

## Abstrakt

Mitochondrie se nacházejí téměř ve všech eukaryotických buňkách, kde produkují energii a regulují důležité metabolické procesy, jako je Krebsův cyklus (TCA) a oxidativní fosforylace (OXPHOS). Mitochondrie hrají také roli v buněčné signalizaci, redoxní rovnováze a apoptóze, což jsou procesy důležité pro růst, adaptaci a přežití buněk. Komplex II (CII), neboli sukcinátdehydrogenáza (SDH), propojuje TCA cyklus s ETC řetězcem, a tak participuje na přenosu elektronů a regulaci metabolitů, jakými jsou sukcinát a fumarát, které mají důležité signální účinky. Změny v CII, ať už v jeho struktuře, funkci nebo assemblaci, jsou stále častěji spojovány s různými typy rakoviny.

Renální karcinom (RCC) a feochromocytom/paragangliom (PPGL) jsou nádorové patologie, u nichž je významným znakem mitochondriální dysfunkce, zejména spojená s CII. RCC, především podtyp světlobuněčnému karcinomu (ccRCC), vykazuje výrazné metabolické změny, které přispívají k jeho agresivnímu chování a rezistenci vůči běžným léčbám. PPGL, byť vzácnější, představuje specifické metabolické výzvy kvůli častým genetickým mutacím, které ovlivňují mitochondriální funkci. Obě tyto nádorové patologie jsou závislé na mitochondriálním metabolismu, a také vykazují unikátní mitochondriální změny, které mohou být využité k vývoji cílených terapií zaměřených na specifické podtypy nádorů.

V této studii zkoumáme roli CII v metabolických změnách podtypů RCC. Výzkum na vzorcích nádorů od pacientů ukazuje, že nádory ccRCC mají výrazně snížený obsah mitochondriální DNA (mtDNA) a proteinů a sníženou aktivitu CII. Tyto nádory využívají glykolýzu na růst v hypoxických podmínkách. Naproti tomu podtypy papilárního (pRCC) a chromofobního (chRCC) RCC si zachovávají mitochondriální vlastnosti podobné zdravé ledvinové tkáni. Tento specifický mitochondriální profil jednotlivých RCC podtypů poukazuje na potenciál CII jako biomarkeru a terapeutického cíle v RCC, protože jeho narušená funkce je spojena s agresivním chováním tohoto nádorového onemocnění.

Náš další výzkum rozšiřuje tato zjištění tím, že poskytuje hlubší pohled na mechanismus assemblace CII. Studie za použití buněčné linie PPGL ukazují důležitou roli assemblačních faktorů SDHAF2 a SDHAF4 při maturaci podjednotky SDHA. V modelech, kde došlo k vyřazení SDHAF4, byla pozorována tvorba alternativních forem CII, snížená aktivita

enzymu SDH a nadměrné hromadění sukcinátu. Tento mechanistický pohled na asemblaci CII je klíčový pro pochopení toho, jak poruchy ve funkcích těchto asemblačních faktorů mohou způsobit mitochondriální a metabolické abnormality u nádorů s dysfunkcí CII.

Tento výzkum přispívá k lepšímu pochopení různých rolí CII v metabolismu nádorových onemocnění, ukazující CII nejen jako důležitý metabolický regulátor, ale také jako strukturu náchylnou na dysfunkci v nádorových onemocněních. Spojením strukturálních a funkčních abnormalit CII s konkrétními typy rakoviny tento výzkum může přispět k rozvoji a lepšímu pochopení terapií zaměřených na mitochondrie, například u mitochondriálně cíleného léku MitoTam. Vzhledem k tomu, že mitochondriální dysfunkce a metabolické změny zůstávají klíčovými znaky v biologii rakoviny, výsledky této studie poskytují cenné informace pro rozvoj terapeutických strategií zaměřených na mitochondriální integritu a metabolismus u rakoviny.