

Abstrakt

Čoraz častejšie je vznik nádorových ochorení spájaný so zmenami chromatinovej remodelácie. SWI/SNF chromatin-remodelujúce komplexy sa podieľajú na regulácii génovej expresie zmenou chromatinovej štruktúry a v závislosti na kontexte, môžu vystupovať ako transkripčné aktivátory alebo represory. Energiu pre remodeláciu poskytuje ATPázová podjednotka, ktorou môže byť buď proteín Brm (Brahma) alebo Brg1 (Brahma related-gene 1). Maligny melanóm je agresívny druh rakoviny, ktorý sa vyznačuje vysokou rezistenciou k súčasnej terapii. Kľúčové postavenie v biológii melanómu má transkripčný faktor MITF (microphthalmia-associated transcription factor), ktorý stojí v centre transkripčnej regulácie od embryonálneho vývoja normálnych melanocytov, ich diferenciácie, udržania identity a prežívania nielen normálnych, ale aj nádorových melanocytov. V našej práci sme zistili, že aktívny SWI/SNF komplex je nevyhnutný pre expresiu MITF. Tento komplex je taktiež dôležitý pre expresiu niektorých cieľových génov MITF. Prežívanie melanómových buniek je absolútne závislé na funkčnom komplexe SWI/SNF a bunky si zachovávajú vysokú expresiu jednotlivých zložiek. Primárne sa v regulácii MITF uplatňujú Brg1-obsahujúce subkomplexy, ktoré môžu byť po strate expresie Brg1 funkčne kompenzované subkomplexami s Brm. V každom prípade pre prežívanie a proliferáciu melanómových buniek musí byť zachovaná expresia aspoň jednej ATPázy. Štúdium Brg1-umlčaných melanómových buniek odhalilo dôležitosť SWI/SNF komplexu nielen z hľadiska manipulácie hladiny MITF, ale aj v regulácii ďalších proonkogénnych faktorov podporujúcich proliferáciu a prežívanie buniek nezávisle na transkripčnej osi MITF. Napriek tomu, že SWI/SNF komplex v prevažnej väčšine rakovín vystupuje ako tumorový supresor, v proliferácii a prežívaní melanómových buniek má naopak zásadnú pozitívnu úlohu. Podobne ako v prípade niektorých ďalších typov rakoviny (prostaty, žalúdka alebo hrubého čreva), SWI/SNF komplex (alebo aspoň niektorý z jeho proteínov, obzvlášť Brg1) pôsobí ako nádorový promótor. Inaktivácia komplexu môže z tohoto dôvodu predstavovať nádejný cieľ v terapii melanómu.