

A HIERARCHIKUS SEJTDIFFERENCIÁLÓDÁS SZEREPE A MUTÁCIÓK FELHALMOZÓDÁSÁNAK ÉS A RÁK KOCKÁZATÁNAK MINIMALIZÁLÁSÁBAN

Derényi Imre Szöllősi Gergely J.

az MTA doktora, egyetemi tanár, ELTE–MTA Eötvös Loránd Tudományegyetem Biológiai Fizika Tanszék
PhD, tudományos főmunkatárs,
„Lendület” Biofizikai Kutatócsoport

Minden sejtosztódás a genetikai állomány megkettőződésével jár. Bár a DNS másolása meglehetősen pontos folyamat, mégsem teljesen hibamentes, bázispáronként 10^{-10} – 10^{-9} valószínűséggel mutációt eredményez (ami emberi sejtek esetén osztódásonként néhány mutáció megjelenésének felel meg). Szerveink felépítéséhez, valamint folyamatos működéséhez és megújulásához sejtosztódások sorozatára van szükség, ami a mutációk felhalmozódásához vezet. Az ivarsejtekben keletkező mutációk továbböröklődnek a következő generációra, míg a testi sejtek által összegyűjtött mutációk a sejtek hibás működéséhez és akár rákos daganatok kialakulásához vezethetnek. Ezért mind a fajfenntartás, mind pedig a szervezet zavartalan működése szempontjából nagy jelentősége van az olyan szöveti dinamikának, amely alacsonyan képes tartani a sejtek leszármazási ága mentén történő osztódások számát.

Az emberi test nagyságrendileg 4×10^{13} sejtet tartalmaz. A különböző szövetek különböző ütemben újulnak meg (a bélrendszer felszíne néhány naponta, a bőr néhány hetente, a máj néhány havonta, az idegsejtek viszont

egyáltalán nem), így életünk során nagyságrendileg legalább 10^{15} sejtet használunk fel. Ha ezek a lehető legkevesebb osztódást igénylő módon, egy bináris osztódási fa mentén jönnének létre a megtermékenyített petesejtből kiindulva (ahogy a bal oldali ábra szemlélteti), akkor is legalább $\log_2(10^{15}) \approx 50$ osztódási szintre lenne szükség, azaz elvileg is lehetetlen lenne ennél kevesebb osztódás segítségével létrehozni az összes felhasznált sejtet.

Epidemiológiai adatokból régóta ismert az a jelenség, hogy a legtöbb ráktípusnál a megbetegedés gyakorisága az életkor magas, tipikusan az ötödik–hatodik hatványával nő (Armitage – Doll, 1954), ami arra utal, hogy a rák kialakulásához öt-hat kritikus (úgynevezett *driver*) mutáció szükséges. Nagyságrendileg 10^2 sejtosztódást, sejtenként 10^2 kritikus gént, génenként 10^3 bázispárt és bázispáronként osztódásonként 10^{-9} mutációs rátát feltételezve a kritikus mutációk várható értékére $\lambda = 10^2 \cdot 10^2 \cdot 10^3 \cdot 10^{-9} = 10^{-2}$ adódik sejtenként. Annak a valószínűségét pedig, hogy hat kritikus mutáció egymástól függetlenül egyszerre jelenjen meg egy sejtben, a Poisson-eloszlás adja meg: $\exp(-\lambda) \lambda^6 / 6! \approx 10^{-15}$. Ez ugyan na-

gyon kicsi valószínűség (akkora, mint kétszer egymás után megnyerni az ötös lottót, egy-egy szelvényel játszva), de a felhasznált sejteink 10^{15} -es számával felsorozva már jelentős rákkockázatot eredményez. Ez a becslés is jól illusztrálja, hogy a sejtek leszármazási ágai mentén az osztódások számának a szabályozása a rák elleni védelem elengedhetetlen (és talán a legfontosabb) eszköze.

Az is régóta megfigyelt jelenség, hogy az apa életkorával együtt nő az utódokban a genetikai rendellenességek gyakorisága. Apaanya-gyermek triók teljes genomszekvenálása kimutatta, hogy a nemi érettség elérésekor az apák kb. 20 mutációt örökítenek tovább, és ez a szám évente további kettővel növekszik (Kong et al., 2012). Az anyától életkortól függetlenül kb. tizennégy mutáció adódik át (ami összhangban áll azzal, hogy az összes petesejt egyszerre alakul ki még a születést megelőzően, szemben a hímivarsejtek folyamatos újratermelődésével). Napi 300 milliós spermatermelődéssel számolva, a nemi érettség első évében a férfiak nagyságrendileg 10^{11} hímivarsejtet termelnek, amihez legalább $\log_2(10^{11}) \approx 37$ osztódáson kell ezeknek a sejteknek átmenniük. Ehhez adódik még hozzá kb. tíz osztódás, ami ahhoz kell, hogy a fiúembrióban az egyedfejlődés kezdetén az ivarsejtek prekurzorai megjelenjenek. Ez a 47 osztódás 3×10^8 bázispárt tartalmazó genom esetén akkor eredményezi a megfigyelt 20 mutációt, ha a mutációs ráta bázispáronként osztódásonként $20 / 47 / 3 \times 10^9 \approx 1,4 \times 10^{-10}$, ami közel esik a kísérletileg tapasztalt mutációs ráták alsó határához, jól illusztrálva, hogy az ivarsejtek kialakulásánál is lényeges szempont az osztódások számának az elvi minimum közelében tartása.

Visszatérve a rák kialakulására, Christian Tomasetti és Bert Vogelstein (2015) nemrég demonstrálta, hogy a rák kockázata a külön-

böző szövetekben erősen korrelál a szöveti össejtek osztódásának számával a teljes élettartam során. Ez a kapcsolat azonban erősen szublineáris (kb. 0,5-es exponensű), ami azt mutatja, hogy a nagy és gyorsan megújuló szövetekben ugyan gyakrabban alakul ki rákos daganat, azonban a vártnál sokkal kisebb mértékben. Vagy megfordítva, a kis és lassan megújuló szövetek gyengébb védekezési mechanizmussal rendelkeznek a rák ellen, ami értelmezhető úgy, hogy a már amúgy is alacsony kockázatú szövetekben kevesebb használna van egy kifinomult védekezési mechanizmus fenntartásának. Ez a jelenség hasonlatos a Peto-paradoxonhoz, vagyis ahhoz, hogy a soksejtű élőlényekben a rák kialakulásának gyakorisága nem mutat korrelációt sem az élőlény méretével, sem az élettartamával. Az embernél ezerszer nagyobb testtömegű, és kétszer annyi ideig élő bálnákban, csakúgy, mint az embernél ezerszer kisebb és huszadannyi ideig élő egerekben, az emberekhez hasonlóan nagyjából 30% valószínűséggel alakul ki a rák a természetes élettartam végére. Ennek nyilvánvalóan az az oka, hogy addig és csak addig van evolúciós nyomás a rák elleni védelem javítására, amíg a várható élettartam alatt még jelentős a rákos megbetegedés által okozott elhalálozás.

Ahogy feljebb megállapítottuk, az egyik legfontosabb eszköz a mutációk felhalmozódásának, és így a rák kockázatának csökkentéséhez a sejtosztódások számának korlátozása a sejtek leszármazási ágai mentén. Többször utaltunk már arra is, hogy az osztódások számának elvi minimuma a szöveti sejtek teljes számának bináris logaritmus, ami úgy valószínűsíthető, ha egy prekurzor sejtől kiindulva minden egyes sejtet egy bináris fa mentén történő azonos számú osztódással hozunk létre. A bal oldali ábra alapján egyet-

len B_0 prekursor sejtől egy n -szintű bináris fa mentén darab B_n típusú, teljesen differenciálódott sejt származtatható (a szaggatott körvonal azt jelzi, hogy az adott sejt már nem létezik, mert két utódsejtté osztódott). Egy ilyen bináris differenciálódás könnyen megvalósítható a nem megújuló szöveteknél (például az idegsejtek vagy a petesejtek esetén), ahol az egyedfejlődés során egyszer kell létrehozni a sejteket. Más a helyzet azonban a szervezet nagy részét kitevő, megújuló szövetekkel. Itt egy megfelelően késleltetett ágakkal rendelkező bináris fa megvalósítása nagyon pontos ütemezést igényelne. A szövetek működése nem is a tisztán bináris differenciálódáson alapszik, hanem először bináris (vagy ahhoz közeli) differenciálódással létrejönnek az úgynevezett szöveti őssejtek, amik aztán a későbbiekben biztosítják egyrészt a szövet felépülését és folyamatos megújulását további differenciálódási láncokon keresztül, másrészt a saját populációjuk folyamatos fenntartását differenciálatlan osztódások segítségével. A differenciálódás további szintjein is előfordulhat, hogy a szint sejtei mellett, hogy differenciálódással sejteket kapnak az eggyel alacsonyabb szintről, és sejteket biztosítanak az eggyel magasabb szint számára (függőleges

nyilak a jobb oldali ábrán), a saját szintjük fenntartásához is hozzájárulnak (szintre visszamutató nyilak). Ezt a hierarchikus differenciálódási mechanizmust illusztrálja a jobb oldali ábra egy H_0 szöveti őssejtől kiindulva egészen a H_n típusú, teljesen differenciálódott sejtekig (ahol a legfelső függőleges nyíl utal a teljesen differenciálódott sejtek elhasználódására és elpusztulására). Az egyik leglényegesebb eltérés a bináris differenciálódástól az, hogy a szöveti őssejtek (H_0 szint) és így az összes fölötte álló szint sejtei is folyamatosan jelen vannak. A szöveti őssejt-populáció vagy akár a magasabb szinten lévő sejtpopulációk önfenntartása nemcsak a folyamatos szöveti megújulást teszi lehetővé, de a sérülések javítását is. Ennek a rugalmasságnak azonban ára van, méghozzá az, hogy a bináris hierarchiából származtatható elvi minimumnál több sejtosztódást igényel. Ez többek között onnan is látható, hogy a szöveti őssejtek, amelyek forrásai a szövetnek, idővel egyre több osztódáson mennek keresztül a saját fenntartásuk érdekében (s így egyre csak gyűjtik a mutációkat, továbbörökítve őket a szövet számára is).

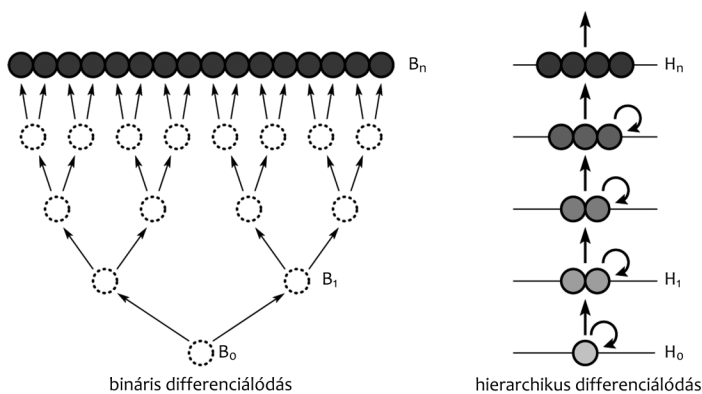
Felmerül tehát a kérdés, hogy hierarchikus differenciálódással meddig csökkenthető a sejtosztódások száma a leszármazási ágak

mentén, illetve mik ennek a feltételei és biológiai relevanciái. Részletes populációdinamikai modell segítségével ezt vizsgáltuk egy publikálás alatt álló tanulmányunkban. A modellben szabad paraméternek feltételeztük a hierarchikus szintek számát, a szinteken lévő sejtek számát, valamint szinttől függő módon a sejtekkel történő mikroszkopikus események (aszimmetrikus osztódás, szimmetrikus osztódás differenciálódással, szimmetrikus osztódás differenciálódás nélkül) rátáit. A modell matematikai megoldása során nagy meglepetésünkre azt tapasztaltuk, hogy ha adott a teljes élettartam alatt legyártandó, teljesen differenciálódott szöveti sejtek száma (amit jelöljünk most N -nel), akkor a sejtosztódások száma a nagyszámú bemenő paraméter ellenére csak a szintek számától és a mikroszkopikus ráták kétféle kombinációjától függ, így a probléma mindössze háromparaméteresre redukálódik. Ezek közül is a legnagyobb jelentősége a szintek számának (az ábrán n -nel jelölt paraméternek) van. Az is megmutatható, hogy a szintek számának létezik egy optimális értéke ($n = \log_2(N)$), amikor is az élettartam végére még mindig csak $n = \log_2(N) + 2$ osztódáson esnek át a teljesen differenciáló-

dott sejtek, ami mindössze kettővel több, mint a bináris fából számolható elvi minimum. Az osztódások száma csak kis mértékben függ a szintek számától az optimum közelében, és csak akkor emelkedik meg drasztikusan, ha az optimálisnál jelentősen kevesebb szint áll rendelkezésre.

Levonhatjuk tehát azt a következtetést, hogy hierarchikus differenciálódással is az elvi minimum közelébe csökkenthető a szövetmegújítással járó sejtosztódások száma, feltéve, ha elegendő számú, és a szöveti őssejt felé közeledve egyre lassabban osztódó sejtípus (vagyis hierarchikus szint) áll rendelkezésre. Az egyes sejtípusok nem is feltétlenül kell, hogy biológiailag különbözők legyenek, elég, ha a környezetük (például a szövetben való elhelyezkedésük) különböző, ami viszont nehezíti a kísérleti azonosításukat. Az eredményeink kézenfekvő magyarázatot adnak arra, hogy a nagy méretű élőlények nagy méretű szöveti miként válhatnak védettebbé a rák kialakulásával szemben a hierarchikus differenciálódás finomhangolásával.

Kulcsszavak: *daganatképződés, rákkockázat, mutációk, sejtdifferenciálódás, őssejt*



1. ábra

HIVATKOZÁSOK

- Armitage, Peter – Doll, Richard (1954). The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *British Journal of Cancer*. 8, 1, 1–12. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2007940/pdf/brjncancer00386-0010.pdf>
- Kong, Augustine – Frigge, M. L. – Masson, G. – Besenbacher, S. – Sulem, P. – Magnusson, G. – Gudjonsson, S. A. – Sigurdsson, A. – Jonasdottir, A. et al.

- (2012): Rate of *de novo* Mutations and the Importance of Father's Age to Disease Risk. *Nature*. 488, 7412, 471–475. DOI:10.1038/nature11396
- Tomasetti, Christian – Vogelstein, Bert (2015): Variation in Cancer Risk among Tissues Can Be Explained by the Number of Stem Cell Divisions. *Science*. 347, 6217, 78–81. DOI: 10.1126/science.1260825 • <http://www.uvm.edu/~cdanfort/csc-reading-group/tomasetti-science-2015.pdf>