

Rola białka BRM, podjednostki ATPazowej kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF, w przejściu epitelialno-mezenchymalnym w potrójnie ujemnym raku piersi

Mimo postępu onkologii, rak piersi pozostaje najczęstszym typem raka u kobiet. Podtyp potrójnie negatywny (TNBC) jest szczególnie agresywny i wiąże się ze złym rokowaniem i opornością na chemioterapię. Przypuszcza się, że źródłem agresywności TNBC jest proces zwany przejściem epitelialno-mezenchymalnym (EMT). EMT umożliwia komórkom nowotworowym uzyskanie fenotypu inwazyjnego. Proces ten jest kontrolowany przez czynniki transkrypcyjne, takie jak SNAIL, Twist i ZEB.

Kompleksy remodelujące chromatynę typu SWI/SNF modyfikują strukturę chromatyny, a tym samym wpływają na wzór ekspresji genów. Zaburzenie stechiometrii kompleksów SWI/SNF u ludzi prowadzi do rozwoju różnych nowotworów, w tym raka piersi. Informacje o roli kompleksów SWI/SNF w rozwoju raka piersi, zwłaszcza jednej z jego podjednostek ATPazowych – BRM, są aktualnie sprzeczne i niepełne.

Prezentowana praca skupia się na analizie roli białka BRM w rozwoju inwazyjności TNBC. Linie komórkowe raka piersi MCF7 i MDA-MB-231 zostały wykorzystane jako modele badawcze odpowiednio estrogenozależnego raka piersi i TNBC. Dodatkowo wyprowadzono linie MCF7 z obniżonym poziomem białka BRM (MCF7 miBRM) i MDA-MB-231 z nadekspresją BRM (MDA BRMox). Przeanalizowano zmiany fenotypowe i molekularne uzyskanych linii oraz wpływ tych zmian na układ immunologiczny w ramach wspólnej hodowli z limfocytami T. Rozważano również, czy czynniki transkrypcyjne z rodziny SNAIL i podjednostki kompleksu SWI/SNF mogą wspólnie regulować EMT, a co za tym idzie agresywność komórek nowotworowych. Uzyskane wyniki porównano z dostępnymi danymi klinicznymi.

Zmiany poziomu białka BRM w komórkach raka piersi prowadzą do zmiany fenotypu, charakterystycznej dla procesu EMT. Linia MCF7 miBRM charakteryzowała się fenotypem bardziej mezenchymalnym, co manifestowało się poprzez m.in. wygląd podobny do fibroblastów, zwiększoną ruchliwość, aktywację szlaku pentozofosforanowego i aktywację markerów mezenchymalności. Komórki MDA BRMox cechowały się zwiększonymi interakcjami komórka-komórka i zmniejszoną ekspresją genów kodujących białka indukujące EMT, co wskazuje na zmianę fenotypu na bardziej epitelialny.

Zaobserwowano, że wspólna hodowla z limfocytami T skutkuje obniżeniem poziomu BRM w komórkach TNBC. Sugeruje to udział mikrośrodowiska guza w regulacji poziomu podjednostek kompleksu SWI/SNF w komórkach nowotworowych.

Potwierdzono interakcje białek SNAIL i SLUG z podjednostkami kompleksu SWI/SNF oraz wzajemną regulację ekspresji kodujących je genów.

Analiza IHC dostępnych tkanek TNBC wykazała obniżenie poziomu BRM we wszystkich analizowanych próbkach w porównaniu ze zdrową tkanką. Dodatkowo, próbki TNBC o bardzo niskim poziomie BRM wykazywały więcej cech mezenchymalnych niż tkanki o wyższym poziomie BRM.

Podsumowując, przedstawione dane sugerują istotną rolę BRM w rozwoju inwazyjności raka piersi. Potwierdzono interakcje między kompleksem SWI/SNF i czynnikami transkrypcyjnymi SNAIL. Dlatego też agresywność TNBC jest prawdopodobnie regulowana przez czynniki SNAIL wraz z kompleksem SWI/SNF. Dane te potwierdzono na próbkach pacjentów TNBC.

Słowa kluczowe: BRM, SWI/SNF, potrójnie ujemny rak piersi, przejście epitelialno-mezenchymalne