

Ocena ilościowa kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych – wyniki wstępne

Quantitative assessment of SWI/SNF remodeling in chronic sinusitis – preliminary results

KATARZYNA STAŃSKA^{1/}, MARIOLA ZAGOR^{1/}, ELŻBIETA SARNOWSKA^{2/}, NATALIA RUSETSKA^{2/}, MAŁGORZATA TOMASZEWSKA^{1/}, JANUSZ A. SIEDLECKI^{2/}, ANTONI KRZESKI^{1/}

^{1/} Klinika Otorinolaryngologii, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

^{2/} Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wprowadzenie. Rozwój nauki w zakresie immunologii i biologii molekularnej, zwłaszcza w ciągu ostatnich dwudziestu lat, pozwolił zrozumieć różne procesy patofizjologiczne zachodzące na poziomie komórkowym, zaangażowane w przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP). Jednak niektóre patomechanizmy PZZP nadal pozostają nieznane. SWI/SNF jest kompleksem remodelującym chromatynę zależnym od ATP i odgrywa ważną rolę w różnych procesach komórkowych. SWI/SNF umożliwia prawidłowe funkcjonowanie receptora dla glikokortykosteroidów (GR) i reguluje stan zapalny. Przypuszczalnie ma on związek z procesem zapalnym w PZZP.

Cel pracy. Ocena poziomu ekspresji białka podjednostek kompleksu SWI/SNF (BAF155, BRM i BRG1) u pacjentów z PZZP.

Materiał. Badaniami objęto 30 osób w wieku od 19 do 81 lat (12 kobiet i 18 mężczyzn), w tym 10 pacjentów z PZZP bez polipów, 10 pacjentów z PZZP z polipami oraz 10 osób bez PZZP stanowiących grupę kontrolną.

Wyniki. Wyniki obserwacji wykazały mniejszą ekspresję białek kompleksu SWI/SNF w obu grupach z PZZP w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wnioski. Kompleks SWI/SNF może odgrywać istotną rolę w patogenezie PZZP, prawdopodobnie poprzez wpływ na hormony steroidowe oraz funkcjonowanie receptora dla glikokortykosteroidów. Konieczna jest dalsza analiza tego zagadnienia.

Słowa kluczowe: Przewlekłe Zapalenie Zatok Przynosowych, SWI/SNF, BAF 155, BRM, BRG1

Introduction. Over the last two decades, progress of science in the fields of immunology and molecular biology has brought understanding, at cellular level, of different pathophysiological processes involved in CRS. Nevertheless, the pathomechanisms of CRS remains unclear. SWI/SNF is a human ATP-dependent chromatin remodeling complex which plays an important role in several distinct cellular processes. SWI/SNF complex enables glucocorticoid receptor (GR) to function correctly and plays a role in regulation of inflammation. It has been hypothesized that SWI/SNF complex contributes to the pathogenesis of CRS.

Aim. Assessment of the protein expression level of the SWI/SNF complex subunits (BAF155, BRM and BRG1) in the group of patients with CRS.

Materials. The study population consisted of 30 subjects, aged 19-81 (12 women and 18 men), including 10 patients with CRS without polyps, 10 patients with CRS and polyps, and 10 subjects without CRS constituting the control group.

Results. Results of the observation revealed lower expression of the SWI/SNF complex in both CRS groups in comparison to the control group.

Conclusions. SWI/SNF complex may play an important role in pathogenesis of CRS, probably through the influence on steroid hormone signaling and GR function. Further analysis of this issue is needed.

Key words: Chronic Rhinosinusitis, SWI/SNF, BAF 155, BRM, BRG1

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) dotyczy około 11% populacji europejskiej i jest jedną z częściej występujących chorób wśród ludzi [1, 2]. Aktualna wiedza medyczna nie wyjaśnia wszystkich patomechanizmów leżących u podłoża PZZP. Jednakże w ciągu ostatnich dwudziestu lat, rozwój nauki w zakresie immunologii i biologii molekularnej pozwolił, przynajmniej częściowo, zrozumieć różne procesy patofizjologiczne zachodzące na poziomie komórkowym zaangażowane w PZZP [1, 3].

Niezależnie od patomechanizmów prowadzących do powstawania PZZP, cechami charakterystycznymi tej choroby jest stan zapalny i przebudowa tkanek. Jednym z regulatorów odpowiedzi na stan zapalny jest kompleks SWI/SNF. Jest to wielobiałkowy kompleks (15-20 podjednostek) posiadający zdolność do udostępniania chromatyny aparatowi transkrypcyjnemu. SWI/SNF składa się z: części rdzeniowej, utworzonej przez ATP-azy BRG1 i BRM, które hydrolizują ATP, wiążą acetylowane histony, regulują transkrypcję i pełnią rolę supresorów nowotworowych; podjednostek BAF155 i INI-1, które stabilizują rdzeń kompleksu [4, 5]; oraz całego szeregu białek zewnętrznych odpowiedzialnych za przyłączenie się kompleksu w tkankowo-specyficzny sposób. Po raz pierwszy kompleks remodelujący chromatynę typu SWI/SNF został zidentyfikowany w drożdżach *Sacharomyces cerevisiae* [6-8]. Wśród wielu procesów regulowanych przez kompleks SWI/SNF wykazano, że jest on zaangażowany w regulację ekspresji genów, których produkty regulują wiele różnych procesów w organizmie człowieka, takich jak adhezja, różnicowanie, odpowiedź hormonalna oraz cykl komórkowy [9]. Współcześnie pojawia się coraz więcej doniesień na temat mechanizmów jego działania. Badania pokazują, że po indukcji stanu zapalnego w makrofagach wskutek zastosowania lipopolisacharydu (LPS), kompleks SWI/SNF jest niezbędny do powstania odpowiedzi przeciwzapalnej. Dalsze badania funkcji tego kompleksu pomogą lepiej zrozumieć mechanizmy powstawania zmian wynikających z przewlekłego stanu zapalnego w tkankach [10].

Terapię PZZP powinno się rozpocząć od leczenia farmakologicznego, a następnie – w przypadku braku poprawy stanu klinicznego pacjenta – należy rozważyć leczenie operacyjne. Farmakoterapia PZZP ma na celu przede wszystkim ograniczenie stanu zapalnego. Lekami pierwszego wyboru są w tym przypadku glikokortykosteroidy (GKS) [2]. GKS działają poprzez zmniejszanie akumulacji neutrofilów w ognisku zapalnym; poza tym redukują produkcję

mediatorów zapalnych, hamując uwalnianie kwasu arachidonowego z błon komórkowych. Dodatkowo zmniejszają przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz ograniczają produkcję wydzieliny przez gruczoły błony śluzowej [11].

Kompleks SWI/SNF może odgrywać znaczącą rolę w leczeniu PZZP. Podjednostki kompleksu remodelującego chromatynę SWI/SNF oddziałują bezpośrednio z receptorem dla glikokortykosteroidów (*glucocorticoid receptor*, GR) oraz dodatkowo regulują ekspresję genów odpowiedzi na GKS. SWI/SNF reguluje stymulowaną hormonami transkrypcję poprzez interakcję z receptorami jądrowymi klasy pierwszej (*Class 1 nuclear receptors*, NRs). Receptory te są zależnymi od liganów czynnikami transkrypcyjnymi. Do grupy NRs klasy pierwszej należą receptory hormonów steroidowych, które wiążą się do powtarzających się sekwencji DNA zwanych elementami odpowiedzi na hormony (*hormone response elements*, HRE). GR jest jednym z receptorów steroidowych. Jego prawidłowe funkcjonowanie jest zależne od kompleksu SWI/SNF, warunkując regulację ekspresji genów zależnych od glikokortykosteroidów [12, 13].

Celem pracy była ocena ekspresji głównych podjednostek kompleksu SWI/SNF (BAF155, BRM i BRG1) w materiale z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego pobranym od pacjentów z PZZP.

MATERIAŁ I METODY

Materiał stanowili pacjenci operowani w Klinice Otorinolaryngologii Szpitala Czerniakowskiego. Wszyscy pacjenci z PZZP zostali poddani 3-miesięcznej terapii zachowawczej (*Adequate Medical Therapy*, AMT) [2]. Następnie, po nieskutecznej AMT, pacjenci zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego. Okres oczekiwania na zabieg wyniósł 1-1,5 roku. Materiał do badań pobierano z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego. Na badania uzyskano zgodę komisji bioetycznej nr KB/209/2016.

Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy na podstawie wywiadu oraz badania przedmiotowego z uwzględnieniem badania endoskopowego jam nosa, zgodnie z kryteriami klinicznymi EPOS 2012 [2] (tab. I):

- Grupa 0 – kontrolna (10 pacjentów) – fragmenty zdrowej błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (okolica kompleksu ujściowo-przewodowego) pobrane od pacjentów poddanych leczniczej endoskopowej operacji nosa i zatok przynosowych lub plastyce małżowin nosowych środkowych w przebiegu niezapalnych schorzeń nosa i zatok przynosowych.

- Grupa 1 – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (10 pacjentów) – fragmenty błony śluzowej nosa (okolica kompleksu ujściowo-przewodowego) pobrane od pacjentów poddanych leczniczej endoskopowej operacji nosa i zatok przynosowych z powodu PZZP.
- Grupa 2 – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami (10 pacjentów) – fragmenty błony śluzowej nosa (okolica kompleksu ujściowo-przewodowego) pobrane od pacjentów poddanych leczniczej endoskopowej operacji nosa i zatok przynosowych z powodu PZZPzP.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania

	Gr 1 (PZZP) n=10	Gr 2 (PZZPzP) n=10	Gr 0 (K) n=10
Płeć			
M/1	3	4	5
K/2	7	6	5
Wiek			
zakres	25-77	25-81	19-59
średnia	42,2	48,7	27
Wynik w skali Lund-Mackay (CT)	6,3	18,0	0,9
Wynik w skali SNOT-22	1,96	1,49	1,57
Astma	1	5	0
Alergia	6	6	2

PZZP – pacjenci z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez polipów, PZZPzP – pacjenci z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami, K – grupa kontrolna. Uwzględnionymi parametrami w zbieraniu danych były: płeć (M – mężczyźni, K – kobiety), wiek, skala Lund-Mackay TK, skala SNOT-22, obecność astmy oraz alergii

Wszyscy pacjenci mieli wykonaną tomografię komputerową zatok przynosowych, ocenianą według skali CT Lund-Mackay oraz wypełnili kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) [2], dane na temat alergii oraz astmy oskrzelowej były ustalane wg kryteriów GINA 2015 [14].

Immunohistochemiczne barwienie przeprowadzono na 3,5 µm sekcjach tkanek ścinanych z blozków parafinowych. Oznaczenie wykonano u wszystkich przebadanych pacjentów. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem systemu wykrywania EnVision FLEX+, Mouse, High pH Detection System (Dako, Glostrup, Denmark). Inkubację przeprowadzono z optymalnymi rozcieńczeniami przeciwciał monoklonalnych przeciw SMARCC1/BAF-155(D7F8S) (*Cell Signaling Technology*), BRG 1 (G-7) (Santa Gruz Biotechnology) oraz BRM (D9E8B)XP (*Santa Gruz Biotechnology*) – wchodzących w skład kompleksu remodelującego chromatynę typu

SWI/SNF. Kolorowy produkt reakcji uzyskano stosując tetrahydrochlorek 3,3'-diaminobenzdydny (Dako). Następnie wykorzystano barwienie hematoxyliną przez 1 min, sekcje osadzono w balsamie i badano za pomocą mikroskopu świetlnego. W celu uzyskania jak najdokładniejszych wyników, przeprowadzono liczenie komórek i badanie intensywności zabarwienia metodą współczynnika H [H-Score = (1 x % zabarwionych jąder 1-go stopnia) + (2 x % zabarwionych jąder 2-go stopnia) + (3 x % zabarwionych jąder 3-go stopnia)]. Wszystkie preparaty były liczone przez cztery niezależne osoby.

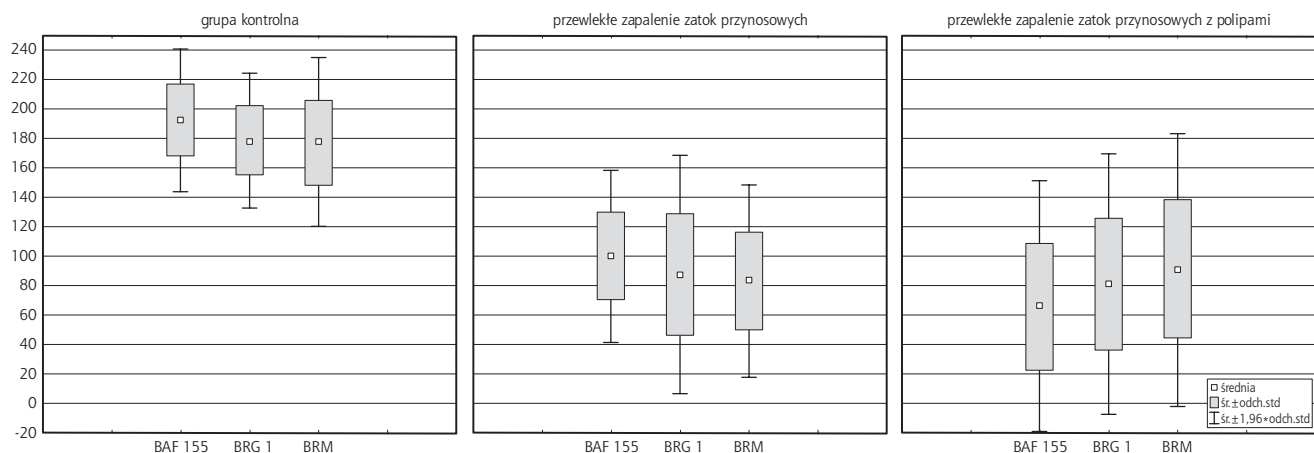
Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statistica 12.5. Określono rozkład normalności oraz jednorodność wariancji. Wykonano analizę statystyki podstawowej w każdej z grup ze względu na oceniane przeciwciało. Następnie wykonano test wieloczynnikowy ANOVA dla porównania średnich w każdej z grup oraz analizę post hoc z użyciem testu Bonferroniego.

WYNIKI

Zestawienie danych na temat wszystkich grup w tabeli I pokazuje, że najmłodszą (średni wiek 27 lat) była grupa kontrolna, w grupie z PZZP średnia wieku wyniosła 42,2; natomiast grupa PZZPzP obejmowała pacjentów o średniej wieku 48,7. Najwyższą średnią ilość punktów w skali Lund-Mackay mieli pacjenci z grupy PZZPzP (18,0), co świadczyło o większej niedrożności kompleksów ujściowo-przewodowych oraz zajęciu zatok przynosowych przez stan zapalny. Analizując liczbę punktów w poszczególnych grupach w skali SNOT-22, najwięcej negatywnych objawów odczuwali pacjenci z grupy PZZP. Ponadto na podstawie kryteriów GINA określono liczbę pacjentów mających alergię oraz chorujących na astmę oskrzelową [2, 14].

Ocena obecności białek rdzeniowych BRM, BRG1 i BAF155 kompleksu remodelującego chromatynę SWI/SNF wykazała obecność wszystkich trzech badanych podjednostek rdzeniowych we wszystkich trzech grupach, czyli u wszystkich trzydziestu badanych. Jednak w grupie kontrolnej obserwowane zabarwienie było znacząco silniejsze niż w obu grupach chorych na PZZP. Średnie wartości współczynnika H-score w grupie kontrolnej były znamienne statystycznie wyższe niż w grupach badanych ($p < 0,05$) (ryc. 1). Poziomy ekspresji pomiędzy obiema grupami chorych na PZZP różniły się jedynie nieznacznie.

Wykazano, że poziom ekspresji białek rdzeniowych BRG1, BRM i BAF155 w grupie kontrolnej (oznaczonej jako grupa 0) jest istotnie wyższy niż w grupie chorych na PZZP (oznaczonej jako grupa



Ryc. 1. Wykres średnich wartości H-score dla podjednostek BAF 155, BRG 1, BRM; w grupach: kontrolnej, PZZP i PZZPzP

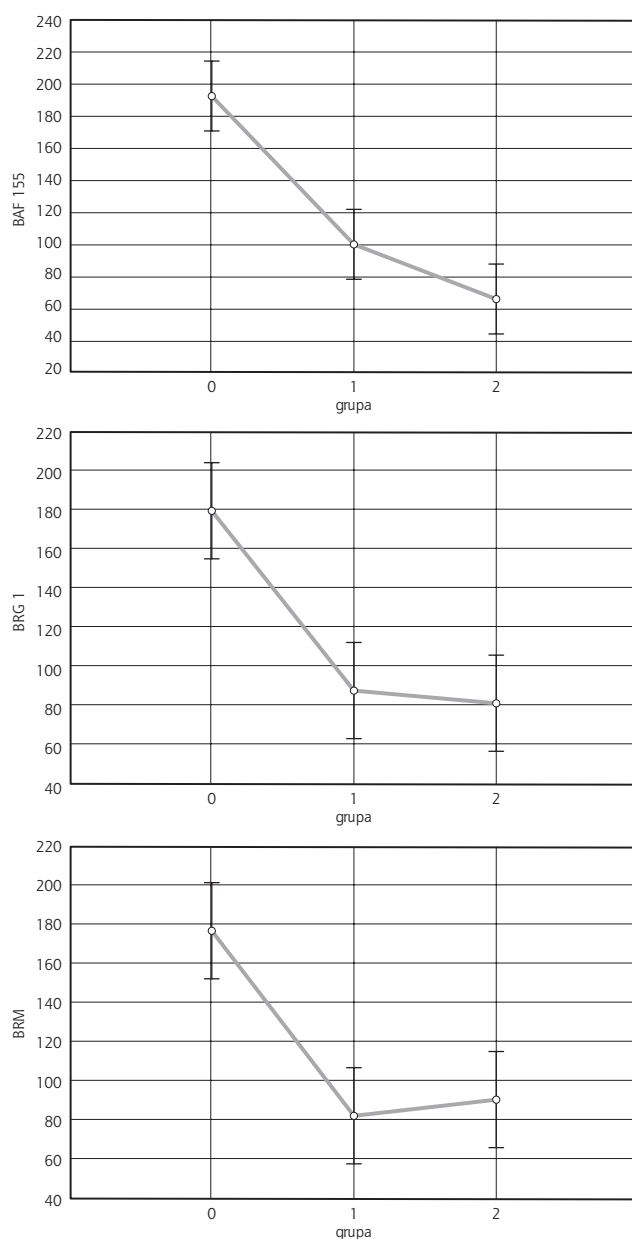
1) i w grupie chorych na PZZPzP (oznaczonej jako grupa 2) (ryc. 2). Średnie dla grupy pacjentów PZZP bez oraz z polipami nie różnią się statystycznie dla wszystkich trzech podjednostek kompleksu ($p > 0,05$) (ryc. 2).

DYSKUSJA

Kompleks remodelujący chromatynę typu SWI/SNF został po raz pierwszy zidentyfikowany w drożdżach *Sacharomyces cerevisiae* [6-8]. Składa się on z części rdzeniowej i wielu podjednostek zewnętrznych odpowiedzialnych za wiązanie z konkretnymi obszarami kodującymi białka, regulujące takie procesy jak proliferacja, różnicowanie metabolizm energetyczny i apoptoza w tkankowo-specyficzny sposób [9]. Część rdzeniowa kompleksu zbudowana jest z czterech podstawowych białek: dwóch podjednostek o aktywności ATPazy BRG1 i BRM, białka INI1 i białka BAF 155.

Kompleks SWI/SNF jest zaangażowany w regulację odpowiedzi zapalnej. Ramirez-Carozzi i wsp. stymulowali za pomocą lipopolisacharydów (LPS) linię komórkową mysich makrofagów (J774), promując w ten sposób powstanie stanu zapalnego. Następnie analizowali rolę kompleksu SWI/SNF w remodelowaniu chromatyny w obrębie genu kodującego interleukinę 12 (IL-12). Wyniki pracy wykazały, że kompleks SWI/SNF jest zaangażowany w powstanie zarówno wczesnej jak i późnej fazy odpowiedzi przeciwzapalnej [10].

Dotychczas przeprowadzone badania wykazały istotną rolę kompleksu SWI/SNF w metabolizmie steroidów, indukcji odpowiedzi przeciwzapalnej oraz patogenezie nowotworów. Wiedząc, że podobne procesy molekularne uczestniczą w stanie zapalnym i karcynogenezie, założyliśmy, że kompleks SWI/SNF, może mieć znaczenie w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych.



Ryc. 2. Wykres średnich wartości H-score dla podjednostek BAF 155, BRG 1, BRM w grupach: kontrolnej (0), PZZP (1) i PZZPzP (2)

Analizowane dane zostały zebrane w oparciu o ilościową oraz jakościową analizę ekspresji podjednostek kompleksu rdzeniowego SWI/SNF w uzyskanym materiale. Do identyfikacji białek w immunohistochemicznej reakcji wykorzystano przeciwciała przeciwko rdzeniowym podjednostkom kompleksu SWI/SNF, białkom: BRG1 [15], BAF155 [16, 17], BRM [18].

Nasze badania u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych, prowadzone na tkankach z błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych wykazały zmniejszoną ekspresję głównych podjednostek kompleksu SWI/SNF (BAF155, BRG1 i BRM) u pacjentów z PZZP bez oraz z polipami w porównaniu do grupy kontrolnej. Badania wykazały także brak istotnych różnic statystycznych pomiędzy poziomem ekspresji białek tworzących rdzeń kompleksu SWI/SNF w grupach pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez i z polipami.

Obecność przewlekłego stanu zapalnego promuje rozwój nowotworów w organizmie ludzkim. Natomiast reakcja zapalna stymuluje angiogenezę, progresję nowotworową oraz wystąpienie przerzutów [19]. Dlatego wydaje się, że obniżenie poziomu ekspresji podjednostek kompleksu SWI/SNF może być związane z powstawaniem przewlekłego stanu zapalnego lub, że obecny przewlekły stan zapalny może wpływać na zmniejszenie poziomu ekspresji podjednostek tego kompleksu.

Wydaje się, że uprawnione jest postawienie hipotezy, sugerującej związek pomiędzy kompleksem remodelującym chromatynę typu SWI/SNF a stanem zapalnym. Związek ten może być wynikiem nieprawidłowej ekspresji białek uczestniczących zarówno w inicjacji procesu zapalnego jak i podtrzymujących już zaistniałego procesu zapalnego.

Terapia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych jest oparta na stosowaniu glikokortykosteroidów donosowych. Z tego powodu ważne jest aby analizować różne aspekty działania GKS oraz ich

interakcji z procesami zachodzącymi w organizmie ludzkim. W wielu przypadkach terapia GKS jest nieskuteczna, jednak nie jest znana bezpośrednia przyczyna dlaczego glikokortykosteroidy nie działają. Wykazano natomiast, że prawidłowe funkcjonowanie receptora glikokortykosteroidów jest zależne od kompleksu SWI/SNF, wraz z którym reguluje ekspresję genów odpowiedzi na ten hormon [13]. Fakt zmian w poziomie ekspresji białek tworzących kompleks SWI/SNF w niewątpliwy sposób wskazuje na rolę kompleksu w odpowiedzi na proces leczenia PZZP za pośrednictwem oddziaływania z GR. Jednak do pełnego wyjaśnienia roli SWI/SNF konieczne są dalsze badania.

Analizując budowę histologiczną tkanek w PZZP bez polipów stwierdza się m.in. charakterystyczne włóknienie warstwy podśluzowej oraz błony podstawnej nabłonka. Inny obraz widziany jest w przypadku PZZP z polipami, gdzie charakterystyczną cechą jest obrzęk błony śluzowej oraz duża ilość wydzieliny w komórkach tworzących tzw. pseudotorbiele [1]. W naszym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ilością BAF155, BRG1 oraz BRM – głównych podjednostek kompleksu SWI/SNF w grupie pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez oraz z polipami, co może świadczyć o tym, że zmniejszona ilość tych podjednostek jest raczej wynikiem toczącego się przez długi czas stanu zapalnego, a nie jedną z pierwotnych przyczyn PZZP. Ponadto brak różnic w ekspresji białek rdzeniowych kompleksu SWI/SNF między obiema grupami badanymi wskazuje, że tworzenie polipów w PZZP związane jest z procesem niezależnym od remodelowania chromatyny.

Analiza funkcji kompleksu SWI/SNF w patogenezie PZZP jest istotna dla lepszego zrozumienia patofizjologii choroby. Dalsza analiza tego zagadnienia na większej grupie pacjentów oraz *in vitro*, może mieć wpływ na opracowanie skutecznej metody leczenia tego schorzenia.

Piśmiennictwo

1. Bachert C, Holtappels G. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2015; 14: Doc09.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1-12.
3. Ball SL, Suwara MI, Borthwick LA, Wilson JA, Mann DA, Fisher AJ. How reliable are sino-nasal cell lines for studying the pathophysiology of chronic rhinosinusitis? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124(6): 437-42.
4. Santen GW, Kriek M, van Attikum H. SWI/SNF complex in disorder: SWItching from malignancies to intellectual disability. *Epigenetics* 2012; 7(11): 1219-24.
5. Sarnowska E, Gratkowska DM, Sacharowski SP, Cwiek P, Tohge T, Fernie AR, et al. The Role of SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes in Hormone Crosstalk. *Trends Plant Sci* 2016; 21(7): 594-608.
6. Neigeborn L, Carlson M. Genes affecting the regulation of SUC2 gene expression by glucose repression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1984; 108(4): 845-58.

7. Stern M, Jensen R, Herskowitz I. Five SWI genes are required for expression of the HO gene in yeast. *J Mol Biol* 1984; 178(4): 853-68.
8. Smith CL, Horowitz-Scherer R, Flanagan JF, Woodcock CL, Peterson CL. Structural analysis of the yeast SWI/SNF chromatin remodeling complex. *Nat Struct Biol* 2003; 10(2): 141-5.
9. Cairns BR, Kim YJ, Sayre MH, Laurent BC, Kornberg RD. A multisubunit complex containing the SWI1/ADR6, SWI2/SNF2, SWI3, SNF5, and SNF6 gene products isolated from yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(5): 1950-4.
10. Ramirez-Carrozzi VR, Nazarian AA, Li CC, Gore SL, Sridharan R, Imbalzano AN, et al. Selective and antagonistic functions of SWI/SNF and Mi-2beta nucleosome remodeling complexes during an inflammatory response. *Genes Dev* 2006; 20(3): 282-96.
11. Lou H, Wang C, Zhang L. Steroid transnasal nebulization in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16(1): 39-44.
12. King HA, Trotter KW, Archer TK. Chromatin remodeling during glucocorticoid receptor regulated transactivation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1819(7): 716-26.
13. Trotter KW, King HA, Archer TK. Glucocorticoid Receptor Transcriptional Activation via the BRG1-Dependent Recruitment of TOP2beta and Ku70/86. *Mol Cell Biol* 2015; 35(16): 2799-817.
14. Horak F, Doberer D, Eber E, Horak E, Pohl W, Riedler J, et al. Diagnosis and management of asthma – Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128(15-16): 541-54.
15. Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(7): 481-92.
16. Jung I, Sohn DH, Choi J, Kim JM, Jeon S, Seol JH, et al. SRG3/mBAF155 stabilizes the SWI/SNF-like BAF complex by blocking CHFR mediated ubiquitination and degradation of its major components. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418(3): 512-7.
17. DelBove J, Rosson G, Strobeck M, Chen J, Archer TK, Wang W, et al. Identification of a core member of the SWI/SNF complex, BAF155/SMARCC1, as a human tumor suppressor gene. *Epigenetics* 2011; 6(12): 1444-53.
18. Glaros S, Cirrincione GM, Muchardt C, Kleer CG, Michael CW, Reisman D. The reversible epigenetic silencing of BRM: implications for clinical targeted therapy. *Oncogene* 2007; 26(49): 7058-66.
19. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140(6): 883-99.