

STRESZCZENIE

Elementy transpozycyjne (ang. *Transposable Elements, TEs*), czyli sekwencje zdolne do samodzielnego przemieszczania się w obrębie genomu, odnajdywane są u niemal wszystkich organizmów. U człowieka TEs budują prawie połowę genomu i chociaż w większości utraciły zdolność do mobilności, to odegrały znaczącą rolę w ewolucji i zachowaniu plastyczności genomu. Rozwój w dziedzinach sekwencjonowania i badań funkcjonalnych, przyczynił się do pozyskania coraz większej ilości informacji, wskazujących na ważną rolę zaadaptowanych w genomie ruchomych elementów genetycznych – ich sekwencji regulatorowych oraz kodowanych przez nie RNA i białek, w prawidłowym funkcjonowaniu komórek i całego organizmu człowieka. Z drugiej strony część z nich została powiązana z występowaniem chorób głównie o podłożu autoimmunologicznym, w tym neurodegeneracyjnych oraz nowotworowych. W niniejszym artykule skupiamy się na retroelementach LTR i podsumowujemy stan aktualnej wiedzy na temat pozytywnej i negatywnej roli endogennych retrovirusów (ang. *Endogenous Retroviruses, ERVs*) i retrotranspozonów Ty3/Gypsy na funkcjonowanie organizmu człowieka.

WSTĘP

Transpozony czyli ruchome elementy genetyczne – TEs (ang. *transposable elements*) zostały odkryte w latach 40. i 50. XX wieku przez Barbarę McClintock, podczas badań nad mechanizmami powstawania mozaikowych wzorów nasion kukurydzy oraz ich niestabilnego dziedziczenia. Wyniki tych badań wskazywały, że pewne geny odpowiedzialne za kolor nasion kukurydzy mogą w zaskakujący sposób przemieszczać się w obrębie genomu komórki [1]. Przez długi czas to przełomowe odkrycie nie spotykało się z aprobatą środowiska naukowego, przecząc ówczesnym dogmatom genetyki. Badania McClintock zostały docenione dopiero na przełomie lat 60 i 70., kiedy to ruchome elementy genetyczne zostały odkryte u innych organizmów. W 1983 roku za odkrycie tzw. „skaczących genów” Barbara McClintock została uhonorowana nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny [2]. Aktualnie wiadomo, że elementy zdolne do samodzielnego przemieszczania się w obrębie genomu gospodarza stanowią nieodłączny element budulcowy genomów niemal wszystkich gatunków, w tym człowieka. Chociaż przez długi czas sekwencje te uważane były za funkcjonalnie nieistotne, a nawet nazywano je „śmieciowym” lub „samolubnym” DNA, to najnowsze osiągnięcia w sekwencjonowaniu i badaniach funkcjonalnych wykazały ich istotność w ewolucyjnym kształtowaniu genomów i zachowaniu ich plastyczności [3]. Ponadto coraz więcej danych wskazuje na ważną rolę ruchomych elementów genetycznych i kodowanych przez nie transkryptów i białek w prawidłowym funkcjonowaniu komórek oraz powstawaniu i rozwoju szeregu różnych chorób [4].

ORGANIZACJA STRUKTURALNA I WYSTĘPOWANIE TRANSPOZYCYJNYCH ELEMENTÓW GENETYCZNYCH

W oparciu o wykorzystywany mechanizm propagacji elementy transpozycyjne dzieli się na dwie główne klasy: retrotranspozony oraz transpozony DNA (Ryc. 1). W odróżnieniu od transpozonów DNA, które kodują transpozazę i propagują metodą „wytnij-wklej”, retrotranspozony kodują odwrotną transkryptazę i wykorzystują mechanizm propagacji typu „kopiuj-wklej” [5,6]. Produktem pośrednim replikacji retrotranspozonów jest RNA, ulegający odwrotnej transkrypcji przed integracją elementu do nowej lokalizacji w genomie [6]. Ze względu na organizację strukturalną wyróżnia się retrotranspozony LTR, zawierające długie, terminalne powtórzenia na obu końcach genomu (ang. *Long Terminal Repeats*) oraz pozbawione tych powtórzeń retrotranspozony non-LTR. Retrotranspozony LTR reprezentowane są przez trzy główne rodziny: retrotranspozony Ty1/Copia (*Pseudoviridae*), retrotranspozony Ty3/Gypsy (*Metaviridae*) oraz endogenne retrovirusy (ang. *endogenous retroviruses – ERV*) (*Retroviridae*) [7]. Wykazują one wiele

mgr Małgorzata Zawadzka,
dr hab. Katarzyna
Pachulska-Wieczorek✉

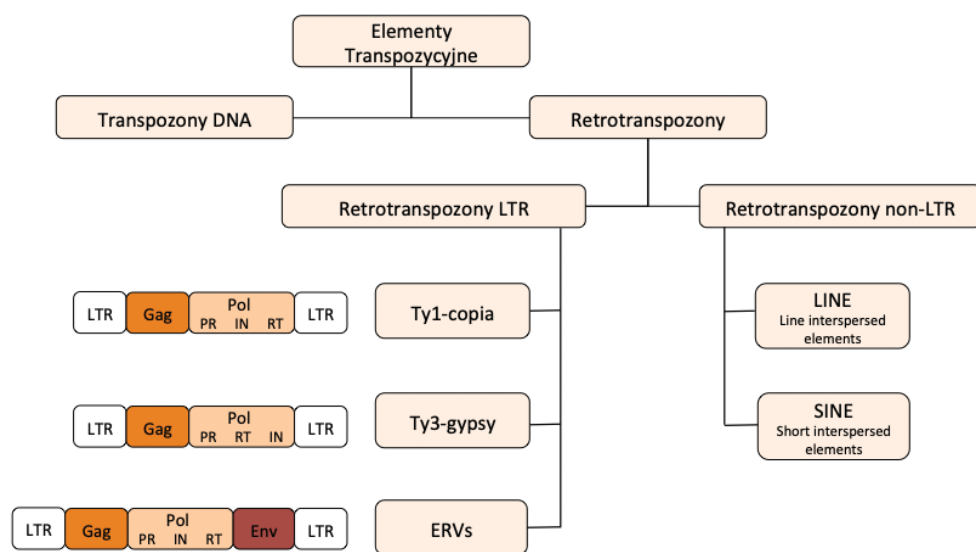
Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, Poznań

https://doi.org/10.18388/pb.2019_272

✉ autor korespondujący: kasiapw@ibch.poznan.pl

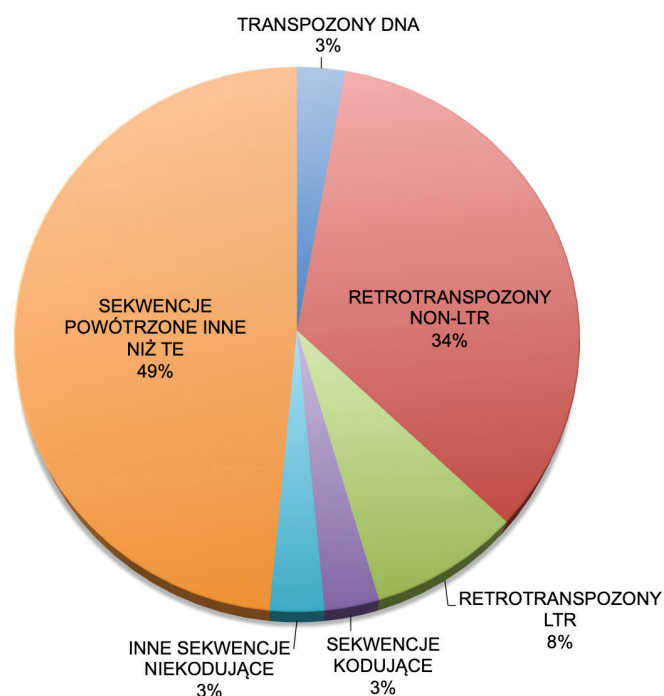
Słowa kluczowe: retroelementy, elementy transpozycyjne, retrovirusy

Wykaz stosowanych skrótów: TEs – elementy transpozycyjne, ERV – endogenne retrovirusy, LTR – długie terminalne powtórzenie, VPL – cząstka wirusopodobna, HERV – ludzki endogenne retrovirus, ZGA – zygocyczna aktywacja genomu, ORF – otwarta ramka odczytu, MS – stwardnienie rozsiane, ALS – stwardnienie zanikowe boczne



Rycina 1. Podział elementów transpozycyjnych. Z lewej strony pokazano schemat organizacji genomu głównych rodzin retrotranspozonów LTR.

podobieństw zarówno w cyklu propagacyjnym, jak i w organizacji strukturalnej genomu [8]. Wspólna dla wszystkich jest obecność genu *gag*, kodującego strukturalne białko Gag budujące wiriony lub cząstki wirusopodobne – VLPs (ang. *virus-like particles*) oraz genu *pol*, którego produktem są enzymy konieczne dla replikacji retroelementu: odwrotna transkryptaza (RT), integraza (IN) oraz proteaza (PR) [9]. Typowy tylko dla retrowirusów jest gen *env*, który koduje glikoproteiny lipidowej otoczki wirionu. Glikoproteiny te umożliwiają wirusowi oddziaływanie z receptorami błonowymi komórek gospodarza i fuzję ich błon lipidowych konieczną do zainfekowania komórki [10]. Retrotranspozony pozbawione genu



Rycina 2. Procentowy udział różnych typów sekwencji niekodujących w genomie człowieka.

env nie są infekcyjne i nie opuszczają komórki w której replikują [11]. Uważa się, że utrata bądź zyskanie genu *env* jest ewolucyjnym „przełącznikiem” pomiędzy infekcyjnymi retrowirusami, a retrotranspozonomi [12]. Podział retroelementów LTR ze względu na obecność lub brak genu *env* jest jednak dość płynny ponieważ w toku ewolucji duża część endogennych retrowirusów utraciła gen *env* [13].

Udział elementów transpozycyjnych i pochodzących od nich sekwencji w genomach przedstawicieli Metazoa jest zróżnicowany i przykładowo wynosi około 7 % u *D. melanogaster*, 12% u *C. elegance*, 55% u *D. rerio* i około 40% u myszy, szczura czy człowieka [14]. W genomie człowieka ziden-

tyfikowano ~3 miliony insercji TE, z czego zdecydowaną większość stanowią retrotranspozony typu non-LTR. Mniej liczną, jednak dużo bardziej zróżnicowaną pod względem ewolucyjnym grupę stanowią retrotranspozony typu LTR, których sekwencje stanowią około 8% chromosomalnego DNA człowieka (Ryc. 2) [15]. Większość z nich to sekwencje pochodzące od retrowirusów, które miliony lat temu uległy integracji do genomu komórek zarodkowych gospodarza i zostały dziedziczone na kolejne pokolenia, stając się retrowirusami endogennymi [16]. Podobnie do infekcyjnych retrowirusów, ludzkie endogenne retrowirusy (ang. *human endogenous retroviruses*, HERV) wykorzystują komórkowy tRNA jako starter w procesie odwrotnej transkrypcji i do celów klasyfikacyjnych w ich nazwie dodaje się po myślniku symbol literowy aminokwasu swoistego dla danego tRNA [15]. Niektóre spośród HERV, na przykład HERV-K zachowały zdolność do tworzenia VLPs, do których pakowany jest genomowy RNA, następnie odbywa się jego odwrotna transkrypcja [17]. Chociaż zdecydowana większość z około 500 tysięcy kopii HERV posiada liczne delekcje, to w genomie ludzkim znajdują się również wirusowe sekwencje pełnej długości, które zachowały potencjalną zdolność do mobilności. Przykładowo szacuje się, że nasz genom zawiera 13 pełnych, kopii HERV-K [18]. W genomie człowieka znaleźć można także liczne sekwencje pochodzące od rodziny retrotranspozonów Ty3/Gypsy, uważanych za przodków retrowirusów [19]. Elementy Ty3/Gypsy szczególnie mocno przyczyniły się do wykształcenia całych rodzin genów zaadaptowanych na korzyść gospodarza [20].

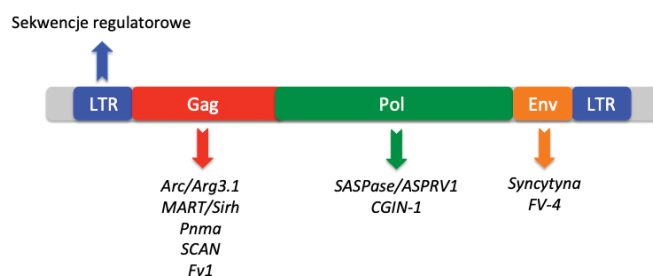
AKTYWNOŚĆ RETROELEMENTÓW U CZŁOWIEKA

Rodzina HERV-K reprezentuje grupę najmłodszych retroelementów LTR w genomie człowieka. Najnowsze insercje pochodzą sprzed około 200 tys. lat (HERV-K 113), natomiast, najstarsze sprzed 35-55 milionów lat (HERV-K13L, HERV-K-T47D, HERV-K3I) [18]. W toku ewolucji, w wyniku nagromadzonych mutacji retroelementy LTR człowieka

utraciły zdolność do aktywnej retrotranspozycji i aktualnie nie obserwuje się nowych insercji HERV. Wykazano jednak, że możliwa jest rekonstrukcja funkcjonalnego wirusa z sekwencji HERV-K pochodzącej z ludzkiego genomu [21]. U innych ssaków ERVs są wciąż mobilne i na przykład w szczepach laboratoryjnych myszy około 15% mutacji powodowanych jest przez insercje ERVs *de novo* w komórkach zarodkowych [9]. Pomimo utraty zdolności do retrotranspozycji wiele sekwencji retroelementów LTR człowieka zachowało część niezmiennych rejonów promotorowych i otwarte ramki odczytu z których może zachodzić ekspresja [15]. Aktualnie u człowieka jedynym autonomicznym retroelementem, który zachował zdolność do mobilności w genomie jest retrotranspozon LINE-1 [22]. Na różnych etapach rozwoju, obserwuje się zróżnicowaną mobilność LINE-1 oraz ekspresję HERV [23]. Ma to nierozdzielny związek z mechanizmami epigenetycznymi mającymi na celu wyciszenie ekspresji genów retroelementów oraz ograniczenie ich mobilności. Do mechanizmów tych należy głównie metylacja DNA w regionach promotorowych i modyfikacja histonów promująca kondensację chromatyny, ograniczając jej dostępność dla czynników transkrypcyjnych [24]. W rozwoju zarodkowym, krótko po zapłodnieniu dochodzi jednak do zygotycznej aktywacji genomu (ang. *Zygotic Genome Activation*, ZGA) skutkującej jego globalną hipometylacją [25]. W wyniku ZGA obserwuje się znaczny wzrost ekspresji genów pochodzących od HERV oraz umiarkowany wzrost mobilności elementów LINE-1, utrzymujące się do momentu implantacji zarodka i wykształcenia się komórek somatycznych [23,26]. W pełni wykształconych komórkach somatycznych zarówno ekspresja jak i mobilność genetyczna retroelementów może zaburzać prawidłowe funkcjonowanie komórki lub zagrażać integralności genomu, dlatego poprzez mechanizmy epigenetyczne utrzymywane są one na niskim poziomie. Co ciekawe, w somatycznych komórkach neuronalnych wciąż obserwuje się wysoki poziom mobilności LINE-1 zarówno u płodu jak i u człowieka dorosłego, znaczenie tej sytuacji nie zostało jednak dobrze wyjaśnione [27]. Zwiększoną mobilność LINE-1 obserwuje się także w komórkach nowotworowych, jest to jednak wynik zaburzonego profilu metylacji charakterystycznego dla tych komórek [28].

RETROELEMENTY JAKO ŹRÓDŁO NOWYCH BIAŁEK

Część sekwencji pochodzenia retrowirusowego i retrotranspozonowego, pomimo nagromadzonych mutacji zachowało otwartą ramkę odczytu (ang. *Open Reading Frames*, ORFs). W niektórych przypadkach sekwencje zostały zaadoptowane i aktualnie kodują funkcjonalne białka wykorzystane w różnorodnych szlakach biologicznych komórek gospodarza [29] (Ryc. 3). Jednym z pierwszych i zarazem najważniejszym ze scharakteryzowanych genów pochodzenia wirusowego, który uległ kooptacji u człowieka jest łożyskowo-specyficzny gen kodujący syncytynę. Pochodzi on bezpośrednio od genu *env* i obecnie wyróżnia się jego dwie formy pochodzące od HERV-W i HERV-FRD, kodujące odpowiednio syncytynę 1 oraz syncytynę 2. Pojawienie się tych sekwencji w genomie miało ważny wpływ na ewolucję i przyczyniło się do wykształcenia się linii ssaków łożyskowych. Syncytyna 1 i syncytyna 2 wykazują właściwości fuzyjne i immunosupresyjne, charakterystyczne dla



Rycina 3. Najważniejsze grupy ssaczych genów wywodzących się z sekwencji retrotranspozonów LTR. Gen *Env* jest charakterystyczny dla retrowirusów i nie występuje u Ty3/Gypsy.

produktów genu *env*. Syncytyny umożliwiają fuzyję komórek trofoblastu – konieczną dla prawidłowego wykształcenia łożyska, a ich zdolność do immunosupresji odgrywa znaczącą rolę w ochronie płodu przed odrzuceniem przez układ immunologiczny matki [30]. Za istotnością syncytyn u ssaków łożyskowych dodatkowo przemawia fakt skorelowania obniżonego poziomu syncytyny 1 i 2 z występowaniem stanu przedrzucawkowego u ciężarnych kobiet [31]. Co ciekawe, geny syncytyny odnajdywane są u wszystkich ssaków łożyskowych, jednak uważa się, że kooptacja retroelementów, któremu syncytyna zawdzięcza powstanie, odbywała się niezależnie u różnych grup organizmów [11]. Geny pochodzące od sekwencji *env* mogą brać także czynny udział w ochronie organizmu przed infekcjami innymi wirusami. U myszy na przykład, gen *Fv-4* (ang. *Friend virus susceptibility protein 4*) kontroluje podatność na infekcję ektotropowym wirusem mysiej białaczki. Podobnie u owiec endogenny gen *env* elementu JRSV (ang. *Jaagsiekte sheep retrovirus*) odpowiada za restrykcję egzogennej i infekcyjnej formy JRSV powodującej owczy gruczolak płuc [32].

W genomie człowieka szczególnie liczną grupę zaadaptowanych sekwencji stanowią geny pochodzące od *gag* retrotranspozonów z rodziny Ty3/Gypsy [33]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 85 genów Ty3 *gag*-pochodnych, które podzielono na cztery odrębne ewolucyjnie rodziny: *Arc*, *Mart/Sirh*, *Pnma* i *SCAN* [34-36]. W tej grupie szczególne zainteresowanie w ostatnich latach budzi gen *Arc/Arg3.1* (ang. *The activity-regulated cytoskeleton-associated protein*). Ulega on specyficznej ekspresji w układzie nerwowym, a będące jego produktem białko *Arc* jest kluczowe dla plastyczności synaps i uczestniczy w procesach związanych z nauką i zapamiętywaniem. Najnowsze badania wykazały, że właściwości biochemiczne mysiego białka *Arc* są bardzo zbliżone do białek *Gag* retrowirusów. *Arc/Arg3.1* oddziałuje z kodującym je mRNA i pakuje go do powstających w wyniku oligomeryzacji *Arc* cząstek przypominających VLPs [32]. Cząstki niosące ładunek w postaci transkryptu *Arc* ulegają egzocytozie na zakończeniach synaps. W ten sposób następuje „infekcja” kolejnych neuronów, polegająca na przekazaniu informacji zakodowanej w transportowanym mRNA. Gen *Arc* zidentyfikowano również u *D. melanogaster* i chociaż wyewoluował on niezależnie od genu *Arc* tetrapodów, to mechanizm transportu międzykomórkowego mRNA *Arc* jest analogiczny do odkrytego u myszy [37,38].

Kolejnym ciekawym przykładem kooptacji sekwencji Ty3 *gag* jest rodzina genów *Mart/Sirh* (ang. *MAmmalian RetroTransposon*). U człowieka jest ona reprezentowana przez 12 genów, ulokowanych w większości na chromosomie X i ulegających ekspresji głównie w łożysku [8]. Część z nich – *Mart2* i *Mart1* podlega imprintingowi ulegając ekspresji jedynie z alleli ojcowskich, a skutkująca nadekspresją genu *Mart1* disomia jednorodzielska ojcowska chromosomu 14 podawana jest jako przyczyna przerostu łożyska – placentomegali [39, 40]. U myszy natomiast, delecja genu *Mart2* skutkowałą zaburzoną rozwojem łożyska i przedwczesnym obumieraniem zarodka [41]. Poza łożyskiem, geny rodziny *Mart* ulegają ekspresji również w innych tkankach zarówno embrionalnych jak i w pełni zróżnicowanych, co sugeruje ich udział w innych procesach rozwojowych i fizjologicznych. Ich ekspresja w mózgu i zaburzenia pamięci krótkotrwałej i zachowań takich jak skupienie czy impulsywność u myszy pozbawionych genu *Mart4* może wskazywać na ich udział w procesach poznawczych [11,34].

Odrębną ewolucyjnie grupę Ty3 *gag*-pochodnych genów stanowi rodzina *Pnma* (ang. *Paraneoplastic MA antigens*), która u człowieka reprezentowana jest przez przynajmniej 15 genów, podobnie jak *Mart* zlokalizowanych w większości na chromosomie X. Funkcje genów *Pnma* nie są jednak dobrze poznane. Swoją pełną nazwę zawdzięczają identyfikacji kodowanych przez nie białek w serum pacjentów z neurologicznym zespołem paraneoplastycznym [42]. Proponuje się, że produkty genów *Pnma* są neuronalnymi auto-antygenami i jako takie mogą indukować odpowiedź autoimmunologiczną prowadzącą do uszkodzeń układu nerwowego. U człowieka zaobserwowano również udział niektórych białek z tej rodziny w apoptozie i proliferacji komórkowej, co może sugerować ich udział w procesach nowotworowych [43].

Przypominający Ty3/Gypsy retroelement Gmr1-like dał początek jeszcze innej rodzinie *gag*-pochodnych genów, którą u człowieka reprezentuje grupa około 70 genów kodujących białka z domeną SCAN wiążącą DNA. Białka z grupy SCAN pełnią rolę czynników transkrypcyjnych biorących udział w regulacji procesów związanych z hematopoezą, regulacją pluripetancjalności embrionalnych komórek macierzystych, kontrolą metabolizmu lipidów, regulacją biosyntezy cholesterolu czy chondrogeniezie [44]. Podobnie jak inne geny pochodzące od *gag*, geny z rodziny SCAN odgrywają również rolę w procesach związanym z przeżyciem komórek, ich proliferacją oraz apoptozą. Spośród nich np. *NRIF* jest mediatorem apoptozy neuronalnej, *ZNF307* hamuje szlak p53-p21 prawdopodobnie poprzez degradację p53, a *Mzf1* bierze udział w etiologii powstawania najczęściej występujących guzów – płuc, macicy, piersi i jelit [45,46].

Chociaż większość udomowionych sekwencji pochodzi od genów *gag* lub *env* znane są także przykłady kooptacji innych genów retrowirusowych, są one jednak zdecydowanie mniej powszechne. Ulegający ekspresji w komórkach naskórka gen *SASPase/ASPRV1* kodujący proteazę asparaginową – *SASPazę*, jest jedynym obecnie zidentyfikowanym przykładem kooptacji retrowirusowej proteazy u człowieka. Gen *SASPase/ASPRV1* pochodzi od genu *pol* Ty3/Gypsy

[11]. Funkcja tej proteazy nie jest jeszcze dokładnie poznana, jednak u myszy *SASPaza* powiązana jest z powstawaniem zmarszczek, a także utrzymaniem struktury i poziomu nawilżenia warstwy rogowej naskórka [34]. W ludzkim genomie zidentyfikowano również jeden gen pochodzący od sekwencji kodującej retrowirusową integrazę – *CGIN1*, powszechnie ulegający ekspresji w większości tkanek [12]. Jego funkcja nie jest dokładnie poznana, chociaż sugeruje się udział *CGIN1* w procesach ochrony przed infekcjami wirusowymi [47].

RETROELEMENTY JAKO ŹRÓDŁO SEKWENCJI REGULATORYWYCH

Ewolucyjnie zachowane w genomie gospodarza wirusowe sekwencje LTR bogate w elementy wzmacniające, promotorowe czy sygnały poliadenylacji są często wykorzystywane w regulacji ekspresji genów komórkowych. Jednym z przykładów jest regulacja aktywności genu amylazy w gruczołach ślinowych. Dla wszystkich trzech genów odpowiedzialnych za produkcję amylazy w śliniankach (*AMY1A*, *AMY1B* oraz *AMY1C*) odnaleziono pełną sekwencję HERV-E powyżej miejsca startu transkrypcji. Sugeruje się, że insercja tego retroelementu spowodowała aktywację kryptycznego promotora umożliwiając tym samym tkankowo-specyficzną ekspresję genów amylazy w śliniankach [48]. Kolejnym przykładem regulacji ekspresji genów przez sekwencje pochodzenia retrowirusowego jest synteza apolipoproteiny C1. Około 15% transkryptu w wątrobie powstaje na skutek ekspresji z alternatywnego promotora dostarczonego wraz z insercją wirusowego elementu LTR. Podobnie jak w przypadku apolipoproteiny, geny endoteliny-B oraz plejotropiny ulegają specyficznej tkankowo ekspresji w łożysku i trofoblaście dzięki obecności promotora pochodzenia wirusowego [49]. Z kolei insercja elementu LTR powyżej miejsca startu transkrypcji genu *CYP19* doprowadziła do powstania alternatywnego promotora, umożliwiając łożyskowo-specyficzną ekspresję tego genu, odpowiedzialnego między innymi za utrzymanie prawidłowego poziomu estrogenu w trakcie ciąży [50]. Sekwencje regulatorowe pochodzące z HERV przyczyniły się także do regulacji ekspresji genów w układzie nerwowym. Wykazano, że transkrypcja genu *PRODH* w hipokampie, biorącego udział w metabolizmie neurotransmiterów i aktywności układu nerwowego, regulowana jest sekwencją wzmacniającą, powstałą poprzez insercję elementu LTR HERV-K [51,52].

UDZIAŁ RETROELEMENTÓW W PATOFIZJOLOGII CHOROÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH I NEURODEGENERACYJNYCH

Oprócz funkcji fizjologicznych jakie endogenne retroelementy pełnią obecnie w organizmie człowieka, część z nich została powiązana z występowaniem różnych jednostek chorobowych. Wiele doniesień naukowych wskazuje na bezpośrednie zaangażowanie HERV w rozwój chorób o podłożu autoimmunologicznym. Podobnie jak infekcje wirusami egzogennymi, także wirusy endogenne poprzez produkty swojej ekspresji mogą aktywować układ immunologiczny i indukować odpowiedź zapalną [53]. Zaobserwowano na przykład zwiększoną ekspresję HERV, szczególnie HERV-E w limfocytach T pochodzących od pacjentów

z układowym toczeniem rumieniowatym, będącą następstwem globalnej hipometylacji DNA w limfocytach [54]. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów stwierdza się natomiast istotnie zwiększony poziom przeciwciała IgG w odpowiedzi na produkt genu *gag* endogennego wirusa HERV-K10. Zaskakująco, nie tylko nadekspresja produktów pochodzących od HERV, ale także jej spadek może być odpowiedzialny za choroby o podłożu autoimmunologicznym. Przykładem takiej sytuacji jest obniżony, poziom ekspresji genu *gag* i *env* elementu HERV-K/HML-2 oraz genów *env* pochodzącego od HERV-K18 i HERV-W u pacjentów z liszajem płaskim, a także spadek ekspresji HERV-K/HML-2 i ERV-9 u pacjentów chorych na łuszczycę [29].

Zaburzenia w ekspresji HERV wiążą się również z występowaniem autoimmunologicznych chorób neurodegeneracyjnych. W przypadku stwardnienia rozsianego (*ang. Multiple sclerosis, MS*) zaobserwowano zaburzoną ekspresję trzech retroelementów: HERV-H, HERV-K oraz HERV-W. Wykazano między innymi wzrastający wraz z postępowaniem choroby poziom produktów ekspresji *env* i *pol* HERV-W w osoczu i obwodowych monojądrzastych komórkach krwi oraz płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów [55]. Ekspresję *env* HERV-W i HERV-H u chorych na MS zaobserwowano także na powierzchni monocytów oraz limfocytów B [56]. Ponadto stwierdzono zwiększoną obecność transkryptów HERV-K w pośmiertnej analizie tkanek mózgowych chorych, jednak nie zaobserwowano obecności jego białek. Oprócz funkcji biomarkerów, ekspresja HERV uważana jest także za jeden z czynników chorobotwórczych MS. Jedną z głównych cech charakterystycznych dla tego schorzenia jest silna reakcja immunologiczna w centralnym układzie nerwowym z przerwana ciągłością bariery krew-mózg i infiltracją do niego komórek układu immunologicznego oraz demielinizacja neuronów. Zarówno w ludzkich jak i mysich monocytach zauważono silną indukcję cytokin prozapalnych w odpowiedzi na indukcję białkiem Env HERV-W aktywującym szlak TLR4 (*ang. Toll-Like Receptor 4*). Taką samą aktywację szlaku TLR4 zaobserwowano również w przypadku ludzkich komórek prekursorowych oligodendrocytów, co doprowadza do zahamowania ich różnicowania, a w konsekwencji do zaburzenia procesu mielinizacji niezbędnego do prawidłowego przekazywania pobudzenia nerwowego [57]. Dodatkowo częstszą zachorowalność kobiet niż mężczyzn na MS, tłumaczyć może występowanie kopii HERV-W w lokalizacji Xq22.3 zawierającej otwartą ramkę odczytu dla białka Env [58]. Zwiększony poziom ekspresji *env*, *pol* oraz *gag* elementu HERV-K/HML-2 został wykazany także w pośmiertnej analizie tkanek mózgowych pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (*ang. Amyotrophic lateral sclerosis, ALS*), sugerując aktywację całego genomu HERV-K w tym zaburzeniu [59]. Ekspresja *env* HERV-K wykazana została także w neuronach korowych i rdzeniowych pacjentów z ALS. Sugeruje się, że białko Env HERV-K jest źródłem neurotoksyczności przyczyniającej się do rozwoju ALS. Ponadto zwiększona ekspresja genu *env* HERV-W obserwowana jest także w chorobach o podłożu psychicznym, jak schizofrenia czy zaburzenia dwubiegunowe. Elementy HERV mogą również powodować rearanżacje genetyczne poprzez mechanizmy rekombinacyjne jak ma to miejsce w przypadku delekcji regionu 3q13.2-q13.31 powodowanej przez HERV-H, skut-

kującej syndromem z objawami hipotonii oraz opóźnienia ruchowego i poznawczego [27,55].

UDZIAŁ RETROELEMENTÓW W PATOFIZJOLOGII CHOROÓB NOWOTWOROWYCH

Elementy HERV uważane są także za przyczynę części procesów nowotworowych. Jako, że utraciły one zdolność do aktywnej retrotranspozycji, powiązanie HERV z nowotworzeniem wynika z aberracji w ekspresji ich genów [29]. Taka deregulacja może być wynikiem aktywności nowotworowo-specyficznych czynników transkrypcyjnych, jak ma to miejsce m. in. w aktywacji ekspresji HERV-K/HML-2 przez specyficzny dla czerniaka czynnik MITF-M [60]. Ten sam element HERV wydaje się być również biomarkerem w wielu innych nowotworach. Zwiększoną ilość przeciwciał przeciwko białkom HERV-K/HML-2 obserwuje się u pacjentów z rakiem jąder. Usunięcie guza skutkowało znaczącym spadkiem ilości tych przeciwciał do poziomu niewykrywalnego do 5 lat po zabiegu [61]. Zarówno mRNA HERV-K/HML2 jak i przeciwciała nakierowane na jego białka odnajdywano także w osoczu pacjentek chorych na raka piersi, z wyższym ich poziomem u pacjentek z wykształconymi przerzutami [62]. W przypadku raka prostaty, wykrywano zaburzoną nadekspresję m. in. genu *env* elementu HERV-K/HML-2. Ilość transkryptów i białek tego elementu wykorzystywana jest do monitorowania rozwoju raka prostaty, a ich wysoki poziom skorelowany jest z obniżonym rokowaniem przeżycia pacjenta [63]. Immunosupresyjne właściwości produktów genu *env*, pomimo, że korzystne przy formowaniu łożyska, mogą być szkodliwe i w przypadku nowotworów przyczyniać się do ucieczki komórek guza przed rozpoznaniem przez układ immunologiczny gospodarza. Ma to miejsce w przypadku nowotworu piersi, gdzie u pacjentek stwierdza się zwiększony poziom białek Env elementów HERV-R, HERV-H, HERV-P oraz HERV-K/HML-2, który powraca do normalnego poziomu po zastosowaniu chemioterapii. Co ciekawe, ekspresja genu łożyskowej syncytyny oraz genów podobnych do *env* - *Erv-3*, *envT* i *envFc2* ulega znacznemu zwiększeniu w raku endometrium [64]. W przypadku chronicznej białaczki limfocytowej stwierdzono natomiast zwiększoną transkrypcję pomocniczego genu *Np9* HERV-K/HML-2. Wyciszenie *Np9* hamuje wzrost komórek nowotworowych szpiku i komórek limfoblastycznych, natomiast jego nadekspresja została pozytywnie skorelowana ze stymulacją ich wzrostu w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* przez co obecnie *Np9* uważa się za onkogen [61,65,66].

KONKLUZJE

Szybki rozwój wysokoprzepustowych technologii badań sekwencyjnych i funkcjonalnych umożliwia znacznie głębszy wgląd w kluczowe procesy, w jakie endogenne retroelementy mogą być zaangażowane. Jesteśmy dopiero na początku drogi do pełnego zrozumienia roli i funkcji, jakie elementy te odgrywają w ludzkim organizmie, którego genom budują niemal w połowie. Możliwe, że część sekwencji pochodzenia retrowirusowego, w wyniku nagromadzonych przez miliony lat mutacji nigdy nie zostanie zidentyfikowanych. Ich obecność w toku ewolucji miała jednak niewątpliwą rolę w adaptacji organizmu do zmieniających

się warunków środowiskowych. Otwartą kwestią pozostaje również udział endogennych retroelementów w patogenie chorób. Nie jest jasne, czy retroelementy bezpośrednio przyczyniają się do ich występowania, czy ich zaburzona ekspresja jest tylko wynikiem choroby. Być może stanowią one brakujące ogniwo w zrozumieniu mechanizmów powstawania jednostek chorobowych o wieloczynnikowej etiologii.

PODZIĘKOWANIA

Praca jest finansowana z projektu badawczego o nr 2016/22/E/NZ3/00426 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.


PIŚMIENNICTWO

1. Ravindran S (2012) Barbara McClintock and the discovery of jumping genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 20198-20199
2. Ringertz NR (1983) [The discovery of „jumping genes” in corn gave the entire Nobel prize to a 81-year woman (Barbara McClintock)]. *Lakartidningen* 80: 3908-3910
3. Biemont C (2010) A brief history of the status of transposable elements: from junk DNA to major players in evolution. *Genetics* 186: 1085-1093
4. Biemont C and Vieira C (2006) Genetics: junk DNA as an evolutionary force. *Nature* 443: 521-524
5. Munoz-Lopez M and Garcia-Perez JL (2010) DNA transposons: nature and applications in genomics. *Curr Genomics* 11: 115-128
6. Bourque G, Burns KH, Gehring M, Gorbunova V, Seluanov A, Hammell M, Imbeault M, Izsvak Z, Levin HL, Macfarlan TS *et al.* (2018) Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol* 19: 199
7. Krupovic M, Blomberg J, Coffin JM, Dasgupta I, Fan H, Geering AD, Gifford R, Harrach B, Hull R, Johnson W *et al.* (2018) Ortervirales: new virus order unifying five families of reverse-transcribing viruses. *J Virol* 92
8. Pachulska-Wieczorek K, Le Grice SF and Purzycka KJ (2016) Determinants of genomic RNA Encapsulation in the *Saccharomyces cerevisiae* long terminal repeat retrotransposons Ty1 and Ty3. *Viruses* 8
9. Mouse Genome Sequencing, C Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, Rogers J, Abril JF, Agarwal P, Agarwala R, Ainscough R, Alexandersson M *et al.* (2002) Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420: 520-562
10. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE (1997) In Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE (eds) *Retroviruses* Cold Spring Harbor (NY)
11. Naville M, Warren IA, Haftek-Terreau Z, Chalopin D, Brunet F, Levin P, Galiana D and Volff JN (2016) Not so bad after all: retroviruses and long terminal repeat retrotransposons as a source of new genes in vertebrates. *Clin Microbiol Infect* 22: 312-323
12. Chalopin D, Galiana D and Volff JN (2012) Genetic innovation in vertebrates: gypsy integrase genes and other genes derived from transposable elements. *Int J Evol Biol* 2012: 724519
13. Lerat E and Capy P (1999) Retrotransposons and retroviruses: analysis of the envelope gene. *Mol Biol Evol* 16: 1198-1207
14. Sotero-Caio CG, Platt RN, 2nd Suh A and Ray DA (2017) Evolution and diversity of transposable elements in vertebrate genomes. *Genome Biol Evol* 9: 161-177
15. Bannert N and Kurth R (2004) Retroelements and the human genome: new perspectives on an old relation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 Suppl 2: 14572-14579
16. Hayward A (2017) Origin of the retroviruses: when, where, and how? *Curr Opin Virol* 25: 23-27
17. Contreras-Galindo R, Kaplan MH, Dube D, Gonzalez-Hernandez MJ, Chan S, Meng F, Dai M, Omenn GS, Gitlin SD and Markovitz DM (2015) Human endogenous retrovirus type K (HERV-K) particles package and transmit HERV-K-related sequences. *J Virol* 89: 7187-7201


18. Hohn O, Hanke K and Bannert N (2013) HERV-K(HML-2), the best preserved family of HERVs: endogenization, expression, and implications in health and disease. *Front Oncol* 3: 246
19. Sandmeyer S, Patterson K and Bilanchone V (2015) Ty3, a position-specific retrotransposon in budding yeast. *Microbiol Spectr* 3: MDNA3-0057-2014
20. Kokosar J and Kordis D (2013) Genesis and regulatory wiring of retroelement-derived domesticated genes: a phylogenomic perspective. *Mol Biol Evol* 30: 1015-1031
21. Lee YN and Bieniasz PD (2007) Reconstitution of an infectious human endogenous retrovirus. *PLoS Pathog* 3: e10
22. Beck CR, Garcia-Perez JL, Badge RM and Moran JV (2011) LINE-1 elements in structural variation and disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 12: 187-215
23. Garcia-Perez JL, Widmann TJ and Adams IR (2016) The impact of transposable elements on mammalian development. *Development* 143: 4101-4114
24. Bollati V and Baccarelli A (2010) Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb)*, 105 105-112
25. Gifford WD, Pfaff SL and Macfarlan TS (2013) Transposable elements as genetic regulatory substrates in early development. *Trends Cell Biol* 23: 218-226
26. Evsikov AV and Marin de Evsikova C (2016) Friend or foe: epigenetic regulation of retrotransposons in mammalian oogenesis and early development. *Yale J Biol Med* 89: 487-497
27. Reilly MT, Faulkner GJ, Dubnau J, Ponomarev I and Gage FH (2013) The role of transposable elements in health and diseases of the central nervous system. *J Neurosci* 33: 17577-17586
28. Rodic N (2018) LINE-1 activity and regulation in cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 23: 1680-1686
29. Suntsova M, Garazha A, Ivanova A, Kaminsky D, Zhavoronkov A and Buzdin A (2015) Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 72: 3653-3675
30. Denner J (2016) Expression and function of endogenous retroviruses in the placenta. *APMIS* 124: 31-43
31. Vargas A, Toufaily C, LeBellego F, Rassart E, Lafond J and Barbeau B (2011) Reduced expression of both syncytin 1 and syncytin 2 correlates with severity of preeclampsia. *Reprod Sci* 18: 1085-1091
32. Varela M, Spencer TE, Palmarini M and Arnaud F (2009) Friendly viruses: the special relationship between endogenous retroviruses and their host. *Ann N Y Acad Sci* 1178: 157-172
33. Kaneko-Ishino T and Ishino F (2012) The role of genes domesticated from LTR retrotransposons and retroviruses in mammals. *Front Microbiol* 3: 262
34. Brandt J, Schrauth S, Veith AM, Froschauer A, Haneke T, Schultheis C, Gessler M, Leimeister C and Volff JN (2005) Transposable elements as a source of genetic innovation: expression and evolution of a family of retrotransposon-derived neogenes in mammals. *Gene* 345: 101-111
35. Zdobnov EM, Campillos M, Harrington ED, Torrents D and Bork P (2005) Protein coding potential of retroviruses and other transposable elements in vertebrate genomes. *Nucleic Acids Res* 33: 946-954
36. Emerson RO and Thomas JH (2011) Gypsy and the birth of the SCAN domain. *J Virol* 85: 12043-12052
37. Pastuzyn ED, Day CE, Kearns RB, Kyrke-Smith M, Taibi AV, McCormick J, Yoder N, Belnap DM, Erlendsson S, Morado DR *et al.* (2018) The neuronal gene arc encodes a repurposed retrotransposon gag protein that mediates intercellular RNA transfer. *Cell* 173: 275
38. Ashley J, Cordy B, Lucia D, Fradkin LG, Budnik V and Thomson T (2018) Retrovirus-like gag protein Arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons. *Cell* 172: 262-274 e211
39. Ono R, Kobayashi S, Wagatsuma H, Aisaka K, Kohda T, Kaneko-Ishino T and Ishino F (2001) A retrotransposon-derived gene, PEG10, is a novel imprinted gene located on human chromosome 7q21. *Genomics* 73: 232-237
40. Kagami M, Yamazawa K, Matsubara K, Matsuo N and Ogata T (2008) Placentomegaly in paternal uniparental disomy for human chromosome 14. *Placenta* 29: 760-761

41. Georgiades P, Watkins M, Surani MA and Ferguson-Smith AC (2000) Parental origin-specific developmental defects in mice with uniparental disomy for chromosome 12. *Development* 127: 4719-4728
42. Schuller M, Jenne D and Voltz R (2005) The human PNMA family: novel neuronal proteins implicated in paraneoplastic neurological disease. *J Neuroimmunol* 169: 172-176
43. Pang SW, Lahiri C, Poh CL and Tan KO (2018) PNMA family: Protein interaction network and cell signalling pathways implicated in cancer and apoptosis. *Cell Signa*, 45: 54-62
44. Edelstein LC and Collins T (2005) The SCAN domain family of zinc finger transcription factors. *Gene* 359: 1-17
45. Li J, Wang Y, Fan X, Mo X, Wang Z, Li Y, Yin Z, Deng Y, Luo N, Zhu C *et al.* (2007) ZNF307, a novel zinc finger gene suppresses p53 and p21 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 363: 895-900
46. Eguchi T, Prince T, Wegiel B and Calderwood SK (2015) Role and regulation of myeloid zinc finger protein 1 in cancer. *J Cell Biochem* 116: 2146-2154
47. Marco A and Marin I (2009) CGIN1: a retroviral contribution to mammalian genomes. *Mol Biol Evol* 26: 2167-2170
48. Ting CN, Rosenberg MP, Snow CM, Samuelson LC and Meisler MH (1992) Endogenous retroviral sequences are required for tissue-specific expression of a human salivary amylase gene. *Genes Dev* 6: 1457-1465
49. Medstrand P, Landry JR and Mager DL (2001) Long terminal repeats are used as alternative promoters for the endothelin B receptor and apolipoprotein C-I genes in humans. *J Biol Chem* 276: 1896-1903
50. van de Lagemaat LN, Landry JR, Mager DL and Medstrand P (2003) Transposable elements in mammals promote regulatory variation and diversification of genes with specialized functions. *Trends Genet* 19: 530-536
51. Chuong EB, Elde N and Feschotte C (2017) Regulatory activities of transposable elements: from conflicts to benefits. *Nat Rev Genet* 18: 71-86
52. Thornburg BG, Gotea V and Makalowski W (2006) Transposable elements as a significant source of transcription regulating signals. *Gene* 365: 104-110
53. Greenig M (2019) HERVs, immunity, and autoimmunity: understanding the connection. *PeerJ* 7: e6711
54. Wu Z, Mei X, Zhao D, Sun Y, Song J Pan W and Shi W (2015) DNA methylation modulates HERV-E expression in CD4+ T cells from systemic lupus erythematosus patients. *J Dermatol Sci* 77: 110-116
55. Kury P, Nath A, Creange A, Dolei A, Marche P, Gold J, Giovannoni G, Hartung HP and Perron H (2018) Human endogenous retroviruses in neurological diseases. *Trends Mol Med* 24: 379-394
56. Brudek T, Christensen T, Aagaard L, Petersen T, Hansen HJ and Moller-Larsen A (2009) B cells and monocytes from patients with active multiple sclerosis exhibit increased surface expression of both HERV-H Env and HERV-W Env, accompanied by increased seroreactivity. *Retrovirology* 6: 104
57. Kremer D, Schichel T, Forster M, Tzekova N, Bernard C, van der Valk P, van Horssen J, Hartung HP, Perron H and Kury P (2013) Human endogenous retrovirus type W envelope protein inhibits oligodendroglial precursor cell differentiation. *Ann Neurol* 74: 721-732
58. Garcia-Montojo M, de la Hera B, Varade J, de la Encarnacion A, Camacho I, Dominguez-Mozo M, Arias-Leal A., Garcia-Martinez A., Casanova I, Izquierdo G. *et al.* (2014) HERV-W polymorphism in chromosome X is associated with multiple sclerosis risk and with differential expression of MSRV. *Retrovirology* 11: 2
59. Douville R, Liu J, Rothstein J and Nath A (2011) Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 69: 141-151
60. Katoh I, Mirova A, Kurata S, Murakami Y, Horikawa K, Nakakuki N, Sakai T, Hashimoto K, Maruyama A, Yonaga T *et al.* (2011) Activation of the long terminal repeat of human endogenous retrovirus K by melanoma-specific transcription factor MITF-M. *Neoplasia* 13: 1081-1092
61. Gonzalez-Cao M, Iduma P, Karachaliou N, Santarpia M, Blanco J and Rosell R (2016) Human endogenous retroviruses and cancer. *Cancer Biol Med*. 13: 483-488
62. Wang-Johanning F, Frost AR, Johanning GL, Khazaeli MB, LoBuglio AF, Shaw DR and Strong TV (2001) Expression of human endogenous retrovirus k envelope transcripts in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 7:1553-1560
63. Reis BS, Jungbluth AA, Frosina D, Holz M, Ritter E, Nakayama E, Ishida T, Obata Y, Carver B, Scher H *et al.* (2013) Prostate cancer progression correlates with increased humoral immune response to a human endogenous retrovirus GAG protein. *Clin Cancer Res* 19: 6112-6125
64. Strissel PL, Ruebner M, Thiel F, Wachter D, Ekici AB, Wolf F, Thiem F, Ruprecht K, Beckmann MW and Strick R (2012) Reactivation of codogenic endogenous retroviral (ERV) envelope genes in human endometrial carcinoma and prestages: Emergence of new molecular targets. *Oncotarget* 3: 1204-1219
65. Grandi N and Tramontano E (2018) HERV Envelope proteins: physiological role and pathogenic potential in cancer and autoimmunity. *Front Microbiol* 9: 462.
66. Fischer S, Echeverria N, Moratorio G, Landoni AI, Dighiero G, Cristina J, Oppezio P and Moreno P (2014) Human endogenous retrovirus np9 gene is over expressed in chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Res Rep* 3: 70-72

For good and for bad: the role of endogenous retroelements in humans

mgr Małgorzata Zawadzka, dr hab. Katarzyna Pachulska-Wieczorek 

Institute of Bioorganic Chemistry Polish Academy of Sciences, Poznań

 corresponding author: kasiapw@ibch.poznan.pl

Key words: retroelements, transposable elements, retroviruses

ABSTRACT

Transposable elements (TEs) are the sequences that are able to „jump” across the genome. They are found in virtually all organisms including human. Although in human, the majority of TEs lost their ability to autonomous transposition, they make up almost half of our genome, and played important roles in genome evolution. Fast progress in deep sequencing and functional analysis has revealed the importance of domesticated copies of transposable elements, including their regulatory sequences, transcripts and proteins in normal cells functioning. However, a growing number of evidence suggest the involvement of TEs in development and progression of autoimmune and neurodegenerative diseases as well as in many types of cancer. In this review we summarize the current state of knowledge about the LTR retroelements: endogenous retroviruses (ERVs) and Ty3/Gypsy retrotransposons, and their role in human organism.