

Rola białka ABI1 w nowotworach przewodu pokarmowego Przegląd literatury

Magdalena Cisło¹, Bogumiła Ciseł¹, Wojciech Polkowski³, Agata Filip²

Nowotwór jest schorzeniem, które powstaje w wyniku załamania się mechanizmów kontrolujących prawidłowy wzrost i różnicowanie komórki. Z procesem tworzenia przerzutów nowotworowych ściśle związane są zaburzenia polimeryzacji aktyny. Do najważniejszych czynników regulatorowych polimeryzacji aktyny należy wieloproteinowy kompleks białek WAVE, w skład którego wchodzi między innymi białko Abl interactor1 (ABI1). Uważa się, że zrozumienie roli białka ABI1 może w przyszłości pomóc w poznaniu mechanizmów koordynacji polimeryzacji aktyny i proliferacji komórkowej, które ulegają zaburzeniu w komórkach nowotworowych. Badania wykazują, że w przebiegu chorób nowotworowych ABI1 odgrywa podwójną rolę: wzrost ekspresji tego białka wpływa na rozwój i progresję inwazyjnego raka piersi, raka jajnika, raka jelita grubego, a także przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, z drugiej strony wpływa na supresję guza w nowotworach żołądka i prostaty. Analiza wyników badań próbek tkankowych pacjentów po gastrektomii z powodu raka wykazała silną zależność pomiędzy ekspresją białka ABI1 a stopniem zróżnicowania nowotworu, zaawansowaniem procesu nowotworowego oraz liczbą zajętych węzłów chłonnych. Należy podkreślić, że zwiększenie poziomu ekspresji ABI1 nie jest ograniczone tylko do procesu nowotworzenia, ale można je zaobserwować także w przypadku zmian zapalnych i innych bardzo wczesnych zmian rozrostowych, które niekoniecznie muszą transformować w kierunku raka, jak na przykład polipy hiperplastyczne. Dalsze badania ekspresji ABI1 na poziomie RNA i białka umożliwią ocenę jego wartości prognostycznej i wyjaśnią, czy może on być celem interwencji terapeutycznej.

The role of the ABI1 protein in gastrointestinal tumours. The literature review

Cancer is a disease that occurs as a result of the collapse of the mechanisms that control normal cell growth and differentiation. The process of metastasis is closely related to impaired actin polymerization. One of the most important factors that regulate actin polymerization is multiprotein WAVE complex, which includes, among others, Interactor Abl protein (ABI1). Understanding the role of the ABI1 should help to define mechanisms for coordinated actin polymerization and cellular proliferation, which are dysregulated in cancer cells. The dual role of Abl1 function is observed in human cancer. Increased ABI1 is linked to enhanced oncogenesis in invasive breast cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, chronic myeloid leukemia and Ph positive acute lymphoblastic leukemia and to tumour suppression in gastric and prostate cancers. Analysis of the studies results of tissue samples of patients after gastrectomy for cancer showed a strong correlation between the expression of ABI1 protein and the degree of differentiation of the tumour, the advancement of the cancer and the number of positive lymph nodes. It has to be pointed out that overexpression of ABI1 is not restricted to carcinogenesis, but can also be observed in inflammation and in very early lesions that do not progress to cancer such as hyperplastic polyps. Further studies of ABI1 expression on RNA and protein level will enable an assessment of its prognostic value and explain if ABI1 can be a target for therapeutic intervention.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 4: 327–330

Słowa kluczowe: białko ABI1, nowotwory przewodu pokarmowego, kinaza ABL, kompleks WAVE

Key words: ABI1 protein, cancer of gastrointestinal tract, Abl-related gene tyrosine kinase, WAVE complex

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

²Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną

³Klinika Chirurgii Onkologicznej z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Chemioterapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp

Nowotwór jest schorzeniem, które powstaje w wyniku załamania się mechanizmów kontrolujących prawidłowy wzrost i różnicowanie komórki. Podczas procesu nowotworzenia dochodzi do zaburzenia wielu różnych, współdziałających ze sobą mechanizmów, z których wiele do dziś pozostaje nieznanych. Proces transformacji prawidłowej komórki w komórkę złośliwą jest wieloetapowy i obejmuje inicjację nowotworowej transformacji komórki, niekontrolowaną proliferację i klonalny rozrost komórek zainicjowanych, naciekanie podścieliska oraz tworzenie przerzutów. Na etapie progresji dochodzi do powstawania subpopulacji komórek nowotworowych o określonych właściwościach biologicznych, cechujących się zdolnością do migracji i przerzutowania.

Z procesem tworzenia przerzutów nowotworowych związana jest między innymi nadekspresja tymozyny beta 4, której aktywność prowadzi do ułatwienia migracji komórkowej poprzez wydłużanie lamelliopodiów. Tymozyna beta 4 jest białkiem wiążącym aktynę, a do jej funkcji należy zapobieganie spontanicznej polimeryzacji aktyny. Do najważniejszych czynników regulatorowych polimeryzacji aktyny należy także wieloproteinowy kompleks białek WAVE. W jego skład wchodzi 5 polipeptydów: Ablinteractor (ABI1, Hssh3bp1), Rac1-associated protein 1 (SRA-1), Nck-associated protein1 (NAP1), WAVE2, a także 9 kDa peptyd - BRK-1 (HSPC300). Ponadto kompleks ten jest zaangażowany w procesy migracji, adhezji, komunikacji międzykomórkowej i podziałów komórkowych, a także uczestniczy w odpowiedzi immunologicznej. W przebiegu wielu chorób nowotworowych dochodzi do zaburzenia funkcji kompleksu WAVE bądź jego składowych. W literaturze istnieje kilka propozycji mechanizmu regulacji kompleksu WAVE, z czego najważniejszym, co zostało także potwierdzone w badaniach *in vitro*, wydaje się być utrzymanie jego integralności i obecność wszystkich składowych kompleksu. Zahamowanie bądź usunięcie jakiegokolwiek podjednostki skutkuje zmniejszeniem jego aktywności. Uważa się, że zrozumienie roli białka ABI1 może w przyszłości pomóc w poznaniu mechanizmów koordynacji polimeryzacji aktyny i proliferacji komórkowej, które ulegają zaburzeniu w komórkach nowotworowych [1].

Rola białka ABI1 i kinazy tyrozynowej ABL

Białko ABI1 jest kodowane przez gen *ABI1* (locus10p11.2) i należy do rodziny białek adaptorowych Abelson – interactor. Białka te, jako składniki kompleksów wieloproteinowych, ułatwiają transdukcję sygnału i regulują polimeryzację aktyny oraz przebudowę cytoszkieletu przez interakcję z kinazą tyrozynową ABL. Białko ABI1 odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów proliferacji, apoptozy, adhezji i migracji. Zmiany genu *ABI1* mogą mieć istotne znaczenie w rozwoju wielu nowotworów, m.in. czerniaka, raka żołądka, raka okrężnicy,

raka piersi, raka prostaty, ostrej białaczki szpikowej, jednakże ich rola w rozwoju guzów litych nie została dobrze poznana. Dotychczasowe badania wykazują, że białko ABI1 jest związane z kilkoma procesami prowadzącymi do progresji guza oraz powstawania przerzutów [2, 3].

Białko adaptorowe ABI1 jest jednym z molekularnych przełączników transaktywacji kinazy tyrozynowej ABL. Kinaza ABL należy do najlepiej poznanych ludzkich kinaz. Cechuje ją zdolność do wiązania filamentów aktyny, jednocześnie wiązanie aktyny umożliwi kinazie ABL kontakt z innymi białkami wpływającymi na dynamikę cytoszkieletu. Funkcje kinazy ABL w komórce są ściśle regulowane przez różnorodne oddziaływania, między innymi autoinhibicją czy też bezpośrednią fosforylacją przy udziale kinaz i fosfataz [4]. Konstytutywna aktywacja fuzyjnej kinazy BCR-ABL1 jest jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+. Ponadto nieprawidłowa aktywacja ABL wpływa na ekspresję receptorów onkogennych czynników wzrostu i przyczynia się do rozwoju i progresji wielu nowotworów, często związanych ze złym rokowaniem, opornością na stosowane leczenie, inwazyjnością guza, a także występowaniem przerzutów. Konstytutywna aktywacja ABL pełni istotną rolę w regulacji cytoszkieletu aktyny, modulując adhezję komórek, ich ruch oraz powstawanie lamelliopodii [5, 6]. Chociaż wiadomo, że funkcja kinazy ABL jest związana z przebudową cytoszkieletu aktyny, to satysfakcjonujące wyjaśnienia mechanizmów pośredniczących w tym procesie pozostają nieznanne. Jednym z proponowanych rozwiązań jest interakcja białka ABI1 z podjednostką regulatorową p85 kinazy PI-3. Interakcja ta prowadzi do zahamowania polimeryzacji aktyny [1].

Uważa się, że w przebiegu chorób nowotworowych ABI1 pełni podwójną rolę: wzrost ekspresji tego białka wpływa na rozwój i progresję inwazyjnego raka piersi, raka jajnika, a także przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, z drugiej strony wpływa na supresję guza w nowotworach żołądka i prostaty [6].

Analiza badań ekspresji ABI1

W 2009 roku opublikowano wyniki badania ekspresji białka ABI1 u chorych na raka żołądka, przeprowadzone w Uniwersytecie w Pekinie (People's Hospital, Peking University). W Chinach rak żołądka stanowi trzecią przyczynę zgonów u chorych na nowotwory złośliwe. Pod względem zachorowalności u mężczyzn zajmuje, zaraz po raku płuca, drugie miejsce, natomiast u kobiet miejsce czwarte [3]. Badaniem objęto próbki tkanek z rakiem żołądka, pochodzące od 103 pacjentów poddanych operacji gastrektomii w szpitalu People's Hospital przy Uniwersytecie w Pekinie w okresie od stycznia 2000 roku do grudnia 2007 roku. Ekspresja białka ABI1 została określona przy użyciu barwienia immunohistochemicznego próbek tkankowych utrwalonych

w parafinie. W trakcie badania przeprowadzono statystyczną korelację między ekspresją białka ABI1 a stanem klinicznym pacjentów, 5-letnim przeżyciem i medianą czasu przeżycia. Badanie wykazało, że w próbkach zawierających tkankę raka żołądka w 28,8% (17/59) przypadków wykryto ekspresję białka ABI1, natomiast ekspresja białka ABI1 w próbkach zawierających tkankę zdrową była obecna w 91,5% (54/59) przypadków. Analiza wyników badań próbek tkankowych pochodzących od 103 pacjentów wykazała silną korelację pomiędzy ekspresją białka ABI1 a stopniem zróżnicowania nowotworu, zaawansowaniem procesu nowotworowego oraz liczbą zajętych węzłów chłonnych ($p < 0,01$). Wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 15,3% u pacjentów z brakiem ekspresji ABI1 i 63,7% u pacjentów z ekspresją tego białka. Mediana czasu przeżycia w grupie pacjentów bez ekspresji i z ekspresją białka ABI1 wyniosła odpowiednio 25 (95% CI: 19,7–30,3) i 74 (95% CI: 54,6–93,3) miesiące. Co więcej, zaobserwowano zmniejszenie ekspresji białka ABI1 w przypadku nowotworów niskozróżnicowanych. Brak ekspresji białka ABI1 u chorych na raka żołądka może odgrywać kluczową rolę w rozwoju nowotworu, a także stanowić istotny wskaźnik rokowniczy oraz diagnostyczny [3].

W badaniu Baby i wsp. analizie została poddana ekspresja białka ABI1 w histopatologicznie potwierdzonych przypadkach raka przełyku (rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak), raka połączenia przełykowego-żołądkowego oraz raka okrężnicy i odbytnicy w grupie 135 chorych (81 mężczyzn i 54 kobiet) poddanych zabiegom chirurgicznym w okresie od kwietnia 2008 roku do grudnia 2010 roku w Oddziale Chirurgii Ogólnej przy Shri Maharaja Hari Singh Hospital, Srinagar w Indiach. Rozpoznanie kliniczne w każdym z przypadków zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym, a chorzy w okresie przedoperacyjnym nie otrzymywali chemioterapii ani radioterapii. W badaniu porównano próbki histopatologiczne zawierające tkankę nowotworową z próbkami zawierającymi tkankę zdrową, pochodzące od tego samego chorego. Badanie wykazało istotne zmniejszenie ekspresji białka ABI1 w materiale histopatologicznym zawierającym tkankę raka przełyku, raka połączenia przełykowego-żołądkowego, raka okrężnicy i odbytnicy. W obrębie komórek i tkanek ABI1 występuje w postaci izoform, różniących się między sobą stopniem fosforylacji polipeptydu. Analiza *Western blot* wykazała spadek ekspresji wszystkich badanych izoform w próbkach zawierających tkankę nowotworową. Obserwowane obniżenie ekspresji białka ABI1 było niezależne od stopnia zaawansowania nowotworu, wieku, płci, stosowanej diety czy palenia tytoniu [5].

W ostatnich latach zostały przedstawione i szeroko omówione różne ścieżki karcynogenezy w przebiegu raka jelita grubego. Stało się jasne, że pewne molekularne cechy, takie jak obecność mutacji genu *APC*, *KRAS*, *BRAF* czy niestabilność mikrosatelitarna są związane z różnymi

ścieżkami nowotworzenia, co prowadzi do klinicznych i morfologicznych różnic w przebiegu raka jelita grubego. Kliniczne znaczenie tych zmian molekularnych i ich dokładna rola w powstawaniu raka są nadal przedmiotem badań. Wykazano, że reorganizacja cytoszkieletu aktywny jest ważnym etapem w powstawaniu i rozwoju raka jelita grubego, a ekspresja białek związanych z tą reorganizacją zmienia się znacząco w trakcie progresji z gruczolaka do raka jelita grubego [7].

W badaniu Steinestela i wsp. za pomocą metod immunohistochemicznych i analizy *Western Blot* przeanalizowano ekspresję białka ABI1 w 126 próbkach tkankowych pochodzących od 95 chorych. Analizowany materiał obejmował zdrową błonę śluzową jelita grubego, błonę śluzową jelita grubego zmienioną zapalnie, płaskie ząbkowane polipy i gruczolaki, gruczolaki cewkowe, inwazyjnego raka jelita grubego oraz przerzuty raka jelita grubego, a wyniki odnoszono do statusu mutacyjnego *KRAS/BRAF* w każdej z tych zmian. W porównaniu ze zdrową tkanką zaobserwowano znaczne zwiększenie ekspresji białka ABI1 w obrębie błony śluzowej jelita grubego zmienionej zapalnie, nieco niższe w płaskich ząbkowanych polipach i gruczolakach, gruczolakach cewkowych, w inwazyjnym raku jelita grubego i przerzutach raka jelita grubego. Ponadto wykazano istotną zależność pomiędzy wyższą ekspresją białka ABI1 w badanych komórkach raka jelita grubego a obecnością mutacji *KRAS*. Korelacji takiej nie stwierdzono w przypadku obecności mutacji *BRAF* w badanym materiale. Nie wykazano także związku pomiędzy niestabilnością mikrosatelitarną komórek raka jelita grubego a poziomem ekspresji ABI1. Wyniki tego badania, wykazujące zwiększenie ekspresji izoform białka ABI1 w różnych typach raka jelita w porównaniu z tkanką zdrową, są sprzeczne z wynikami badań Baby i wsp., omawianymi powyżej [5]. Uważa się, że wyniki badań w przypadku raka jelita grubego nie są tak jednoznaczne jak w przypadku raka żołądka. Ponadto Baba i wsp. nie oceniali mutacji *KRAS/BRAF* tkanek zmienionych zapalnie oraz nie uwzględniali stopnia złośliwości histologicznej.

Analiza tkanek nowotworowych wskazuje na zwiększenie poziomu ekspresji białka ABI1 w cytoplazmie komórek w czasie nowotworzenia, jednak poziom ekspresji ABI1 w przypadku raka jelita grubego oraz przerzutów z obecną mutacją *KRAS* nie wykazywał istotnej różnicy w porównaniu ze zmianami prekursorowymi raka z potwierdzoną mutacją tego genu. Tak więc zarówno w przypadku zmian prekursorowych, jak i w inwazyjnym raku jelita grubego obecność mutacji *KRAS* prowadzi do nadekspresji ABI1 na tle już istniejącej zwiększonej ekspresji w przebiegu transformacji gruczolakowatej. Należy podkreślić, że zwiększenie poziomu ekspresji ABI1 nie jest ograniczone tylko do procesu nowotworzenia, ale można je zaobserwować także w przypadku zmian zapalnych i innych bardzo wczesnych zmian rozrostowych, które niekoniecznie muszą transfor-

mować w kierunku raka, jak na przykład w polipach hiperplastycznych. W polipach tych, jak i w przypadku raka jelita grubego z obecną mutacją *KRAS* wykazano znaczącą nadkspresję białka ABI1 w przeciwieństwie do zmian z obecną mutacją *BRAF*. Wyniki tej analizy mogą być wytłumaczone mechanizmem zwiększenia ekspresji ABI1 przy udziale szlaku PI3K, co zostało potwierdzone w badaniach *in vitro*. Ponadto wyniki tego badania potwierdzają rolę ABI1 w procesie zapalnym oraz w procesie nowotworzenia w przebiegu raka jelita grubego. Co więcej, wnioski płynące z analizy otrzymanych wyników wskazują na możliwą rolę badań immunohistochemicznych białka ABI1 jako markera wczesnej mutacji *KRAS* w przypadku polipów hiperplastycznych [7].

Podsumowanie i wnioski

Wstępne wyniki badań wykazują, że ocena poziomu ekspresji białka ABI1 mogłaby służyć jako molekularny biomarker rokowniczy w nowotworach przewodu pokarmowego — co więcej, można by także rozważyć ABI1 jako potencjalny cel dla interwencji leczniczej [3]. Pomimo że dysponujemy niewielką ilością badań, uważa się, że potwierdzenie i określenie siły korelacji pomiędzy ekspresją genu *ABI1* a rozwojem guza, postępem choroby i medianą ogólnego przeżycia, a także określenie wartości rokowniczej w badaniach na dużej grupie chorych mogłoby włączyć go do panelu czynników molekularnych istotnych dla indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową. Dalsze badania mogą pozwolić na rozwój terapii, która wraz z leczeniem chirurgicznym, konwencjonalną chemioterapią i radioterapią pozwoli na wydłużenie i poprawę jakości życia chorych.

Konflikt interesu: nie zgłoszono

Lista skrótów:

ABI1 — Abl interactor protein

ABI1 — gen *ABI1*

HSPC300 — peptyd - BRK-1

NAP1 — Nck-associated protein 1

SRA-1 — Rac1-associated protein 1

Lek. Magdalena Cisło

ul. Staszica 11, 20-081 Lublin

e-mail: mag.cislo@gmail.com

Otrzymano: 25 marca 2014 r.

Przyjęto do druku: 16 czerwca 2014 r.

Piśmiennictwo

1. Kotula L. Abi1, a critical molecule coordinating actin cytoskeleton reorganization with PI-3 kinase and growth signaling. *FEBS Lett* 2012; 586: 2790–2794.
2. ABI1 abl-interactor [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 10006, *NCBI*. 2014.
3. Cui M, Yu W, Dong J i wsp. Downregulation of ABI1 expression affects the progression and prognosis of human gastric carcinoma. *Med Oncol* 2010; 27: 632–639.
4. Żolnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej — od genu do terapii celowanej. *Hematologia* 2010; 1: 195–218.
5. Baba R, Bhat H, Wani L i wsp. E3B1/ABI-1 isoforms are down-regulated in cancers of human gastrointestinal tract. *Dis Markers* 2012; 32: 273–279.
6. Hossain S, Dubielecka P, Sikorski A i wsp. Crk and ABI1: binary molecular switches that regulate abl tyrosine kinase and signaling to the cytoskeleton. *Genes Cancer* 2012; 3: 402–413.
7. Steinestel K, Brüderlein S, Steinestel J i wsp. Expression of Abelson interactor 1 (*abi1*) correlates with inflammation, *KRAS* mutation and adenomatous change during colonic carcinogenesis. *PLoS One* 2012; 7: e40671. doi:10.1371/journal.pone.0040671.