

Abstrakt

Mitochondrie jsou buněčné organely, které produkují většinu ATP nutného pro správné fungování řady dějů v buňce. Syntetizují důležité metabolické faktory a podílejí se na metabolismu lipidů a fosfolipidů, stejně jako na signalizaci vápníku. Systém oxidační fosforylace (OXPHOS), lokalizovaný na vnitřní mitochondriální membráně, hraje klíčovou roli v regulaci buněčného metabolismu a přežití nádorových buněk. Nedávné studie dokazují význam systému OXPHOS při růstu nádorových buněk prostřednictvím jeho propojení s *de novo* syntézou pyrimidinů.

Enzym dihydroorotátdehydrogenáza (DHODH), flavoprotein lokalizovaný ve vnitřní mitochondriální membráně, přeměňuje dihydroorotát (DHO) na orotát v rámci *de novo* pyrimidinové syntézy. Tímto způsobem jsou generovány elektrony, které se přenášejí prostřednictvím oxidačně-redukčního koloběhu ubichinonu na komplex III (CIII) dýchacího řetězce. DHODH je tedy funkčně spojena s aktivitou CIII, a proto snížení schopnosti buněčné respirace vede ke snížení aktivity DHODH a snížené syntéze pyrimidinů. Poškození mitochondrií nebo mutace v mitochondriální DNA (mtDNA) mají proto za následek sníženou schopnost respirace, snižuje se také proliferace nádorových buněk a dochází ke zpoždění růstu nádoru.

Nedávno byl však prokázán horizontální přenos funkčních mitochondrií z dárcovských somatických buněk do nádorových buněk s poškozenými mitochondriemi, ve kterých tak došlo k obnovení mitochondriálních funkcí. Tato obnova vede k progresi nádoru v závislosti na obnovení schopnosti buněčné respirace. *In vivo* byl přenos mitochondrií z dárcovských buněk do nádorových buněk s poškozenou mtDNA popsán na myších modelech melanomu a karcinomu prsu. Mitochondriální přenos může být zprostředkován různými mechanismy, včetně přenosu extracelulárních mikrověsíků, cytoplazmatické fúze nebo mezerového spojení. Dalším mechanismem, popsáním *in vitro* na modelu buněk karcinomu prsu 4T1 a melanomových buněk B16, je přenos mitochondrií prostřednictvím vysoce citlivých nanotubicových struktur tvořených *de novo* mezi buňkami, představujících komplexní síť popsané jako tunelovací nanotrubice (TNT). Za použití nádorových buněk s depletovanými mitochondriemi (rho0 buněk), potvrdila tato práce zásadní úlohu mitochondriálního přenosu z dárcovských buněk při obnově respirace a vzniku nádoru. Tato práce také objasňuje úlohu TNT v horizontálním mitochondriálním přenosu a některé vlastnosti takového způsobu přenosu.