negativní dopad:
 - například indukce apoptózy jako reakce na ischemii může vést k poškozování některých orgánů;
 - zvažuje se podíl p53 indukované apoptózy na rozvoji neurodegenerativních onemocnění jako je Parkinsonova, Alzheimerova či Huntingtonova nemoc;
 - účast p53 v procesech stárnutí organismu a jeho negativní dopad na dlouhověkost

p53: za hranicí kancerogeneze

II



- Kromě toho, že p53 funguje jako nádorový supresor, reguluje řadu dalších buněčných a vývojových procesů. To zahrnuje jak procesy s pozitivním dopadem, tak ty s dopadem negativním.



p53: za hranicí kancerogeneze III - evoluční pohled



□ člověk

- 3 členové rodiny p53: **p53**, **p63** a **p73**
- vyvinuly se z jednoho společného předka
- p53 je hlavní nádorový supresor
- p63 a p73 hrají roli při vývoji

Lu WJ et al. *Nat Rev Cancer* 9, 2009, 758-762.

Belyi VA et al. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2010;2:a001198

p53: za hranicí kancerogeneze III - evoluční pohled



□ myš

- má p53, p63 a p73
- ztráta p63 nebo p73 má závažný dopad na **vývoj**; ačkoliv ztráta funkce p63 a p73 také zvyšuje riziko vývoje nádorů, jejich nádorově supresivní schopnost zdaleka nedosahuje úrovně p53
- dopad ztráty p53 na vývoj je menší ve srovnání s p63 a p73, ale není nulový: funkční p53 snižuje pravděpodobnost výskytu vrozených defektů

□ nižší živočichové (mouchy, červi)

- mají pouze jeden gen typu p53
- ten po indukci stresem aktivuje apoptózu v buňkách zárodečné linie: jeho klíčovou rolí je **ochrana zárodečné linie**

Lu WJ et al. *Nat Rev Cancer* 9 (2009) 758-762.

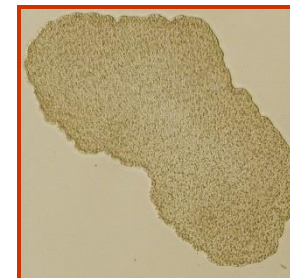
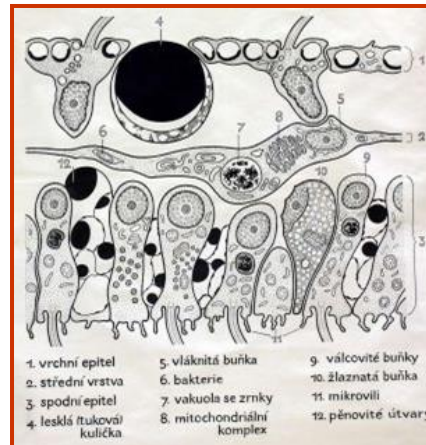
Belyi VA et al. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2010;2:a001198

p53: za hranicí kancerogeneze III - evoluční pohled



□ vložkovci

- **nejjednodušší kmen ze všech živočichů**
- jejich drobné tělo (do 3 mm) se skládá jen ze **4 typů buněk**, které ani netvoří tkáně: tělo ploché, průhledné: na ventrální straně tvořeno válcovitými bičíkatými buňkami a žláznatými buňkami; na dorzální straně bičíkatými krycími buňkami; vnitřní buňky jsou vláknité
- mají **p53**, **MDM2**



p53: za hranicí kancerogeneze III - evoluční pohled

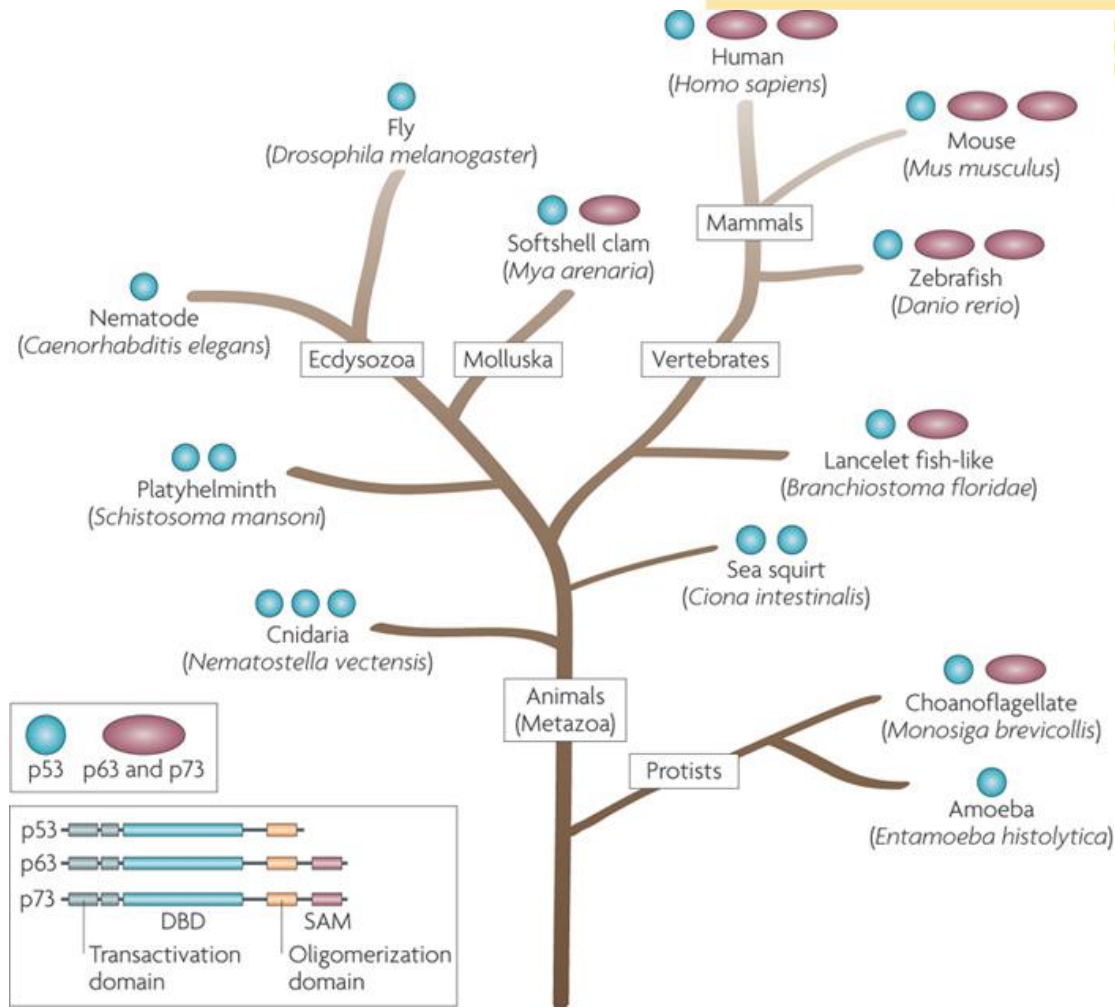


- ❑ **kvasinky** NE - nemají p53
- ❑ **bičíkovec** *Monosiga brevicollis* a **améba** *Entamoeba histolytica*
ANO - mají p53
- gen p53 se objevil před vývojem mnohobuněčných organismů nebo u společného předka metazoí a protozoí

Lu WJ et al. *Nat Rev Cancer* 9 (2009) 758-762.

Belyi VA et al. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2010;2:a001198

p53 se vyskytuje u mnoha druhů živočichů



p53: za hranicí kancerogeneze III - evoluční pohled



1. p53 se vyskytuje i u nižších (včetně jednobuněčných), krátce žijících živočichů, u kterých se nádory nevyskytují
 2. člověk se až do nedávna nedožíval vysokého věku (29), takže riziko vývoje nádorů nebylo vysoké a nemohlo být hlavním selekčním tlakem při evoluci p53
- ačkoliv je p53 znám především jako klíčový nádorový supresor, objevil se během vývoje živočichů dříve než nádory, a i proto musel mít **původně jinou funkci**

Lu WJ et al. *Nat Rev Cancer* 9 (2009) 758-762.

Belyi VA et al. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2010;2:a001198

p53: za hranicí kancerogeneze III - evoluční pohled



- předchůdce p53 (p63/73) u mořské sasanky chránil gamety před poškozením DNA
- u paryb (1) duplikace genu a vznik p53, a (2) zároveň ustavení kmenových buněk k obnově dospělých tkání: p53 převzal podobnou roli jako původní protein, ale u somatických buněk
- p53 - ochránce reprodukční přesnosti germinálních a kmenových buněk

Lu WJ et al. *Nat Rev Cancer* 9 (2009) 758-762.

Belyi VA et al. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2010;2:a001198

p53: za hranicí kancerogeneze a zpět



Lin and Lin *Stem Cell Research & Therapy*
DOI 10.1186/s13287-017-0498-1

Stem Cell Research & Therapy

REVIEW

Open Access

p53 switches off pluripotency on
differentiation

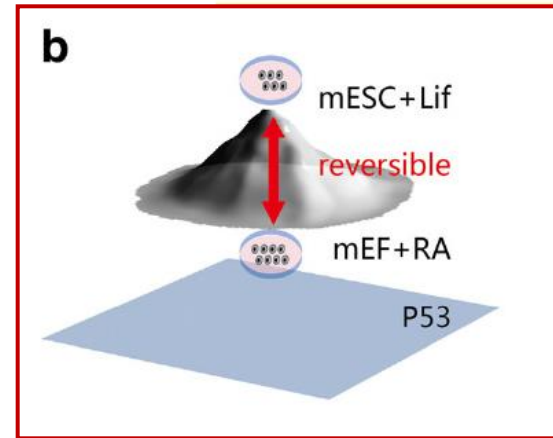
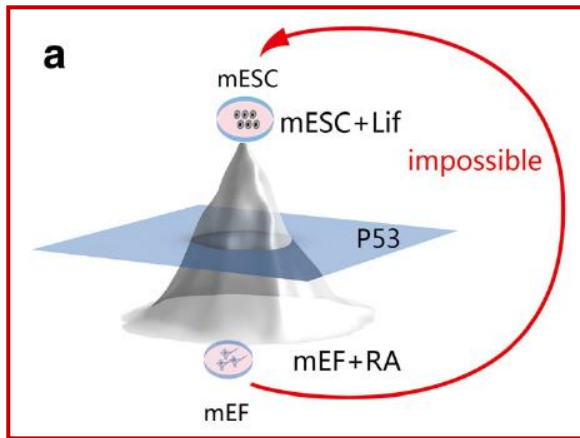


Tongxiang Lin^{1,2*} and Yi Lin^{1*}

Poškození DNA:

- u **somatických** buněk zastavuje buněčný cyklus nebo indukuje apoptózu
- u **kmenových** (a **kmenových nádorových?**) buněk zastavuje „kmenovost“: blokuje pluripotenci, navozuje diferenciaci buněk, které pak mohou efektivně indukovat program buněčné smrti

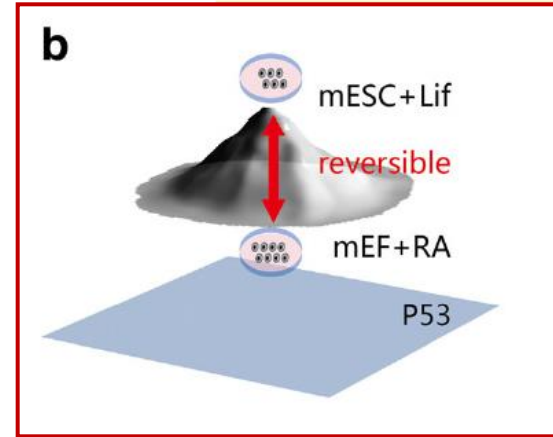
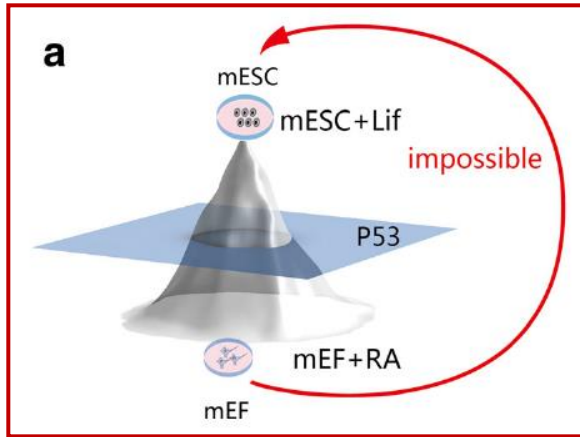
p53: za hranicí kancerogeneze a zpět...



a. funkční p53: ESC mohou diferencovat v EF, ale diferencované buňky se nemohou vrátit do pluripotentního stavu „kmenovosti“

b. nefunkční p53: diferencované buňky mohou být snadno reprogramované (dediferencované) do stavu pluripotence

p53: za hranicí kancerogeneze a zpět...



a. funkční p53: ESC mohou diferencovat v EF, ale diferencované buňky nemohou vrátit pluripotenci „kmenovost“

b. nefunkční p53: diferencované buňky mohou být snadno

p53 - klíč k pochopení kancerogeneze???

Take-home messages





Take-home messages

