



SWI/SNF 染色质重塑复合物在肿瘤耐药中的作用

朱桂珍 叶巧罗 渊彭 洁王 璐杨昭婷 段峰森 郭丙乾 梅竹松 王广云*

(空军军医大学空军特色医学中心临床医学实验室, 北京 100142)

摘要 肿瘤耐药是化疗和靶向药物治疗面临的重要问题, 它是一个涉及染色质重塑的复杂过程。SWI/SNF 是肿瘤发生中研究最多的 ATP 依赖性染色质重塑复合物之一, 在染色质结构稳定性、基因表达和翻译后修饰的协调过程中起着重要作用, 但其调控肿瘤耐药的机制尚未被系统梳理。SWI/SNF 按其亚基组成可分为 BAF、PBAF 和 ncBAF 3 种, 这 3 种亚型均包含 ATP 酶催化亚基、核心亚基和调节亚基, 可以通过调控染色质结构来控制基因表达。SWI/SNF 复合物亚基的改变是调控肿瘤耐药和进展的重要因素之一, 充分了解该复合物在肿瘤耐药中的分子机制可以改善癌症的治疗。本文总结了 SWI/SNF 复合物的组成、引起肿瘤耐药的突变或异常表达亚基类型、主要的耐药机制以及肿瘤耐药的克服方法等, 为临床上 SWI/SNF 亚基突变或异常表达引起的肿瘤预后不良的诊断和治疗提供了思路。

关键词 SWI/SNF 染色质重塑复合物, 亚基突变, 肿瘤耐药

中图分类号 Q2, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0251

CSTR: 32369.14.pibb.20240251

癌症是细胞分裂过程中病理和生理改变的疾病, 已成为全球最致命的疾病之一。最新国际癌症研究机构调查数据显示, 2022 年全球有 2 000 万新增癌症病例和 970 万癌症死亡病例, 且癌症发病率还在不断上升^[1-2]。目前, 癌症患者的治疗方法主要有手术切除、放疗、化疗和小分子靶向药物治疗等, 对于不适合进行手术和放疗的患者, 化疗和靶向药物治疗的方式尤为重要, 而接受化疗和靶向药物治疗的患者通常在 6~12 个月后会产生产继发性耐药, 最终导致癌症恶化, 此外, 多数癌症患者对化疗和靶向药物治疗存在原发耐药性^[3-5]。因此, 肿瘤耐药成为目前癌症治疗失败的主要原因, 研究肿瘤耐药的机制将有助于改善癌症患者的生存现状。

肿瘤耐药是涉及表观遗传变化的复杂过程, 染色质重塑是表观遗传的重要机制之一。酵母交配型转换/蔗糖不发酵 (switching/sucrose non-fermenting, SWI/SNF) 复合物是一种 ATP 依赖的染色质重塑复合物, 于 20 世纪 90 年代在研究酿酒酵母交配型转换和蔗糖不发酵时发现, 由此命名为 SWI/SNF 复合物^[6]。该复合物可以通过修饰染色质或募集相关蛋白质直接参与 DNA 的复制、转录和修复, 在许多肿瘤或疾病的发生发展和耐药过程

中发挥着关键的调节作用。研究表明, SWI/SNF 复合物在多种肿瘤中介导对靶向药物治疗和化疗耐药, 包括乳腺癌、卵巢癌、淋巴瘤和肺癌等, 该复合物亚基的改变可显著增强细胞的增殖和转移, 并可以作为新的治疗靶点来克服肿瘤的耐药性^[7-10]。由此可见, SWI/SNF 复合物是研究癌症耐药性的最重要方向之一, 系统性回顾该复合物在肿瘤耐药中的作用对于未来克服癌症耐药性具有重要的意义。本文将从 SWI/SNF 复合物的结构和生化功能、引起肿瘤耐药的突变亚基类型、主要的耐药机制以及肿瘤耐药的克服方法等方面讨论 SWI/SNF 复合物与肿瘤耐药之间的关系。

1 SWI/SNF 复合物的组成

SWI/SNF 复合物由多个亚基组成, 根据形成复合物的不同亚基可以分为 3 种亚型: BAF/cBAF (BRG1/BRM associated factor/canonical BAF)、PBAF (polybromo-associated BAF) 和 ncBAF/GBAF (non-canonicalBAF/BICRA or BICRAL-

* 通讯联系人。

Tel: 010-66928553, E-mail: gfkdwgy@163.com

收稿日期: 2024-06-14, 接受日期: 2024-08-25

containing and BRD9-containing), 其中 BAF 和 PBAF 在真核生物中高度保守, ncBAF 是最近在哺乳动物中新发现的 SWI/SNF 复合物亚型^[11-12] (图 1)。这 3 种亚型均包含两个相互排斥的 ATP 酶

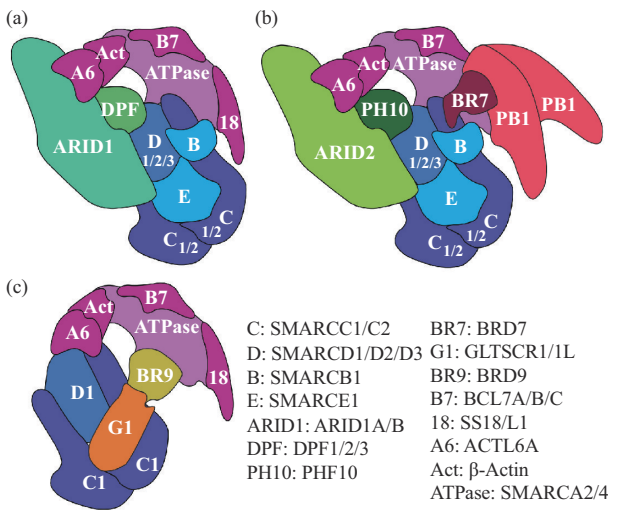


Fig. 1 The structure schematic of the complex of BAF (a), PBAF (b), and ncBAF(c)^[11]

图1 BAF (a)、PBAF (b) 和ncBAF (c) 复合物的结构示意图^[11]

催化亚基 (SMARCA2/BRM 或 SMARCA4/BRG1) 和核心亚基 (SMARCC1/BAF155 和 SMARCD1/BAF60A), BAF 和 PBAF 还包含 SMARCD2-3/BAF60B-C、SMARCC2/BAF170、SMARCB1/BAF47 和 SMARCE1/BAF57 核心亚基^[13]。SWI/SNF 复合物还含有 7~10 个辅助调节亚基, 它们靶向特定的 DNA 或基因位点, 负责调控不同复合物亚型的特异性基因组表达。ARID1A/BAF250A 或 ARID1B/BAF250B、DPF1-3/BAF45B-D 是 BAF 复合物独有的调节亚基, ARID2/BAF200、PBRM1/BAF180、PHF10/BAF45A 和 BRD7 是 PBAF 复合物的特异性调节亚基, GLTSCR1 或 GLTSCR1L、BRD9 是

ncBAF 复合物独特的调节亚基。此外, 这 3 种亚型还共有一些调节亚基, 比如 ACTL6A/BAF53A、ACTB/ACTIN 和 BCL7A-C 等^[14-16]。上述亚基含有与 DNA 或组蛋白相互作用所需的溴结构域、染色质结构域、DNA 结合结构域和 ARID 结构域等^[17]。

SWI/SNF 复合物作为一种表观遗传调控酶, 可以利用其 ATP 酶亚基 SMARCA2 或 SMARCA4 水解 ATP 释放的能量重新定位、组装、迁移和重组核小体, 调节染色质与 DNA 转录因子和结合因子的可及性或可访问性, 从而改变染色质的结构, 实现对基因转录表达的调控^[18-19]。已有研究报道, SWI/SNF 复合物的亚基可调节多种细胞信号通路中的基因表达水平, 包括信号转导、细胞周期、细胞凋亡、细胞黏附、细胞形态、DNA 修复和细胞应激反应等生物过程^[20]。这些发现表明, SWI/SNF 复合物不仅参与基因的转录调控, 而且在人类细胞的正常生理功能中起着至关重要的作用。癌症基因组测序研究表明, 编码 SWI/SNF 复合物亚基的基因突变发生率很高, 近 25% 的癌症中存在一个或多个这些基因的异常^[12]。因此, 编码 SWI/SNF 复合物亚基的基因突变或缺失可能导致细胞生理功能的破坏, 造成人体稳态失衡和肿瘤的发生。

2 SWI/SNF复合物与肿瘤耐药

SWI/SNF 复合物在维持和调节转录因子的通路中起着重要作用, 其肿瘤抑制活性是研究者们比较关注的问题之一^[21]。近期一系列相关研究发现, 该复合物的多个亚基突变与异常表达会诱导肿瘤产生耐药, 常常提示肿瘤治疗预后不良。SWI/SNF 基因突变主要发生在催化亚基及调节亚基, 譬如 SMARCA2、SMARCA4、ARID1A 和 PBRM1 等 (各类亚基在肿瘤耐药中的异常表达和变异情况见表 1), 本文将对 SWI/SNF 复合物在肿瘤耐药中的研究进展分别进行介绍。

Table 1 Abnormal expression and variation of SWI/SNF complex subunits in tumor drug resistance				
表1 SWI/SNF复合物亚基在肿瘤耐药中的异常表达和变异情况				
亚基基因	编码的蛋白质	肿瘤耐药中的表达	肿瘤类型 (耐药药物)	参考文献
SMARCA2	BRM	高表达	胰腺癌 (吉西他滨)、卵巢癌细胞 (顺铂)	[22-23]
SMARCA4	BRG1	高表达	非小细胞肺癌 (顺铂)、骨肉瘤细胞 (阿霉素)	[24-25]
		低表达	套细胞淋巴瘤 (依鲁替尼和维奈托克)、高度浆液性卵巢癌 (卡铂)	[8-9]

续表1

亚基基因	编码的蛋白质	肿瘤耐药中的表达	肿瘤类型 (耐药药物)	参考文献
		缺失	三阴性乳腺癌 (顺铂)、卵巢透明细胞癌 (EZH2抑制剂)、卵巢癌和肺癌 (顺铂)	[7, 26-27]
		改变染色质的结构	肺腺癌 (奥希替尼)	[10]
<i>SMARCC1</i>	BAF155	高表达	胰腺癌 (吉西他滨)、结直肠癌 (西妥昔单抗)	[28-29]
<i>SMARCD1</i>	BAF60A	高表达	膀胱癌 (吉西他滨)	[30]
<i>SMARCB1</i>	BAF47	高表达	骨肉瘤细胞 (阿霉素)	[25]
		缺失	人类单倍体细胞 (阿霉素)	[31]
<i>ARID1A</i>	BAF250A	突变	胆管癌 (单核苷酸变异, 吉西他滨和顺铂)、膀胱癌 (P153A突变, 帕唑帕尼)	[32-33]
		低表达	卵巢癌 (紫杉醇、卡铂)	[34]
		缺失	卵巢癌 (PARP抑制剂)、鳞状细胞癌 (化疗药)、肾细胞癌 (舒尼替尼)、乳腺癌 (曲妥珠单抗)、子宫内膜癌 (黄体酮)、卵巢透明细胞癌 (顺铂)、卵巢癌 (卡铂和紫杉醇)、肺腺癌 (表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂)	[35-42]
<i>PBRM1</i>	BAF180	突变	肾细胞癌 (无义突变和同义突变) (雷帕霉素)	[43]
		缺失	肺癌 (吉非替尼)	[44]
<i>ACTB</i>	ACTIN	低表达	乳腺癌 (多西他赛、盐酸表柔比星和环磷酰胺)、非小细胞肺癌 (化疗药物)	[45-46]

2.1 ATP酶催化亚基

SWI/SNF 复合物的催化亚基 SMARCA2 和 SMARCA4 是两种高度相关但又相互排斥的 ATP 酶亚基, 具有同源性和高度相似性, 在细胞的整体转录调控以及许多细胞功能过程中发挥着重要的作用^[47]。

2.1.1 SMARCA2

SMARCA2 是位于 9p24 染色体的基因, 其表达的蛋白质 BRM 是 SWI/SNF 复合物中两个进化保守的 ATP 酶催化亚基之一, 能够通过调节染色质的结构来影响基因的表达, 在细胞增殖、细胞谱系形成、细胞发育、细胞黏附和 DNA 修复等方面发挥着重要作用^[48-49]。*SMARCA2* 在胰腺癌、卵巢癌和肺癌治疗中均有不同程度的异常表达, 可能在肿瘤耐药中起着不可或缺的作用。Zhang 等^[22] 在胰腺癌细胞系 BxPC-3 和 T3M4 中敲低了 *SMARCA2* 基因, 结果发现, BRM shRNA 在体内和体外均可降低胰腺癌细胞的增殖并增加其对吉西他滨的敏感性, 这些作用与抑制 STAT3 磷酸化和降低 STAT3 靶基因的转录有关, 由此揭示了 BRM 通过激活 JAK2/STAT3 通路促进胰腺癌生长和化疗耐药的新机制, 为 BRM 表达过高的胰腺癌患者提供了潜在的治疗靶点。Xu 等^[23] 采用高灵敏度的转录组测序技术系统地鉴定了顺铂敏感 (A2780) 和耐药 (A2780-DR) 卵巢癌细胞中差异表达的 mRNAs,

发现 *SMARCA2* 在 A2780-DR 细胞中表达增加, 结合凋亡实验显示, *SMARCA2* 的过表达增加了卵巢癌细胞对顺铂的耐药性, 使凋亡细胞数量减少。由此推测 *SMARCA2* 可能是促进肿瘤耐药的重要因素。

2.1.2 SMARCA4

SMARCA4 基因位于 19p13 染色体上, 其编码的蛋白质 BRG1 是一种磷酸化核蛋白, 可以通过 ATP 依赖的方式破坏组氨酸-DNA 的接触和改变染色体结构来调节基因的表达, 是 SWI/SNF 复合物诱导肿瘤耐药研究较多的亚基^[50-51]。Bell 等^[24] 于 2016 年首次提出 *SMARCA4* 是评估非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者顺铂化疗效果的生物标志物, *SMARCA4* 高表达会降低 NSCLC 对顺铂化疗的敏感性。此外, Horbach 等^[25] 通过基因表达数据挖掘发现 *SMARCA4* 基因在阿霉素耐药的骨肉瘤细胞中表达上调。

多项研究显示 *SMARCA4* 缺失或低表达可以诱导部分肿瘤耐药。Kim 等^[7] 在三阴性乳腺癌细胞中敲除 *SMARCA4*, 结果发现 Hippo 通路中的靶基因 *YAP1* 被过度激活, 上皮-间质转化发生上调, 细胞系转录组从基底细胞样亚型转变为间充质样亚型 (图 2)。由此可知, *SMARCA4* 缺失通过激活三阴性乳腺癌中 *YAP1* 基因表达来介导上皮-间质转化诱导顺铂耐药。抑制剂维替泊芬可以抑制 YAP1 表

达,降低上皮-间质转化,逆转肿瘤的耐药性。Agarwal等^[9]研究了套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)患者对依鲁替尼和维奈托克联合治疗产生耐药性的机制,发现敲低*SMARCA4*会导致*BCL2L1*基因的转录抑制因子缺失而发生转录上调,增加*BCL2L1*蛋白的水平,导致MCL细胞系Z-138和Granta-519细胞对联合治疗发生显著的耐药,在MCL原发性耐药患者和2/3疾病复发患者中也发现了SWI/SNF复合物的突变。

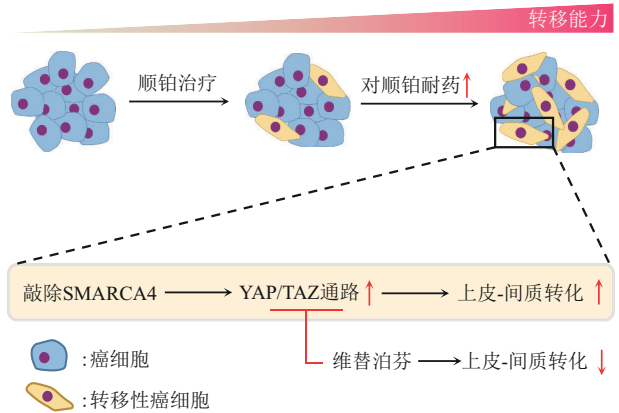


Fig. 2 Schematic of regulation of SMARCA4 deficiency on epithelial-mesenchymal transition of TNBC cells and the inhibitory effect of verteporfin on YAP gene^[7]
图2 SMARCA4缺失对TNBC细胞上皮间质转化的调节和维替泊芬抑制YAP基因的作用示意图^[7]

除了单独对*SMARCA4*亚基开展深入研究外,还有部分学者对*SMARCA4*和*SMARCA2*进行了综合研究。Kido等^[8]发现,*SMARCA4*低表达/*SMARCA2*高表达表型的高度浆液性卵巢癌(high-grade serous carcinoma, HGSC)细胞比例与临床铂耐药复发呈正相关,通过siRNA转染技术得到的具有*SMARCA4*低表达/*SMARCA2*高表达表型的HGSC细胞对卡铂具有极大的耐药性进一步验证了上述研究结果。生物信息学分析显示,HGSC细胞中染色质可及性的改变导致FGFR1- pERK1/2信号通路激活,抗凋亡基因*BCL2*过表达造成化疗耐(图3)。Wu等^[26]研究表明*SMARCA4*切换为*SMARCA2*可以诱导*ARID1A*突变的卵巢透明细胞癌对EZH2抑制剂获得性耐药。在细胞死亡/凋亡信号中,抗凋亡基因*BCL2*是*SMARCA4*的直接靶点,*SMARCA4*缺失可上调EZH2抑制剂耐药细胞中的抗凋亡基因*BCL2*表达,使得*BCL2* mRNA和

蛋白质水平发生上调,因此,*SMARCA4*缺失与耐药细胞死亡/凋亡特征的减少有关。Xue等^[27]发现,*SMARCA4/2*缺失会减少Ca²⁺通道IP3R3的表达,使得诱导细胞凋亡所需的Ca²⁺从内质网转移到线粒体受损,从而导致卵巢癌和肺癌对顺铂耐药。*SMARCA4*和*SMARCA2*缺失的卵巢癌和肺癌模型通过下调与受体酪氨酸激酶HER3信号通路相关的基因网络对BET抑制剂治疗敏感,*SMARCA4*或*SMARCA2*的恢复会促进对BETi的抗性^[52]。*SMARCA4/SMARCA2*亚基的ATP酶活性也可以通过改变染色质开放性,促进EGFR突变的肺癌对奥希替尼治疗产生耐药性,*SMARCA4*抑制剂Cmp14可以与奥希替尼协同作用,重构染色质开放性,抑制SWI/SNF复合物介导的细胞增殖、上皮细胞向间质转化、上皮细胞分化和NRF2信号传导通路等细胞程序的调节,使耐药细胞重新对奥西替尼的治疗敏感^[10]。SWI/SNF复合物的多个亚基综合研究可以揭示亚基间的相互影响,是肿瘤耐药性研究的重要方向之一。

SWI/SNF ATP酶亚基*SMARCA4*和*SMARCA2*的蛋白水解靶向嵌合体降解剂AU-15330作为第一代药物,可以有效地抑制肿瘤的生长,尤其是在前列腺癌异种移植瘤模型中^[21, 53]。AU-24118作为第二代高效口服生物可利用的SWI/SNF ATP酶降解药物,在去势抵抗性前列腺癌模型中诱导肿瘤消退,并与雄激素受体拮抗剂恩杂鲁胺协同作用^[54]。相对于ASCL1驱动的小细胞肺癌A型(small cell lung cancer-A, SCLC-A)、NeuroD1驱动的小细胞肺癌N型和YAP1驱动的小细胞肺癌Y型细胞系,AU-24118能有效抑制POU2F3驱动的小细胞肺癌P型细胞的生长。在多个SCLC-P的体内模型中证实了AU-24118能有效抑制肿瘤的生长,并诱导细胞凋亡^[55]。综上所述,广泛的临床前研究证明了AU-15330和AU-24118对不同癌症类型的治疗潜力,可以将SWI/SNF ATP酶亚基降解物用于癌症患者的临床转化,这些药物非常适合治疗*SMARCA4*或*SMARCA2*过表达诱导肿瘤耐药的患者。

上述研究系统地阐明了*SMARCA4*在各种肿瘤耐药中发生的变化,然而并没有深入研究为什么不同癌症类型中*SMARCA4*基因的变化不同,仅仅是肿瘤类型的差异导致的,还是*SMARCA4*的各种异常都会通过不同的机制诱导肿瘤耐药,这有待研究者们进行更进一步的探索。

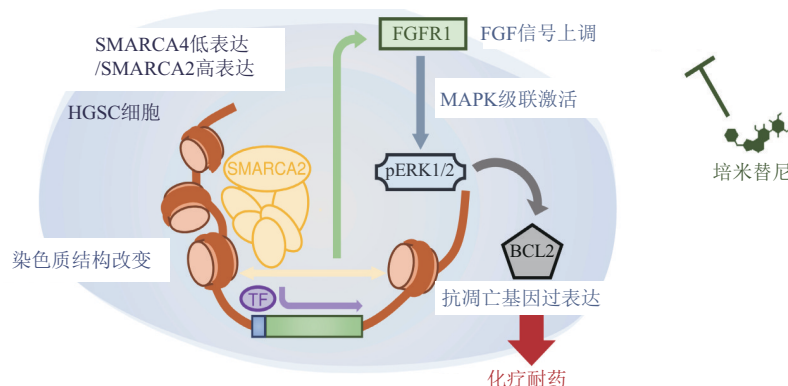


Fig. 3 Mechanism of carboplatin resistance in HGSC cells induced by low expression of SMARCA4/high expression of SMARCA2^[8]

图3 SMARCA4低表达/SMARCA2高表达诱导HGSC细胞对卡铂耐药的机制示意图^[8]

FGFR1: 成纤维细胞生长因子受体1 (fibroblast growth factor receptor 1); FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); pERK1/2: 磷酸化细胞外信号调节激酶1/2 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2); TF: 转录因子 (transcription factor); BCL2: B淋巴细胞瘤2基因 (B-cell lymphoma-2)。

2.2 核心亚基

SMARCC1、SMARCD1、SMARCC2、SMARCB1和SMARCE1称为“核心亚基”，它们对于催化亚基SMARCA2或SMARCA4的ATP依赖染色质重塑活性是必不可少的，主要参与细胞内核苷酸切除修复和DNA双链断裂过程。SMARCC1、SMARCD1和SMARCB1亚基表达失衡参与调控肿瘤细胞产生耐药，而其他两个核心亚基（SMARCC2和SMARCE1）却鲜有突变。

2.2.1 SMARCC1

SMARCC1是位于3p21.31染色体上的基因，编码的蛋白质BAF155是重要的ATP依赖性染色质重塑因子，BAF155富含调控转录因子的亮氨酸序列，通过改变染色质的结构调控基因的表达^[56]。BAF155可能根据肿瘤类型作为特异性的抑癌基因或致癌基因，其抑癌效应已在许多肿瘤中得到了证实，如结直肠癌、胰腺癌和肺癌等，表明SMARCC1基因在肿瘤耐药和进展中扮演重要的角色^[57]。Iwagami等^[28]对耐吉西他滨的胰腺癌细胞及其亲本细胞的microRNA进行了全面的表达谱分析，发现miR-320c在耐吉西他滨胰腺癌细胞中的表达明显高于亲本细胞，结果还表明miR-320c通过SMARCC1调控胰腺癌获得吉西他滨耐药。李红艳等^[29]通过生物信息学技术发现环状RNAcirc_0008274在西妥昔单抗耐药的结直肠癌细胞中呈现高表达，并且证实circ_0008274可以上调SMARCC1蛋白的水平，参与结直肠癌对西妥昔单抗耐药的发生。由此推测，SMARCC1可能作为肿

瘤耐药的一种新型独立预后生物学标志物。

2.2.2 SMARCD1

SMARCD1是位于12号染色体的基因，其调控表达的蛋白质是BAF60A^[58]。该基因在肿瘤耐药研究中涉及较少，仅有一例研究报道。Tamai等^[30]通过小RNA测序分析发现miR-99a-5p在吉西他滨耐药的膀胱癌细胞中表达下调，双荧光素酶报告基因检测显示miR-99a-5p可以直接调控SMARCD1的表达，miR-99a-5p过表达和SMARCD1敲低时会随着吉西他滨敏感性的恢复而诱导细胞衰老。因此，下调miR-99a-5p表达通过靶向SMARCD1抑制吉西他滨耐药细胞衰老，诱导膀胱癌细胞产生耐药。

2.2.3 SMARCB1

SMARCB1亦称INI-1，是位于22q. 11.2染色体的基因，其编码表达BAF47蛋白，在儿童恶性横纹肌样肉瘤中被证实是一种肿瘤的抑制因子^[59]。SMARCB1普遍表达于正常细胞的细胞核中，通过转录调节细胞的增殖、周期和分化过程，发挥肿瘤的抑制作用，其表达失调与多种恶性肿瘤的耐药机制有关。Horbach等^[25]报道了对阿霉素化疗耐药的骨肉瘤细胞系中SMARCB1和SMARCA4基因表达发生上调。SMARCB1亚基还可以调控药物外排泵降低肿瘤内药物的浓度来诱导肿瘤耐药。Dubey等^[31]对人类单倍体细胞进行了正向遗传筛选，发现SWI/SNF复合物中SMARCB1亚基缺失会上调药物外排泵ABCB1基因的表达，诱导人类单倍体细胞对阿霉素耐药的新机制。由此可知，靶

向染色质调节剂可以调节肿瘤对化疗药物的敏感性。

2.3 调节亚基

SWI/SNF复合物的调节亚基为每个复合物提供了独特的身份,有助于细胞谱系特异性基因网络的靶向、组装和调控^[14]。BAF复合物独有的调节亚基ARID1A在肿瘤耐药研究中最为广泛,PBAF复合物的特异性调节亚基PBRM1和3种亚型共有的调节亚基ACTB在肿瘤耐药机制中也发挥了作用。

2.3.1 ARID1A

ARID1A基因位于人类第1号染色体1p35.3,调控表达BAF250A蛋白,是肿瘤中突变频率最高的SWI/SNF亚基基因,其具有与DNA或蛋白质结合的能力,可以调控SWI/SNF对整个基因组核小体重塑的特异性,影响整个复合物的构成及催化作用,并参与DNA修复和维持基因稳定过程,与细胞命运密切相关^[60-61]。ARID1A在多种肿瘤耐药中的功能和机制获得了重要的进展,包括卵巢癌、乳腺癌、肾细胞癌、肺腺癌、膀胱癌、胆管癌和子宫内膜癌等。

ARID1A基因的突变、表达下调和缺失可以作为多种癌症耐药和复发的预测因子。Lee等^[32]对177例接受吉西他滨和顺铂化疗的胆管癌患者进行了基因组分析,揭示了ARID1A单核苷酸变异是预测晚期胆道癌患者对吉西他滨和顺铂化疗具有原发性耐药的唯一独立的分子标志物。Tong等^[33]利用全外显子组测序和超深靶标测序阐明了膀胱癌患者对帕唑帕尼耐药前后,ARID1A/1B亚基发生了P153A突变,通过GO富集分析发现基因突变主要富集于衰老和细胞组织的调控中,反映了肿瘤能够逆转正常细胞的衰老过程,重新激活分裂和生长过程,从而实现“永生”,这充分展现了表观遗传调控在肿瘤获得性耐药中的潜在作用。Yokoyama等^[34]利用免疫组织化学技术研究了111例上皮性卵巢癌患者经过紫杉醇和卡铂联合化疗后肿瘤组织中ARID1A的表达水平,发现ARID1A表达降低与上皮性卵巢癌的化疗耐药相关。此外,ARID1A缺失会导致卵巢癌患者对PARP抑制剂产生耐药性^[35],显著增加鳞状细胞癌的化疗耐药^[36],促进透明细胞肾细胞癌的细胞增殖、转移和对舒尼替尼的耐药性^[37]。由此可见,ARID1A基因参与多种癌症化疗和靶向治疗耐药,可以深入研发ARID1A作为肿瘤耐药指标的试剂盒,以便于临床快速监测肿

瘤的治疗效果。

ARID1A基因缺失诱导肿瘤耐药的相关机制涉及AKT蛋白过度激活、MRP2蛋白过表达、ErbB通路的旁路激活、VEGF通路的激活和上皮-间质转化上调等。Berns等^[38]揭示了ARID1A缺失可以激活HER2+乳腺癌细胞中ANXA1蛋白的表达,由此通过激活AKT蛋白而诱导其对曲妥珠单抗耐药(图4)。Wang等^[39]敲除了子宫内膜癌细胞中ARID1A基因,发现孕激素受体B(PRB)蛋白表达下调,从而AKT蛋白被过度磷酸化,促进了子宫内膜癌细胞对黄体酮具有原发性耐药。Lyu等^[40]在卵巢透明细胞癌也证明了这一点,ARID1A基因沉默通过调控AKT的表达降低卵巢透明细胞癌的顺铂化疗敏感性和细胞凋亡。Luo等^[41]研究发现,卵巢癌中ARID1A缺失在染色质重塑后可以转录激活MRP2蛋白的表达,从而导致卵巢癌对卡铂和紫杉醇的多重耐药,卵巢癌样本的免疫组化分析也证实了ARID1A表达与MRP2表达呈强负相关性,这为通过靶向MRP2克服ARID1A缺失诱导的卵巢癌化疗耐药提供了机会。Sun等^[42]发现,ARID1A敲除可以显著促进肺腺癌细胞周期,加速细胞分裂。ARID1A敲除增加了致癌蛋白EGFR、ErbB2和RAF1的磷酸化水平,诱导了ErbB通路的旁路激活、VEGF通路的激活以及上皮-间质转化生物标志物的表达水平变化,导致疾病进展,对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗不敏感。虽然ARID1A诱导肿瘤耐药的机制研究已经取得了很大的进展,但仍处于蛋白质水平的研究,未深入探索ARID1A改变诱导的其他基因和代谢通路的变化。此外,上述结论还应在更多的癌症患者中进行验证。

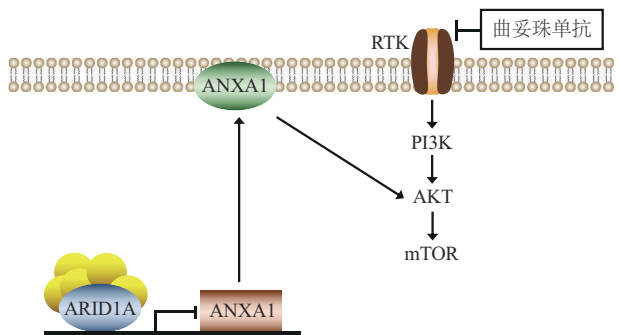


Fig. 4 ARID1A loss activates AKT signaling pathway via ANXA1 protein^[38]

图4 ARID1A缺失通过ANXA1蛋白激活AKT信号通路示意图^[38]

2.3.2 PBRM1

PBRM1 基因位于人第3号染色体3p21上,其编码的蛋白质BAF180有9个结构域,包括6个串联的溴结构域、2个BAH同源和1个HMG区域^[62]。其中,溴结构域识别并特异的结合乙酰化赖氨酸,发挥选择性识别DNA和调节基因转录功能,BAH结构域可以介导蛋白质与蛋白质的相互作用,HMG结构域可以结合核小体DNA。Hamieh等^[43]在6例转移性肾细胞癌患者的肿瘤样本和血液样本中发现了PBRM1无义突变和同义突变,通过复杂的转录作用影响肿瘤对雷帕霉素的敏感性。Liao等^[44]研究阐明了PBRM1在肺癌细胞存活和耐药中发挥的重要作用,具体机制是PBRM1缺失通过维持AKT信号通路激活来减弱吉非替尼对肿瘤的抑制作用。目前关于PBRM1在肿瘤耐药中的研究较少,相关结论仍需进一步探讨。

2.3.3 ACTB

*ACTB*基因位于第7号染色体q22.1上,编码表达ACTIN蛋白,广泛存在于真核细胞中,参与维持细胞和组织形态完整,促进细胞分裂、细胞分化、细胞迁移、细胞流动和信号传递等生理过程,

目前已发现其在多种癌症中失调^[63-64]。Yi等^[45]采用蛋白质组学技术检测乳腺癌患者化疗的药敏组和耐药组的差异蛋白表达,并通过蛋白质印迹实验对部分差异蛋白进行鉴定,发现化疗耐药组中ACTB蛋白表达下调。亦有证据表明NSCLC耐药与*ACTB*基因表达改变相关^[46]。

上述研究表明,SWI/SNF复合物一个或多个亚基异常表达或变异会导致肿瘤对化疗或药物产生耐药性(图5)。目前,SMARCA4、SMARCA2、PBRM1、SMARCB1和ARID1A亚基的异常表达或缺失诱导肿瘤耐药的机制得到了报道,但其他亚基使得肿瘤耐药的具体机制还并未进行深入的研究。肺癌和卵巢癌是SWI/SNF复合物亚基异常表达和缺失导致癌症耐药最常见的两种肿瘤。PBRM1亚基缺失可以通过维持AKT信号通路导致肺癌对吉非替尼耐药,ARID1A亚基缺失会上调致癌蛋白EGFR、ErbB2和RAF1磷酸化的水平,使得ErbB通路的旁路激活、VEGF通路激活和上皮间质转化上调,由此造成肺腺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗耐药。ARID1A亚基缺失也可以激活MRP2蛋白的表达,诱导卵巢癌对卡铂和紫杉醇多

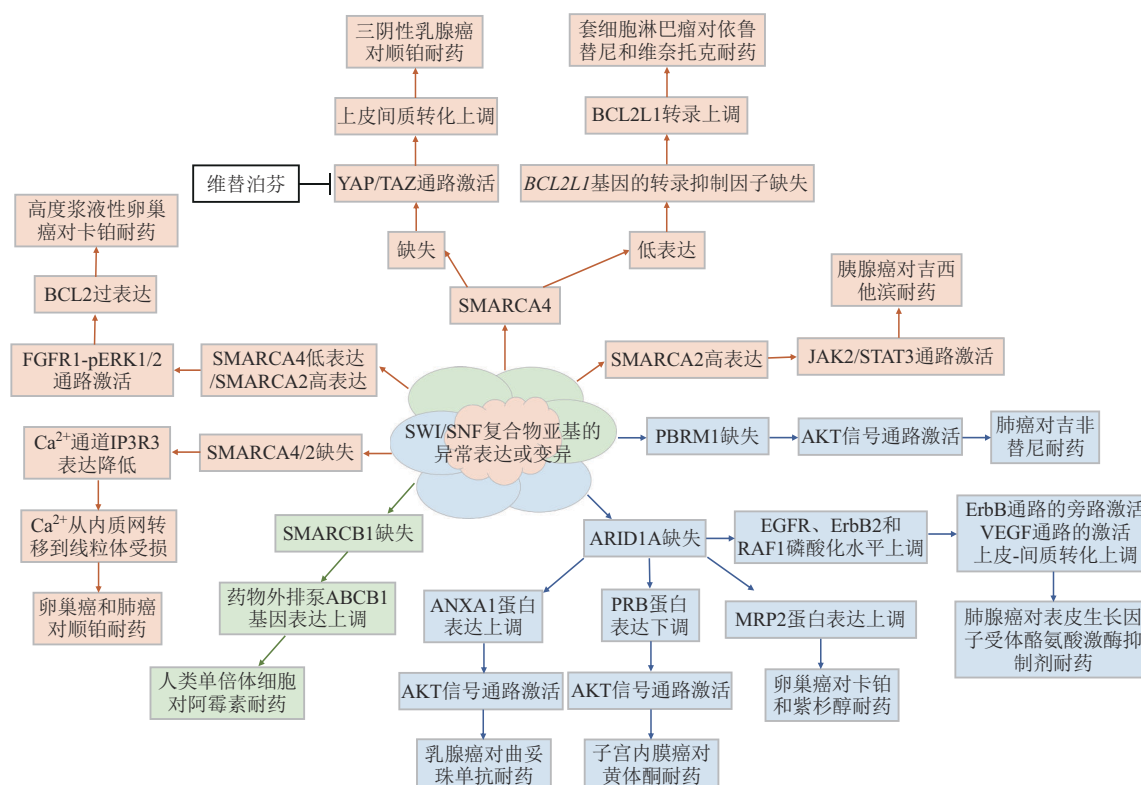


Fig. 5 Mechanism diagram of tumor drug resistance induced by abnormal expression or variation of SWI/SNF complex subunits

图5 SWI/SNF复合物亚基的异常表达或变异诱导肿瘤耐药的机制图

重耐药。高度浆液性卵巢癌中 SMARCA4 低表达/ SMARCA2 高表达可以激活 FGFR1-pERK1/2 信号通路, 使得抗凋亡基因 *BCL2* 过表达而造成对卡铂耐药性。SMARCA4/2 亚基缺失会降低 Ca^{2+} 通道 IP3R3 表达, 导致诱导细胞凋亡所需的 Ca^{2+} 从内质网转移到线粒体受损, 诱导卵巢癌和肺癌对顺铂发生耐药。因此, 对不同癌症中 SWI/SNF 复合物亚基异常表达和变异的靶向研究, 可以增加对肿瘤发展和耐药的认知, 为靶向分子药物的设计提供有效的依据, 甚至为临床肿瘤的治疗奠定坚实的基础, 最终达到提高肿瘤治愈可能性的目的。

3 展 望

癌症是迄今为止除了动脉粥样硬化以外最致命的疾病, 严重威胁着人类的健康。化疗和靶向药物治疗是晚期的癌症患者延续生命的较好选择, 而化疗和靶向药物治疗一段时间后会现肿瘤耐药而导致病情进展。SWI/SNF 染色质重塑复合物在许多肿瘤的发生发展和耐药过程中发挥着至关重要的调节作用, 目前, 对 SWI/SNF 复合物与肿瘤耐药相关性的研究越来越多, 但大多数研究仍局限于 SWI/SNF 复合物的某些亚基突变诱导肿瘤耐药, 而未深入揭示具体的耐药机制。SWI/SNF 复合物亚基中只有 SMARCA4 和 ARID1A 在肿瘤耐药中的作用中得到了较全面的研究, 不仅解释了其突变或失调导致肿瘤耐药发生的具体机制, 也发现了克服 SMARCA4 诱导肿瘤耐药的抑制剂维替泊芬, 但该抑制剂尚未在临床上应用。第二代 SWI/SNF ATP 酶降解药物 AU-24118 具有高效的口服生物可利用性, 发展该药物用于临床上治疗 SMARCA4 或 SMARCA2 过表达导致肿瘤耐药的患者的研究是一个很有前景的研究方向。SWI/SNF 复合物是一种多蛋白复合体, 已有研究报道其余亚基会在肿瘤中发生突变, 这表明它们也可能在肿瘤耐药和肿瘤进展中发挥重要的作用, 而其余亚基突变与肿瘤耐药的相关性研究仍然很少。此外, SWI/SNF 复合物参与调控细胞基因的转录和蛋白质的表达, 但很少有关于改变代谢通路的报道。代谢物处于基因调控和蛋白质作用的下游, 可以反应上游的核酸和蛋白质等大分子的功能性变化, 提供的是生命活动的终端信息, 可以从整体水平研究基因表达和蛋白质调节等因素对生物体状态的影响, 能更直接及时地反映肿瘤细胞的状态。因此, 有必要利用先进的多组学技术从基因、转录、蛋白质和代谢物水平综合研究

SWI/SNF 复合物各亚基的异常表达或变异诱导肿瘤耐药的详细机制, 这可以为肿瘤药物开发、临床辅助诊断和治疗提供充分的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, **74**(3): 229-263
- [2] Bhupender S, Chhikara K P. Global cancer statistics 2022 the trends projection analysis. *Chem Biol Lett*, 2023, **10**(1): 451
- [3] Cai M, Song X L, Li X A, *et al.* Current therapy and drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Resist Updat*, 2023, **68**: 100962
- [4] Lev S. Targeted therapy and drug resistance in triple-negative breast cancer: the EGFR axis. *Biochem Soc Trans*, 2020, **48**(2): 657-665
- [5] Xiao Y, Liu P, Wei J, *et al.* Recent progress in targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Front Pharmacol*, 2023, **14**: 1125547
- [6] 贾彩虹, 陈吉. SWI/SNF 复合物相关基因在肿瘤中的研究进展. 世界最新医学信息文摘, 2018, **18**(45): 84-86
- [7] Jia C H, Chen J. *World Latest Med Inf*, 2018, **18**(45): 84-86
- [7] Kim J, Jang G, Sim S H, *et al.* SMARCA4 depletion induces cisplatin resistance by activating YAP1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer. *Cancers*, 2021, **13**(21): 5474
- [8] Kido K, Nojima S, Motooka D, *et al.* Ovarian high-grade serous carcinoma cells with low SMARCA4 expression and high SMARCA2 expression contribute to platinum resistance. *J Pathol*, 2023, **260**(1): 56-70
- [9] Agarwal R, Chan Y C, Tam C S, *et al.* Dynamic molecular monitoring reveals that SWI-SNF mutations mediate resistance to ibrutinib plus venetoclax in mantle cell lymphoma. *Nat Med*, 2019, **25**(1): 119-129
- [10] de Miguel F J, Gentile C, Feng W W, *et al.* Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes promote tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Cancer Cell*, 2023, **41**(8): 1516-1534.e9
- [11] Mashtalir N, D'Avino A R, Michel B C, *et al.* Modular organization and assembly of SWI/SNF family chromatin remodeling complexes. *Cell*, 2018, **175**(5): 1272-1288.e20
- [12] Li Z, Zhao J, Tang Y. Advances in the role of SWI/SNF complexes in tumours. *J Cellular Molecular Medi*, 2023, **27**(8): 1023-1031
- [13] Liu N Q, Paassen I, Custers L, *et al.* SMARCB1 loss activates patient-specific distal oncogenic enhancers in malignant rhabdoid tumors. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 7762
- [14] Monterde B, Varela I. Role of SWI/SNF chromatin remodeling genes in lung cancer development. *Biochem Soc Trans*, 2022, **50**(3): 1143-1150
- [15] Wanior M, Krämer A, Knapp S, *et al.* Exploiting vulnerabilities of SWI/SNF chromatin remodelling complexes for cancer therapy.

- Oncogene, 2021, **40**: 3637-3654
- [16] Mittal P, Roberts C W M. The SWI/SNF complex in cancer - biology, biomarkers and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, **17**(7): 435-448
- [17] Sarkar S, Bashyam M D. Abstract 5591: ARID domain containing BAF subunits exhibit neomorphism: have we identified the new Achilles heel in cancer. *Cancer Res*, 2024, **84**(6_Supplement): 5591
- [18] St Pierre R, Collings C K, Samé Guerra D D, *et al.* SMARCE1 deficiency generates a targetable mSWI/SNF dependency in clear cell meningioma. *Nat Genet*, 2022, **54**(6): 861-873
- [19] Ahmad K, Brahma S, Henikoff S. Epigenetic pioneering by SWI/SNF family remodelers. *Mol Cell*, 2024, **84**(2): 194-201
- [20] Euskirchen G M, Auerbach R K, Davidov E, *et al.* Diverse roles and interactions of the SWI/SNF chromatin remodeling complex revealed using global approaches. *PLoS Genet*, 2011, **7**(3): e1002008
- [21] Xiao L, Parolia A, Qiao Y, *et al.* Targeting SWI/SNF ATPases in enhancer-addicted prostate cancer. *Nature*, 2022, **601**(7893): 434-439
- [22] Zhang Z, Wang F, Du C, *et al.* BRM/SMARCA2 promotes the proliferation and chemoresistance of pancreatic cancer cells by targeting JAK2/STAT3 signaling. *Cancer Lett*, 2017, **402**: 213-224
- [23] Xu X, Zheng Z, Jia L, *et al.* Overexpression of *SMARCA2* or *CAMK2D* is associated with cisplatin resistance in human epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett*, 2018, **16**(3): 3796-3804
- [24] Bell E H, Chakraborty A R, Mo X, *et al.* SMARCA4/BRG1 is a novel prognostic biomarker predictive of cisplatin-based chemotherapy outcomes in resected non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(10): 2396-2404
- [25] Horbach L, Sinigaglia M, Da Silva C A, *et al.* Gene expression changes associated with chemotherapy resistance in Ewing sarcoma cells. *Mol Clin Oncol*, 2018, **8**(6): 719-724
- [26] Wu S, Fatkhutdinov N, Fukumoto T, *et al.* SWI/SNF catalytic subunits' switch drives resistance to EZH2 inhibitors in ARID1A-mutated cells. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4116
- [27] Xue Y, Morris J L, Yang K, *et al.* SMARCA4/2 loss inhibits chemotherapy-induced apoptosis by restricting IP3R3-mediated Ca^{2+} flux to mitochondria. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 5404
- [28] Iwagami Y, Eguchi H, Nagano H, *et al.* MiR-320c regulates gemcitabine-resistance in pancreatic cancer *via* SMARCC1. *Br J Cancer*, 2013, **109**(2): 502-511
- [29] 李红艳, 朱益洁, 于红刚, 等. 环状RNA circ_0008274 与西妥昔单抗隆抗体耐药结直肠癌细胞的关联分析. *中华消化杂志*, 2022, **42**(1): 42-49
- Li H Y, Zhu Y J, Yu H G, *et al.* *Chin J Dig*, 2022, **42**(1): 42-49
- [30] Tamai M, Tatarano S, Okamura S, *et al.* MicroRNA-99a-5p induces cellular senescence in gemcitabine-resistant bladder cancer by targeting SMARCD1. *Mol Oncol*, 2022, **16**(6): 1329-1346
- [31] Dubey R, Lebensohn A M, Bahrami-Nejad Z, *et al.* Chromatin-remodeling complex SWI/SNF controls multidrug resistance by transcriptionally regulating the drug efflux pump ABCB1. *Cancer Res*, 2016, **76**(19): 5810-5821
- [32] Lee S H, Cheon J, Lee S, *et al.* ARID1A mutation from targeted next-generation sequencing predicts primary resistance to gemcitabine and cisplatin chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Cancer Res Treat*, 2023, **55**(4): 1291-1302
- [33] Tong Z, Yan C, Dong Y A, *et al.* Whole-exome sequencing reveals potential mechanisms of drug resistance to FGFR3-TACC3 targeted therapy and subsequent drug selection: towards a personalized medicine. *BMC Med Genomics*, 2020, **13**(1): 138
- [34] Yokoyama Y, Matsushita Y, Shigeto T, *et al.* Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*, 2014, **25**(1): 58-63
- [35] Hu H M, Zhao X, Kaushik S, *et al.* A quantitative chemotherapy genetic interaction map reveals factors associated with PARP inhibitor resistance. *Cell Rep*, 2018, **23**(3): 918-929
- [36] Luo Q, Wu X, Chang W, *et al.* ARID1A prevents squamous cell carcinoma initiation and chemoresistance by antagonizing pRb/E2F1/c-Myc-mediated cancer stemness. *Cell Death Differ*, 2020, **27**(6): 1981-1997
- [37] Xiao W, Lou N, Ruan H, *et al.* MiR-144-3p promotes cell proliferation, metastasis, sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by downregulating ARID1A. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **43**(6): 2420-2433
- [38] Berns K, Sonnenblick A, Gennissen A, *et al.* Loss of ARID1A activates ANXA1, which serves as a predictive biomarker for trastuzumab resistance. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(21): 5238-5248
- [39] Wang H, Tang Z, Li T, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene knockout of ARID1A promotes primary progesterone resistance by downregulating progesterone receptor B in endometrial cancer cells. *Oncol Res*, 2019, **27**(9): 1051-1060
- [40] Lyu C, Zhang Y, Zhou X, *et al.* ARID1A gene silencing reduces the sensitivity of ovarian clear cell carcinoma to cisplatin. *Exp Ther Med*, 2016, **12**(6): 4067-4071
- [41] Luo Q, Wu X, Zhang Y, *et al.* ARID1A ablation leads to multiple drug resistance in ovarian cancer *via* transcriptional activation of MRP2. *Cancer Lett*, 2018, **427**: 9-17
- [42] Sun D, Feng F, Teng F, *et al.* Multiomics analysis revealed the mechanisms related to the enhancement of proliferation, metastasis and EGFR-TKI resistance in EGFR-mutant LUAD with ARID1A deficiency. *Cell Commun Signal*, 2023, **21**(1): 48
- [43] Hamieh L, Choueiri T K, Ogórek B, *et al.* Mechanisms of acquired resistance to rapalogs in metastatic renal cell carcinoma. *PLoS Genet*, 2018, **14**(9): e1007679
- [44] Liao S, Davoli T, Leng Y, *et al.* A genetic interaction analysis identifies cancer drivers that modify EGFR dependency. *Genes Dev*, 2017, **31**(2): 184-196
- [45] Yi W, Peng J, Zhang Y, *et al.* Differential protein expressions in breast cancer between drug. *Gland Surgery*, 2013, **2**(2): 62-68
- [46] Castro M A A, Dal-Pizzol F, Zdanov S, *et al.* CFL1 expression levels as a prognostic and drug resistance marker in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2010, **116**(15): 3645-3655

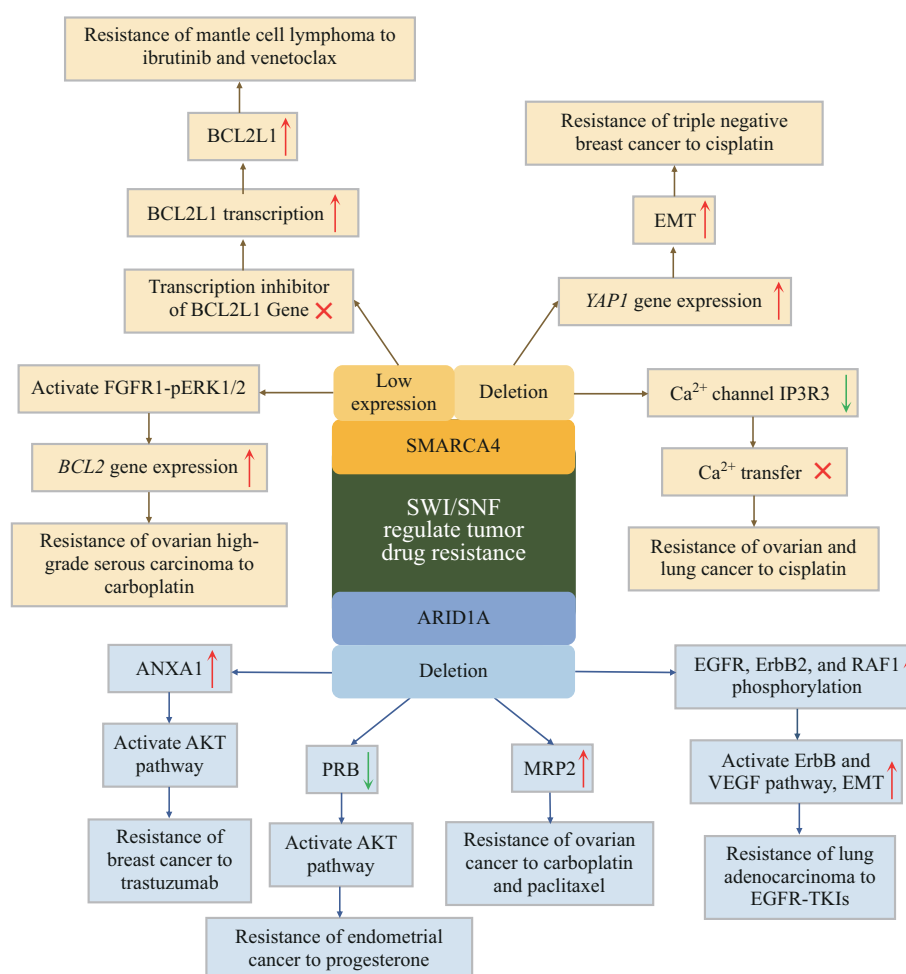
- [47] 闫梦丽, 吴焕文, 梁智勇. SWI/SNF 染色质重塑复合物在乳腺癌中的研究现状. 临床与实验病理学杂志, 2021, **37**(1): 65-68
Yan M L, Wu H W, Liang Z Y. Chin J Clin Exp Pathol, 2021, **37**(1): 65-68
- [48] Lee J Y, Brooks N, Antonakos B, *et al.* Discovery of selective BRM (SMARCA2) ATPase inhibitors for the treatment of BRG1 (SMARCA4) mutant cancers. Cancer Res, 2024, **84**(6_Supplement): 3230
- [49] Cantley J, Ye X, Rousseau E, *et al.* Selective PROTAC-mediated degradation of SMARCA2 is efficacious in SMARCA4 mutant cancers. Nat Commun, 2022, **13**(1): 6814
- [50] Deng Q, Lakra P, Gou P, *et al.* SMARCA4 is a haploinsufficient B cell lymphoma tumor suppressor that fine-tunes centrocyte cell fate decisions. Cancer Cell, 2024, **42**(4): 605-622.e11
- [51] Concepcion C P, Ma S, LaFave L M, *et al.* *Smarca4* inactivation promotes lineage-specific transformation and early metastatic features in the lung. Cancer Discov, 2022, **12**(2): 562-585
- [52] Shorstova T, Marques M, Su J, *et al.* SWI/SNF-compromised cancers are susceptible to bromodomain inhibitors. Cancer Res, 2019, **79**(10): 2761-2774
- [53] Mota M, Sweha S R, Pun M, *et al.* Targeting SWI/SNF ATPases in H3.3K27M diffuse intrinsic pontine gliomas. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, **120**(18): e2221175120
- [54] He T, Cheng C, Qiao Y, *et al.* Development of an orally bioavailable mSWI/SNF ATPase degrader and acquired mechanisms of resistance in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, **121**(15): e2322563121
- [55] He T, Xiao L, Qiao Y, *et al.* Targeting the mSWI/SNF complex in POU2F-POU2AF transcription factor-driven malignancies. Cancer Cell, 2024, **42**(8): 1336-1351.e9
- [56] Liu W, Wang Z, Liu S, *et al.* *RNF138* inhibits late inflammatory gene transcription through degradation of SMARCC1 of the SWI/SNF complex. Cell Rep, 2023, **42**(2): 112097
- [57] Xiao Z M, Lv D J, Yu Y Z, *et al.* *SMARCC1* suppresses tumor progression by inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway in prostate cancer. Front Cell Dev Biol, 2021, **9**: 678967
- [58] Zhou Y, Xu Q, Tao L, *et al.* Enhanced SMARCD1, a subunit of the SWI/SNF complex, promotes liver cancer growth through the mTOR pathway. Clin Sci (Lond), 2020, **134**(12): 1457-1472
- [59] Li J, Mulvihill T S, Li L, *et al.* A role for SMARCB1 in synovial sarcomagenesis reveals that SS18-SSX induces canonical BAF destruction. Cancer Discov, 2021, **11**(10): 2620-2637
- [60] Mullen J, Kato S, Sicklick J K, *et al.* Targeting ARID1A mutations in cancer. Cancer Treat Rev, 2021, **100**: 102287
- [61] Xu G, Chhangawala S, Cocco E, *et al.* ARID1A determines luminal identity and therapeutic response in estrogen-receptor-positive breast cancer. Nat Genet, 2020, **52**(2): 198-207
- [62] Karki M, Jangid R K, Anish R, *et al.* A cytoskeletal function for PBRM1 reading methylated microtubules. Sci Adv, 2021, **7**(14): eabf2866
- [63] Gu Y, Tang S, Wang Z, *et al.* A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of β -actin (ACTB) in human cancers. Bioengineered, 2021, **12**(1): 6166-6185
- [64] Li G, Samuel S, Ul Haq S E, *et al.* Characterizing the oncogenic importance and exploring gene-immune cells correlation of ACTB in human cancers. Am J Cancer Res, 2023, **13**(3): 758-777

Role of SWI/SNF Chromatin Remodeling Complex in Tumor Drug Resistance

ZHU Gui-Zhen, YE Qiao, LUO Yuan, PENG Jie, WANG Lu, YANG Zhao-Ting, DUAN Feng-Sen, GUO Bing-Qian, MEI Zhu-Song, WANG Guang-Yun*

(Laboratory of Clinical Medicine, Air Force Medical Center, Air Force Medical University, PLA, Beijing 100142, China)

Graphical abstract



Abstract Tumor drug resistance is an important problem in the failure of chemotherapy and targeted drug therapy, which is a complex process involving chromatin remodeling. SWI/SNF is one of the most studied ATP-dependent chromatin remodeling complexes in tumorigenesis, which plays an important role in the coordination of chromatin structural stability, gene expression, and post-translation modification. However, its mechanism in

* Corresponding author.

Tel: 86-10-66928553, E-mail: gfkdwgy@163.com

Received: June 14, 2024 Accepted: August 25, 2024

tumor drug resistance has not been systematically combed. SWI/SNF can be divided into 3 types according to its subunit composition: BAF, PBAF, and ncBAF. These 3 subtypes all contain two mutually exclusive ATPase catalytic subunits (SMARCA2 or SMARCA4), core subunits (SMARCC1 and SMARCD1), and regulatory subunits (ARID1A, PBRM1, and ACTB, *etc.*), which can control gene expression by regulating chromatin structure. The change of SWI/SNF complex subunits is one of the important factors of tumor drug resistance and progress. SMARCA4 and ARID1A are the most widely studied subunits in tumor drug resistance. Low expression of SMARCA4 can lead to the deletion of the transcription inhibitor of the *BCL2L1* gene in mantle cell lymphoma, which will result in transcription up-regulation and significant resistance to the combination therapy of ibrutinib and venetoclax. Low expression of SMARCA4 and high expression of SMARCA2 can activate the FGFR1-pERK1/2 signaling pathway in ovarian high-grade serous carcinoma cells, which induces the overexpression of anti-apoptosis gene *BCL2* and results in carboplatin resistance. *SMARCA4* deletion can up-regulate epithelial-mesenchymal transition (EMT) by activating *YAP1* gene expression in triple-negative breast cancer. It can also reduce the expression of Ca^{2+} channel IP3R3 in ovarian and lung cancer, resulting in the transfer of Ca^{2+} needed to induce apoptosis from endoplasmic reticulum to mitochondria damage. Thus, these two tumors are resistant to cisplatin. It has been found that verteporfin can overcome the drug resistance induced by *SMARCA4* deletion. However, this inhibitor has not been applied in clinical practice. Therefore, it is a promising research direction to develop SWI/SNF ATPase targeted drugs with high oral bioavailability to treat patients with tumor resistance induced by low expression or deletion of *SMARCA4*. *ARID1A* deletion can activate the expression of ANXA1 protein in HER2+ breast cancer cells or down-regulate the expression of progesterone receptor B protein in endometrial cancer cells. The drug resistance of these two tumor cells to trastuzumab or progesterone is induced by activating AKT pathway. *ARID1A* deletion in ovarian cancer can increase the expression of MRP2 protein and make it resistant to carboplatin and paclitaxel. *ARID1A* deletion also can up-regulate the phosphorylation levels of EGFR, ErbB2, and RAF1 oncogene proteins. The ErbB and VEGF pathway are activated and EMT is increased. As a result, lung adenocarcinoma is resistant to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). Although great progress has been made in the research on the mechanism of SWI/SNF complex inducing tumor drug resistance, most of the research is still at the protein level. It is necessary to comprehensively and deeply explore the detailed mechanism of drug resistance from gene, transcription, protein, and metabolite levels by using multi-omics techniques, which can provide sufficient theoretical basis for the diagnosis and treatment of poor tumor prognosis caused by mutation or abnormal expression of SWI/SNF subunits in clinical practice.

Key words SWI/SNF chromatin remodeling complex, subunit mutation, tumor drug resistance

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0251

CSTR: 32369.14.pibb.20240251