

Barbara MACURA
Piotr SURA

Zjawisko aneuploidii – znaczenie biologiczne i konsekwencje medyczne

The
signif.

requirements

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Biologii
Rozwoju Człowieka
Kierownik:
Dr hab. Piotr Sura

Dodatkowe słowa kluczowe:

aneuploidia
wrodzone zespoły genetyczne
choroby nowotworowe

Additional key words:

aneuploidy
congenital genetic syndromes
cancer

Aneuploidia to rodzaj mutacji liczbowej, spowodowanej ubytkiem lub nadmiarem jednego lub kilku chromosomów w komórce. Aneuploidalne komórki spotykamy u człowieka najczęściej w dwóch przypadkach: we wrodzonych zespołach genetycznych oraz w komórkach nowotworowych. W artykule przedstawiono aspekt ewolucyjny aneuploidii, mechanizmy powstawania tego zjawiska oraz jego molekularne następstwa, a także możliwości komórkowej korekty tej wady. Zaprezentowano również biologiczne znaczenie tego zjawiska i jego medyczne konsekwencje w kontekście obu wspomnianych grup chorób.

Zjawisko aneuploidii – informacje wstępne

Aneuploidia to jeden z rodzajów mutacji DNA. Mutację można krótko zdefiniować jako zmianę w materiale genetycznym komórki, zwykle o charakterze patogennym.

Aneuploidia całych chromosomów to rodzaj mutacji (a ściślej aberracji chromosomowej), która związana jest z nieprawidłową liczbą chromosomów w jądrze komórkowym. Aberracja ta może dotyczyć zarówno jednego, jak i kilku chromosomów. W komórce może występować dodatkowy chromosom homologiczny, jak i może brakować jednego chromosomu homologicznego w danej parze. Brak jednego chromosomu homologicznego określa się mianem monosomii, a występowanie dodatkowego chromosomu homologicznego określa się mianem trisomii. Zapis prawidłowego kariotypu człowieka przedstawia się następująco: 46, XX (dla kobiety) oraz 46, XY (dla mężczyzny). Najczęściej występujące schorzenia genetyczne człowieka spowodowane aneuploidią chromosomów to: zespół Downa: 47, XX + 21 (dla kobiety) oraz 47, XY + 21 (dla mężczyzny), zespół Edwardsa: 47, XX + 18 (dla kobiety) oraz 47, XY + 18 (dla mężczyzny), zespół Patau: 47, XX + 13 (dla kobiety) oraz 47, XY + 13 (dla mężczyzny), zespół Turnera: 45,X (kobieta), zespół Klinefeltera: 47, XXY (mężczyzna), kobiety z kariotypem 47, XXX oraz mężczyźni z kariotypem: 47, XYY [1-4].

U człowieka mogą również wystąpić zarodki poliploidalne, najczęściej triploidalne. Embryony takie powstają w wyniku

Aneuploidy is any chromosomal aberration in which there is either extra or missing copies of certain chromosomes. Aneuploid cells are present in some human congenital genetic syndromes and cancer's cells. The evolutionary aspect of aneuploidy, the mechanisms of aneuploidy arising, the molecular effects and possibilities of correction this defect by cell are discussed. Furthermore, the biological meaning and medical consequences in both groups of diseases are presented.

zapłodnienia jednej komórki jajowej dwoma plemnikami lub w wyniku wnikięcia jednego plemnika do diploidalnej komórki jajowej. Rzadziej przyczyną triploidii jest zapłodnienie prawidłowej komórki jajowej przez diploidalny plemnik. Przyczyną powstania diploidalnej gamety jest nierozdzielenie się całego zestawu chromosomów w czasie mejozy. Zarodki takie obumierają na wczesnym etapie rozwoju, wyjątkowo mogą przetrwać do porodu, ale noworodki umierają najczęściej w pierwszych dobach życia [1].

Aneuploidia może dotyczyć również części chromosomów i nazywana jest wtedy aneuploidią strukturalną. Powstaje ona najczęściej na skutek delecji, duplikacji lub translokacji dużych fragmentów chromosomów. Mutacje te z kolei są spowodowane m.in. uszkodzeniem DNA, przykładowo na skutek błędnej replikacji DNA czy dysfunkcji telomerów [2-4].

Zjawisko aneuploidii w świecie organizmów żywych

Wśród organizmów żywych zjawisko aneuploidii często obserwuje się u drożdży. Dowiedziono, że niektóre drobnoustroje, na przykład grzyby chorobotwórcze, mają zdolność szybkiej reakcji na zmieniające się warunki otoczenia poprzez zmianę swojego kariotypu. Biorąc pod uwagę szybką wymianę pokoleń oraz ogromną liczbę mikrobów w jednym pokoleniu, jest możliwe poszukiwanie, na drodze „prób i błędów” takiej mutacji, która w konkretnych warunkach stresu środowiskowego (na przykład obecność leku) umożliwi przetrwanie kolejnym pokoleniom drobnoustrojów. W optymalnych

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 10.04.2017
Zaakceptowano: 12.12.2017

Adres do korespondencji:
Dr Barbara Macura
Zakład Biologii Rozwoju Człowieka UJ CM
ul. Kopernika 7, 31-043 Kraków
tel./fax: 12 422 99 49
e-mail: barbara.macura@uj.edu.pl

w warunkach środowiskowych genotyp dziki jest najbardziej sprzyjający dla przeżycia drobnoustrojów. W warunkach stresu środowiskowego dziki genotyp nie jest już najbardziej korzystny dla przetrwania mikroobów. W konsekwencji wzrasta częstość mutacji, szczególnie tych prowadzących do powstania aneuploidów. Gdy stan stresu środowiskowego przedłuża się, aneuploidalne organizmy, jako bardziej niestabilne genetycznie, stają się tymczasowym rozwiązaniem, a jednocześnie „pomostem” dla pojawiających się mutacji genowych. Jeśli pojawi się korzystna mutacja genowa, wtedy często nadmiarowy chromosom ulega usunięciu z komórki. Po ponownym pojawieniu się korzystnych warunków środowiskowych, dziki genotyp znowu staje się najbardziej korzystny dla przetrwania komórki. Powrót komórki aneuploidalnej do stanu euploidalnego jest znacznie częściej obserwowany, niż „wsteczna” mutacja genowa. Zjawisko aneuploidii może więc być zjawiskiem korzystnym dla komórki i czynnikiem ułatwiającym szybką adaptację do zmieniających się warunków środowiskowych. Jest to często jedynie stan przejściowy umożliwiający „poszukiwanie” bardziej korzystnej dla organizmu mutacji genowej. Korzyści płynące z aneuploidii można rozpatrywać również w szerszym, ewolucyjnym kontekście [5].

Komórki aneuploidalne można znaleźć również w organizmach żywych na wyższym poziomie rozwoju ewolucyjnego, w tym u człowieka. U ludzi komórki aneuploidalne możemy spotkać głównie w zarodku, a u starszych osobników w tkance nowotworowej. Jakże jest znaczenie, a także konsekwencje aneuploidii w tych dwóch, jakże odmiennych, przypadkach?

Zjawisko aneuploidii w komórkach zarodka człowieka- przyczyny oraz mechanizmy obronne

Aneuploidie całych chromosomów (w literaturze określane zwykle jako aneuploidie) szczególnie często można spotkać w wielu zarodkach ludzkich na wczesnym etapie rozwoju. Częstość tego zjawiska jest znaczna, co znajduje potwierdzenie w analizach kariotypu w płodach po poronieniu. Około 47% płodów poronionych wykazuje wady genetyczne, w tym większość o charakterze aneuploidii [1,2,4,6,7]. Niektóre jednak embriony wykazujące monosomię chromosomu X lub trisomię chromosomu 21, 18 lub 13 przeżywają okres płodowy, a noworodek wykazuje cechy określonych zespołów genetycznych (kolejno zespołu Turnera, Downa, Edwardsa oraz Patau). Ponadto istnieją zaburzenia genetyczne, związane z występowaniem dodatkowego chromosomu X u kobiety lub u mężczyzny, jak w przypadku wspomnianego już zespołu Klinefeltera (47,XXY) lub u kobiet z kariotypem 47,XXX. Genotyp 47,XXX nie jest związany z wyraźnymi klinicznie cechami fenotypowymi, co utrudnia postawienie rozpoznania. Czasem zaburzenia te są wykrywane dopiero w wieku dojrzałym, często w związku z leczeniem zaburzeń

plodności [1,2,4,7,8]. Powszechnie wiadomo, że organizm lepiej toleruje nadmiar informacji genetycznej, niż jej niedobór, dlatego też zarodki z trisomiami mają większe szanse przeżycia, niż zarodki monosomiczne. Jedyny przypadek monosomii u noworodków to zespół Turnera i dotyczy on chromosomu płci X. Przeżywanie osobników z taką monosomią jest możliwe dzięki obecności zestawu genów w pozostałym chromosomie X. Ze względu na dwa identyczne chromosomy X jeden i tak ulega losowej inaktywacji w komórkach somatycznych kobiety, a zjawisko to zabezpiecza przed podwójną dawką genów [2,9].

Powszechnie wiadomo, że przyczyną powstania zygoty o nieprawidłowej liczbie chromosomów jest udział nieprawidłowej gamety w procesie zapłodnienia. Gamety powstają w wyniku podziału komórkowego, zwanego mejozą. To właśnie wtedy w gonadach dochodzi do wytworzenia haploidalnej gamety z diploidalnej komórki germinacyjnej. W warunkach prawidłowych każda gameta, zarówno oocyt, jak i plemnik, zawierają więc haploidalny zestaw chromosomów, tzn. każda gameta zawiera po jednym chromosomie z każdej pary chromosomów homologicznych. W czasie zapłodnienia odtworzona zostaje diploidalna liczba chromosomów, tzn. jeden chromosom z każdej pary chromosomów homologicznych pochodzi od ojca, a drugi od matki. W czasie mejozy może jednak dojść do zjawiska zwanego nondysjunkcją, czyli nierównego rozdzielenia się chromosomów do komórek potomnych. W efekcie może powstać gameta disomiczna z dwoma chromosomami danej pary i gameta nullisomiczna, nie posiadająca konkretnego chromosomu. W wyniku zapłodnienia z udziałem prawidłowej gamety w pierwszym przypadku powstanie zarodek trisomiczny, a w drugim przypadku monosomiczny [1]. Częstość nondysjunkcji jest wyższa w czasie oogenezy niż spermatogenezy, a fakt ten tłumaczy się rozciągniętą w czasie oogenezą u kobiet, która może trwać nawet 40 lat i więcej, i w konsekwencji postępującą niewydolnością aparatu mejotycznego [9]. Krytyczny dla wystąpienia aneuploidii etap mejozy obejmuje właściwe połączenie mikrotubul wrzeczona podziałowego z kinetochorami chromosomów, a następnie prawidłowe pęknięcie biwalentów lub chromosomów na dwa chromosomy lub dwie chromatydy potomne. Do wytworzenia aneuploidalnej komórki może również dojść w czasie podziału mitotycznego. Biorąc pod uwagę bardzo szybkie podziały komórkowe w pierwszych dniach rozwoju zarodka być może łatwiej jest komórkom „prześlizgnąć się” przez punkty kontrolne cyklu komórkowego, pomimo istniejących zaburzeń genetycznych. Szczegóły molekularne tych procesów zostały dokładnie przedstawione w pracach Orr i wsp. oraz Daughtry i wsp.

Czy w sytuacji powstania aneuploidalnej zygoty istnieje możliwość korekty tej wady? Okazuje się, że tak, choć częstość

tego zjawiska jest oczywiście trudna do określenia [1].

Proces „ratowania trisomii” polega na losowym usunięciu jednego z nadliczbowych chromosomów z komórki. W prawidłowej komórce jeden z chromosomów homologicznych jest pochodzenia matczynego, a drugi ojcowskiego. Jeśli dojdzie do usunięcia niewłaściwego chromosomu, w komórce zostaną dwa chromosomy matczyny lub dwa ojcowskie. Ta „nieprawidłowa korekta trisomii” doprowadza do wystąpienia w komórce zjawiska zwanego disomią jednorodzielską, co z kolei może doprowadzić do zaburzeń genetycznych związanych z istnieniem zjawiska zwanego „imprintingiem genomowym” [1]. Zjawisko „rodzicielskiego piętna genomowego” („imprintingu”), polega na zróżnicowanej ekspresji niewielkiej liczby genów w materiale genetycznym, w zależności od tego, czy geny te zostały oddziedziczone od matki czy od ojca. Zaburzenia tego procesu mogą doprowadzić do rozwoju takich chorób genetycznych jak zespół Pradera-Williego, Angelmana, Beckwitha-Wiedemanna czy zespół Silvera-Russella (zespoły te mogą powstać również w wyniku innych mechanizmów) [9]. Oczywiście, im wcześniej w rozwoju embrionalnym dojdzie do prawidłowej korekty błędu powstałego w wyniku zaburzeń w przebiegu gametogenezy, tym większe szanse na prawidłowy rozwój zarodka [1].

Proces „ratowania monosomii” polega na replikacji chromosomu, który nie posiada w genomie swojego homologa. Ta „korekta monosomii” również doprowadza do wystąpienia w komórce disomii jednorodzielskiej [1].

Inaczej sytuacja przedstawia się w przypadku, gdy w czasie rozwoju embrionu dojdzie do nondysjunkcji w podziale mitotycznym i w jej wyniku powstanie komórka trisomiczna. Im później w czasie życia płodowego taka nieprawidłowość wystąpi, tym większa szansa, iż w wyniku podziałów komórkowych mniej komórek odziedziczy tę aberrację. Również i w tym przypadku może dojść do „ratowania trisomii” i ewentualnego rozwoju disomii jednorodzielskiej [1].

Efektom powyższych procesów może być wystąpienie zjawiska mozaikowości, tj. obecności w jednym organizmie dwóch lub więcej linii komórkowych o różnym kariotypie, pochodzących z tej samej zygoty. Jeśli w zarodku w wyniku błędu powstanie linia komórek trisomicznych i monosomicznych, to zazwyczaj linia komórek monosomicznych obumiera (chyba że dotyczy chromosomów płciowych), a w organizmie pozostaje linia komórkowa z trisomią oraz czasem prawidłowa linia komórkowa. Komórki nieprawidłowe mogą znajdować się tylko w niektórych tkankach lub we wszystkich tkankach, i w różnych proporcjach w stosunku do komórek prawidłowych. Komórki te mogą znajdować się również tylko w gonadach (a niewiedza o tym może na przykład utrudnić określenie ryzyka urodzenia chorego dziecka) lub tylko w łożysku (co

w przypadku biopsji kosmówki może fałszować ocenę kariotypu płodu) [1].

Na podkreślenie zasługuje fakt, że taka „spontaniczna euploidyzacja” jest opisywana jako zjawisko losowe i przypadkowe, wynikające z niestabilności genetycznej komórki aneuploidalnej. W sytuacji zagrożenia trisomią lub monosomią może dojść do próby takiej „spontanicznej” naprawy genomu, co może doprowadzić do powstania disomii jednorodzielskiej. Ryzyko śmierci zarodka wydaje się jednak być wyższe w przypadku „pozostawienia aneuploidii” niż prób naprawy tej wady wraz z ewentualnymi jej konsekwencjami [1,4].

Szczególnie interesujące w kontekście powyższych faktów stają się doniesienia brytyjskich i belgijskich naukowców [10]. Indukowali oni w embrionach myszy na 4-8 komórkowym etapie rozwoju pojawienie się komórek aneuploidalnych, co w konsekwencji wywoływało śmierć zarodków. W kolejnych eksperymentach tworzyli oni chimeryczne zarodki myszy, złożone z komórek prawidłowych i aneuploidalnych w różnych proporcjach. Liczba komórek aneuploidalnych w zarodkach przedimplantacyjnych stopniowo ulegała zmniejszeniu prawdopodobnie, jak wnioskują autorzy, w wyniku eliminacji nieprawidłowych komórek, a nie w wyniku ich autokorekty. Aneuploidalne komórki, znajdujące się w węzle zarodkowym ulegały preferencyjnie apoptozie, a komórki trofoblastyczne (dające w przyszłości początek łożysku) wykazywały obniżone tempo proliferacji. W efekcie łożysko mogło wykazywać mozaikowy charakter. Przy dostatecznie dużej liczbie komórek euploidalnych embrion mógł więc przetrwać, gdyż komórki aneuploidalne stopniowo ulegały eliminacji, a ich liczba w blastocystyce była niższa w stosunku do ich liczby w bruzdkującej zygocie. W ten sposób zarodek odzyskiwał odpowiedni potencjał rozwojowy, a w konsekwencji możliwa była implantacja oraz dalszy rozwój zarodka. Rodzi się więc pytanie, czy można precyzyjnie przewidzieć żywotność embrionu na etapie kilkukomórkowym, na przykład w czasie zabiegów zapłodnienia in vitro?

Zjawisko aneuploidii w komórkach zarodka człowieka- konsekwencje biologiczne

Słabo poznanym aspektem problemu aneuploidii jest tolerancja organizmu na zmienioną ilość informacji genetycznej. Dlaczego niektóre zarodki z konkretną aberracją liczbową ulegają poronieniu, a inne nie? Dlaczego część dzieci z określonym zespołem wykazuje mniej wad niż inne, z tym samym zdiagnozowanym zespołem?

Jak już zostało wspomniane, kobiety starsze posiadają większe ryzyko urodzenia dziecka z trisomią niż kobiety młodsze, co wynika ze zwiększającej się wraz z wiekiem częstotliwości nondysjunkcji w przebiegu mejozy. Należy jednak pamiętać o fakcie, iż wiele kobiet rodzi dzieci, przykładowo z zespołem Downa, w stosunko-

wo młodym wieku. Inną przyczyną trisomii u noworodka może być zmieniona receptywność doczesnej, czyli endometrium macicy w czasie ciąży. Być może u niektórych kobiet doczesna nie reaguje wystarczająco na nieprawidłowe sygnały biochemiczne płynące od zarodka posiadającego wady genetyczne i, chociaż sygnały te powinny indukować proces poronienia, ciąża rozwija się dalej?

Stosunkowo łatwo zrozumieć fakt, że osoby będące „mozaiką” wykazują słabsze objawy choroby, niż osoby z aberracją występującą we wszystkich komórkach ciała. Im więcej komórek prawidłowych występuje w organizmie, tym większe szanse na prawidłowe jego funkcjonowanie. Co ciekawe, u niektórych pacjentów ze stwierdzoną mozaikowością wykazano w ciągu ich życia stałą proporcję pomiędzy liczbą komórek linii prawidłowej i aneuploidalnej [11]. Istotne jest również, w których tkankach występują komórki nieprawidłowe i czy konkretna aberracja jest kluczowa właśnie dla funkcjonowania tej tkanki. Innymi słowy, być może aneuploidia konkretnego chromosomu może mieć większe znaczenie dla funkcjonowania jednej tkanki, niż dla innej, w zależności od produktów genów, które są zlokalizowane na tym chromosomie.

Generalnie, zjawisko aneuploidii powoduje obniżenie szybkości proliferacji komórki, w porównaniu z komórką prawidłową. Ponadto dochodzi do zwiększonej produkcji wielu białek, a niekiedy nasilonej apoptozy komórek [2,3,12]. W przypadku wielu wrodzonych zespołów genetycznych, przykładowo w zespole Downa, występuje charakterystyczny zestaw objawów, typowych dla tego schorzenia, jednakże każda z tych cech patologicznych może charakteryzować się zmienianą penetracją i ekspresją. Przykładowo dzieci z zespołem Downa mogą posiadać wadę serca lub nie, a wada ta może mieć różne nasilenie. Wiele prac naukowych przedstawia opis regionu krytycznego dla zespołu Downa i zmienności cech klinicznych tej jednostki chorobowej. W tym miejscu warto podkreślić pewne rodzaje się wątpliwości. Jak wytłumaczyć różne natężenie cech chorobowych u dzieci z tym samym zespołem, z mutacją obecną we wszystkich komórkach organizmu? Jak duże znaczenie ma modyfikująca rola tzw. tła genetycznego, czyli ogólnego zestawu wszystkich genów w organizmie wraz z możliwymi ich polimorfizmami? I czy można tę wiedzę jakoś wykorzystać w praktyce klinicznej? [2,12,13].

Kolejny aspekt zjawiska aneuploidii to molekularne konsekwencje tego zjawiska. Niewłaściwa liczba genów w komórkach trisomicznych i monosomicznych doprowadza do produkcji niewłaściwej ilości białek w komórce, co zaburza jej homeostazę [3]. Zjawisko to prowadzi do tzw. nieprawidłowej „dawki genów” w komórce, a w konsekwencji do zwiększonej lub zmniejszonej ilości wyprodukowanych białek. Nawet 1.5-krotne zwiększenie dawki genów powoduje zmiany w fizjologii

komórki. Ciężkość objawów fenotypowych spowodowanych aneuploidią koreluje z ilością genów utraconych lub uzyskanych. Wykazano, że trzy wspomniane ludzkie trisomie u noworodków związane są z najniższą ilością genów kodujących białka, znajdujących się na nadliczbowych chromosomach. Zarodki z innymi trisomiami ulegają poronieniu. Zmiany w liczbie kopii genów mogą przykładowo prowadzić do zwiększonej produkcji jednego z enzymów, co może powodować zmiany w ścieżce metabolicznej w komórce, zaburzeń w stechiometrii kompleksów białkowych czy zmian w przebiegu biochemicznych reakcji łańcuchowych. Inne konsekwencje aneuploidii to brak interakcji nadmiarowych łańcuchów polipeptydowych z chaperonami (chaperony to białka, które wiążą się w sposób odwracalny z fałdującymi się polipeptydami i wspomagają tworzenie dojrzałego białka) czy zaburzenia w degradacji nadmiarowych białek w komórce. Zjawiska te prowadzą również do zaburzeń homeostazy energetycznej związanej z wydatkowaniem większej ilości energii na translację oraz obrót zwiększoną ilością białek w komórkach trisomicznych [2,4,12].

W jaki więc sposób komórka adaptuje się do aneuploidii [11]? Jeśli przyjmując, że zaburzenia w liczbie kopii poszczególnych genów doprowadzają do stresu transkrypcyjnego i białkowego w komórce, to być może komórka łagodzi ten stres włączając system kompensacji dawki i transkrypcja w komórkach monosomicznych jest przyspieszana, a w trisomicznych hamowana? U muszki owocowej zaobserwowano tendencje do wzrostu ekspresji genów w przypadku komórek monosomicznych oraz spadku ekspresji genów w komórkach trisomicznych. Trudno jednoznacznie określić, czy regulacja ta odbywa się na poziomie transkrypcji czy translacji [4]. Ponadto może dojść do wzmożonej degradacji powstającego w nadmiarze białka. Wyniki eksperymentów nie dają jednak jednoznacznych odpowiedzi na te zagadnienia.

Zjawisko aneuploidii w dojrzałych komórkach somatycznych

W niektórych doświadczeniach zaobserwowano, postępujący wraz z wiekiem, wzrost liczby komórek aneuploidalnych fibroblastów. Czy jednak zjawisko to jest przyczyną czy konsekwencją starzenia się? A jeśli aneuploidia w podeszłym wieku jest odpowiedzialna za pogorszenia się jakości białek kontrolujących szlaki komórkowe [3]? Z drugiej strony niektóre badania wskazują, iż w warunkach fizjologicznych część neuronów człowieka może wykazywać zjawisko aneuploidii, a 30-40% hepatocytów jest poliploidalnych i może ulegać przekształceniu w komórki aneuploidalne. Wyniki te wymagają jednak dalszej weryfikacji [3,12,13]. U myszy z kolei wykazano wzrost liczby aneuploidalnych hepatocytów w warunkach chronicznego uszkodzenia wątroby. Czy rzeczywiście aneuploidia może ułatwić przetrwanie w warunkach ostrego stre-

su komórkowego i czy zjawisko to może powszechnie występować u organizmów wyższych? Czy zjawisko aneuploidalności z całą pewnością można uznać tylko za negatywne? Jakiej korzyści może osiągać komórka z aneuploidalności? [4].

Te pytania stają się szczególnie interesujące w kontekście komórek nowotworowych, w których często zjawisko aneuploidii jest skorelowane z... podwyższonym tempem podziałów komórkowych. Zależność ta wydaje się być sprzeczna z wcześniejszymi uwagami.

W przypadku chorób nowotworowych destabilizacja genomu i występowanie różnorodnych aberracji genetycznych jest obserwowane tylko w obrębie rozwijającego się guza nowotworowego i jego przerzutów [9,14]. Choroby nowotworowe charakteryzują się często występującą aneuploidią, zarówno chromosomową, jak i strukturalną. Ponad 90% guzów litych zawiera komórki aneuploidalne, głównie powstałych jako efekt błędów w czasie podziałów mitotycznych. Powszechnie wiadomo, iż rozwój nowotworu jest procesem wieloetapowym i długotrwałym. Początkowo w komórce pojawia się pierwsza, krytyczna mutacja, która ma charakter nieodwracalny i jest przekazywana kolejnym pokoleniom komórek. Powstaje klon, którego komórki charakteryzują się podwyższoną wrażliwością na czynniki mutagenne i/lub mitogenne. Następnie dochodzi do klonalnej ekspansji zainicjowanej komórki, poprzez kumulację zmian genetycznych, które mogą objąć geny kodujące białka niezbędne dla prawidłowego podziału komórki oraz naprawy DNA. W wyniku mutacji większość z powstałych klonów ginie lub są one eliminowane przez system immunologiczny gospodarza. Te, które przeżywają, nabywają większą autonomię wzrostu, szybciej proliferują i stają się nieśmiertelne. Wspomniana kumulacja zmian genetycznych prowadzi do wystąpienia niestabilności chromosomowej (CIN, z ang. chromosomal instability). Niestabilność chromosomowa to nagromadzenie aberracji liczbowych (poliploidie, aneuploidie) i strukturalnych chromosomów (np. delecje, duplikacje, translokacje) oraz ich pęknięć i złamań [11,14-16].

W komórkach typu CIN częściej dochodzi do zaburzeń w podziałach komórkowych [4,11,14]. Istnieją doniesienia, że około 40% guzów nowotworów na którymś etapie rozwoju posiada komórki ze zdwojonym genomem, co znacznie zwiększa ich niestabilność chromosomową, a w konsekwencji wiele ludzkich nowotworów wykazuje obecność komórek aneuploidalnych [14,17]. Aneuploidia wraz z innymi mutacjami, występującymi w komórkach nowotworowych, zmieniają właściwości komórki w sposób nieprzewidywalny, na przykład poprzez wzrost tempa proliferacji komórek, wzrost złośliwości guza czy większą oporność na chemioterapeutyki [4,14]. Dochodzi także do wzmożonej ekspresji genów kodujących czynniki ułatwiające komórce przetrwanie w warunkach stresu i promujących proliferację

oraz zmiany w ekspresji genów hamujących apoptozę [14,17].

Niestabilność genetyczna prowadzi często do aneuploidii, jednak nie każda komórka aneuploidalna wykazuje cechy niestabilności chromosomowej. Z kolei aneuploidia może wywołać zjawisko niestabilności chromosomowej w komórce. Nie do końca jest więc jasne, czy aneuploidia jest przyczyną transformacji nowotworowej, czy skutkiem niestabilności genomu [11,14]. Zjawisko niestabilności chromosomowej ułatwia zajęcie onkogenezy, gdyż zwiększa prawdopodobieństwo aktywacji onkogenów i inaktywacji genów supresorowych [9,11,14]. Tak zmienionej genetycznie komórce z pewnością jest łatwiej uciec spod mechanizmów regulujących, co wyraża się między innymi wzmożoną proliferacją komórkową, co jest jedną z głównych cech komórek nowotworowych [3,12,14]. Co więcej, niestabilność genomowa wywołana aneuploidalnością może ułatwiać dalsze aberracje genetyczne, poprawiające właściwości proliferacyjne komórki [4,12,14].

Niestety, nie do końca znane są mechanizmy molekularne prowadzące do powstania fenotypu CIN. Być może za wystąpienie tego zjawiska odpowiadają kancerogeny, które powodują mutacje genów kodujących białka odpowiedzialne za prawidłowy przebieg cyklu komórkowego lub zaburzają ich ekspresję. Może to doprowadzić do zaburzeń w funkcjonowaniu punktów kontrolnych cyklu życiowego komórki, wadliwej kohezji chromosomów, nieprawidłowego połączenia chromosomów z wrzecionem mitotycznym czy obecności wielobiegunowego wrzeciona mitotycznego związanego z nieprawidłową liczbą centrosomów. Przykładowo nieprawidłowa liczba centrosomów może być wynikiem obecności wirusów, np. wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 (HPV-16) i działaniem onkoproteiny E7 [18].

Niestabilność genetyczna jest charakterystyczną cechą komórek nowotworowych. Wśród aberracji chromosomowych wyróżnia się zmiany pierwotne, istotne dla rozwoju danego nowotworu, oraz wtórne, które są zarówno przyczyną, jak i efektem niestabilności chromosomowej. Wiele aberracji pierwotnych i wtórnych jest charakterystycznych dla różnych typów nowotworów. W przypadku chorób nowotworowych układu krwiotwórczego rodzaj wykrytej aberracji jest wykorzystywany do ustalenia rokowania i monitorowania leczenia [11,12,15,16]. Aneuploidia komórek nowotworowych z jednej strony może zapewnić im znacznie większą autonomię w porównaniu z komórkami prawidłowymi, ale także stwarza możliwości powiązania specyficznego genotypu komórki nowotworowej z większą wrażliwością na konkretny lek, co leży u podstaw terapii celowanej. Na pewno lepsze poznanie właściwości komórki nowotworowej, wynikających z jej unikalnego genotypu, umożliwia znalezienie jej „słabych punktów” i wdrożenie skutecznego leczenia

[3]. Problemem wymagającym dalszych badań jest ocena przydatności aneuploidii i ploidii w różnych typach nowotworów jako czynników rokowniczych oraz ułatwiających wybór skutecznej metody leczenia.

Efekty aneuploidii mogą zależeć od genetycznego kontekstu komórki oraz mikrośrodowiska, odmiennego w różnych tkankach. W jaki sposób wykorzystać wiedzę o aneuploidii do terapii chorób nowotworowych? Czy wszystkie komórki aneuploidalne wykazują te same cechy charakterystyczne, a zwłaszcza cechy stresu komórkowego i specyficzne adaptacje do niedoboru lub nadmiaru informacji genetycznej? A może każda komórka aneuploidalna jest odmienna tylko w charakterystyczny dla siebie sposób? Czy medycyna spersonalizowana, specyficzna dla określonego kariotypu, ma szansę zaistnieć na szeroką skalę w terapii chorób nowotworowych [4]?

Zjawisko aneuploidii- wnioski końcowe

Chociaż zjawisko aneuploidii jest znane od dawna, to współczesna wiedza o jego wpływie na funkcjonowanie komórki, zarówno we wrodzonych zespołach genetycznych, jak i chorobach nowotworowych, jest niewielka. Wydaje się, że dogłębne poznanie tych mechanizmów może być drogą do skutecznej terapii wielu powszechnie występujących chorób. Niestety, chociaż wiedza teoretyczna na temat genomu człowieka stale się poszerza, ciągle nie udaje przełożyć się jej w sposób powszechny i skuteczny na praktykę medyczną.

Piśmiennictwo

1. **Srebnik MI, Tomaszewska A:** Badania cytogenetyczne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2008.
2. **Storchowa Z:** Aneuploidy in health and disease. InTech. Chorwacja 2012.
3. **Orr B, Godek KM, Compton D:** Aneuploidy. *Curr Biol.* 2015; 25: R523-R548.
4. **Donnelly N, Storchová Z:** Dynamic karyotype, dynamic proteome: buffering the effects of aneuploidy. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843: 473-481.
5. **Gerstein AC, Berman J:** Shift and adapt: the costs and benefits of karyotype variations. *Curr Opin Microbiol.* 2015; 26: 130-136.
6. **Zakrzewska M:** Choroby genetyczne zarodka i płodu jako przyczyny niepowodzeń ciąży. rozprawa doktorska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, 2013.
7. **Daughtry BL, Chavez SL:** Chromosomal instability in mammalian pre-implantation embryos: potential causes, detection methods, and clinical consequences. *Cell Tissue Res.* 2016; 363: 201-225.
8. **Stembalska A, Łaczmanska I, Dudarewicz L:** Nieinwazyjne badania prenatalne w diagnostyce aneuploidii chromosomów 13, 18 i 21- aspekty teoretyczne i praktyczne. *Ginekol. Pol.* 2011; 82, 126-132.
9. **Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ:** Genetyka medyczna. red. Kalużewski B, wydanie 2, 2014.
10. **Bolton H, Graham SJL, Van der Aa N, Kumar P, Theunis K. et al:** Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental

potential. *Nat Com.* 2016; 7:11165 doi: 10.1038/ncomms11165.

11. **Gordon DJ, Resio B, Pellman D:** Causes and consequences of aneuploidy in cancer. *Nat Rev Genet.* 2012; 13: 189-203.
12. **Sheltzer JM, Amon A:** The aneuploidy paradox: costs and benefits of an incorrect karyotype. *Trends Genet.* 2011; 27: 449-453.
13. **Cromie GA, Dudley AM:** Aneuploidy: tolerating tolerance. *Curr Biol.* 2015; 25: R753-R773.
14. **Rasnick D:** The chromosomal imbalance theory of cancer. CRC Press Taylor & Francis Group, USA, 2012.
15. **Kozłowska J, Łaczmńska I:** Niestabilność genetyczna- jej znaczenie w procesie powstawania nowotworów oraz diagnostyka laboratoryjna. *Nowotwory J Oncol.* 2010; 60: 548-553.
16. **Łaczmńska I, Kozłowska J:** Niestabilność chromosomowa w sporadycznym raku jelita grubego. *Współczesna Onkologia.* 2009; 13: 177-180.
17. **Kuznetsova AY, Seget K, Moeller GK, de Pagter MS, de Roos JADM. et al:** Chromosomal instability, tolerance of mitotic errors and multi-drug resistance are promoted by tetraploidization in human cells. *Cell Cycle.* 2015; 14: 2810-2820.
18. **Białkowska A, Koczorowska MA, Kluzek K:** Rola centrosomów w komórkach i ich potencjalny udział w kancerogenezie. *Postepy Hig Med Dosw. (online)* 2014; 68: 1050-1068.