

Received: 01.04.2019
Accepted: 27.11.2019
Published: 04.05.2020

Mechanizm katastrofy mitotycznej oraz jej rola w terapii przeciwnowotworowej*

Mechanism of mitotic catastrophe and its role in anticancer therapy

Karolina Warda¹, Anna Klimaszewska-Wiśniewska², Alina Grzanka¹, Dariusz Grzanka²

¹Katedra Histologii i Embriologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra Patomorfologii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Definicja katastrofy mitotycznej jest przedmiotem dyskusji naukowców już od ponad dekady. Początkowo uważano, że stanowi ona jeden z rodzajów śmierci komórki występującej podczas zaburzonej mitozy. Dopiero wyniki badań prowadzonych w ostatnich kilku latach pozwoliły na lepsze zrozumienie funkcji tego procesu. Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Komitet do spraw Nazewnictwa Śmierci Komórkowej w 2018 r., katastrofa mitotyczna jest mechanizmem onko-supresyjnym, który hamuje proliferację i/lub przeżycie komórek niezdolnych do przeprowadzenia prawidłowej mitozy poprzez indukowanie śmierci lub inicjację procesu starzenia. Rozpoznaje się ją na podstawie charakterystycznych cech występujących w obrębie jądra komórkowego, obecności nieprawidłowych figur mitotycznych oraz wielu zmian molekularnych. Uważa się, że unikanie katastrofy mitotycznej przez niestabilne genetycznie komórki promuje ich nieograniczony wzrost, co w efekcie może prowadzić do transformacji nowotworowej. Wydaje się zatem, że indukcja katastrofy mitotycznej stanowi obiecującą strategię zapobiegania i zwalczania nowotworów. Jednak mimo znaczącej roli, którą przypisuje się temu procesowi, molekularne wydarzenia występujące między zakłóceniem mitozy a śmiercią komórki nadal nie zostały dobrze poznane. Można się spodziewać, że dokładne zrozumienie szlaków sygnałowych łączących katastrofę mitotyczną ze śmiercią komórki pozwoli na efektywne wykorzystanie znanych induktorów katastrofy mitotycznej w leczeniu chorych z nowotworami oraz dostarczyć nowych celów terapeutycznych.

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie morfologicznej i funkcjonalnej definicji katastrofy mitotycznej oraz jej potencjalnego znaczenia w terapii przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe:

katastrofa mitotyczna • aberracje mitotyczne • niestabilność genomowa

Summary

The definition of mitotic catastrophe has been the subject of scientific discussion for over a decade. Initially, it was thought that mitotic catastrophe is one of the types of cell death occurring during aberrant mitosis. A number of studies carried out in recent years allowed for a better understanding of the function of this process. According to the definition proposed

*Praca finansowana z funduszu w ramach podstawowej działalności badawczej (nr 141) Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu.

	<p>by the Nomenclature Committee on Cell Death in 2018, mitotic catastrophe is an oncosuppressive mechanism that inhibits the proliferation and/or survival of cells that are unable to complete mitosis by inducing cell death or initiating cellular senescence. Mitotic catastrophe is recognized based on unique nuclear changes, the presence of abnormal mitotic figures and several molecular alterations. It is believed that avoiding mitotic catastrophe by genetically unstable cells promotes their unlimited growth, which can lead to cancer transformation. Therefore, the induction of mitotic catastrophe seems to be a promising strategy for the prevention and treatment of cancer. However, despite the significant role of this process, the molecular events between aberrant mitosis and cell death are still not well understood. It can be assumed that a thorough understanding of signaling pathways linking mitotic catastrophe with cell death will enable the effective use of known inducers of mitotic catastrophe in the treatment of cancer and provide new therapeutic targets.</p> <p>The aim of this review is to present a morphological and functional definition of mitotic catastrophe and its potential role in anticancer therapy.</p>
Keywords:	mitotic catastrophe • mitotic aberrations • genomic instability
GICID	01.3001.0014.1328
DOI:	10.5604/01.3001.0014.1328
Word count:	5594
Tables:	1
Figures:	1
References:	73

Adres autorki: Anna Klimaszewska-Wiśniewska, Katedra Patomorfologii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, e-mail: anna.klimaszewska@cm.umk.pl

Wykaz skrótów: **APC** – kompleks promujący anafazę (anaphase promoting complex); **kinaza ATM** – kinaza białkowa serynowo-treoninowa (ataxia telangiectasia mutated); **kinaza ATR** – kinaza związana z kinazą ATM i helikazą Rad3 (ataxia telangiectasia and RAD3 related); **CDKs** – kinazy zależne od cyklin (cyclin-dependent kinases); **cGAS** – cykliczna syntaza GMP-AMP (cyclic GMP-AMP synthase); **CHK1** – kinaza punktu kontrolnego fazy S (checkpoint kinase 1); **DsRed** – białko czerwonej fluorescencji izolowane z *Discosoma striata* (*Discosoma striata* red fluorescent protein); **GFP** – białko zielonej fluorescencji (green fluorescent protein); **HDAC** – deacetylaza histonowa (histone deacetylase); **MAL** – aminolewulinian metylu (methyl-aminolevulinate); **MDM2** – protoonkogen (mouse double minute 2); **PLK-1** – kinaza polopodobna 1 (polo-like kinase 1); **SAC** – punkt kontrolny formowania wrzeciona kariokinetycznego (spindle assembly checkpoint); **TAME** – ester metylowy tosylo-L-argininy (tosyl-L-arginine methyl ester).

WPROWADZENIE

Wierne przekazanie informacji genetycznej komórkom potomnym podczas podziału mitotycznego jest istotne dla zachowania ich funkcji. Zmiany w materiale genetycznym (m.in. modyfikacje zasad azotowych, obecność adduktów DNA, pęknięcia jednej lub obu nici DNA) są identyfikowane i usuwane dzięki współdziałaniu mechanizmów odpowiedzialnych za kontrolę cyklu komórkowego i naprawę DNA. Jeśli uszkodzenia przekraczają możliwości systemów naprawczych, komórka kierowana jest na drogę śmierci. Ta precyzyjnie kontrolowana równowaga między przeżyciem i śmiercią zapewnia właściwy rozwój organizmu. Jednak gdy wspomniane mechanizmy zawodzą – zmiany w materiale genetycz-

nym kumulują się, a to może prowadzić do powstawania komórek nowotworowych [3]. Za jedną z przyczyn transformacji nowotworowej uważa się również unikanie katastrofy mitotycznej przez niestabilne genetycznie komórki. Wydaje się zatem, że indukcja katastrofy mitotycznej może stanowić obiecującą strategię leczenia nowotworów [51].

DEFINICJA KATASTROFY MITOTYCZNEJ

Definicja katastrofy mitotycznej jest wciąż przedmiotem intensywnej dyskusji w środowisku naukowym. Pierwszy raz sformułowanie „katastrofa mitotyczna” zostało użyte w odniesieniu do znacznych nieprawidłowości procesu segregacji chromosomów obserwowanych

w wybranych szczepach *Schizosaccharomyces pombe* [1, 54]. Definicja ewoluowała przez lata. Pierwotnie katastrofę mitotyczną uważano za jeden z rodzajów śmierci komórki występującej podczas mitozy. Według definicji opracowanej przez Castedo i wsp. [10] przyczyną katastrofy mitotycznej jest jednoczesne zaburzenie działania punktów kontrolnych cyklu komórkowego (szczególnie punktów kontrolnych uszkodzenia DNA i punktu kontrolnego wrzeczona podziałowego) oraz uszkodzenie komórki [10]. Częściej jednak wysuwano teorię, że katastrofa mitotyczna to śmierć komórki będąca efektem nieprawidłowego podziału mitotycznego, której egzekucja zachodzi nie tylko podczas mitozy, ale może obejmować również występującą po niej interfazę [24, 38]. Część naukowców, mając na uwadze to, że katastrofie mitotycznej towarzyszą zmiany biochemiczne charakterystyczne dla apoptozy, sugerowała, że proces ten nie jest odrębnym rodzajem śmierci komórkowej, ale raczej stanowi przyczynę śmierci komórki [9, 67]. Warto jednak podkreślić, że katastrofa mitotyczna nie zawsze prowadzi do apoptozy. Przeprowadzono wiele badań, które wykazały, że zablokowanie apoptozy nie wycisza efektów katastrofy mitotycznej, a wręcz przeciwnie – może sprawić, że morfologiczne zmiany typowe dla katastrofy mitotycznej pojawią się w badanych komórkach częściej. Wykazano bowiem, że w pewnych modelach badawczych manipulacje mające na celu zablokowanie apoptozy (np. przez wzbudzenie nadekspresji BCL2) nie blokowały powstawania olbrzymich, wielojądrzastych komórek charakterystycznych dla katastrofy mitotycznej [46, 60]. Istnieją również doniesienia sugerujące, że katastrofa mitotyczna jest mechanizmem onkosupresyjnym (zapobiegającym nowotworzeniu), ponieważ prowadzi do śmierci lub starzenia komórek niestabilnych genetycznie [68]. Na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań, Komitet do spraw Nazewnictwa Śmierci Komórkowej w 2018 r. opracował nową definicję katastrofy mitotycznej. Stwierdzono, że proces ten nie stanowi odrębnego typu regulowanej śmierci komórki. Według najnowszych rekomendacji jest to mechanizm onkosupresyjny, który hamuje proliferację i/lub przeżycie komórek niezdolnych do prawidłowej mitozy poprzez inicjację procesu starzenia lub kierowanie na drogę śmierci – apoptozy, nekrozy [25] lub, jak wykazują wyniki badań własnych [36] i innych autorów [62], autofagii. Śmierć komórki na skutek katastrofy mitotycznej nazywana jest śmiercią mitotyczną i najczęściej przebiega przez aktywację wewnętrznego szlaku apoptozy. Wśród czynników wywołujących katastrofę mitotyczną wymienia się rozległe uszkodzenia DNA, niewłaściwe funkcjonowanie maszynery mitotycznej i/lub niesprawne działanie punktów kontrolnych cyklu komórkowego [25].

MORFOLOGICZNE WYZNACZNIKI KATASTROFY MITOTYCZNEJ

Komórki ulegające katastrofie mitotycznej są większe od prawidłowych i cechują je charakterystyczne zmiany na poziomie jądra komórkowego, służące jako morfologiczne markery opisywanego procesu. Są to mikro-, makro- i multinukleacje [10, 25, 68]; mikronukleacja

polega na formowaniu mikrojąder – okrągłych struktur zawierających zdekondensowaną chromatynę, zawieszonych w cytoplazmie i wyraźnie oddzielonych od jądra komórkowego błoną jądrową. Mikrojądra powstają najczęściej z chromosomów opóźnionych w anafazie (chromosomów, które z opóźnieniem przemieszczają się ku biegunom komórki podczas anafazy) oraz chromosomów acentrycznych lub ich fragmentów (rozdzielanie ramion chromatyd siostrzanych może prowadzić do utraty centromeru lub – na skutek pęknięcia chromosomu – powstania acentrycznych fragmentów chromosomów), które ulegają wydzieleniu poza jądro komórkowe. Makro- i multinukleacja to efekty nieprawidłowej segregacji chromosomów podczas podziału komórki. Makronukleacja cechuje się obecnością zwiększonej ilości materiału genetycznego w komórce potomnej w porównaniu do komórki macierzystej, podczas gdy multinukleacja – obecnością w komórce dwóch lub większej liczby jąder o zbliżonych lub różnych rozmiarach powstających na skutek błędów podczas cytokinezy [10, 25, 68]. Inną charakterystyczną cechą katastrofy mitotycznej jest obecność nieprawidłowych figur mitotycznych, takich jak: C-mitotyz (przypadkowe rozmieszczenie chromosomów w całej objętości komórki, prowadzi do powstawania dużej liczby mikrojąder), opóźniona telofaza czy też wielobiegunowa metafaza lub anafaza [59]. Jednak kryteria morfologiczne nie zawsze pozwalają na jednoznaczny identyfikację katastrofy mitotycznej. Wadą klasycznej obserwacji mikroskopowej jest to, iż odbywa się ona tylko w określonych punktach czasowych. Dlatego też za jedną z najlepszych metod detekcji opisywanego procesu uznaje się technikę przyżyciowej wysokorozdzielczej mikroskopii fluorescencyjnej, która pozwala obserwować zmiany pojawiające się w komórce w czasie rzeczywistym. Zespół Rello-Varona i wsp. [58] opracował protokół, który umożliwia identyfikację katastrofy mitotycznej przez obserwację badanych komórek jednocześnie pod kątem mitozy, ploidalności komórek, nadliczbowych centrosomów oraz śmierci komórkowej z cechami apoptotycznymi lub nekrotycznymi. Badane komórki najpierw transfekowano z użyciem plazmidów H2B-GFP (znakowanie białek histonowych H2B) i DsRed-Centrin (znakowanie nadliczbowych centrosomów), następnie traktowano induktorami katastrofy mitotycznej. Obserwację prowadzono za pomocą techniki łączącej wysokorozdzielczą mikroskopię fluorescencyjną i automatyczną analizę obrazu [58].

REGULACJA CYKLU KOMÓRKOWEGO A KATASTROFA MITOTYCZNA

Cykl komórkowy to proces, którego głównym etapem jest podział mitotyczny prowadzący do powstania dwóch identycznych komórek potomnych. Składa się z kilku następujących po sobie faz: G_0 , G_1 , S, G_2 oraz M, a przejście komórki z jednej fazy do kolejnej podlega precyzyjnej kontroli. W prawidłowej komórce eukariotycznej przebieg podziału mitotycznego jest koordynowany przez współdziałanie cyklin i ich katalitycznych partnerów – kinaz zależnych od cyklin (cyclin-depen-

dent kinases, CDKs) oraz przez następujące punkty kontrolne cyklu komórkowego: G_1/S (warunkuje wejście komórki w fazę S), wewnętrzny punkt kontrolny fazy S (zapewnia wierną replikację DNA), G_2/M (warunkuje wejście w fazę M) oraz punkt kontrolny wrzeciona podziałowego (odpowiada za właściwą segregację chromosomów podczas mitozy) [3]. W prawidłowych komórkach mających odpowiednie warunki do wzrostu cykl komórkowy zachodzi nieprzerwanie. Wyjątkiem są komórki, takie jak np. neurony, które po pełnym zróżnicowaniu naturalnie tracą zdolność do podziałów. Jeśli jednak w komórce powstaną uszkodzenia DNA (podczas procesów fizjologicznych albo na skutek działania czynników zewnętrznych) lub materiał genetyczny nie zostanie wiernie zreplikowany, następuje zatrzymanie cyklu komórkowego odpowiednio na granicy faz G_1/S lub G_2/M . Dzieje się tak, ponieważ komórka ma wiele mechanizmów odpowiedzialnych nie tylko za identyfikację, ale i naprawę uszkodzeń materiału genetycznego. Skuteczna naprawa powstałych błędów gwarantuje kontynuację cyklu komórkowego, a tym samym przeżycie komórki. Jeśli jednak wielkość uszkodzeń przekroczy możliwości naprawcze komórki – wznowienie cyklu komórkowego nie następuje. Dochodzi natomiast do aktywacji procesu starzenia komórkowego lub śmierci komórki, najczęściej pod wpływem mechanizmów zależnych od białka P53 [3, 34]. Należy podkreślić, że ten rodzaj odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA nie jest przykładem katastrofy mitotycznej, ponieważ występuje jeszcze przed wejściem komórki w fazę mitozy. Zdarza się jednak, że katastrofa mitotyczna jest wywoływana przez zmiany, które pierwotnie powstały w fazach cyklu komórkowego poprzedzających mitozę, np. w fazie S. Jeśli punkty kontrolne fazy S oraz G_2/M są osłabione lub nieaktywne (np. na skutek mutacji genów kodujących kinazę ATM lub ATR lub działania inhibitorów czynników odpowiedzialnych za działanie punktów kontrolnych – tabela 1), długotrwałe zatrzymanie cyklu komórkowego nie jest możliwe, a więc niemożliwe jest również skorygowanie błędów powstających podczas replikacji DNA. W efekcie komórki przedwcześnie wchodzą w fazę potencjalnie katastroficzną mitozy, jeszcze zanim zmiany w materiale genetycznym zostaną naprawione [7, 11, 69].

W mechanizmie indukcji katastrofy mitotycznej bardzo ważną rolę odgrywa również punkt kontrolny wrzeciona podziałowego, nazywany inaczej punktem kontrolnym mitozy (spindle assembly checkpoint, SAC). SAC aktywowany jest podczas każdej prawidłowej mitozy na czas niezbędny do właściwego przyłączenia chromosomów do włókien dwubiegunowego wrzeciona kariokinetycznego. Tylko poprawne połączenie pozwala na zakończenie metafazy – w takim przypadku następuje aktywacja kompleksu APC (anaphase promoting complex, APC) i przejście do anafazy [40]. Zdarza się jednak, że w wyniku działania czynników zaburzających pracę maszyneryi mitotycznej (m.in. związków skierowanych przeciwko mikrotubulom – tabela 1) proces segregacji chromosomów nie przebiega właściwie, np. jeden z chro-

mosomów nie zostaje przyłączony do wrzeciona podziałowego. Skutkuje to długotrwałą inhibicją kompleksu APC, a tym samym zatrzymaniem cyklu komórkowego. Badania wykazują, że seria wymienionych zdarzeń może prowadzić do katastrofy mitotycznej. Według doniesień, katastrofie mitotycznej mogą również ulec tetraploidalne komórki powstałe podczas zaburzonej cytokinezy [51].

MOLEKULARNY MECHANIZM KATASTROFY MITOTYCZNEJ

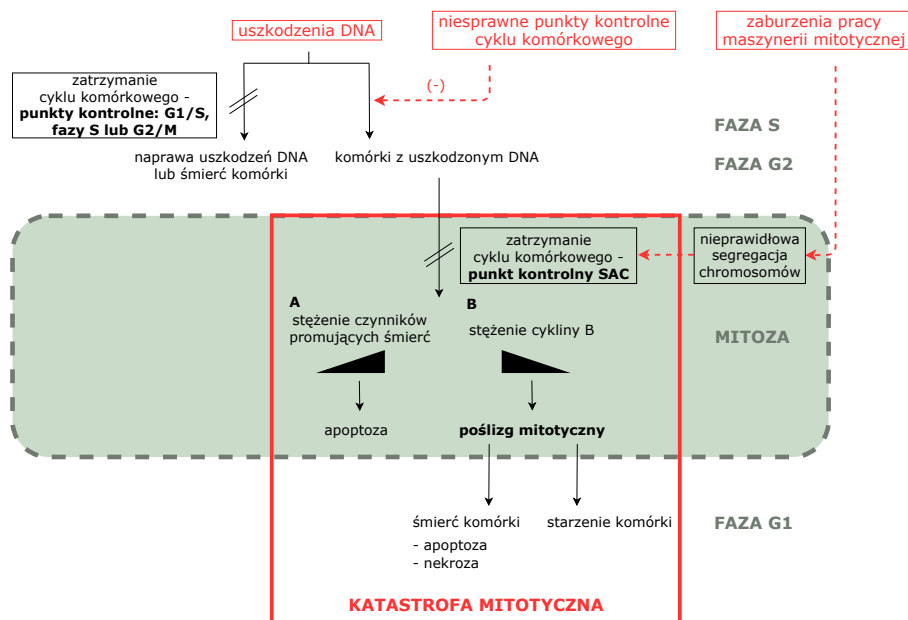
Molekularny mechanizm katastrofy mitotycznej wciąż nie został dobrze poznany. Wiadomo, że zawsze towarzyszy jej zatrzymanie cyklu komórkowego [68]. Jednak to, jakim procesom podlegają komórki po zatrzymaniu cyklu i od czego zależy ich dalszy los, wciąż jest przedmiotem rozważań naukowców. Uważa się, że los komórek po indukcji katastrofy mitotycznej jest, przynajmniej częściowo, powiązany z czasem zatrzymania cyklu komórkowego i zdolnością komórek do przedwczesnego wyjścia z nieprawidłowej mitozy [4, 27]. Według tej teorii komórki, których cykl komórkowy został zatrzymany na dłużej, poddawane są działaniu wciąż rosnącego stężenia sygnałów promujących śmierć i najczęściej są kierowane na drogę apoptozy. Natomiast komórki, którym udało się wyjść z bloku mitotycznego i osiągnąć interfazę – mogą ulec śmierci apoptotycznej, starzeniu komórkowemu albo też zostać wyparte przez szybko proliferujące prawidłowe komórki [9, 23, 26, 65, 71]. Zaproponowano również dokładniejszy model, w którym los komórek po zatrzymaniu cyklu komórkowego zależy od dwóch przeciwstawnych, ale niezależnych od siebie procesów. Pierwszy jest związany z wydzielaniem czynników promujących śmierć komórki. Drugi polega na hamowaniu degradacji cykliny B, co opóźnia przejście komórki do interfazy. Po zatrzymaniu cyklu komórkowego w fazie mitozy oba procesy przebiegają jednocześnie – stężenie czynników promujących śmierć sukcesywnie rośnie, a stężenie cykliny B stopniowo spada. Według teorii oba procesy zawierają wartość graniczną (threshold), po przekroczeniu której są przerywane. Dalszy los komórek zależy od tego, dla którego z procesów wartość graniczna została osiągnięta jako pierwsza. Jeśli przekroczona zostanie wartość progowa pierwszego procesu – komórka ulega apoptozie jeszcze w fazie mitozy [6, 27]. Uważa się, że w egzekucji katastrofy mitotycznej podczas mitozy uczestniczą białka z rodziny BCL2, regulujące proces apoptozy m.in. przez uwalnianie cytochromu c z mitochondriów. Największy udział przypisuje się tu antyapoptotycznym wielodomenowym białkom BCL2, BCL_{XL} oraz MCL-1. Ich działanie kontrolowane jest przez fosforylację za pośrednictwem aktywnego kompleksu cykliny B/CDK1. Fosforylacja BCL2 i BCL_{XL} podczas mitozy blokuje proces formowania przez nie heterodimerów z białkami BAX oraz BAK, przez co nie dochodzi do neutralizacji proapoptotycznej funkcji tych ostatnich. Zamiast tego następuje oligomeryzacja BAX i BAK oraz formowanie kanałów w zewnętrznej błonie mitochondrium, co zwiększa jej przepuszczalność. Przez powstające pory uwolniony zostaje do cytoplazmy cytochrom c, a to ostatecznie prowadzi do apoptozy. Natomiast fosforylacja białka MCL-1

wywołuje jego degradację, a ponieważ pełni ono funkcję podobną do białek BCL2 i BCL_{XL} – jego utrata również prowadzi do apoptozy [51]. Ponadto zaobserwowano, że fosforylacja proapoptotycznego białka efektorowego BAD przez kompleks cykliny B/CDK1 zmniejsza jego interakcję z polipeptydem 14-3-3, pozwalając na translokację BAD do mitochondrium, co indukuje śmierć komórki [5, 37]. Warto podkreślić, że podczas prawidłowej mitozy poziom cykliny B sukcesywnie spada, co powoduje inaktywację kompleksu cykliny B/CDK1 i przywraca funkcję białek antyapoptotycznych. Zatem fosforylacja białek antyapoptotycznych przez aktywny kompleks cykliny B/CDK1 podczas typowej mitozy jest tylko przejściowa – trwa zbyt krótko, by skierować komórkę na drogę śmierci [51]. Może się również zdarzyć, że podczas długotrwałego zatrzymania cyklu komórkowego z powodu nieprawidłowej mitozy, to nie poziom czynników promujących śmierć, a stężenie cykliny B osiągnie wartość progową, tzn. spadnie poniżej progu utrzymującego mitozę. Dochodzi wówczas do tzw. poślizgu mitotycznego (mitotic slippage) – komórka wychodzi z mitozy zanim jeszcze zostanie przeprowadzona segregacja chromosomów i cytokineza [6, 27].

Reasumując, katastrofa mitotyczna to proces, podczas którego rozpoznawane są defekty mitotyczne, a następnie niestabilne genetycznie komórki kierowane są na jedną z trzech ścieżek antyproliferacyjnych. Pierwsza z nich to śmierć komórki podczas mitozy w obecności wysokiego stężenia cykliny B, druga – śmierć komórki w fazie

G1 następnego cyklu komórkowego, trzecia – starzenie komórki. Dwie ostatnie mają miejsce po wyjściu komórki z fazy mitozy na skutek poślizgu mitotycznego (ryc. 1) [68].

Wiele doniesień wskazuje, że w egzekucję katastrofy mitotycznej może być również zaangażowane białko P53. Wykazano, że białko to, dla wielu typów komórek stanowi ważny element szlaku odpowiedzi na defekty mitotyczne i zmianę ploidalności komórki, a jego niskie stężenie lub całkowity brak sprzyja destabilizacji genomu [9, 65, 71]. Jednocześnie publikowane są wyniki sugerujące, że katastrofa mitotyczna może być wywołana w wyniku aktywacji kaspazy-2 (CASP2) [12]. Dopiero badania przeprowadzone w ostatnich latach pozwoliły nie tylko na dokładniejsze poznanie mechanizmu aktywacji CASP2 podczas katastrofy mitotycznej, ale również ukazały istnienie ścisłego związku między jej aktywacją i szlakiem P53 [16, 22, 47, 70]. López-García i wsp. [47] wykazali, że nieprawidłowa segregacja chromosomów promuje aktywację CASP2 pod wpływem mechanizmów niezależnych od P53, a aktywowany enzym tłumi aneuploidię przez stabilizację P53 z udziałem protoonkogenu MDM 2 (mouse double minute 2). Ponadto szczegółowa analiza genomu pozwoliła stwierdzić, że mutacje genu *BCL9L* są zjawiskiem często obserwowanym w niestabilnych genomowo komórkach, zwłaszcza w komórkach raka jelita grubego. Naukowcy sugerują, że utrata funkcji BCL9L zwiększa tolerancję na zmianę ploidalności komórek poprzez znaczne obniżenie poziomu CASP2 [47]. Natomiast Fava i wsp. [22] zaobserwowali, że amplifikacja dodatkowych



Ryc. 1. Mechanizm katastrofy mitotycznej. Czynniki wywołujące katastrofę mitotyczną, tj. rozległe uszkodzenia DNA, niesprawne punkty kontrolne cyklu komórkowego oraz zaburzenia pracy maszynierii mitotycznej prowadzą do zatrzymania cyklu komórkowego podczas mitozy (punkt kontrolny SAC). W tym czasie w komórce zachodzą dwa niezależne procesy – wzrost stężenia czynników promujących śmierć (A) oraz spadek stężenia cykliny B (B). Jeśli proces A osiągnie wartość progową jako pierwszy, komórka kierowana jest na drogę apoptozy jeszcze podczas fazy mitozy, jeśli proces B – komórka wychodzi z mitozy w wyniku poślizgu mitotycznego i ulega śmierci lub starzeniu

centrosomów w komórkach z zaburzoną cytokinezą, wyzwala niezależną od P53 aktywację CASP2 przez wielobiałkowy kompleks zwany PIDDosomem. Skutkiem działania CASP2 jest stabilizacja P53 i zablokowanie cyklu komórkowego przez aktywację P21 [22]. Wiedzę na temat udziału CASP2 w egzekucji katastrofy mitotycznej uzupełnia również badanie przeprowadzone przez Dawara i wsp. [16]. Naukowcy ocenili wpływ poziomu ekspresji CASP2 na obecność komórek aneuploidalnych w szpiku kostnym myszy. Wykazano, że z wiekiem niedobór CASP2 powoduje nasiloną, w porównaniu do myszy z prawidłową ekspresją genu CASP2, akumulację komórek aneuploidalnych [16]. Przedstawione wyżej badania stawiają CASP2 w roli ważnego supresora transformacji nowotworowej. Aktywny enzym odpowiada za zachowanie integralności genomu, a mechanizm jego działania może obejmować zachowanie aktywności białka P53.

KATASTROFA MITOTYCZNA JAKO NARZĘDZIE TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Katastrofę mitotyczną mogą indukować zarówno czynniki endo-, jak i egzogenne. Do pierwszej grupy należą źródła stresu komórkowego, m.in. zaburzenie ekspresji i/lub aktywności czynników zaangażowanych w proces replikacji DNA lub segregacji chromosomów. Druga grupa obejmuje związki zaburzające: replikację DNA, działanie punktów kontrolnych cyklu komórkowego,

segregację chromosomów oraz dynamikę mikrotubul [20, 56, 70]. Uważa się, że działanie tych ostatnich może być wykorzystane do walki z komórkami nowotworowymi [18]. W przeciwieństwie do apoptozy i starzenia, które mogą służyć jako fizjologiczne mechanizmy kontrolujące uszkodzenia prawidłowych komórek, katastrofa mitotyczna jest mechanistycznie powiązana z najbardziej powszechnymi komórkowymi/molekularnymi zmianami towarzyszącymi kancerogenezie i dlatego wydaje się procesem preferencyjnie indukowanym w komórkach nowotworowych. Innymi słowy, zmiany typowe dla komórek nowotworowych, m.in. mutacje w genach kodujących regulatory cyklu komórkowego, zaburzają funkcjonowanie punktów kontrolnych cyklu i często stają się przyczyną oporności komórek nowotworowych na apoptozę, ale jednocześnie sprawiają, że komórki te są bardziej podatne na indukcję katastrofy mitotycznej [59]. W sytuacji, w której wywołanie śmierci komórki nowotworowej w procesie apoptozy nie jest możliwe, indukcja katastrofy mitotycznej wydaje się obiecującą alternatywą terapeutyczną [29]. Naukowcy sugerują ponadto, że katastrofa mitotyczna może mieć bardziej intensywne i dłuższe trwające działanie *in vivo*, w porównaniu do apoptozy [59]. Co więcej, do wywołania apoptozy komórek nowotworowych konieczne jest zastosowanie wysokich stężeń chemioterapeutyków, a jak pokazują wyniki badań – katastrofa mitotyczna aktywowana jest w odpowiedzi na znacząco niższe

Tabela 1. Związki indukujące katastrofę mitotyczną

Mechanizm działania	Nazwa związku lub grupy związków	Referencje
Inhibicja replikacji DNA		
inhibitory polimeraz	afidikolina	[14, 57]
inhibitory topoizomerazy I	kamptotecyna	[39]
inhibitory topoizomerazy II	doksorubicyna, etopozyd	[2, 21]
Aktywacja punktu kontrolnego SAC		
inhibitory kinazy EGF	AZD4877, filanesib	[28, 61, 64]
inhibitory PLK-1	BI2536	[15]
Inhibicja punktu kontrolnego G2/M		
inhibitory kinaz Aurora	danusertib, alisertib, TC-A2317, MLN8054	[49, 52, 53, 55]
inhibitory PLK-1	wolasertyb	[30]
inhibitory CHK1	UCN-01, AZD7762, PF-0047736	[7]
inhibitory kinaz ATM/ATR	kofeina, pentoksyfilina	[35]
inhibitory kinazy WEE1	adavosertib, PD0166285, PD0407824	[17, 19, 32]
inhibitory HDAC	romidepsyna, entinostat	[44]
Zaburzenie dynamiki mikrotubul		
hiperpolimeryzacja	taksany (paklitaksel, docetaksel), epotilony, dyskodermolid	[8, 63]
depolimeryzacja	alkaloidy Vinca (winblastyna, winkrystyna, winorelbina), kolchicina, kombretastatyny	
Inhibicja wyjścia z mitozy		
inhibitory APC	TAME	[73]

APC – kompleks promujący anafazę (anaphase promoting complex); **kinaza ATM** – kinaza białkowa serynowo-treoninowa (ataxia telangiectasia mutated); **kinaza ATR** – kinaza związana z kinazą ATM i helikazą Rad3 (ataxia telangiectasia and RAD3 related); **CHK1** – kinaza punktu kontrolnego fazy S (checkpoint kinase 1); **HDAC** – deacetylaza histonowa (histone deacetylase); **PLK-1** – kinaza podobna do polo (polo-like kinase 1); **SAC** – punkt kontrolny formowania wrzeciona kariokinetycznego (spindle assembly checkpoint) **TAME** – ester metylowy tosylo-L-argininy (tosyl-L-arginine methyl ester)

dawki środków terapeutycznych [33]. Obecnie prowadzi się wiele badań, w tym badań klinicznych, których celem jest ocena możliwości wykorzystania induktorów katastrofy mitotycznej w terapii przeciwnowotworowej. Zestawienie przykładowych związków przygotowano w oparciu o mechanizm ich działania (tabela 1).

Liczne doniesienia wskazują, że obiecującym narzędziem terapii przeciwnowotworowej, promującym katastrofę mitotyczną, są inhibitory kinaz Aurora [53, 55, 72]. Wspomniany kierunek badań wydaje się uzasadniony, biorąc pod uwagę, że w wielu typach nowotworów obserwuje się nadekspresję genów kodujących kinazy Aurora. W prawidłowych komórkach aktywne enzymy zapewniają realizację kluczowych zdarzeń mitotycznych – odpowiadają za dojrzewanie centrosomów, wejście komórki w fazę mitozy, tworzenie wrzeciona podziałowego i regulację cytokinezy [72]. Natomiast w komórkach nowotworowych zawierających nadliczbowe centrosomy i charakteryzujących się nadekspresją Aurora A, pod wpływem inhibitorów tego enzymu (m.in. alisertibu i MLN8054), dochodzi do katastroficznych mitoz, w wyniku których powstają wielojądrowe komórki potomne. Jak wykazano m.in. w przypadku badań nad ostrą białaczką szpikową, komórki te, traktowane inhibitorami kinazy Aurora A, nie są zdolne do dalszych podziałów. Co ważne – podobnego efektu nie zaobserwowano w komórkach z prawidłową liczbą centrosomów. W przypadku tych drugich, mimo początkowych zaburzeń związanych z formowaniem wrzeciona podziałowego, stwierdzono występowanie podziałów, w wyniku których powstały komórki potomne zdolne do dalszej proliferacji. Ta zróżnicowana odpowiedź na działanie inhibitorów kinazy Aurora A stwarza możliwość zastosowania celowanej terapii skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym, w których obecność nadliczbowych lub nieprawidłowych centrosomów jest powszechna [55]. Uważa się, że terapie oparte na wykorzystaniu związków, których działanie ukierunkowane jest na zmiany typowe dla komórek nowotworowych (m.in. nadekspresję genów kodujących białka zaangażowane w regulację cyklu komórkowego, nadmierną proliferację komórek lub amplifikację centrosomów), pozwalają osiągnąć większe okno terapeutyczne [66]. Inną strategię zwalczania nowotworów prezentują badania, w których katastrofę mitotyczną wywoływano, stosując koinhibicję – jednoczesne zastosowanie dwóch związków hamujących działanie czynników zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, np. inhibitorów kinaz Aurora (A lub B) wraz z inhibitorami PLK-1 lub WEE1. W przedstawionych przez autorów warunkach eksperymentalnych, terapia skojarzona przyniosła synergistyczny efekt przeciwnowotworowy [41, 42].

Wykazano, że katastrofę mitotyczną może również wywołać terapia fotodynamiczna. Polega na traktowaniu komórek fotouczulaczem, np. aminolewulinianem metylu (methyl-aminolevulinate, MAL), który selektywnie akumuluje się w komórkach nowotworowych, a następnie na napromieniowaniu ich światłem o odpo-

wiedniej długości fali. W miejscu akumulacji fotouczulacza powstają reaktywne formy tlenu. Wykazano, że ich działanie prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego, zaburzenia dynamiki mikrotubul, dezorganizacji chromosomów i ostatecznie do wielobiegunowych podziałów komórek, w wyniku których powstają wielojądrowe komórki potomne lub komórki zawierające makrojądra. Zaobserwowano również, że rodzaj śmierci komórki, który następuje po indukcji katastrofy mitotycznej, zależy przede wszystkim od miejsca akumulacji fotouczulacza. Jeśli np. fotouczulacz gromadzi się w mitochondriach – terapia fotodynamiczna prowadzi najczęściej do śmierci komórki w procesie apoptozy [13, 50]. Niemniej, mimo obiecujących wyników wstępnych, ocena możliwości wykorzystania opisywanej terapii do indukcji katastrofy mitotycznej w komórkach nowotworowych wymaga dalszych badań.

Warto również wspomnieć, że wyniki ostatnio przeprowadzonych badań sugerują, iż komórki, którym udało się wyjść z katastrofy mitotycznej, mogą być celem immunologicznej terapii przeciwnowotworowej. Zaobserwowano, że kontynuacja cyklu komórkowego, mimo obecności podwójnych pęknięć DNA, prowadzi do powstania mikrojąder, które mogą stanowić źródło immunostymulującego DNA. Do rozwoju odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym może dojść za pośrednictwem syntazy cyklicznego GMP-AMP (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS), po uwolnieniu do cytoplazmy DNA zawartego w mikrojądrach. cGAS należy do tzw. receptorów rozpoznających wzorce i odpowiada za wykrywanie dwuniciowego DNA obecnego w cytoplazmie. Jej działanie zapewnia właściwą reakcję organizmu na obecność obcego DNA w komórce (np. podczas infekcji bakteryjnej) w mechanizmie nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Wykrycie DNA w cytoplazmie przez syntazę cGAS prowadzi do aktywacji szlaku cGAS–cGAMP–STING. Aktywne białko STING indukuje wzrost ekspresji genów kodujących czynniki immunomodulujące, m.in. interferon typu I, czego skutkiem jest kierunkowa reakcja zapalna. Syntaza cGAS jest aktywowana przez dwuniciowe DNA niezależnie od sekwencji, w tym przez własne DNA – ta cecha sprawia, że właściwie skierowana reakcja może stanowić cenne narzędzie terapii przeciwnowotworowej [31, 43, 48]. Jednak część naukowców neguje powyższe wyniki, przypisując syntazie cGAS rolę promotora nowotworzenia [45]. Konieczne jest zatem przeprowadzenie dalszych badań, które pozwolą wyjaśnić przedstawione rozbieżności.

PODSUMOWANIE

Katastrofa mitotyczna przez lata była traktowana jako odrębny rodzaj śmierci komórkowej. Dopiero wyniki badań prowadzonych w ostatnich kilku latach pozwoliły na lepsze zrozumienie funkcji tego procesu. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy katastrofa mitotyczna jest mechanizmem chroniącym niestabilnie genetycznie komórki przed transformacją nowotworową. Polega na zahamowaniu przeży-

cia komórek niezdolnych do przeprowadzenia prawidłowej mitozy przez kierowanie ich na drogę śmierci lub inicjację procesu starzenia. Jednak mimo iż mechanizmy kierujące procesami poprzedzającymi katastrofę mitotyczną (szlaki sensorowe zaburzeń mitozy) oraz następującymi po jej indukcji (apoptoza, nekroza, autofagia, starzenie) zostały już szczegółowo opisane w piśmiennictwie, to molekularne wydarzenia występujące między zakłóceniem mitozy

a śmiercią komórki są nadal słabo poznane. Można się spodziewać, że dokładne zrozumienie szlaków sygnałowych łączących katastrofę mitotyczną ze śmiercią komórki, a także wzajemnych powiązań mechanizmów odpowiedzialnych za eliminację komórek ulegających nieprawidłowej mitozie, pozwoli na lepsze wykorzystanie znanych induktorów katastrofy mitotycznej w leczeniu nowotworów oraz dostarczy nowych celów terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ayscough K., Hayles J., MacNeill S.A., Nurse P.: Cold-sensitive mutants of p34cdc2 that suppress a mitotic catastrophe phenotype in fission yeast. *Mol. Gen. Genet.*, 1992; 232: 344–350
- [2] Baldwin E.L., Osheroff N.: Etoposide, topoisomerase II and cancer. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, 2005; 5: 363–372
- [3] Barnum K.J., O'Connell M.J.: Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods Mol. Biol.*, 2014; 1170: 29–40
- [4] Bekier M.E., Fischbach R., Lee J., Taylor W.R.: Length of mitotic arrest induced by microtubule-stabilizing drugs determines cell death after mitotic exit. *Mol. Cancer Ther.*, 2009; 8: 1646–1654
- [5] Berndtsson M., Konishi Y., Bonni A., Hägg M., Shoshan M., Linder S., Havelka A.M.: Phosphorylation of BAD at Ser-128 during mitosis and paclitaxel-induced apoptosis. *FEBS Lett.*, 2005; 579: 3090–3094
- [6] Brito D.A., Rieder C.L.: Mitotic checkpoint slippage in humans occurs via cyclin B destruction in the presence of an active checkpoint. *Curr. Biol.*, 2006; 16: 1194–1200
- [7] Bucher N., Britten C.D.: G2 checkpoint abrogation and checkpoint kinase-1 targeting in the treatment of cancer. *Br. J. Cancer*, 2008; 98: 523–528
- [8] Cao Y.N., Zheng L.L., Wang D., Liang X.X., Gao F., Zhou X.L.: Recent advances in microtubule-stabilizing agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018; 143: 806–828
- [9] Castedo M., Coquelle A., Vivet S., Vitale I., Kauffmann A., Dessen P., Pequignot M.O., Casares N., Valent A., Mouhamad S., Schmitt E., Modjtahedi N., Vainchenker W., Zitvogel L., Lazar V., Garrido C., Kroemer G.: Apoptosis regulation in tetraploid cancer cells. *EMBO J.*, 2006; 25: 2584–2595
- [10] Castedo M., Perfettini J.L., Roumier T., Andreau K., Medema R., Kroemer G.: Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene*, 2004; 23: 2825–2837
- [11] Castedo M., Perfettini J.L., Roumier T., Kroemer G.: Cyclin-dependent kinase-1: linking apoptosis to cell cycle and mitotic catastrophe. *Cell Death Differ.*, 2002; 9: 1287–1293
- [12] Castedo M., Perfettini J.L., Roumier T., Valent A., Raslova H., Yakushijin K., Horne D., Feunteun J., Lenoir G., Medema R., Vainchenker W., Kroemer G.: Mitotic catastrophe constitutes a special case of apoptosis whose suppression entails aneuploidy. *Oncogene*, 2004; 23: 4362–4370
- [13] Cenklová V.: Photodynamic therapy with TMPyP – Porphyrin induces mitotic catastrophe and microtubule disorganization in HeLa and G361 cells, a comprehensive view of the action of the photosensitizer. *J. Photochem. Photobiol. B*, 2017; 173: 522–537
- [14] Chang B.D., Broude E.V., Dokmanovic M., Zhu H., Ruth A., Xuan Y., Kandel E.S., Lausch E., Christov K., Roninson I.B.: A senescence-like phenotype distinguishes tumor cells that undergo terminal proliferation arrest after exposure to anticancer agents. *Cancer Res.*, 1999; 59: 3761–3767
- [15] Choi M., Kim W., Cheon M.G., Lee C.W., Kim J.E.: Polo-like kinase 1 inhibitor BI2536 causes mitotic catastrophe following activation of the spindle assembly checkpoint in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Lett.*, 2015; 357: 591–601
- [16] Dawar S., Lim Y., Puccini J., White M., Thomas P., Bouchier-Hayes L., Green D.R., Dorstyn L., Kumar S.: Caspase-2-mediated cell death is required for deleting aneuploid cells. *Oncogene*, 2017; 36: 2704–2714
- [17] De Witt Hamer P.C., Mir S.E., Noske D., Van Noorden C.J., Würdinger T.: WEE1 kinase targeting combined with DNA-damaging cancer therapy catalyzes mitotic catastrophe. *Clin. Cancer Res.*, 2011; 17: 4200–4207
- [18] Denisenko T.V., Sorokina I.V., Gogvadze V., Zhivotovsky B.: Mitotic catastrophe and cancer drug resistance: A link that must be broken. *Drug Resist. Updat.*, 2016; 24: 1–12
- [19] Do K., Doroshow J.H., Kummar S.: Wee1 kinase as a target for cancer therapy. *Cell Cycle*, 2013; 12: 3159–3164
- [20] Dominguez-Brauer C., Thu K.L., Mason J.M., Blaser H., Bray M.R., Mak T.W.: Targeting mitosis in cancer: Emerging strategies. *Mol. Cell*, 2015; 60: 524–536
- [21] Eom Y.W., Kim M.A., Park S.S., Goo M.J., Kwon H.J., Sohn S., Kim W.H., Yoon G., Choi K.S.: Two distinct modes of cell death induced by doxorubicin: apoptosis and cell death through mitotic catastrophe accompanied by senescence-like phenotype. *Oncogene*, 2005; 24: 4765–4777
- [22] Fava L.L., Schuler F., Sladky V., Haschka M.D., Soratroi C., Eiterer L., Demetz E., Weiss G., Geley S., Nigg E.A., Villunger A.: The PIDDosome activates p53 in response to supernumerary centrosomes. *Genes Dev.*, 2017; 31: 34–45
- [23] Furth N., Aylon Y.: The LATS1 and LATS2 tumor suppressors: beyond the Hippo pathway. *Cell Death Differ.*, 2017; 24: 1488–1501
- [24] Galluzzi L., Maiuri M.C., Vitale I., Zischka H., Castedo M., Zitvogel L., Kroemer G.: Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ.*, 2007; 14: 1237–1243
- [25] Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L., Amelio I., Andrews D.W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Antonov A.V., Arama E., Baehrecke E.H., Barlev N.A. i wsp.: Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.*, 2018; 25: 486–541
- [26] Ganem N.J., Cornils H., Chiu S.Y., O'Rourke K.P., Arnaud J., Yimlamai D., Théry M., Camargo F.D., Pellman D.: Cytokinesis failure triggers hippo tumor suppressor pathway activation. *Cell*, 2014; 158: 833–848
- [27] Gascoigne K.E., Taylor S.S.: Cancer cells display profound intracellular variation following prolonged exposure to antimetabolic drugs. *Cancer Cell*, 2008; 14: 111–122
- [28] Gerecitano J.F., Stephenson J.J., Lewis N.L., Osmukhina A., Li J., Wu K., You Z., Huszar D., Skolnik J.M., Schwartz G.K.: A phase I trial of the kinesin spindle protein (Eg5) inhibitor AZD4877 in patients with solid and lymphoid malignancies. *Invest. New Drugs*, 2013; 31: 355–362
- [29] Gu J., Kaufman G., Mavis C., Czuczman M., Hernandez-Ilizaliturri F.: Mitotic catastrophe and cell cycle arrest are alternative cell death pathways executed by bortezomib in rituximab resistant B-cell lymphoma cells. *Oncotarget*, 2017; 8: 12741–12753

- [30] Hao Z., Kota V.: Volasertib for AML: clinical use and patient consideration. *Onco Targets Ther.*, 2015; 8: 1761-1771
- [31] Harding S.M., Benci J.L., Irianto J., Discher D.E., Minn A.J., Greenberg R.A.: Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. *Nature*, 2017; 548: 466-470
- [32] Hashimoto O., Shinkawa M., Torimura T., Nakamura T., Selvendiran K., Sakamoto M., Koga H., Ueno T., Sata M.: Cell cycle regulation by the Wee1 inhibitor PD0166285, pyrido [2,3-d] pyrimidine, in the B16 mouse melanoma cell line. *BMC Cancer*, 2006; 6: 292
- [33] Huertas D., Soler M., Moreto J., Villanueva A., Martinez A., Vidal A., Charlton M., Moffat D., Patel S., McDermott J., Owen J., Brotherton D., Krige D., Cuthill S., Esteller M.: Antitumor activity of a small-molecule inhibitor of the histone kinase Haspin. *Oncogene*, 2012; 31: 1408-1418
- [34] Innocente S.A., Abrahamson J.L., Cogswell J.P., Lee J.M.: p53 regulates a G2 checkpoint through cyclin B1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 2147-2152
- [35] Kawabe T.: G2 checkpoint abrogators as anticancer drugs. *Mol. Cancer Ther.*, 2004; 3: 513-519
- [36] Klimaszewska-Wisniewska A., Halas-Wisniewska M., Tadrowski T., Gagat M., Grzanka D., Grzanka A.: Paclitaxel and the dietary flavonoid fisetin: a synergistic combination that induces mitotic catastrophe and autophagic cell death in A549 non-small cell lung cancer cells. *Cancer Cell. Int.*, 2016; 16: 10
- [37] Konishi Y., Lehtinen M., Donovan N., Bonni A.: Cdc2 phosphorylation of BAD links the cell cycle to the cell death machinery. *Mol. Cell*, 2002; 9: 1005-1016
- [38] Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., Abrams J., Alnemri E.S., Baehrecke E.H., Blagosklonny M.V., El-Deiry W.S., Golstein P., Green D.R., Hengartner M., Knight R.A., Kumar S., Lipton S.A., Malorni W. i wsp.: Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.*, 2009; 16: 3-11
- [39] Kubara P.M., Kernéis-Golsteyn S., Studény A., Lanser B.B., Meijer L., Golsteyn R.M.: Human cells enter mitosis with damaged DNA after treatment with pharmacological concentrations of genotoxic agents. *Biochem. J.*, 2012; 446: 373-381
- [40] Lara-Gonzalez P., Westhorpe F.G., Taylor S.S.: The spindle assembly checkpoint. *Curr. Biol.*, 2012; 22: 966-980
- [41] Lee J.W., Parameswaran J., Sandoval-Schaefer T., Eoh K.J., Yang D.H., Zhu F., Mehra R., Sharma R., Gaffney S.G., Perry E.B., Townsend J.P., Serebriiskii I.G., Golemis E.A., Issaeva N., Yarbrough W.G., Koo J.S., Burtneš B.: Combined Aurora kinase A (AURKA) and WEE1 inhibition demonstrates synergistic antitumor effect in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin. Cancer Res.*, 2019; 25: 3430-3442
- [42] Li J., Hong M.J., Chow J.P., Man W.Y., Mak J.P., Ma H.T., Poon R.Y.: Co-inhibition of polo-like kinase 1 and Aurora kinases promotes mitotic catastrophe. *Oncotarget*, 2015; 6: 9327-9340
- [43] Li T., Chen Z.J.: The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. *J. Exp. Med.*, 2018; 215: 1287-1299
- [44] Li Y., Seto E.: HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2016; 6: a026831
- [45] Liu H., Zhang H., Wu X., Ma D., Wu J., Wang L., Jiang Y., Fei Y., Zhu C., Tan R., Jungblut P., Pei G., Dorhoi A., Yan Q., Zhang F. i wsp.: Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature*, 2018; 563: 131-136
- [46] Lock R.B., Stribinskiene L.: Dual modes of death induced by etoposide in human epithelial tumor cells allow Bcl-2 to inhibit apoptosis without affecting clonogenic survival. *Cancer Res.*, 1996; 56: 4006-4012
- [47] López-García C., Sansregret L., Domingo E., McGranahan N., Hobor S., Birkbak N.J., Horswell S., Grönroos E., Favero F., Rowan A.J., Matthews N., Begum S., Phillimore B., Burrell R., Oukrif D. i wsp.: BCL9L dysfunction impairs caspase-2 expression permitting aneuploidy tolerance in colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2017; 31: 79-93
- [48] Mackenzie K.J., Carroll P., Martin C.A., Murina O., Fluteau A., Simpson D.J., Olova N., Sutcliffe H., Rainger J.K., Leitch A., Osborn R.T., Wheeler A.P., Nowotny M., Gilbert N., Chandra T., Reijns M.A., Jackson A.P.: cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity. *Nature*, 2017; 548: 461-465
- [49] Malumbres M., Pérez de Castro I.: Aurora kinase A inhibitors: promising agents in antitumoral therapy. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2014; 18: 1377-1393
- [50] Mascaraque M., Delgado-Wicke P., Alejandra D., Lucena S., Carrasco E., Juarranz A.: Mitotic catastrophe induced in HeLa tumor cells by photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1229
- [51] Mc Gee M.M.: Targeting the mitotic catastrophe signaling pathway in cancer. *Mediators Inflamm.*, 2015; 2015: 146282
- [52] Meulenbeld H.J., Mathijssen R.H., Verweij J., de Wit R., de Jonge M.J.: Danusertib, an aurora kinase inhibitor. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2012; 21: 383-393
- [53] Min Y.H., Kim W., Kim J.: The Aurora kinase A inhibitor TC-A2317 disrupts mitotic progression and inhibits cancer cell proliferation. *Oncotarget*, 2016; 7: 84718-84735
- [54] Molz L., Booher R., Young P., Beach D.: cdc2 and the regulation of mitosis: six interacting mcs genes. *Genetics*, 1989; 122: 773-782
- [55] Navarro-Serer B., Childers E.P., Hermance N.M., Mercadante D., Manning A.L.: Aurora A inhibition limits centrosome clustering and promotes mitotic catastrophe in cells with supernumerary centrosomes. *Oncotarget*, 2019; 10: 1649-1659
- [56] Neelens K.J., Zanini I.M., Herrador R., Lopes M.: Oncogenes induce genotoxic stress by mitotic processing of unusual replication intermediates. *J. Cell Biol.*, 2013; 200: 699-708
- [57] Nitta M., Kobayashi O., Honda S., Hirota T., Kuninaka S., Marumoto T., Ushio Y., Saya H.: Spindle checkpoint function is required for mitotic catastrophe induced by DNA-damaging agents. *Oncogene*, 2004; 23: 6548-6558
- [58] Rello-Varona S., Kepp O., Vitale I., Michaud M., Senovilla L., Jemaà M., Joza N., Galluzzi L., Castedo M., Kroemer G.: An automated fluorescence videomicroscopy assay for the detection of mitotic catastrophe. *Cell Death Dis.*, 2010; 1: e25
- [59] Roninson I.B., Broude E.V., Chang B.D.: If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells. *Drug Resist. Updat.*, 2001; 4: 303-313
- [60] Ruth A.C., Roninson I.B.: Effects of the multidrug transporter P-glycoprotein on cellular responses to ionizing radiation. *Cancer Res.*, 2000; 60: 2576-2578
- [61] Shah J.J., Kaufman J.L., Zonder J.A., Cohen A.D., Bensinger W.I., Hilder B.W., Rush S.A., Walker D.H., Tunquist B.J., Litwiler K.S., Ptaszynski M., Orłowski R.Z., Lonial S.: A phase 1 and 2 study of Filanesib alone and in combination with low-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer*, 2017; 123: 4617-4630
- [62] Sorokina I.V., Denisenko T.V., Imreh G., Tyurin-Kuzmin P.A., Kaminsky V.O., Gogvadze V., Zhivotovsky B.: Involvement of autophagy in the outcome of mitotic catastrophe. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 14571
- [63] Tangutur A.D., Kumar D., Krishna K.V., Kantevari S.: Microtubule targeting agents as cancer chemotherapeutics: An overview of molecular hybrids as stabilizing and destabilizing agents. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2017; 17: 2523-2537
- [64] Theoclitou M.E., Aquila B., Block M.H., Brassil P.J., Castrionta L., Code E., Collins M.P., Davies A.M., Deegan T., Ezhuthachan J., Filla S., Freed E., Hu H., Huszar D., Jayaraman M. i wsp.: Discovery of (+)-N-(3-aminopropyl)-N-[1-(5-benzyl-3-methyl-4-oxo-[1,2]thiazolo[5,4-d]pyrimidin-6-yl)-2-methylpropyl]-4-methylbenzamide (AZD4877), a kinesin spindle protein inhibitor and potential anticancer agent. *J. Med. Chem.*, 2011; 54: 6734-6750

- [65] Thompson S.L., Compton D.A.: Proliferation of aneuploid human cells is limited by a p53-dependent mechanism. *J. Cell Biol.*, 2010; 188: 369–381
- [66] Tischer J., Gergely F.: Anti-mitotic therapies in cancer. *J. Cell Biol.*, 2019; 218: 10–11
- [67] Vakifahmetoglu H., Olsson M., Zhivotovsky B.: Death through a tragedy: mitotic catastrophe. *Cell Death Differ.*, 2008; 15: 1153–1162
- [68] Vitale I., Galluzzi L., Castedo M., Kroemer G.: Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding of genomic instability. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2011; 12: 385–392
- [69] Vitale I., Galluzzi L., Vivet S., Nanty L., Dessen P., Senovilla L., Olaussen K.A., Lazar V., Prudhomme M., Golsteyn R.M., Castedo M., Kroemer G.: Inhibition of Chk1 kills tetraploid tumor cells through a p53-dependent pathway. *PLoS One*, 2007; 2: e1337
- [70] Vitale I., Manic G., Castedo M., Kroemer G.: Caspase 2 in mitotic catastrophe: The terminator of aneuploid and tetraploid cells. *Mol. Cell. Oncol.*, 2017; 4: e1299274
- [71] Vitale I., Senovilla L., Jemaà M., Michaud M., Galluzzi L., Kepp O., Nanty L., Criollo A., Rello-Varona S., Manic G., Métivier D., Vivet S., Tajeddine N., Joza N., Valent A., Castedo M., Kroemer G.: Multipolar mitosis of tetraploid cells: inhibition by p53 and dependency on Mos. *EMBO J.*, 2010; 29: 1272–1284
- [72] Yan M., Wang C., He B., Yang M., Tong M., Long Z., Liu B., Peng F., Xu L., Zhang Y., Liang D., Lei H., Subrata S., Kelley K.W., Lam E.W., Jin B., Liu Q.: Aurora-A kinase: A potent oncogene and target for cancer therapy. *Med. Res. Rev.*, 2016; 36: 1036–1079
- [73] Zeng X., Sigoillot F., Gaur S., Choi S., Pfaff K.L., Oh D.C., Hathaway N., Dimova N., Cuny G.D., King R.W.: Pharmacologic inhibition of the anaphase-promoting complex induces a spindle checkpoint-dependent mitotic arrest in the absence of spindle damage. *Cancer Cell*, 2010; 18: 382–395

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.