

T R E N D Y

V BIOMEDICÍNSKOM VÝSKUME

2015

EDITORI

Prof. RNDr. Igor M. TOMO, CSc.
RNDr. Michal DUBOVICKÝ, CSc.
RNDr. Mojmír MACH, PhD.



BRATISLAVA 2015

Tomo a kol.

TRENDY V BIOMEDICÍNSKOM VÝSKUME 2015

ISBN 978-80-971042-4-5

Vydal:

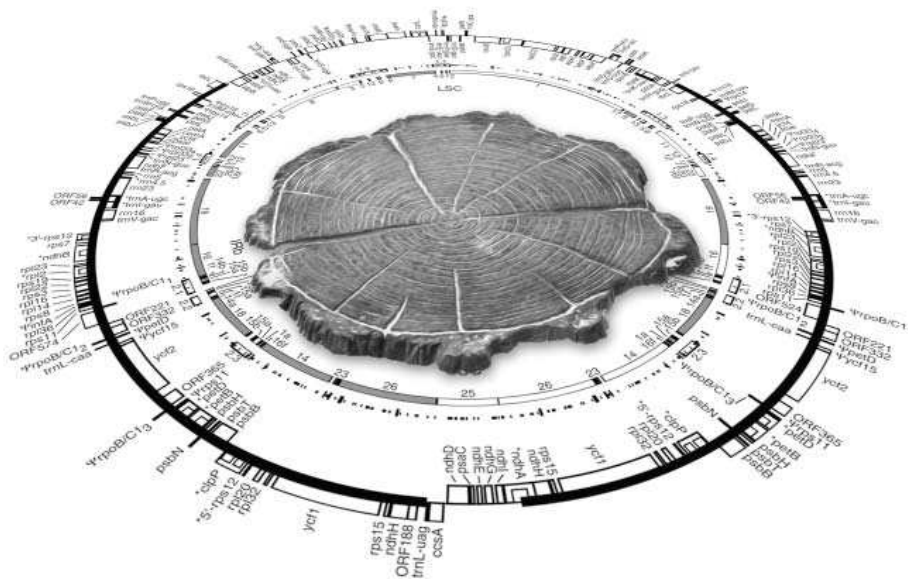
Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV
v spolupráci so Slovenskou biologickou spoločnosťou pri SAV

Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava, Slovenská republika
FAX: +421-2-59477 5928 • E-MAIL: exfamach@savba.sk

Návrh obálky a technické spracovanie:
Mojmir Mach

T R E N D Y
V BIOMEDICÍNSKOM VÝSKUME

2015



ELEMENTY HERV A ICH FUNKCIA V ĽUDSKOM GENÓME

Petra PRIŠČÁKOVÁ¹, Helena GBELCOVÁ^{1,2}, Ľubica KRAJČIOVÁ¹, Ivana HOJSÍKOVÁ³, Vanda REPISKÁ¹

¹ Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta UK a UNB, Bratislava, Slovenská republika

² Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Praha, Česká republika

³ Medirex Group Academy n.o., Bratislava, Slovenská republika.

Kontakt: p.priscakova@gmail.sk

ABSTRAKT

Nezanedbateľnou súčasťou ľudského genómu sú transponovateľné elementy, ku ktorým sa radia ľudské endogénne retrovirálne elementy (HERV). Neustále sa objavujú nové funkcie elementov HERV v ľudskom organizme, či už fyziologické, alebo patologické a poskytujú unikátny pohľad na interakciu hostiteľskej bunky s pozostatkami zdedených retrovírusových infekcií.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: HERV, genóm, mutácie

ÚVOD

Ľudský genóm je vo veľkej miere tvorený transponovateľnými elementmi (TE), medzi ktoré patria aj ľudské endogénne retrovirálne elementy (HERV) ohraničené LTR (*long terminal repetition*) sekvenciami. HERV tvoria približne 8% ľudského genómu (1). Sú to pravdepodobne pozostatky zdedených retrovirálnych infekcií, pričom retrovírusová RNA bola reverzne transkribovaná a integrovaná do pohlavných buniek ľudských predkov (2). Integrované provírusy boli následne v populáciách fixované a dedené milióny rokov. Väčšina HERV elementov je replikačne neaktívna a v dôsledku akumulácie mutácií v priebehu evolúcie nie je schopná produkovať infekčné častice ani sa transponovať v genóme. Výsledkom mutácií sú predčasné stop kodóny alebo posunové mutácie (*frameshift*) narúšajúce ORF (*open reading frame*), ktoré znemožňujú kompletné vytvorenie infekčnej viriónovej častice alebo produkciu enzýmov potrebných na transpozíciu. Čiastočne zostali zachované ORF v HERV elementoch, ktoré počas evolúcie nadobudli fyziologické úlohy v hostiteľskom organizme (3).

Štandardná nomenklatúra pre elementy HERV neexistuje. Zaužívala sa klasifikácia do troch tried na základe sekvenčnej homológie s rodmi exogénnych retrovírusov (4). Skupiny v jednotlivých triedach sú pomenované podľa tRNA vo väzobnom mieste, kde

sa reverzná transkripcia iniciuje (PBS – *primer binding site*). Na základe fylogenetickej analýzy sekvencie príslušnej polymerázy sú HERV rozdelené približne do 30 skupín a v danom genóme sa môžu vyskytovať v jednej až tisíc kópiách (5).

HERV elementy majú prospešné fyziologické úlohy v ľudskom organizme (úloha v placentácii), podporujú genomickú plasticitu a pravdepodobne zohrávali významnú úlohu v evolúcii. Objavujú sa však aj dôkazy, že HERV elementy môžu byť zapojené do patofyziologických procesov, najmä počas autoimunitných ochorení alebo tumorigenézy. Patogenita HERV môže spočívať vo zvýšení ich počtu v genóme ich replikáciou a následnou inzerčnou mutagenézou. V súčasnosti však nie je preukázané, že by v ľudskom genóme k ich replikácii dochádzalo. Samotné produkty génovej expresie HERV (RNA alebo proteíny) môžu interferovať s normálnymi fyziologickými pochodmi (6). V dôsledku podobnosti LTR sekvencií HERV elementov a ich opakovaniam v genóme môže dôjsť k ektopickej homologickej rekombinácii vedúcej k zníženiu stability genómu a jeho reorganizácii, alebo ku vzniku hybridných sekvencií, ktoré môžu narušiť expresiu v ich okolí ležiacich génov a viesť k tumorigenéze. Nealelickou homologickou rekombináciou môžu vzniknúť delécie alebo duplikácie genomických oblastí s patologickým dopadom na organizmus. Takýmto príkladom je homologická rekombinácia HERV15 elementu, ktorá vedie k mužskej neplodnosti v dôsledku delécie v géne pre faktor AZFa (azoospermia faktor) (7). V prípade rekombinácie medzi dvoma elementmi HERV môže teoreticky prebehnúť komplementácia inaktivujúcich mutácií a vytvorenie funkčného elementu so schopnosťou produkovať viriónové častice schopné infikovať ďalšie bunky (8). Homologickou rekombináciou vznikajú taktiež izolované LTR, bez retrovirálnych ORE. LTR sú schopné zabezpečiť vysokú úroveň expresie príľahlých génov alebo tkanivovú špecificitu expresie (2).

Hoci žiadny z elementov HERV nevie produkovať infekčné viriónové častice z dôvodu inaktivačných mutácií, niektoré elementy sú schopné produkovať častice retrovírusom podobné – RVLP (*retroviruses like particules*), čo môže zvyšovať potenciálnu patogenitu elementov HERV. RVLP boli izolované z viacerých vzoriek pacientov s autoimunitným, zápalovým, hematopoiетickým alebo neoplastickým ochorením (9). Konkrétne častice HERV-K (HML-2) boli detekované v ľudských tumoroch zárodočných buniek, melanómoch (6), teratokarcinómoch, v nádoroch prsníka a prostaty (2). Expresia elementu HERV-H bola zaznamenaná v nádoroch hrubého čreva, elementov HERV-W, HERV-K, ERV3 a HERV-E v nádoroch vaječníkov (2). Aktivácia HERV elementu v týchto tkanivách môže prispievať k iniciácii tumorigenézy. Hlavným mechanizmom represie expresie HERV elementov v ľudskom genóme je metylácia CpG (10) a naopak pri onkogénnych procesoch je často pozorovaná demetylácia elementov HERV. Najpreskúmanejšia úloha elementov HERV je v prípade Hodgkinovho lymfómu, kde demetylácia LTR spôsobí overexpresiu *CSF1R* (*colony stimulating factor 1 receptor*), čo vedie k aberantnému bunkovému rastu (11). RVLP sa nachádzajú aj v zdravých tkanivách, napríklad v placente alebo v materskom mlieku (12, 13).

Napriek tomu, že HERV môže obsahovať mutácie znemožňujúce jeho replikáciu, stále je schopný produkovať proteíny, ktoré ovplyvnia procesy prebiehajúce v bunke.

Produkty HERV môžu fungovať ako antigénové epitopy, ktoré aktivujú vrodenú alebo získanú imunitu. Antigény kódované elementmi HERV pravdepodobne zohrávajú úlohu v ľudských autoimunitných ochoreniach (6), ako reumatoidná artritída, skleróza multiplex a systémový *lupus erythematoses*. HERV modulujú imunitný systém aj v zmysle jeho supresie. Produkty génov *Env* (*envelope*) majú značné imunosupresívne vlastnosti, konkrétne syncytíny umožňujú, vďaka fúzogénnym a imunosupresívnym vlastnostiam, vývoj placenty a toleranciu plodu materským imunitným systémom (14). V prípade narušenia miery expresie alebo aberantnej expresie týchto elementov sa spustia patologické procesy. Indukcia ektoptickej expresie HERV-W, spolu s inými elementmi, v centrálnej nervovej sústave je pozorovaná v prípade sklerózy multiplex. Zmena úrovne expresie HERV-W v placente sa vyskytuje počas preeklampsie alebo intrauterinnej rastovej retardácie plodu (IUGR).

Patogenita HERV nemusí spočívať len v jeho génových produktoch. V prípade, že sa HERV (aj transkripčne neaktívny) inkorporuje vo vhodnej orientácii k hostiteľskému génu, LTR oblasti HERV elementu pôsobia ako promótor, enhancer transkripcie alebo ako respresory okolitých génov. V prípade inkorporácie do intrónu môžu poskytovať alternatívne iniciačné alebo terminačné transkripčné signály, čo môže vyústiť k produkcii aberantných hostiteľských mRNA. Zároveň môžu poskytnúť signály pre zostrih mRNA, a tak ovplyvniť kvantitu a kvalitu produkovaných mRNA. Elementy HERV sa podieľajú na regulácii expresie génov aj prostredníctvom RNA interferencie. Dlhé intergénové nekódujúce RNA (lincRNA) v sekvencii často obsahujú HERV, najčastejšie v mieste iniciácie transkripcie a regulujú syntézu samotných lincRNA (15).

HERV patria k nezanedbateľnej súčasť ľudského genómu a ich komplexná úloha a účasť na procesoch v organizme nie je úplne objasnená. Je isté, že to nie sú len nefunkčné a nepotrebné pozostatky z minulosti, ale aktívne sa zapájajú do procesov prebiehajúcich v bunke a predstavujú ďalšiu regulačnú úroveň. HERV elementy poskytujú zaujímavý námiet na štúdium v rámci ich fyziologických, ale aj vynárajúcich sa patologických vlastností v ľudskom organizme a neustále sa rozvíjajúce molekulárne metódy poskytujú možnosti pre ich ďalšie štúdium.

POĎAKOVANIE

Táto štúdia bola podporovaná operačným programom výskum a vývoj – ITMS 26210120026, 2013/1.1/02-SORO a grantom VEGA 1/0016/15.

LITERATÚRA

- 1 Boeke JD, Stoye JP. 1997 Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements. In *Retroviruses* (eds JM Coffin, SH Hughes, HE Varmus), pp. 343–436. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

- 2 Katoh I, Kurata S. 2013. Association of endogenous retroviruses and long terminal repeats with human disorders. *Front Oncol* 3:234. doi: 10.3389/fonc.2013.00234.
- 3 Blaise S, de Parseval N, Heidmann T. 2005 Functional characterization of two newly identified human endogenous retrovirus coding envelope genes. *Retrovirology* 2, 19. (doi:10.1186/1742-4690-2-19)
- 4 Jern P, Sperber GO, Blomberg J. 2005. Use of endogenous retroviral sequences (ERVs) and structural markers for retroviral phylogenetic inference and taxonomy. *Retrovirology* 2: 50.
- 5 Tristem M. 2000. Identification and characterization of novel human endogenous retrovirus families by phylogenetic screening of the human genome mapping project database. *J Virol* 74: 3715–30.
- 6 Young GR, Stoye JP, Kassiotis G. 2013. Are human endogenous retroviruses pathogenic? An approach to testing the hypothesis. *Bioessays* 35 (9): 794–803. doi: 10.1002/bies.201300049
- 7 Kamp C, Hirschmann P, Voss H, Huellen K, et al. 2000. Two long homologous retroviral sequence blocks in proximal Yq11 cause AZFa microdeletions as a result of intrachromosomal recombination events. *Hum Mol Genet* 9: 2563–72.
- 8 Magiorkinis G, Belshaw, R, Katzourakis A. 2013 'There and back again': revisiting the pathophysiological roles of human endogenous retroviruses in the post-genomic era. *Phil Trans R Soc B* 368(1626):20120504. doi: 10.1098/rstb.2012.0504.
- 9 Perron H, Seigneurin JM. 1999. Human retroviral sequences associated with extracellular particles in autoimmune diseases: epiphenomenon or possible role in aetiopathogenesis? *Microbes Infect* 1:309–22.
- 10 Stoye JP. 2012. Studies of endogenous retroviruses reveal a continuing evolutionary saga. *Nat Rev Microbiol* 10: 395–406.
- 11 Lamprecht B, Walter K, Kreher S, Kumar R, Hummel M, Lenze D, Köchert K, Bouhleb MA, Richter J, Soler E, Stadhouders R, Jöhrens K, Wurster KD, Callen DF, Harte MF, Giefing M, Barlow R, Stein H, Anagnostopoulos I, Janz M, Cockerill PN, Siebert R, Dörken B, Bonifer C, Mathas S. . De-repression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *NatMed* (2010) 16:571–9. doi:10.1038/nm. 2129
- 12 Vernon ML, McMahon JM, Hackett JJ. 1974. Additional evidence of type-C particles in human placentas. *J Natl Cancer Inst* 52: 987–9.
- 13 Feller WE, Chopra HC. 1971. Virus-like particles in human milk. *Cancer* 28: 1425–30.
- 14 Mangeney M, Renard M, Schlecht-Louf G, Bouallaga I, et al. 2007. Placental syncytins: genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 20534–9.
- 15 Kelley D, Rinn J. 2012. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol* 13: R107.