ČUVARI SVETOG GRALA

Autorica: Vanessa Lukas

Već dosta vremena vrijedi činjenica da rak nastaje akumulacijom mutacija proliferirajućih stanica. Svaka je proliferirajuća stanica u riziku od maligne transformacije. Slijedeći tu činjenicu, može se zaključiti da što je više stanica, odnosno što je organizam veći, veća je i mogućnost zloćudnog oboljenja. Također, starenjem se povećava rizik maligne transformacije jer stanice starijeg organizma imaju više vremena za akumulaciju mutacija. No, kako onda postoje velike, dugovječne životinje poput kitova? Je li Sveti Gral skriven u oceanu?

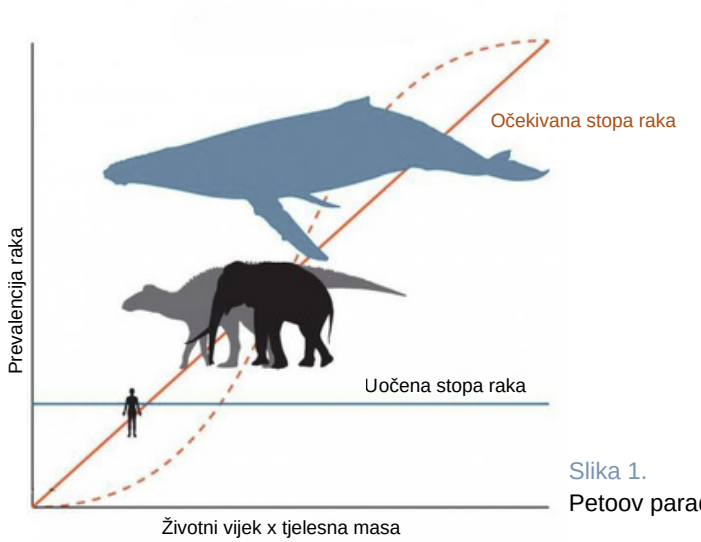
Petoov paradoks

Bilo bi očekivano da će veće i starije životinje imati i višu incidenciju raka, no istraživanja pokazuju da takva povezanost zapravo ne postoji. Ova neočekivana odsutnost navedne korelacije poznata je kao Petoov paradoks (Slika 1.). Ključno pitanje koje proizlazi iz Petoovog paradoksa jest kako je evolucija prilagodila biologiju velikih i dugovječnih vrsta kako bi održale tako nisku incidenciju raka unatoč većem broju stanica i duljem životnom vijeku?

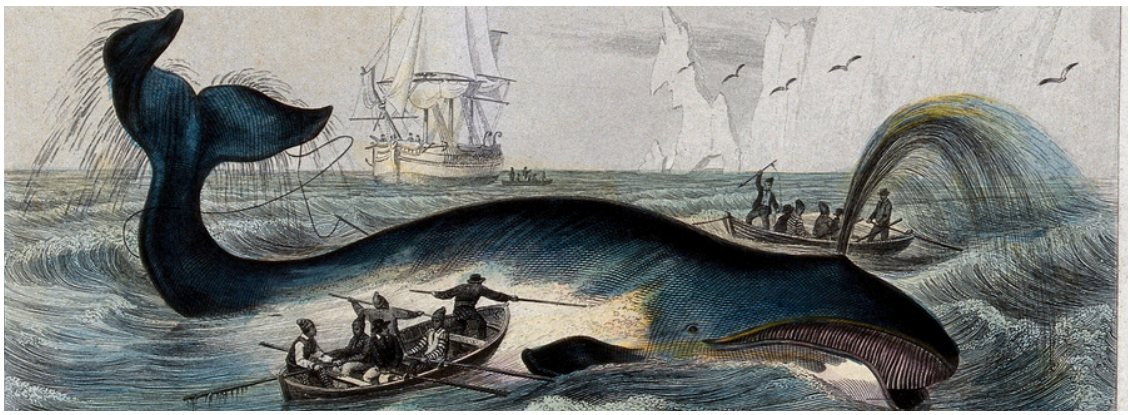
Bilo jednom u New Yorku

Grenlandski kit živi duže od svih drugih sisavaca s maksimalnim životnim vijekom većim od 200 godina. On je ujedno i druga najveća životinja na Zemlji čija masa može biti veća od 80 000 kilograma. Da bi živio toliko dugo, grenlandski kit mora posjedovati iznimno snažne genetske mehanizme koji sprječavaju nastanak raka i drugih bolesti povezanih sa starenjem. Upravo ta ogromna životinja zaintrigirala je znanstvenike sa Sveučilišta Rochester iz New Yorka.

Znanstevnici su za početak ispitali koliko je onkogenih pogodaka potrebno da bi primarne fibroblaste grenlandskog kita zahvatila maligna transformacija. Neočekivano, fibroblastima grenlandskog kita bilo je potrebno manje onkogenih pogodaka za malignu transformaciju nego ljudskim fibroblastima. Međutim, stanice grenlandskog kita pokazale su poboljšanu sposobnost i preciznost popravka dvostrukih lomova DNA te niže stope mutacija u odnosu na ljudske stanice.



Slika 1.
Petoov paradoks



A whale being speared with harpoons by fishermen in the Arctic sea. Gravura: A. M. Fournier prema E.Traviès u. Izvor: Wellcome Collection

Ukratko o dvolančanim lomovima DNA

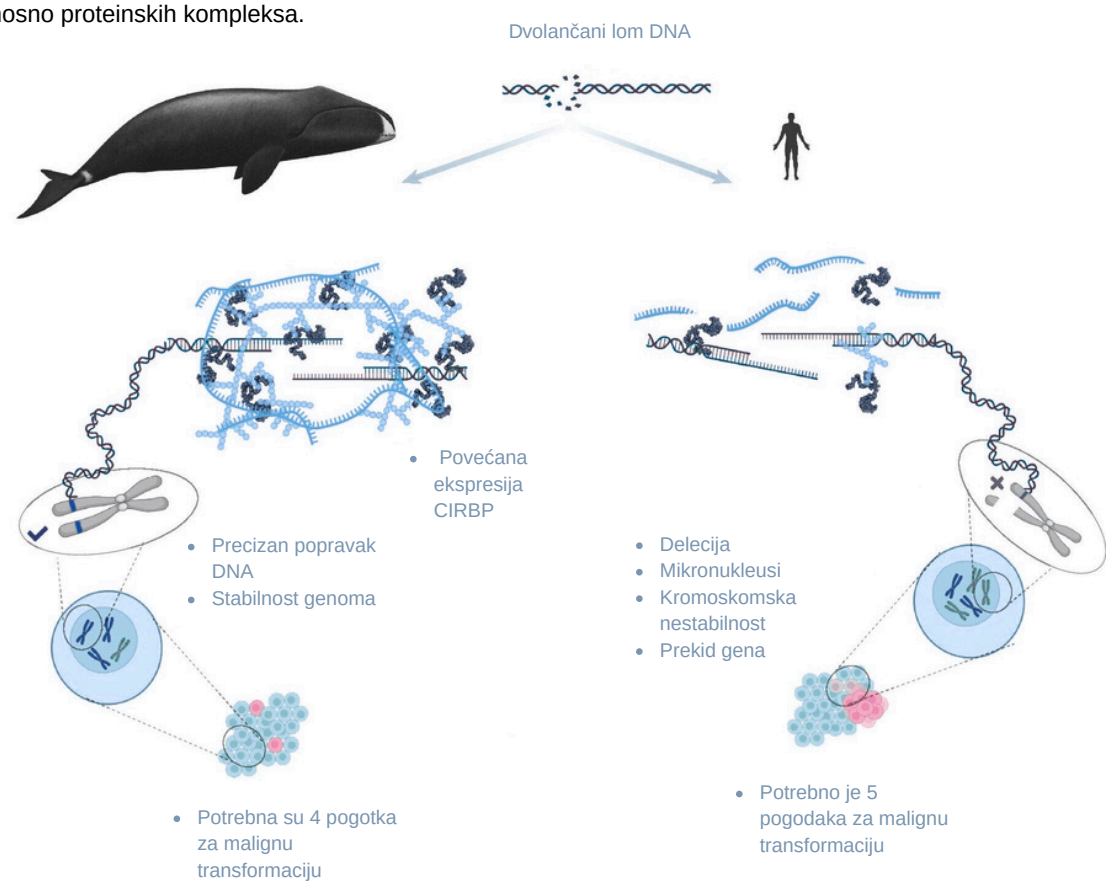
Dvolančani lomovi DNA podrazumijevaju istodobni prekid oba komplementarna lanca, što rezultira potpunim gubitkom kontinuiteta dvostruke uzvojnice, stoga spadaju među najopasnije vrste oštećenja genoma. Takvo oštećenje predstavlja dramatičan stres za stanicu jer narušava strukturu kromatina, onemogućuje pravilnu replikaciju i transkripciju, te potencijalno uzrokuje kromosomske aberacije poput translokacija, delecija ili amplifikacija kromosomskih segmenata, a to su prepoznati rani koraci u onkogenezi. Stanica posjeduje dva glavna puta popravka dvolančanih lomova: homologna rekombinacija i nehomologna rekombinacija. U obje vrste popravka uključeno je mnogo proteina, odnosno proteinskih kompleksa.

Homologna rekombinacija je visoko precizan mehanizam koji koristi sestrinsku kromatidu kao matricu, dok se u nehomolognoj rekombinaciji direktno spajaju krajevi lomova bez potrebe za homologijom, što je brže, ali često mutageno.

U čemu je kvaka?

Kitovi, ljudi, pa i vinske mušice, eksprimiraju CIRBP (engl. cold-inducible RNA-binding protein). CIRBP je jedan od regulatora popravaka dvolančanih lomova DNA. Mehanizam djelovanja tog proteina nije u potpunosti razjašnjen. Istraživanja sugeriraju da CIRBP olakšava vezanje proteina za popravak DNA na njezine krajeve i štiti ih od resekcije (Slika 2.).

U stanicama kitova razine navednog proteina su stotinu puta veće nego u ljudskim stanicama. Istraživači su, potaknuti tom činjenicom, ispitali pridonosi li obilnost CIRBP stabilnosti genoma. Odgovor je - da. Ekspresija CIRBP-a eksperimentalno je povećana u humanim stanicama *in vitro*, dok je u stanicama grenlandskog kita smanjena. Prekomjerna ekspresija u ljudskim stanicama povećala je učestalost uspješnih popravka homolognom i nehomolognom rekombinacijom i smanjila stopu pogrešaka. Suprotno tome, smanjenje razine proteina u stanicama kita dovele su do značajnog smanjenja učinkovitosti homologne i nehomologne rekombinacije te više pogrešaka.



Slika 2.
Genome maintenance strategies in bowhead whale and human. Nature (2025).
DOI: 10.1038/s41586-025-09694-5, (izvorno na engleskom jeziku)
Dostupno na: www.nature.com/articles/s41586-025-09694-5

Značenje za medicinu

Razotkrivenje „tajne“ grenlandskog kita ne predstavlja samo biološku zanimljivost, nego potencijalnu prekretnicu prema terapijama koje ne liječe posljedice, nego jačaju same „čuvarske mehanizme“ genoma. Trenutne onkološke terapije za cilj imaju eliminaciju već formiranog tumorskog tkiva. Ako se mehanizmi popravka DNA, poput iznimno visoke ekspresije CIRBP-a, postignu „prenosivima“ na ljudske stanice ili se razviju lijekovi koji bi taj učinak farmakološki oponašali, postojala bi terapija koja bi sprječavala nastanak maligne transformacije. Također, biogerontološki gledano, rezultati navedenog istaživanja pružaju uvid u to kako se stabilnost genoma može održati tijekom stoljeća života. Ljudsko starenje snažno je obilježeno porastom oštećenja DNA, a ako se mehanizmi kitova uspiju potpuno razumjeti i ciljano aktivirati, moguće je zamisliti intervencije kojima bi se usporilo akumuliranje mutacija, smanjio rizik od bolesti povezanih sa starenjem te produljio zdrav životni vijek. Naravno, o svemu navedenom zasad treba razmišljati hipotetski. No, ako u medicini postoji Sveti Gral, onda se on možda doista skriva ondje gdje smo ga najmanje očekivali - u tisućama tona teškom čuvaru koji plovi dubinama Arktika.



AI generirana ilustracija

Izvori:

1. Firsanov D, Zacher M, Tian X, et al. Evidence for improved DNA repair in long-lived bowhead whale. Nature.2025; doi:10.1038/s41586-025-09694-5.
2. Hofer U, Prudent M, Navratil V, et al. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) is essential for genomic stability and cell cycle progression. PLoS One.2011;6(3):e17810. Dostupno na:www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060950
3. Maeda T, Sato K, Onoue Y, et al. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) contributes to DNA damage response through PARP1-dependent chromatin binding. Nucleic Acids Research.2018;46(18):9659-9672. PMID: 29432179.