

Rola białka SS18 i kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF w patogenezie nowotworów układu moczowego

Słowa kluczowe: jasnokomórkowy rak nerki, rak pęcherza moczowego, VDR, SS18, metabolizm

Streszczenie

Nowotwory układu moczowego wciąż pozostają chorobami wiążącymi się z dużą śmiertelnością pacjentów. Dotyka to ludzi cierpiących na raka pęcherza (BC), szczególnie z typem naciekającym błonę mięśniową pęcherza (MIBC), oraz pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki (ccRCC). Oba nowotwory cechują się wysoką agresywnością i złym rokowaniem. Wywoływać je mogą liczne zmiany molekularne i metaboliczne. Dlatego odkrycie podstaw ich powstawania jest nadzwyczaj ważne.

Kompleksy remodelujące chromatynę typu SWI/SNF (SWI/SNF CRCs) odpowiadają za zmiany struktury chromatyny i regulację ekspresji genów. Z tego względu zaburzenia ekspresji podjednostek tych kompleksów mogą stanowić przyczynę powstawania wielu nowotworów, w tym BC i ccRCC. Deregulacja metabolizowania różnych substancji, takich jak glukoza czy witamina D, również może wpływać niekorzystnie na organizm człowieka, co może prowadzić do rozwoju nowotworów.

Poniższa rozprawa skupia się na analizie zaburzeń poziomu ekspresji poszczególnych podjednostek kompleksów SWI/SNF w BC i ccRCC oraz zbadaniu zmian metabolicznych w nich zachodzących, a także określeniu roli białka SS18 w procesie nowotworzenia. Większą część pracy stanowią badania na tkankach pobranych śródoperacyjnie od pacjentów z BC i ccRCC. Uzyskane wyniki porównywano z dostępnymi danymi klinicznymi. Jako modele badawcze BC wykorzystywano linie komórkowe SW-780, SW-1710, 5637 oraz T24. Oceniano ich profil fenotypowy i molekularny, a także przeanalizowano zmiany ekspresji wybranych genów na traktowanie chemioterapeutykami – mitomycyną C, everolimusem i vistusertibem. Modelem badawczym ccRCC była linia komórkowa A498. Wyprowadzono również stabilną linię A498 z nadekspresją receptora witaminy D (VDR), w której oceniano wpływ nadekspresji na zmiany ekspresji poszczególnych genów. Dokonano również prób określenia, jaką funkcję pełni białko SS18 w kompleksie SWI/SNF i z czym wiąże się obniżenie poziomu jego ekspresji.

Rak pęcherza moczowego charakteryzuje się zaburzeniami ekspresji podjednostek kompleksu SWI/SNF, szczególnie genu *SMARCA2*, który koduje białko BRM. Zmiany te korelują z występowaniem przerzutów i spadkiem przeżywalności pacjentów, a także z rozregulowaniem prawidłowego poboru glukozy w komórkach. Linie komórkowe BC można podzielić na różne podtypy molekularne – SW-780 i 5637 stanowią podtyp luminalny, zaś SW-1710 i T24 – podtyp bazalny. Linie te różnią się też poziomem ekspresji podjednostek

kompleksu SWI/SNF, co sugeruje różne wzorce epigenetyczne dla konkretnego typu BC. Linie komórkowe BC traktowane różnymi chemioterapeutykami wykazują różnorodną odpowiedź molekularną.

Innym często występującym nowotworem układu moczowego jest jasnokomórkowy rak nerki (ccRCC), który charakteryzuje się rozregulowaniem metabolizmu witaminy D, w tym obniżeniem poziomu ekspresji kluczowych białek zaangażowanych w sygnalizację i metabolizm witaminy D – VDR (receptor witaminy D) i CYP27B1. Dodatkowo, VDR wydaje się być nieaktywny wśród pacjentów, u których badano jego poziom. Dopiero suplementacja witaminą D powoduje aktywację VDR. Wykryto, że receptor witaminy D może oddziaływać z podjednostkami kompleksu SWI/SNF – BAF155 i BRG1. Sztuczne zwiększenie ilości VDR w komórkach ccRCC powoduje zaburzenie homeostazy komórki, co skutkuje umożliwieniem przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) i obniżeniem funkcjonalności układu odpornościowego. Analiza IHC wykazała, że ccRCC cechuje się również obniżeniem ekspresji białka SS18, jednak stałe przywrócenie wysokiego poziomu tego białka okazuje się niemożliwe. Sugeruje to, że ekspresja białka SS18 jest silnie stabilizowana. Badanie oddziaływań białkowych nie potwierdziło zaś oddziaływania białka SS18 z żadną z podjednostek kompleksu SWI/SNF. Przejściowa nadekspresja białka SS18 wykazuje zaangażowanie białka SS18 w kontrolowaniu transkrypcji genu *SNAI1*, będącego markerem w EMT.

Reasumując, przedstawione analizy sugerują, że zaburzenia podjednostek kompleksów remodelujących chromatynę typu SWI/SNF mogą prowadzić do rozwoju nowotworów układu moczowego. Rozregulowanie metabolizmu glukozy i witaminy D może przyczyniać się do progresji BC i ccRCC. Rola białka SS18 jako podjednostki kompleksów SWI/SNF wydaje się niejasna, co skłania do prowadzenia dalszych badań w tym temacie.