BIAŁKO BCL11A – ROLA BIOLOGICZNA I ZNACZENIE W PROCESIE NOWOTWOROWYM

BCL11A PROTEIN – BIOLOGICAL ROLE AND SIGNIFICANCE IN CANCER

Ewa KĄTNIK, Agnieszka GOMUŁKIEWICZ, Piotr DZIĘGIEL

Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie: BCL11A jest czynnikiem transkrypcyjnym należącym do rodziny białek zawierających domeny palca cynkowego C2H2. Odgrywa on wiele ważnych ról w organizmie zarówno w rozwoju komórek prawidłowych, jak i w procesie transformacji nowotworowej. BCL11A bierze udział w regulacji transkrypcji genów związanych z apoptozą, działając jako czynnik antyapoptotyczny. Wpływa ponadto na prawidłowy przebieg hematopoezy dzięki regulacji podziałów i różnicowania hematopoetycznych komórek macierzystych. Białko BCL11A uczestniczy także w rozwoju limfocytów B, plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych i różnicowaniu komórek naskórka. Dodatkowo jest ono zaangażowane w proces przejścia hemoglobiny płodowej w hemoglobinę dorosłych po urodzeniu, neurogenezę oraz proces kancerogenezy. Wyniki wielu prac pokazują, że podwyższona ekspresja *BCL11A* w różnych typach nowotworów, np. w raku płuc, raku gruczołu piersiowego, raku prostaty oraz jajnika prawdopodobnie wpływa na rozwój nowotworu oraz krótszy czas przeżycia pacjentów. Ponadto naukowcy wskazują BCL11A jako potencjalny czynnik prognostyczny i predykcyjny niektórych nowotworów, m.in. potrójnie negatywnego raka gruczołu piersiowego, płaskonabłonkowego raka płuc, a także chłoniaków i białaczek B-komórkowych. Podwyższony poziom białka BCL11A u pacjentów z chorobami nowotworowymi prawdopodobnie powoduje zaburzenie szlaków sygnałowych apoptozy, cyklu komórkowego oraz naprawy DNA. Naukowcy spekulują również na temat skutecznej terapii celowanej obejmującej BCL11A w chorobach nowotworowych oraz β-hemoglobinopatiach.

Słowa kluczowe: kancerogeneza, nowotwory, apoptoza, hematopoeza, limfopoeza

*Summary:*BCL11A is a transcription factor belonging to the family of proteins containing C2H2-type zinc finger domains. It plays many important roles in the organism, both for the development of normal cells and in the process of neoplastic transformation. BCL11A is involved in the regulation of transcription of genes require for apoptosis, functioning as an anti-apoptotic agent. It also affects the normal hematopoiesis by regulating the division and differentiation of hematopoietic stem cells. The BCL11A protein also participates in the development of B cells, plasmocytoid dendritic cells and the differentiation of epidermal cells. In addition, it is involved in the process of transition from fetal hemoglobin to adult hemoglobin after birth, neurogenesis and carcinogenesis. The results of

many studies indicate that overexpression of *BCL11A* in various types of cancers including lung cancer, breast cancer, prostate and ovarian cancer, probably affects tumor development and shorter overall survival. The researchers also point to BCL11A as a likely predictor and predictive factor for some cancers, including triple negative breast cancer, squamous cell lung cancer, as well as B-cell leukemia/lymphoma. Elevated levels of BCL11A protein in cancer patients probably causes disfunction of apoptosis, cell cycle and DNA repair signaling pathways. Researchers also speculate on effective BCL11A targeted therapy in cancers and β-hemoglobinopathies.

Keywords: carcinogenesis, neoplasms, apoptosis, hematopoiesis, lymphopoiesis

WSTĘP

Białko BCL11A od prawie dwudziestu lat stanowi przedmiot badań naukowców zajmujących się poszukiwaniem nowych markerów nowotworowych oraz alternatywnych metod leczenia β-hemoglobinopatii. Do tej pory ustalono, że nieprawidłowa ekspresja *BCL11A* ma związek z zaburzeniami cyklu komórkowego, apoptozy oraz naprawy uszkodzeń DNA w komórkach [27]. Te doniesienia dają podstawy do sformułowania hipotezy, że BCL11A może uczestniczyć w powstawaniu, jak również w rozwoju nowotworów. Kilka prac dowodzi występowania nadekspresji *BCL11A* w komórkach różnych typów nowotworów. Jednakże dokładna rola biologiczna tego białka, regulacja jego poziomu w poszczególnych typach komórek oraz mechanizmy oddziaływania, wciąż pozostają niewyjaśnione. Być może dalsze badania, które opiszą molekularny mechanizm działania BCL11A, umożliwią dokładne określenie funkcji tego białka w komórkach prawidłowych oraz jego znaczenie w procesie transformacji nowotworowej.

BCL11A – GEN I BIAŁKO

Białko BCL11A (ang. *B-Cell Leukemia/Lymphoma 11A*), nazywane również CTIP1 (ang. *COUP-TF Interacting Protein 1*) oraz EVI9 (ang. *Ecotropic Viral Integration site 9*), po raz pierwszy zostało odkryte i opisane u myszy w 1999 r. przez Nakamura i wsp. [1,49]. Gen *Evi9* wskazano jako miejsce integracji retrowirusów do genomu gospodarza, co korelowało z aktywacją ekspresji tego lokus. Natomiast wzrost ekspresji *Evi9* powiązano z rozwojem białaczki szpikowej w szczepie myszy BXH-2 [49,69]. U ludzi wykazano nieprawidłowe translokacje t(2,14)(p16;q32.3), obejmujące lokus *BCL11A* – 2p16, a także locus łańcucha ciężkiego immunoglobulin – 14q32.3, obecne w przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej [43, 44, 58, 71]. Został także dowiedziony związek BCL11A z czynnikami transkrypcyjnymi COUP-TF (ang. *Chicken Ovalbumin Upstream*

Promoter Transcription Factor Subfamily of Orphan Nuclear Receptors), od czego pochodzi nazwa CTIP1 [2].

BCL11A należy do rodziny białkowych czynników transkrypcyjnych, zawierających domeny palca cynkowego C2H2, obecnych zarówno u zwierząt, jak i u roślin (*the Krüppel-like Family of Zinc Finger Proteins*). Obejmuje ona m.in. EHZF, FOG-1, FOG-2 i BCL11B [39,43]. BCL11A wykazuje wysokie podobieństwo z BCL11B – na poziomie białka homologia wynosi 61% [2, 15, 74]. Białko BCL11A wykryto nie tylko w organizmach ludzi i myszy, ale także u szczurów, kurcząt, *Xenopus laevis* oraz *Danio rerio* [58].

Gen ludzkiego *BCL11A* znajduje się na chromosomie drugim (2p16.1) (NCBI Gene, ID: 53335), posiada 8 egzonów i obejmuje 102 kb [10, 27].

BUDOWA I IZOFORMY BIAŁKA BCL11A

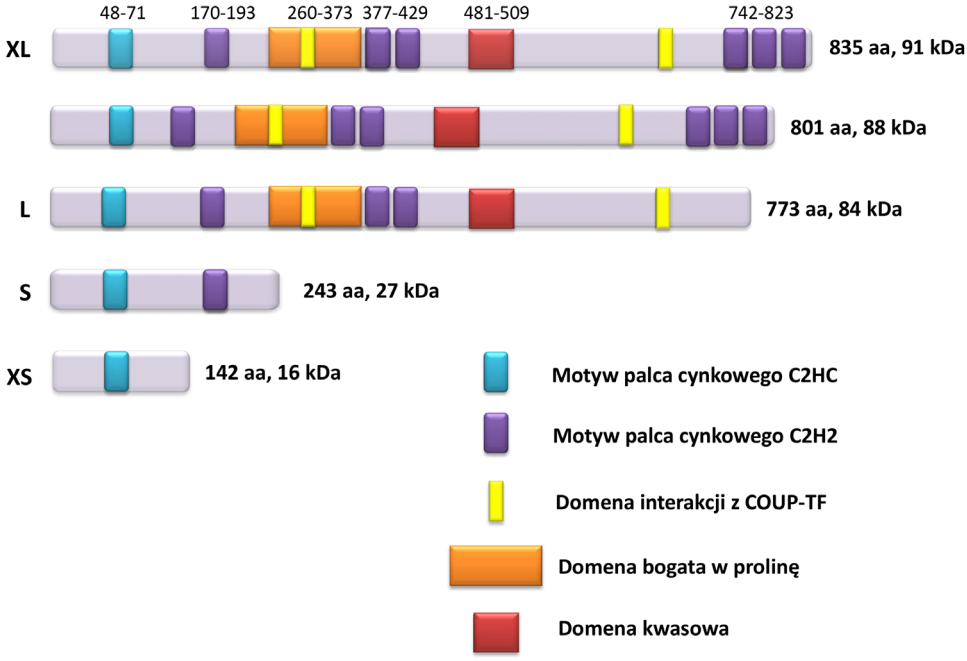
Białko BCL11A zawiera dwa rodzaje domen palca cynkowego: C2H2 i C2HC, różniących się aminokwasami zaangażowanymi w wiązanie jonów cynku (C2H2 – cys, cys, his, his; C2HC – cys, cys, his, cys) [23, 27, 43]. Domeny C2H2 położone w pobliżu C-końca cząsteczki nadają białku zdolność do wiązania specyficznej sekwencji DNA [2]. W BCL11A obecnych jest maksymalnie 6 takich domen, a ich liczba zależy od izoformy białka. Natomiast domena C2HC na N-końcu cząsteczki jest jednakowa we wszystkich izoformach i prawdopodobnie uczestniczy w interakcjach z innymi białkami oraz w oddziaływaniach pomiędzy izoformami BCL11A, wynikiem czego jest tworzenie homo- i heterodimerów [23,43]. Ponadto w BCL11A wykazano region bogaty w prolinę, który najprawdopodobniej jest odpowiedzialny za bezpośrednią interakcję z sirtuiną 1 (SIRT1, ang. *Sirtuin 1*) [59]. SIRT1 posiada aktywność deacetylazy zależnej od NAD^+, katalizującej reakcję deacetylacji histonów, prowadzącą do hamowania transkrypcji genów [60]. W cząsteczce BCL11A wykryto również domenę kwasową (zawiera 21 aminokwasów kwasowych), dzięki której białko to może działać jako aktywator transkrypcji, a także maksymalnie dwie domeny interakcji z czynnikami transkrypcyjnymi COUP-TF, należącymi do rodziny jądrowych receptorów steroidowych [1, 49, 58].

Białko BCL11A ulega potranslacyjnym modyfikacjom, głównie ubikwitynacji oraz sumoilacji reszty lizyny w pozycji 637. Kuwata i wsp. donoszą, że BCL11A jest także zaangażowane w sumoilację innych białek. Spekuluje się, że zaburzenia sumoilacji białek zakłócają prawidłowe funkcjonowanie komórek i mogą mieć znaczenie w transformacji nowotworowej [38].

Białko BCL11A nie występuje w jednej postaci. Wg najnowszych danych w wyniku alternatywnego składania pre-mRNA BCL11A, powstaje 5 izoform tego białka (UniProtKB – Q9H165). Do najdłuższych zidentyfikowanych izoform

należą: izoforma XL o masie 91 kDa i długości 835 aa, izoforma o masie 88 kDa i długości 801 aa oraz izoforma L o masie 84 kDa i długości 773 aa. Krótsze opisane izoformy to izoforma S o masie 27 kDa i długości 243 aa oraz XS – 16 kDa i 142 aa (wg UniProtKB – Q9H165) (ryc. 1). Wszystkie izoformy BCL11A posiadają konserwatywny koniec N (domena C2HC i 12-aminokwasowy peptyd), który odpowiada prawdopodobnie za potencjał onkogenny BCL11A [23,43,49]. Izoformy BCL11A różnią się natomiast liczbą budujących je aminokwasów i palców cynkowych C2H2, obecnością lub brakiem domen: kwasowej i bogatej w prolinę oraz liczbą obszarów interakcji z COUP-TF (ryc. 1). Sugeruje się, że alternatywne składanie jest ważnym procesem w regulacji aktywności BCL11A [36].

Badania dotyczące lokalizacji poszczególnych izoform w komórce wykazały, że izoforma S występuje w cytoplazmie, natomiast XL i L w jądrze komórkowym [43, 49, 58, 76]. Udowodniono także, iż wszystkie izoformy BCL11A mogą oddziaływać między sobą, ulegając dimeryzacji za pośrednictwem aminokwasów 1-171. Wykazano, że formowanie kompleksów wpływa na zmianę lokalizacji danej izoformy w komórce (np. interakcja izoformy S z izoformą XL lub L powoduje przeniesienie izoformy S do jądra), wiązania do DNA lub właściwości regulacji transkrypcji [2, 43].



RYCINA 1. Izoformy białka BCL11A (wg UniProtKB – Q9H165 oraz Zhang i wsp. [76])
FIGURE 1. Isoforms of BCL11A protein (according to UniProtKB – Q9H165 and Zhang et al. [76])

Izoformą występującą w organizmie w największej ilości, a zarazem najlepiej poznaną, jest BCL11A-XL. Funkcjonuje ona głównie jako represor transkrypcji. Izoforma XL oddziałuje z pozostałymi izoformami, ale też z BCL6 – protoonkogenem z domeną palca cynkowego [43, 49, 54, 76].

Spekuluje się, że izoformy S oraz XS z powodu braku domeny bogatej w prolinę, domeny interakcji z COUP-TF i palców cynkowych C2H2, prawdopodobnie nie uczestniczą bezpośrednio w hamowaniu ekspresji genów. Mogą natomiast wpływać na aktywność transkrypcyjną innych izoform na skutek tworzenia z nimi heterooligomerów i hamowania procesu ich homooligomeryzacji [36, 37].

EKSPRESJA *BCL11A*

Ekspresja *BCL11A* w prawidłowych tkankach w organizmie człowieka jest stosunkowo niska. Z kolei najwyższy poziom tego białka stwierdzono w węzłach chłonnych, grasicy, szpiku kostnym, śledzionie, mózgu, jądrach oraz w naskórku [2, 29, 37, 41, 43, 44, 55]. Wysoka ekspresja *BCL11A* występuje także we wczesnych etapach rozwoju limfocytów B, następnie stopniowo maleje, aż do całkowitego braku tego białka w plazmocytach [54]. Dodatkowo obecność BCL11A wykazano w hematopoetycznych komórkach macierzystych oraz hematopoetycznych komórkach progenitorowych, monocytach, megakariocytach, komórkach prekursorowych szpiku CD34+, plazmocytoidalnych komórkach dendrytycznych, neuronach i w niewielkim stopniu także w komórkach progenitorowych limfocytów T [4, 5, 23, 29, 37, 55, 74]. Podwyższoną ekspresję *BCL11A* stwierdzono także w komórkach nowotworowych, m.in. w raku płuc, gruczołu piersiowego, prostaty, jajnika, jelita grubego, w raku płaskonabłonkowym krtani, a także w chłoniakach oraz białaczkach B-komórkowych [27, 28, 30, 32, 65, 77, 78].

FUNKCJE BCL11A

Białka rodziny czynników transkrypcyjnych zawierających domeny palca cynkowego C2H2 odgrywają wiele ważnych ról w organizmie, głównie jako regulatory transkrypcji [2, 43]. Są one niezwykle istotne zarówno dla funkcjonowania komórek prawidłowych, jak i w procesie transformacji nowotworowej [43].

REGULACJA TRANSKRYPCJI GENÓW

BCL11A jest zaangażowane w regulację transkrypcji genów, która jak ustalono może przebiegać wg dwóch głównych mechanizmów. Pierwszy sposób polega na wiązaniu BCL11A do promotora genu docelowego dzięki wchodzeniu w inte-

rakcje z czynnikami transkrypcyjnymi kontrolującymi promotor ovalbuminy kurczęcia (COUP-TF, ang. *Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor Subfamily of Orphan Nuclear Receptors*), czyli m.in. ARP1/COUP-TFII, Ear2/COUP-TFIII. Czynniki te zwiększają hamowanie transkrypcji przez angażowanie korepresora receptora jądrowego (NCoR, ang. *Nuclear Receptor Co-repressor 1*) i/lub mediatora wyciszającego dla receptorów kwasu retinowego i hormonów tarczycy (SMRT, ang. *Silencing Mediator of Retinoic Acid and Thyroid Hormone Receptor*) [1, 2, 7, 12, 55, 59]. BCL11A nasila ten proces rekrutując klasę III deacetylaz histonowych, takich jak SIRT1 oraz dodatkowych białek, co prowadzi do deacetylacji histonów H3 i/lub H4, kondensacji chromatyny i formowania heterochromatyny, a w konsekwencji zahamowania transkrypcji danego genu [59]. Prawdopodobnie mechanizm hamowania aktywacji transkrypcji przez wchodzenie BCL11A w interakcje z COUP-TF jest wykorzystywany głównie w centralnym układzie nerwowym [12].

Dodatkowo Avram i wsp. sugerują, że kompleksy COUP-TF i BCL11A nie tylko hamują, ale też aktywują transkrypcję genów [1]. Dlatego BCL11A najprawdopodobniej może zachowywać się jak podwójny modulator: hamuje albo pobudza transkrypcję w zależności od stanu komórki, podobnie do COUP-TF [2, 42, 43].

Drugi mechanizm regulacji transkrypcji genów dotyczy bezpośredniego wiązania BCL11A do specyficznej sekwencji DNA 5'-GGCCGG-3' poprzez motywy palców cynkowych 3 i 4, niezależnie od COUP-TF. Mechanizm ten występuje głównie w komórkach hematopoetycznych i komórkach układu immunologicznego, nieposiadających COUP-TF [1, 12]. Związanie specyficznej sekwencji DNA przez BCL11A wpływa na hamowanie transkrypcji genów na skutek konkurencji BCL11A o miejsce wiązania z aktywatorami transkrypcji [2]. Avram i wsp. sugerują także, że BCL11A po związaniu z DNA może rekrutować deacetylazy histonów zależne od NAD^+ (np. SIRT1), które deacetylują histony H3/H4 związane z promotorami genów docelowych, hamując ich transkrypcję [2].

Autorzy wcześniejszych badań sugerują również inne mechanizmy regulacji transkrypcji genów przez BCL11A. Być może BCL11A wchodzi w interakcje i zaburza działanie innych czynników transkrypcyjnych, powoduje stabilizację nieaktywnej struktury chromatyny, czy też hamuje wiązanie kompleksu preinicjacyjnego transkrypcji [1].

Najprawdopodobniej sposób regulacji transkrypcji przez BCL11A zależy od typu komórki, rodzaju promotora oraz izoformy BCL11A [59].

APOPTOZA

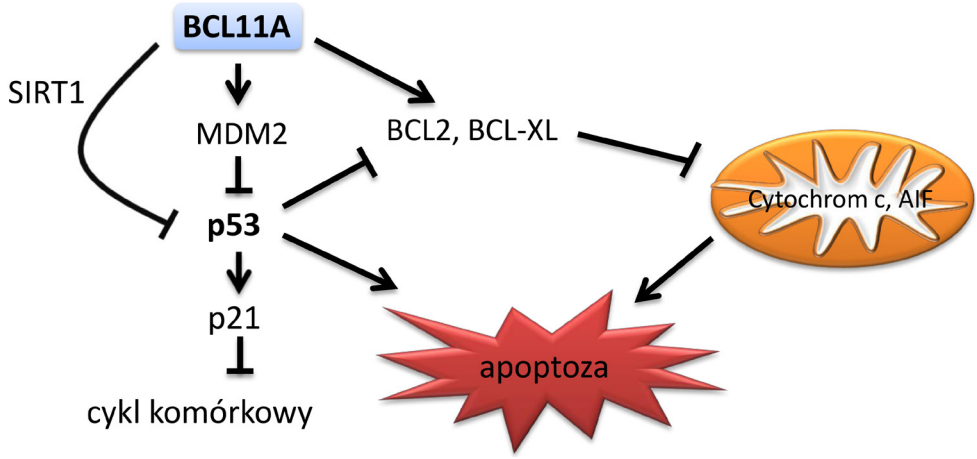
Regulacja ekspresji różnych genów przez BCL11A wiąże się z wieloma procesami kluczowymi dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Białko to uczestniczy m.in. w regulacji podziałów komórkowych, a także w hamowaniu

procesu apoptozy. Apoptoza jest szczególnie ważna w utrzymywaniu homeostazy organizmu, umożliwia bowiem usuwanie uszkodzonych, zainfekowanych lub nieprawidłowych komórek, w tym także nowotworowych.

Regulacja procesu apoptozy przez BCL11A przebiega trzema głównymi szlakami (ryc. 2). Pierwszy szlak wiąże się z aktywacją ekspresji *BCL2 i BCL-XL*. BCL2 oraz BCL-XL należą do białek antyapoptotycznych, które hamują uwalnianie cytochromu c oraz czynnika indukującego apoptozę (AIF, ang. *Apoptosis Inducing Factor*) z mitochondriów. Proces ten natomiast blokuje tworzenie apoptosomu i aktywację kaspaz, skutkując zatrzymaniem apoptozy [17, 74].

Drugi szlak regulacji procesu apoptozy przez BCL11A polega na aktywacji ekspresji *MDM4 i MDM2*. Funkcjonują one jako negatywne regulatory białka p53, prowadząc do jego degradacji na drodze ubikwitynacji. Białko p53, kodowane przez gen *TP53*, jest czynnikiem transkrypcyjnym, który w przypadku powstania uszkodzeń w komórce zatrzymuje cykl komórkowy poprzez aktywację ekspresji *p21*. Natomiast białko p21 hamuje kinazy zależne od cyklin. W sytuacji gdy uszkodzenie komórki jest zbyt duże, p53 inicjuje proces apoptozy, m.in. hamując BCL2 i BCL-XL. W związku z tym, zmniejszenie poziomu białka p53 skutkuje blokowaniem programowanej śmierci komórki [62, 74].

Trzeci szlak regulacji procesu apoptozy przez BCL11A polega na oddziaływaniu z SIRT1, która deacetyluje gen *TP53*. Proces ten powoduje zahamowanie transkrypcji *TP53*, co także wiąże się z obniżeniem poziomu p53 i zatrzymaniem indukcji apoptozy [59].



RYCINA 2. Regulacja ekspresji genów zaangażowanych w proces apoptozy za pośrednictwem BCL11A [17, 59, 62, 74]
FIGURE 2. Regulation of the expression of genes involved in apoptosis via BCL11A [17, 59, 62, 74]

Ponadto w badaniach na linii komórkowej chłoniaka rozlanego z dużych komórek B SU-DHL-6 oraz linii komórkowej chłoniaka Burkitta EB1 wykazano, że wyciszenie ekspresji genu *BCL11A* oraz *BCL2* za pomocą siRNA zmniejsza żywotność komórek, hamuje ich wzrost oraz prowadzi je na drogę apoptozy. Obserwacje te potwierdzają, że BCL11A może wykazywać działanie antyapoptotyczne, promując przeżycie komórek nowotworowych. Jednak dokładny mechanizm tego działania nie został jeszcze opisany [15].

RÓŻNICOWANIE HEMATOPOETYCZNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

BCL11A jest konieczne do prawidłowego przebiegu hematopoezy, ponieważ jak wykazały liczne badania białko to reguluje podziały i różnicowanie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC, ang. *Hematopoietic Stem Cell*), limfoidalnych komórek progenitorowych oraz komórek progenitorowych linii mieloidalnej i granulocytarnej [23, 45, 54, 55, 74]. Niska ekspresja *BCL11A* prowadzi do zaburzeń w funkcjonowaniu HSC, które są podobne do skutków procesów starzenia się hematopoetycznych komórek macierzystych. Charakteryzują się one zaburzeniami cyklu komórkowego, m.in. wydłużeniem fazy G1, co jest związane prawdopodobnie z obniżeniem ekspresji kinazy zależnej od cyklin *CDK6*, kluczowej dla przejścia komórki z fazy G1 do fazy S. Ponadto procesy te wiążą się z upośledzeniem różnicowania i samoodnowy HSC [45].

BCL11A wchodzi także w interakcje z czynnikami transkrypcyjnymi GATA1, FOG-1, SOX6, zaangażowanymi w proces hematopoezy. Odziaływanie to jest ważne dla wyciszania ekspresji genów ɣ-globiny w komórkach erytroidalnych u dorosłych oraz przejścia hemoglobiny płodowej w hemoglobinę dorosłych [3, 68].

ROZWÓJ LIMFOCYTÓW

BCL11A bierze udział w prawidłowym rozwoju zarówno limfocytów B, jak i tymocytów [14, 44, 54]. Wysoką ekspresję tego białka stwierdzono w komórkach progenitorowych B (pro-B) oraz wykazano, że jego poziom stopniowo maleje, do całkowitego braku podczas różnicowania limfocytów B w plazmocyty [43 ,44, 54, 74]. W badaniach na homozygotycznych płodach myszy pozbawionych ekspresji *BCL11A* stwierdzono, że nie posiadają one populacji limfocytów B, co jest wynikiem apoptozy (zaburzony szlak MDM2-p53-p21 opisany powyżej) komórek progenitorowych limfopoezy i wczesnych etapów rozwoju komórek B [43, 44, 74]. Płody te wykazywały dodatkowo nieprawidłowości w populacji limfocytów T, prowadzące nawet do rozwoju białaczek T-komórkowych [44, 45, 74]. W oparciu o te dane BCL11A wskazano jako czynnik hamujący powstawanie nowotworów T-komórkowych [44, 54, 74].

U myszy całkowity brak BCL11A skutkuje śmiertelnością zaraz po urodzeniu, z powodu braku limfocytów B oraz zaburzeń w rozwoju limfocytów T [44, 74]. U osobników dorosłych nagła utrata BCL11A powoduje specyficzne defekty w komórkach progenitorowych limfocytów oraz zmiany w hematopoetycznych komórkach macierzystych [45]. Natomiast nadekspresja *BCL11A* odgrywa ważną rolę w patogenezie chłoniaków i białaczek B-komórkowych [2, 43, 55, 58, 64].

Rolę BCL11A w rozwoju limfocytów potwierdzają także wyniki badań Yu i wsp. Autorzy ci dowiedli, że BCL11A wraz z kilkoma innymi białkami, m.in. E2A, EBF1, PAX5, FOXO1, tworzą zespół czynników transkrypcyjnych, których niedobór blokuje rozwój limfocytów B na wczesnym etapie [74]. Spekuluje się, że podczas regulacji transkrypcji w rozwoju limfocytów B, czynniki FOXO1, EBF1 i E2A mogą wiązać się do lokus *BCL11A* regulując jego ekspresję [23, 44, 74].

Reasumując białko BCL11A jest kluczowe dla limfopoezy komórek B. Nadekspresja *BCL11A* związana m.in. z translokacjami, amplifikacjami i integracją wirusów w obrębie pewnych regionów DNA może prowadzić do powstania chłoniaków i białaczek B-komórkowych. Dodatkowo BCL11A bierze udział w normalnym rozwoju komórek T a delecja *BCL11A* indukuje białaczkę T-komórkową [74]. Dokładne wyjaśnienie mechanizmu funkcjonowania BCL11A w rozwoju limfocytów wymaga jednak dalszych badań.

ROZWÓJ PLAZMOCYTOIDALNYCH KOMÓREK DENDRYTYCZNYCH

BCL11A pełni także istotną funkcję w rozwoju i różnicowaniu plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (pDC, ang. *Plasmacytoid Dendritic Cell*) zarówno u płodów, jak i u osobników dorosłych [23, 67]. Ten rodzaj komórek jest zaangażowany w regulację odporności wrodzonej i nabytej, w produkcję interferonu α (IFN-α), w aktywację limfocytów T-regulatorowych oraz w powstawanie plazmocytów [23]. Delecja genu *BCL11A* skutkuje całkowitym brakiem pDC, podobnie jak ma to miejsce w przypadku limfocytów B. Powodem tego jest brak ekspresji *BCL11A* w prekursorach komórek dendrytycznych (CDP, ang. *Common DC Precursors*), który powoduje skierowanie tych komórek do linii rozwojowej konwencjonalnych komórek dendrytycznych (cDC, ang. *Conventional DC*) zamiast plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych. Potwierdzają to wyniki badań, pokazujące, iż BCL11A bierze udział w regulacji transkrypcji czynników modulujących różnicowanie pDC, m.in. E2-2, który stabilizuje dojrzałe plazmocytoidalne komórki dendrytyczne, a także ID2, MTG16 oraz ID3 [23].

Dodatkowo BCL11A reguluje ekspresję genu kodującego kinazę tyrozynową receptora klasy III (FLT3) oraz receptora dla interleukiny 7 (IL-7), ważnych dla proliferacji i różnicowania progenitorowych komórek hematopoetycznych. Dlatego też brak BCL11A zaburza rozwój komórek linii zależnych od FLT3, w tym pDC [67].

RÓŻNICOWANIE KOMÓREK NASKÓRKA

Kolejną funkcją BCL11A jest udział w tworzeniu, różnicowaniu oraz stabilizowaniu bariery ochronnej naskórka. Wykazano, że delecja *BCL11A* powoduje zaburzenie struktury i zmniejszenie grubości naskórka, zmiany składu lipidów i struktury ciał lamelarnych, a także nieprawidłowości w syntezie profilagryny – prekursora filagryny, białka łączącego włókna keratynowe w warstwie rogowej. Rola BCL11A w funkcjonowaniu naskórka wiąże się najprawdopodobniej z udziałem tego białka w regulacji ekspresji genów związanych z metabolizmem tłuszczów (m.in. *Elovl4*), końcowym różnicowaniem keratynocytów (m.in. *Fosl2*) i tworzeniem połączeń międzykomórkowych (m.in. *Cldn1*) [41].

PRZEMIANA HEMOGLOBINY PŁODOWEJ W HEMOGLOBINĘ DOROSŁYCH

Wykazano, iż BCL11A uczestniczy w przejściu hemoglobiny płodowej (HbF, ang. *Fetal Hemoglobin*) w hemoglobinę dorosłych (HbA, ang. *Adult Hemoglobin*). Hemoglobina płodowa zbudowana jest z dwóch par podjednostek białkowych α i ɣ. Charakteryzuje się ona większym powinowactwem do tlenu, co usprawnia proces pobierania tlenu z krwi matki przez łożysko. Natomiast hemoglobina dorosłych składa się z dwóch podjednostek białkowych α oraz dwóch β. Zazwyczaj u dorosłych HbF stanowi <1% całkowitej hemoglobiny i zawarta jest głównie w subpopulacji erytrocytów F (*F-cells*). Proces przejścia HbF w HbA następuje po urodzeniu, a jego celem jest usprawnienie uwalniania tlenu w tkankach. Mechanizm tego procesu nie został jednak w pełni poznany, wciąż sprawdzane są różne hipotezy [3, 4, 40, 68]. BCL11A prawdopodobnie wycisza geny γ-globiny poprzez formowanie kompleksów z określonymi czynnikami transkrypcyjnymi, m.in. SOX6, które ułatwiają dalsze rekrutowanie BCL11A oraz kompleksu represorów NuRD (ang. *Nucleosome Remodeling and Deacetylase complex*) do promotora γ-globiny [68]. To z kolei może być związane z deacetylacją histonów i bezpośrednim zahamowaniem transkrypcji genów γ-globiny, a także z aktywowaniem genów β-globiny [10,46].

Inne badania wykazały natomiast, że wyciszenie *BCL11A* (który obniża poziom HbF) oraz *SOX6* skutkuje aktywacją czynnika transkrypcyjnego GATA1 i polimerazy RNA II w lokus γ-globiny. To działanie prowadzi ostatecznie do wzrostu poziomu HbF, nie powodując zaburzeń w erytropoezie [5, 56, 68].

Proces przejścia hemoglobiny płodowej w hemoglobinę dorosłych jest szeroko badany w przypadkach β-hemoglobinopatii (m.in. anemia sierpowata, β-talasemia). Wykazano, że pacjenci z wyższym poziomem hemoglobiny płodowej przejawiają mniej powikłań, takich jak np. udar w porównaniu do grupy chorych z niskim poziomem HbF. W związku z tym naukowcy proponują rozwój terapii

celowanej β-hemoglobinopatii, której efektem byłoby wyciszenie *BCL11A*, prowadzące do wzrostu poziomu hemoglobiny płodowej, a w konsekwencji do poprawy stanu klinicznego pacjentów [3-5, 40].

NEUROGENEZA

BCL11A uczestniczy także w morfogenezie, różnicowaniu neuronów oraz przewodnictwie neuronalnym, dzięki regulacji ekspresji specyficznych genów podczas neurogenezy, m.in. *Frzb3* (ang. *Secreted Frizzled-Related Protein 3*) [5, 29]. Kuo i wsp. dowiedli, iż izoforma L BCL11A aktywuje również dwa czynniki uczestniczące w regulacji wzrostu aksonów, tj. *DCC* (ang. *Deleted in Colorectal Cancer*) i *MAP-1B* (ang. *Microtubule-Associated Protein 1B*) [36]. Natomiast w badaniach *in vitro* na hodowlach neuronów z hipokampa szczurów stwierdzono, że zaburzenia w ekspresji izoformy L *BCL11A* prowadzą do nieprawidłowości w formowaniu, rozgałęzieniu oraz dojrzewaniu neuronów rdzenia kręgowego, co skutkuje upośledzonym unerwieniem rogów grzbietowych [36]. W innych badaniach wykazano także, że izoformy L i S BCL11A oddziałują z kinazą serynową zależną od wapnia i kalmoduliny (CASK, ang. *Calcium/Calmodulin-Dependent Serine Protein Kinase*), która w warunkach prawidłowych uczestniczy w tworzeniu synaps, a mutacje w genie tego białka wiążą się z powstawaniem deformacji mózgu oraz niepełnosprawnością intelektualną. Wpływ BCL11A-L na zatrzymanie wzrostu oraz rozgałęziania aksonów może zostać zwiększony przy udziale wspomnianej kinazy CASK [35, 51]. Natomiast wyniki badań Kuo i wsp. dowiodły, że hamowanie transkrypcji *BCL11A-L* oraz *DCC* i *MAP-1B* przez glutaminian stymuluje rozwój i rozgałęzianie wypustek neuronów [34].

Udział BCL11A w prawidłowym rozwoju centralnego układu nerwowego potwierdza również praca Bauer i wsp., pokazująca, że delecje w obrębie chromosomu 2p16 (lokus genu *BCL11A*) prowadzą do zaburzeń zachowania, upośledzenia mowy, autyzmu, opóźnienia rozwoju oraz hipotonii [5].

KANCEROGENEZA

BCL11A prawdopodobnie może odgrywać rolę w patogenezie różnych typów nowotworów, choć mechanizmy molekularne oraz komórkowe odziaływania BCL11A w procesie kancerogenezy nie są dokładnie znane [2, 27, 64]. W złośliwych nowotworach układu krwiotwórczego nieprawidłowa aktywacja protoonkogenu *BCL11A* wynika m.in. z jego amplifikacji, translokacji chromosomowych i integracji retrowirusów w lokus 2p16.1, co powoduje wzmacnianie ekspresji innych protoonkogenów i/lub hamowanie ekspresji genów supresorowych [2, 27, 49, 55].

Dowiedziono ponadto, że BCL11A wpływa na regulację procesu apoptozy poprzez oddziaływanie z SIRT1, która m.in. hamuje ekspresję *TP53* [44]. BCL11A

może więc pośrednio wpływać na aktywność białek regulatorowych transkrypcji, uczestniczących w procesie supresji nowotworów i apoptozy, promując tym samym rozwój nowotworu [59]. Innym mechanizmem regulacji procesu apoptozy przez BCL11A jest aktywowanie ekspresji genów *BCL2, BCL-XL, MDM4, MDM2,* co także wiąże się z zatrzymaniem programowanej śmierci komórki [44]. Wu i wsp. wykazali również, że wyciszenie *BCL11A* wpływa na zmianę ekspresji genów zaangażowanych w prawidłowy przebieg cyklu komórkowego oraz szlaków sygnałowych TGFβ, Wnt oraz MAPK. Nieprawidłowe funkcjonowanie wymienionych szlaków stwierdzono m.in. w komórkach różnych typów nowotworów [66].

Nakamura i wsp. zaobserwowali także, że BCL11A oddziałuje z protoonkogenem dojrzałych limfocytów B – BCL6, który jest zaangażowany m.in. w powstawanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [49]. BCL6 pełni rolę represora transkrypcji poprzez oddziaływanie z korepresorami NCoR i SMRT, które wchodzą w skład większych kompleksów, zawierających deacetylazy histonów [8, 22, 49]. Proces deacetylacji histonów prowadzi do upakowania chromatyny i w konsekwencji do hamowania transkrypcji genów. BCL6 uczestniczy w regulacji ekspresji genów biorących udział m.in. w kontroli cyklu komórkowego czy reakcjach zachodzących w stanie zapalnym [43].

BCL11A wchodzi także w interakcje z kompleksami o aktywności metylotransferaz histonowych PRC2 (ang. *Polycomb Repressive Complex 2*) oraz deacetylaz histonowych NuRD. Ich zaburzone funkcjonowanie prawdopodobnie prowadzi do zmiany ekspresji wielu genów, co ostatecznie może skutkować procesem kancerogenezy [48].

Nakamura i wsp., prowadząc badania na linii komórkowej NIH/3T3 prawidłowych fibroblastów mysich, wykazali również, że podwyższona ekspresja *BCL11A* wiąże się z transformacją nowotworową tych komórek. Potwierdza to, że *BCL11A* może pełnić rolę onkogenu [49].

REGULACJA EKSPRESJI *BCL11A*

Ekspresja *BCL11A* jest regulowana głównie przez miRNA. W komórkach erytroidalnych miR-486-3p oraz miR-210 destabilizuje transkrypt *BCL11A,* czego efektem jest obniżenie ekspresji *BCL11A* [5,16,46]. Lulli i wsp. zaobserwowali zahamowanie ekspresji miR-486-3p w komórkach nowotworowych, m.in. w raku przełyku, trzustki i płuc, co prawdopodobnie skutkuje wzrostem poziomu BCL11A i wspomaga rozwój nowotworu [46]. Natomiast w niedrobnokomórkowych rakach płuc miR-30a wycisza ekspresję *BCL11A* [27]. W przypadkach raka gruczołu piersiowego wykazano również, że długie niekodujące RNA uc.57 obniża poziom BCL11A [75]. Jednak zarówno miR-30a, jak i uc.57 prezentują niższą ekspresję w komórkach nowotworowych w porównaniu do komórek z otoczenia guza [27, 75].

NOWOTWORY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

BCL11A po raz pierwszy opisano jako miejsce integracji retrowirusów do genomu gospodarza, co było przyczyną rozwoju białaczki szpikowej w szczepie myszy BXH-2. Integracja retrowirusa korelowała z aktywacją ekspresji *BCL11A* [49,69]. U ludzi wykazano natomiast nieprawidłowe translokacje t(2,14)(p16;q32.3) obejmujące lokus BCL11A – 2p16, a także locus łańcucha ciężkiego immunoglobulin – 14q32.3, występujące w przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej [43 ,44, 58, 71]. Te obserwacje spowodowały, że BCL11A zaliczono do onkogenów białaczek i chłoniaków [49,55].

Do tej pory udało się ustalić, że nieprawidłowa ekspresja BCL11A prawdopodobnie wiąże się z rozwojem nowotworów układu krwiotwórczego, a wynika m.in. z amplifikacji genu tego białka, translokacji chromosomowych, integracji wirusów, np. EBV (wirus Epsteina-Barr, ang. *Epstein-Barr virus*) oraz oddziaływań innych czynników białkowych. Jednakże dokładne mechanizmy tych procesów nie są znane [2, 27, 49, 55].

Nadekspresja *BCL11A* zarówno na poziomie mRNA, jak i białka została wykazana w chłoniakach B-komórkowych, przewlekłych białaczkach limfocytowych B-komórkowych, a także w liniach komórkowych wyprowadzonych z chłoniaków i białaczek B-komórkowych [14, 15].

W badaniach na linii komórkowej chłoniaka Burkitta NAB-2 ustalono, że wbudowanie wirusa EBV w strukturę określonych genów, w tym również *BCL11A*, wiąże się ze wzrostem ekspresji tego genu [2, 25, 47, 49, 55]. W konsekwencji może to prowadzić do powstawania białaczek szpikowych lub chłoniaków, np. chłoniaka Burkitta [43, 49].

Dowiedziono także, że lokus genu *BCL11A* 2p16 ulega translokacji t(2;14)(p16;q32.3) razem z lokus łańcucha ciężkiego immunoglobiny (IGH) w chłoniakach nieziarniczych oraz przewlekłych i ostrych białaczkach limfocytowych B-komórkowych u ludzi [2, 27, 71]. Wykazano również obecność translokacji obejmujących lokus *BCL11A*, *BCL2*, *BCL3* w atypowej przewlekłej białaczce limfocytowej w ostrej fazie choroby [53].

Ponadto w przeprowadzonych dotychczas badaniach stwierdzono występowanie amplifikacji lokus *BCL11A* oraz *REL* w chłoniakach nieziarniczych B-komórkowych oraz liniach komórkowych chłoniaków Hodgkina [2, 27, 47, 58, 76].

Yin i wsp. w badaniach na myszach dowiedli z kolei, że nadekspresja *BCL11A* przy jednoczesnym braku ekspresji genu *NF1* prowadzi do rozwoju białaczek, m.in. ostrej białaczki szpikowej. Gen *NF1* koduje neurofibrominę 1, która hamuje rozwój nowotworu przez tłumienie ekspresji białek Ras. Białka te z kolei stymulują wzrost i podziały komórek. Mechanizm rozwoju białaczek nie jest w pełni poznany, choć BCL11A prawdopodobnie promuje transformację nowotworową poprzez hamowanie ekspresji określonych genów, m.in. *p21* [70].

W ostrej białaczce szpikowej (AML, ang. *Acute Myeloid Leukemia*), wysoką, nieprawidłową ekspresję *BCL11A* powiązano również z mutacjami niektórych genów, m.in. *DNMT3A*. Gen *DNMT3A* koduje enzym katalizujący metylację DNA, która prowadzi do wyciszenia genów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania komórki [64].

Wykazano także, że podwyższony poziom BCL11A występuje u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. *Chronic Myeloid Leukemia*), głównie w ostrej fazie choroby. W fazie przewlekłej oraz u osób zdrowych poziom tego białka był istotnie niższy. Dlatego też sugeruje się, że zwiększona ekspresja *BCL11A* może być wskaźnikiem ostrej fazy CML [72].

W przypadkach ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej (B-ALL, ang. *B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*) stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy ekspresją *BCL11A* a *MDM2*. Dodatkowo poziom ekspresji *BCL11A* i *MDM2* był znacząco niższy u pacjentów z remisją choroby w porównaniu do osób nowo zdiagnozowanych z B-ALL. Wyniki te wskazują, że niski poziom BCL11A i MDM2 może świadczyć o remisji choroby w przypadkach B-ALL [69].

Liu i wsp. wykazali natomiast, że rozwój białaczek T-komórkowych ma związek z obniżoną ekspresją lub całkowitym brakiem ekspresji *BCL11A* [44]. Prawdopodobnie efektem braku BCL11A jest aktywacja białka NOTCH1, hamującego apoptozę w grasicy. Zaburzony proces apoptozy prowadzi do rozwoju nieprawidłowych limfocytów T, które produkują duże ilości cytokin (stymulujących pozostałe limfocyty T), indukując w ten sposób rozwój białaczek T-komórkowych [44,74]. Na podstawie przytoczonych wyników spekuluje się, że *BCL11A* funkcjonuje jako gen supresorowy nowotworów T-komórkowych [54, 74].

Pulford i wsp. z kolei przeprowadzili badania na przypadkach chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*), w których zaobserwowali, że brak ekspresji izoformy BCL11A-XL w komórkach nowotworowych koreluje z krótszym czasem przeżycia pacjentów [54].

Podsumowując, białko BCL11A jest kluczowe dla limfopoezy komórek B, a nadekspresja *BCL11A* może prowadzić do rozwoju chłoniaków i białaczek B-komórkowych [44, 65]. Z kolei obniżona ekspresja *BCL11A* może indukować rozwój białaczek T-komórkowych [74]. Jednakże szczegółowy mechanizm oddziaływania BCL11A w komórkach układu krwiotwórczego i jego wpływ na powstawanie nowotworów wywodzących się z tych komórek, wymaga dalszych badań.

NOWOTWORY PŁUC

Gen *BCL11A*, jego mutacje oraz ekspresję badano także w nowotworach płuc. Wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rak płuc stanowi jeden z najczęstszych, najgroźniejszych i najgorzej rokujących nowotworów na świecie [25,

26]. Obejmuje on dwa główne typy histologiczne: niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC, ang. *Non-Small-Cell Lung Carcinoma*), stanowiący ponad 80% wszystkich rozpoznawanych przypadków oraz drobnokomórkowy rak płuc (SCLC, ang. *Small Cell Lung Cancer*). Ponadto wśród niedrobnokomórkowych raków płuc wyróżnia się trzy podtypy: płaskonabłonkowy rak płuc (SCC, ang. *Squamous Cell Lung Cancer*), gruczolakorak (AC, ang. *Adenocarcinoma*) i wielkokomórkowy rak płuc (LCC, ang. *Large-Cell Carcinoma*). Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuc jest palenie tytoniu. Dowiedziono, że 87% zachorowań na nowotwory płuc wiąże się z paleniem papierosów [33]. Do innych czynników ryzyka zalicza się narażenie na kancerogenne substancje chemiczne (np. azbest, arsen), wiek, wcześniej przebyte choroby nowotworowe, infekcje onkogennymi wirusami (np. EBV) oraz uwarunkowania genetyczne związane z niestabilnością genomu. Wykazano, że niestabilność genomu przejawia się mutacjami genów, m.in. *KRAS, ALK, EGFR*, *TP53*, *CHEK1,* zaangażowanych w transdukcję sygnałów w komórce, różnicowanie i proliferację, apoptozę oraz naprawę uszkodzeń DNA [9, 18, 25-27, 33]. Wpływ wymienionych czynników ryzyka prowadzi do nagromadzenia zmian genetycznych i epigenetycznych, które w rezultacie promują wzrost i proliferację komórek nowotworowych [21]. Dlatego też identyfikacja nowych czynników o znaczeniu prognostycznym i predykcyjnym może ułatwić diagnostykę i leczenie raka płuc, a tym samym przyczynić się do obniżenia śmiertelności z powodu tej choroby [27].

Jednym z potencjalnych czynników o znaczeniu prognostycznym, wskazywanych obecnie przez naukowców jest BCL11A. Znacząco podwyższoną ekspresję BCL11A zarówno na poziomie mRNA, jak i białka wykazano w przypadkach NSCLC, głównie w raku płaskonabłonkowym oraz wielkokomórkowym [27, 76]. Szczególnie wysoki poziom tego białka stwierdzono w przypadkach płaskonabłonkowego raka płuc bez przerzutów, we wczesnym stadium rozwoju choroby oraz u palaczy [27]. Ponadto wykazano, że wysoka ekspresja *BCL11A* koreluje z dłuższym czasem przeżycia wolnym od objawów choroby oraz całkowitym czasem przeżycia, zwłaszcza u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuc we wczesnym stadium rozwoju nowotworu (IA-IIB) [27]. Podobne badania prowadzono pod kątem poszczególnych izoform białka BCL11A. W przypadku izoformy XL wysoka ekspresja ma związek z dłuższym przeżyciem wolnym od objawów choroby u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym i wielkokomórkowym płuc [76]. Dodatkowo zauważono, że pacjenci z guzami ze znikomą ekspresją *BCL11A-XL* wykazywali niższą przeżywalność [76].

Ponadto u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuc bez przerzutów stwierdzono występowanie amplifikacji wysokiego stopnia, m.in. na chromosomie 2p15-p16, co wiązało się z nadekspresją *BCL11A* oraz prawdopodobnie z rozwojem nowotworu [6, 27].

Dowiedziono także, że *BCL11A* jest jednym z genów kodujących białko BCL11A wchodzące w skład kompleksów BAF (SWI/SNF), czyli tzw. ssaczych kompleksów

przebudowy chromatyny. Uczestniczą one w wielu procesach wewnątrzkomórkowych, m.in. organizacji chromatyny, utrzymywaniu stabilności chromosomów, proliferacji i różnicowaniu komórek, naprawie DNA, a także odgrywają rolę w regulacji ekspresji genów [21]. Kompleksy BAF zbudowane są z co najmniej 13 podjednostek, a ich mutacje mają związek z powstawaniem różnych nowotworów [13]. Hai-Tao Huang i wsp. stwierdzili, że mutacje genów kodujących podjednostki kompleksów BAF, m.in. *BCL11A*, występują we wszystkich typach histologicznych raka płuc. Dodatkowo obecność mutacji tych genów wiązała się z większą liczbą mutacji w innych częściach genomu, m.in. w genach *SMARCA4, ARID2, ARID1B, BCL11B i BRD9*, wskazując na udział kompleksów BAF, w tym BCL11A, w utrzymaniu stabilności genomu oraz naprawie DNA [21].

Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że z jednej strony BCL11A może hamować ekspresję *p21, TP53* i *CHEK1* oraz aktywować *BCL2*, *BCL-XL* i *MDM2*, co wiąże się z niestabilnością genomu, zaburzeniem procesu apoptozy, cyklu komórkowego oraz naprawy DNA i ostatecznie może prowadzić do rozwoju nowotworu. Natomiast z drugiej strony, BCL11A może funkcjonować jako czynnik hamujący powstawanie przerzutów. Jednak przedstawione hipotezy wymagają dokładniejszego potwierdzenia [27].

Ponadto prowadzono badania, które miały na celu wyjaśnienie mechanizmów regulacji poziomu BCL11A w nowotworach płuc. Wykazano, że ekspresja *BCL11A* może być regulowana przez amplifikację genu, czego efektem jest wzrost poziomu BCL11A. Stwierdzono także odziaływanie regionu 3'UTR *BCL11A* z miR-30a, prowadzące do obniżenia poziomu BCL11A. Cząsteczka miR-30a wykazuje niższą ekspresję w przypadkach NSCLC w porównaniu z tkanką prawidłową płuc, co może skutkować wysoką ekspresją *BCL11A* w komórkach nowotworowych [27]. Jednak mechanizmy tych procesów wymagają dalszych badań.

NOWOTWORY GRUCZOŁU PIERSIOWEGO

Kolejnym typem nowotworu, w którym badano białko BCL11A jest rak gruczołu piersiowego. Wg danych Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 r. rak gruczołu piersiowego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i odpowiada za 15% zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. Opisano kilka podtypów molekularnych raka gruczołu piersiowego: luminalny A, luminalny B, HER2 oraz podstawny (BLBC, ang. *Basal-Like Breast Cancer*) [50]. Wymienione podtypy molekularne różnią się m.in. ekspresją określonych genów, przebiegiem choroby oraz rokowaniem. Dodatkowo, wyróżnia się potrójnie negatywne raki gruczołu piersiowego (TNBC, ang. *Triple Negative Breast Cancer*), charakteryzujące się brakiem ekspresji receptorów estrogenowych (ER, ang. *Estrogen Receptors*), progesteronowych (PR, ang. *Progesterone Receptors*)

oraz receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu ludzkiego (HER2, ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Nowotwory podtypu podstawnego często wykazują fenotyp potrójnie negatywny, jednakże nie wszystkie. TNBC stanowią 12-17% przypadków raka gruczołu piersiowego i występują zwykle w okresie przedmenopauzalnym [32, 50, 57]. Przypadki TNBC charakteryzują się złym rokowaniem ze względu na brak specyficznego leczenia [50]. Czynnikami ryzyka w nowotworach gruczołu piersiowego są: płeć, wiek, styl życia, czynniki hormonalne, występowanie innych nowotworów w przeszłości, ale także obciążenie genetyczne. Do tej pory zidentyfikowano mutacje w różnych genach, m.in. *BRCA1, TP53, PTEN*, charakterystyczne dla nowotworów gruczołu piersiowego [50]. W ostatnich latach zaczęto także badać mutacje *BCL11A* i powiązano je z rozwojem TNBC.

Do tej pory ustalono, że *BCL11A* ulega nadekspresji zarówno na poziomie mRNA, jak i białka w potrójnie negatywnym raku gruczołu piersiowego oraz w podtypie podstawnym [32, 57]. Przypuszcza się, iż może to być związane z występowaniem amplifikacji oraz hipometylacją lokus *BCL11A*. Khaled i wsp. w badaniach na myszach wykazali, że komórki z nadekspresją *BCL11A* tworzyły większe guzy, co świadczy o tym, iż podwyższona ekspresja *BCL11A* sprzyja rozwojowi nowotworu. Ponadto wykazano korelację pomiędzy poziomem BCL11A a stopniem zaawansowania klinicznego oraz stopniem złośliwości histologicznej w TNBC [32]. Pacjentki z rakiem potrójnie negatywnym, ze stwierdzonym wysokim poziomem BCL11A prezentowały również niższe wskaźniki przeżycia, ze względu na występowanie przerzutów i częstszy nawrót choroby [32]. Ci sami autorzy dowiedli także, iż wyciszenie genu przez shRNA w przeszczepionych komórkach linii raka gruczołu piersiowego u myszy hamuje proces nowotworzenia. W badaniu tym zaobserwowano, że z przeszczepionych komórek z wyciszonym genem *BCL11A* powstają mniejsze guzy w porównaniu do kontroli [32].

Dodatkowo zauważono, że delecja *BCL11A* lub jednoczesna delecja *BCL11A i TP53* znacznie hamuje rozwój nowotworu TNBC indukowanego chemicznie przez MPA (octan medroksyprogesteronu) i DMBA (7,12-dimethylbenz(a)antracen), w porównaniu do komórek pozbawionych tylko p53 lub typu dzikiego (WT, ang. *Wild Type*). Wskazuje to, że zarówno p53, jak i BCL11A są konieczne do rozwoju nowotworu [32]. Ustalono także, że w przypadkach, w których doszło do rozwoju guza, delecja *BCL11A* powoduje regresję nowotworu. Dodatkowo, brak ekspresji *BCL11A* wpływał negatywnie na liczbę prawidłowych komórek macierzystych (ang. *Mammary Epithelial Stem Cell*) oraz progenitorowych gruczołu piersiowego [32].

Wyniki powyższych badań sugerują, że BCL11A może pełnić istotną rolę w rozwoju TNBC i co ważniejsze, że hamowanie *BCL11A* można wykorzystać do opracowania terapii celowanych w leczeniu pacjentów z tym typem nowotworu [32].

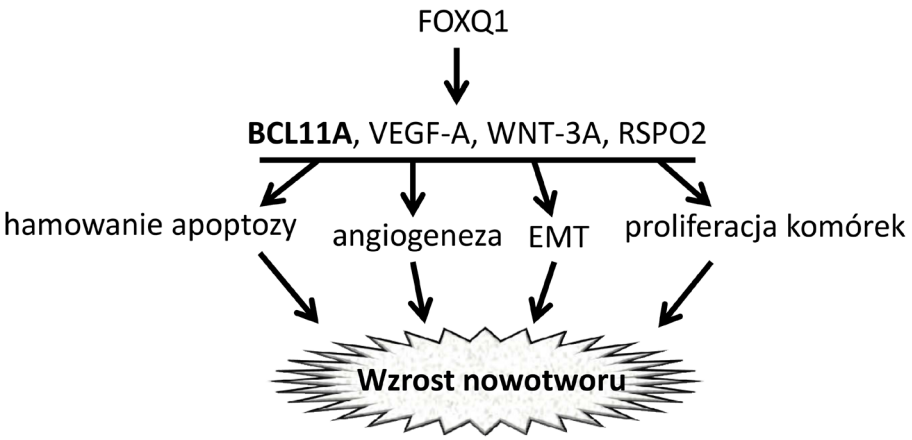
Białko BCL11A badano również w kontekście występowania przerzutów raka gruczołu piersiowego do kości. Przerzuty do kości występują u 30-85% pacjentek

z rakiem tego typu. Wykazano, że proces przerzutowania może być hamowany przez bisfosfoniany stosowane w terapii adjuwantowej, które opóźniają proces niszczenia kości i zmniejszają ryzyko nawrotu przerzutów. By przewidzieć skuteczność leczenia bisfosfonianami opracowano zestaw markerów związanych z przerzutami do kości pierwotnego raka gruczołu piersiowego, obejmujący ekspresję 8 białek, w tym BCL11A oraz status węzłów chłonnych. Zaproponowany schemat diagnostyczny umożliwia wytypowanie pacjentek z niskim ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości, które nie odniosą korzyści z terapii bisfosfonianami. Jednak wciąż nie udało się ustalić roli BCL11A w procesie przerzutowania do kości komórek raka gruczołu piersiowego [19].

W przypadkach wyżej wymienionego nowotworu badano także sposób regulacji BCL11A. Wykazano, że długie niekodujące RNA uc.57 obniża ekspresję *BCL11A* [75]. Jednak uc.57 prezentuje niższą ekspresję w komórkach nowotworowych w porównaniu do tych z otoczenia guza, w związku z tym nie dochodzi do hamowania *BCL11A* w komórkach raka [75].

NOWOTWORY PROSTATY

Rak prostaty jest najczęstszym nowotworem układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Zapadalność na ten typ nowotworu drastycznie wzrasta wraz z wiekiem [77]. Wykazano, że nadekspresja *BCL11A* w komórkach raka prostaty hamuje proces apoptozy i stymuluje podziały komórek, prowadząc do rozwoju nowotworu [77]. Z kolei



RYCINA 3. Schemat regulacji procesów prowadzących do rozwoju raka prostaty i raka jelita grubego [30, 69, 77]

FIGURE 3. Diagram of the regulation of processes leading to the development of prostate cancer and colorectal cancer [30, 69, 77]

obniżenie ekspresji *BCL11A*, a co za tym idzie także *MDM2*, w komórkach raka prostaty z mutacją utraty funkcji FOXQ1, skutkowało spowolnieniem podziałów komórek, przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT, ang. *Epithelial-Mesenchymal Transition*) oraz aktywowaniem apoptozy. Efektem tych procesów było zahamowanie progresji raka [77]. FOXQ1 to onkogen ulegający nadekspresji w różnych typach nowotworów, np. w raku pęcherza moczowego, jelita grubego, prostaty, żołądka oraz płuc. Jest on związany z aktywacją proliferacji komórek i hamowaniem apoptozy przez regulowanie ekspresji *BCL11A* i *MDM2*, a także z aktywowaniem angiogenezy oraz przejścia epitelialno-mezenchymalnego (ryc. 3) [30, 69].

NOWOTWORY JELITA GRUBEGO

Zaobserwowano także zwiększoną ekspresję *BCL11A* w raku jelita grubego. Wiąże się ona ze stymulacją przez FOXQ1 (podobnie jak w przypadku raka prostaty). BCL11A razem z innymi czynnikami, takimi jak VEGF-A, WNT-3A i RSPO2, hamuje proces apoptozy, stymuluje angiogenezę, podziały komórek oraz EMT, prowadząc ostatecznie do rozwoju nowotworu (ryc. 3) [30, 77].

NOWOTWORY KRTANI

Opisano związek pomiędzy występowaniem polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, ang. *Single Nucleotide Polymorphism*) w genie *BCL11A* rs11886868 (C/T) i rs4671393 (A/G) a rozwojem raka płaskonabłonkowego krtani (LSCC, ang. *Laryngeal Squamous Cell Carcinoma*). Obecność polimorfizmów wiązała się ze wzrostem poziomu BCL11A w osoczu (genotypy AG/GG rs4671393), a to z kolei korelowało z wyższym stopieniem zaawansowania raka oraz występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych [78].

NOWOTWORY JAJNIKA

W raku jasnokomórkowym jajnika (ang. *Ovarian Clear Cell Carcinoma*) wykazano obecność mutacji genów szlaku RTK/Ras, PI3K/AKT oraz genów kodujących kompleks SWI/SNF [24]. Białka SWI/SNF, do których należy także BCL11A, biorą udział w podziałach i różnicowaniu komórek, naprawie DNA oraz hamowaniu kancerogenezy. Ich mutacje prawdopodobnie skutkują procesem transformacji nowotworowej. Z kolei szlaki sygnałowe kinaz PI3K/AKT oraz RTK/Ras wiążą się z proliferacją komórek, hamowaniem apoptozy oraz angiogenezą [24].

Dowiedziono również, że w raku jajnika genem supresorowym jest *UCHL1* (ang. *Ubiquitin Carboxyl Terminal Hydrolase Isozyme L1*). Jego wyciszenie skutkuje wzrostem ekspresji genów, m.in. *BCL11A, BCL2, XIAP* (ang. *X Chromosome-Linked inhibitor of Apoptosis Protein*) oraz *AKT* (ang. *RAC-Alpha Serine/Threonine-Protein Kinase*). To z kolei wiąże się z hamowaniem apoptozy i wzrostem podziałów komórek, ale także ze zwiększeniem oporności komórek nowotworowych na cisplatynę – lek hamujący syntezę DNA oraz zwiększający wrażliwość na promieniowanie [28].

Natomiast w raku jajnika towarzyszącym endometriozie wykazano obecność mutacji wielu genów zaangażowanych w szlaki sygnałowe Notch, PI3K/AKT/mTOR, Wnt/β-katenina, szlaki przebudowy chromatyny, regulację cyklu komórkowego oraz apoptozę, tj. *PIK3CA, ARID1A, NF1, NOTCH1, AKT1 i* ***BCL11A*** [11].

NOWOTWORY TARCZYCY

Stwierdzono również obecność mutacji w lokus *BCL11A* w przypadkach anaplastycznego raka tarczycy [31].

BCL11A A INNE CHOROBY

Białko BCL11A powiązano nie tylko z rozwojem nowotworów, ale także z innymi chorobami. Dowiedziono, że metylacja *BCL11A* koreluje ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy typu drugiego, głównie u mężczyzn. Zaobserwowano, że proces metylacji genu tego białka wpływa na metabolizm trójglicerydów [63]. BCL11A ma także wpływ na funkcjonowanie komórek beta trzustki oraz wydzielanie insuliny [61]. To wszystko łącznie potwierdza, że BCL11A prawdopodobnie bierze udział w rozwoju cukrzycy typu drugiego, choć dokładne mechanizmy tego procesu nie zostały dotąd poznane [5, 63].

Co ciekawe, badano również przypadek osoby z delecją genu *BCL11A*, u której występowały zaburzenia mowy ze względu na niskie napięcie mięśniowe (dyzartria), upośledzenie poruszania, hipotonia oraz lekkie opóźnienie intelektualne. Dlatego też naukowcy postulują, że gen *BCL11A* może być związany z apraksją mowy u dzieci (CAS, ang. *Childhood Apraxia of Speech*) [51, 52]. Dodatkowo przypuszcza się, że lokus *BCL11A* znajduje się prawdopodobnie w regionie podatności na dysleksję (DYX3, ang. *Dyslexia Susceptibility Candidate Region 3*) [51]. Ponadto nieprawidłowości w obrębie genu *BCL11A* powiązano z epileptyczną postacią encefalopatii [73].

Wykazano także zależność między obecnością polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) w obrębie drugiego intronu *BCL11A* a występowaniem schizofrenii [4].

PODSUMOWANIE

Pomimo, że białko BCL11A jest intensywnie badane w różnych jednostkach chorobowych, m.in. w nowotworach, nadal nie określono jego dokładnej funkcji, mechanizmów działania, ani wartości diagnostycznej. W większości nowotworów stwierdzono podwyższony poziom BCL11A, choć to, w jaki sposób korelował on z czasem przeżycia pacjentów oraz obecnością przerzutów, miało związek z typem nowotworu. Świadczy to, że sieć zależności i sposób regulacji BCL11A jest skomplikowany i zależy od rodzaju nowotworu. Naukowcy sugerują także, że BCL11A może być potencjalnym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym niektórych nowotworów, m.in. potrójnie negatywnego raka gruczołu piersiowego, płaskonabłonkowego raka płuc oraz chłoniaków i białaczek B-komórkowych.

Ze względu na udział BCL11A w procesach takich jak apoptoza, regulacja cyklu komórkowego i naprawa DNA, których przebieg jest zwykle upośledzony w komórkach nowotworowych, badacze spekulują obecnie na temat skutecznej terapii celowanej. He i wsp. w badaniach na linii komórkowej chłoniaka SU-DHL-6 dowiedli, że wyciszenie ekspresji *BCL11A* poprzez siRNA, z jednoczesnym podawaniem leku przeciwnowotworowego – winkrystyny, hamuje wzrost i podziały komórek oraz stymuluje proces apoptozy [20]. Sugeruje to, że ten typ leczenia mógłby odnieść pożądane rezultaty. Jednakże problemem w opracowaniu tego typu terapii może okazać się jednoczesne zaangażowanie BCL11A w wiele różnych procesów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, w tym udział w rozwoju limfocytów B, hematopoetycznych komórek macierzystych i funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego.

Zbadanie potencjalnych mechanizmów nieprawidłowej aktywacji BCL11A i zaburzeń oddziaływania z innymi białkami w komórkach nowotworowych, a także dokładne określenie zależności z czynnikami kliniczno-patologicznymi, umożliwi być może określenie wartości prognostycznej tego białka oraz możliwości jego zastosowania jako nowego markera chorób nowotworowych. Interesujące byłoby również sprawdzenie skuteczności terapii celowanej opartej o BCL11A.

LITERATURA

[1] Avram D, Fields A, Pretty On Top K, Nevrivy DJ, Ishmael JE, Leid M. Isolation of a novel family of C2H2 zinc finger proteins implicated in transcriptional repression mediated by chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor (COUP-TF) orphan nuclear receptors. *J Biol Chem* 2000;**275**:10315-22.

[2] Avram D, Fields A, Senawong T, Topark-ngarm A, Leid M. COUP-TF (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor)- interacting protein 1 (CTIP1) is a sequence-specific DNA binding protein. *Biochem J* 2002;**368**:555-63.

[3] Basak, A. and Sankaran VG. Regulation of the fetal hemoglobin silencing factor BCL11A. *Ann N Y Acad Sci* 2016;**1368**:25-30.

[4] Basak A, Hancarova M, Ulirsch JC, Balci TB, Trkova M, Pelisek M, Vlckova M, Muzikova K, Cermak J, Trka J, Dyment DA, Orkin SH, Daly MJ, Sedlacek Z, Sankaran VG. BCL11A deletions result in fetal hemoglobin persistence and neurodevelopmental alterations. *J Clin Invest* 2015;**125**:2363-8.

[5] Bauer, D. E., Orkin SH. Hemoglobin switching's surprise: the versatile transcription factor BCL11A is a master repressor of fetal hemoglobin. *Curr Opin Genet Dev* 2015;**33**:62-70.

[6] Boelens MC, Kok K, van der Vlies P, van der Vries G, Sietsma H, Timens W, Postma DS, Groen HJM, van den Berg A. Genomic aberrations in squamous cell lung carcinoma related to lymph node or distant metastasis. *Lung Cancer* 2009;**66**:372-8.

[7] Chan CM, Fulton J, Montiel-Duarte C, Collins HM, Bharti N, Wadelin FR, Moran PM, Mongan NP, Heery DM. A signature motif mediating selective interactions of BCL11A with the NR2E/F subfamily of orphan nuclear receptors. *Nucleic Acids Res* 2013;**41**:9663-79.

[8] Chang CC, Ye BH, Chaganti RS, Dalla-Favera R. BCL-6, a POZ/zinc-finger protein, is a sequence-specific transcriptional repressor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:6947-52.

[9] Chen FF, Yan JJ, Lai WW, Jin YT, SU IJ. Epstein-Barr virus-associated nonsmall cell lung carcinoma: undifferentiated "lymphoepithelioma-like" carcinoma as a distinct entity with better prognosis. *Cancer* 1998;**82**:2334-42.

[10] Chen Z, Luo H yuan, Steinberg MH, Chui DHK. BCL11A represses HBG transcription in K562 cells. *Blood Cells Mol Dis* 2009;**42**:144-9.

[11] Er TK, Su YF, Wu CC, Chen CC, Wang J, Hsieh TH, Herreros-Villanueva M, Chen WT, Chen YT, Liu TC, Chen HS, Tsai EM. Targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of endometriosis-associated ovarian cancer. *J Mol Med* 2016;**94**:835-47.

[12] Estruch SB, Buzón V, Carbó LR, Schorova L, Lüders J, Estébanez-Perpiñá E. The oncoprotein BCL11A binds to orphan nuclear receptor TLX and potentiates its transrepressive function. *PLOS ONE* 2012;**7**.

[13] Euskirchen GM, Auerbach RK, Davidov E, Gianoulis TA, Zhong G, Rozowsky J, Bhardwaj N, Gerstein MB, Snyder M. Diverse roles and interactions of the SWI/SNF chromatin remodeling complex revealed using global approaches. *PLOS Genet* 2011;**7**.

[14] Gao Y, He D, Chen S, Yan X, Hu X, Li Y. Expression of the B-cell lymphoma/leukemia 11A gene in malignant hematological cell lines through quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. *J Cancer Res Clin* 2011;**8**:242-6.

[15] Gao Y, WU H, HE D, HU X, LI Y. Downregulation of BCL11A by siRNA induces apoptosis in B lymphoma cell lines. *Biomed Rep* 2013;**1**:47-52.

[16] Gasparello J, Fabbri E, Bianchi N, Breveglieri G, Zuccato C, Borgatti M, Gambari R, Finotti A. BCL11A mRNA Targeting by miR-210: A Possible Network Regulating γ-Globin Gene Expression. *Int J Mol Sci* 2017;**18**:2530.

[17] Godlewski M, Kobylińska A. Programowana śmierć komórek – strategia utrzymania komórkowej homeostazy organizmu. *Postep Hig Med Dosw* 2016;**70**:1229-44.

[18] Gómez-Román JJ, Martínez MN, Fernández SL, Val-Bernal JF. Epstein-Barr virus-associated adenocarcinomas and squamous-cell lung carcinomas. *Mod Pathol* 2009;**22**:530-7.

[19] Hayashi N, Manyam GC, Gonzalez-Angulo AM, Niikura N, Yamauchi H, Nakamura S, Hortobágyi GN, Baggerly KA, Ueno NT. Reverse-phase protein array for prediction of patients at low risk of developing bone metastasis from breast cancer. *Oncologist* 2014;**19**:909-14.

[20] He D, Wu H, Ding L, Li Y. Combination of BCL11A siRNA with vincristine increases the apoptosis of SUDHL6 cells. *Eur J Med Res* 2014;**19**.

[21] Huang H-T, Chen S-M, Pan L-B, Yao J, Ma H-T. Loss of function of SWI/SNF chromatin remodeling genes leads to genome instability of human lung cancer. *Oncol Rep* 2014;**33**:283-91.

[22] Huynh KD, Bardwell VJ. The BCL-6 POZ domain and other POZ domains interact with the co-repressors N-CoR and SMRT. *Oncogene* 1998;**17**:2473-84.

[23] Ippolito GC, Dekker JD, Wang YH, Lee BK, Shaffer AL, Lin J, Wall JK, Lee BS, Staudt LM, Liu YJ, Iyer VR, Tucker HO. Dendritic cell fate is determined by BCL11A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;**111**:998-1006.

[24] Itamochi H, Oishi T, Oumi N, Takeuchi S, Yoshihara K, Mikami M, Yaegashi N, Terao Y, Takehara K, Ushijima K, Watari H, Aoki D, Kimura T, Nakamura T, Yokoyama Y, Kigawa J, Sugiyama T. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Br J Cancer* 2017;**117**:717-24.

[25] Jafarian AH, Omidi-Ashrafi A, Mohamadian-Roshan N, Karimi-Shahri M, Ghazvini K, Borouмand-Noughabi S. Association of Epstein Barr virus deoxyribonucleic acid with lung carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;**56**:359-64.

[26] Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, Birkbak NJ, Watkins TBK, Veeriah S, Shafi S, Johnson DH, Mitter R, Rosenthal R, Salm M, Horswell S, Escudero M, Matthews N, Rowan A, Chambers T, Moore DA, Turajlic S, Xu H, Lee S-M, Forster MD, Ahmad T, Hiley CT, Abbosh C, Falzon M, Borg E, Marafioti T, Lawrence D, Hayward M, Kolvekar S, Panagiotopoulos N, Janes SM, Thakrar R, Ahmed A, Blackhall F, Summers Y, Shah R, Joseph L, Quinn AM, Crosbie PA, Naidu B, Middleton G, Langman G, Trotter S, Nicolson M, Remmen H, Kerr K, Chetty M, Gomersall L, Fennell DA, Nakas A, Rathinam S, Anand G, Khan S, Russell P, Ezhil V, Ismail B, Irvin-Sellers M, Prakash V, Lester JF, Kornaszewska M, Attanoos R, Adams H, Davies H, Dentro S, Taniere P, O'Sullivan B, Lowe HL, Hartley JA, Iles N, Bell H, Ngai Y, Shaw JA, Herrero J, Szallasi Z, Schwarz RF, Stewart A, Quezada SA, Le Quesne J, Van Loo P, Dive C, Hackshaw A, Swanton C. Tracking the Evolution of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;**376**:2109-21.

[27] Jiang B, Zhang X, Su J, Meng W, Yang X, Yang J, Zhou Q, Chen Z, Chen Z, Xie Z, Chen S, Wu Y. BCL11A overexpression predicts survival and relapse in non-small cell lung cancer and is modulated by microRNA-30a and gene amplification. *Mol Cancer* 2013;**12**:61.

[28] Jin C, Yu W, Lou X, Zhou F, Han X, Zhao N, Lin B. UCHL1 is a putative tumor suppressor in ovarian cancer cells and contributes to cisplatin resistance. *J Cancer* 2013;**4**:662-70.

[29] John A, Brylka H, Wiegreffe C, Simon R, Liu P, Juttner R, Crenshaw EB, Luyten FP, Jenkins NA, Copeland NG, Birchmeier C, Britsch S. Bcl11a is required for neuronal morphogenesis and sensory circuit formation in dorsal spinal cord development. *Development* 2012;**139**:1831-41.

[30] Kaneda H, Arao T, Tanaka K, Tamura D, Aomatsu K, Kudo K, Sakai K, De Velasco MA, Matsumoto K, Fujita Y, Yamada Y, Tsurutani J, Okamoto I, Nakagawa K, Nishio K. FOXQ1 is overexpressed in colorectal cancer and enhances tumorigenicity and tumor growth. *Cancer Res* 2010;**70**:2053-63.

[31] Kasaian K, Wiseman SM, Walker BA, Schein JE, Zhao Y, Hirst M, Moore RA, Mungall AJ, Marra MA, Jones SJ. The genomic and transcriptomic landscape of anaplastic thyroid cancer: implications for therapy. *BMC Cancer* 2015;**15**:984.

[32] Khaled WT, Choon Lee S, Stingl J, Chen X, Raza Ali H, Rueda OM, Hadi F, Wang J, Yu Y, Chin S-F, Stratton M, Futreal A, Jenkins NA, Aparicio S, Copeland NG, Watson CJ, Caldas C, Liu P. BCL11A is a triple-negative breast cancer gene with critical functions in stem and progenitor cells. *Nat Commun* 2015;**6**:5987.

[33] Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski Ł, Świerzewski R. Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. 2015.

[34] Kuo TY, Chen CY, Hsueh YP. Bcl11A/CTIP1 mediates the effect of the glutamate receptor on axon branching and dendrite outgrowth. *J Neurochem* 2010;**114**:1381-92.

[35] Kuo TY, Hong CJ, Chien HL, Hsueh YP. X-linked mental retardation gene CASK interacts with Bcl11A/CTIP1 and regulates axon branching and outgrowth. *J Neurosci Res* 2010;**88**:2364-73.

[36] Kuo TY, Hong CJ, Hsueh YP. Bcl11A/CTIP1 regulates expression of DCC and MAP1b in control of axon branching and dendrite outgrowth. *Mol Cell Neurosci* 2009;**42**:195-207.

[37] Kuo TY, Hsueh YP. Expression of zinc finger transcription factor Bcl11A/Evi9/CTIP1 in rat brain. *J Neurosci Res* 2007;**85**:1628-36.
[38] Kuwata T, Nakamura T. BCL11A is a SUMOylated protein and recruits SUMO-conjugation enzymes in its nuclear body. *Genes Cells* 2008;**13**:931-40.
[39] Lee BS, Dekker JD, Lee BK, Iyer VR, Sleckman BP, Shaffer AL, Ippolito GC, Tucker PW. The BCL11A Transcription Factor Directly Activates RAG Gene Expression and V(D)J Recombination. *Mol Cell Biol* 2013;**33**:1768-81.
[40] Leonardo FC, Brugnerotto AF, Domingos IF, Fertrin KY, de Albuquerque DM, Bezerra MAC, Ara??jo AS, Saad STO, Costa FF, Menzel S, Conran N, Thein SL. Reduced rate of sickle-related complications in Brazilian patients carrying HbF-promoting alleles at the BCL11A and HMIP-2 loci. *Br J Haematol* 2016;**173**:456-60.
[41] Li S, Teegarden A, Bauer EM, Choi J, Messaddeq N, Hendrix DA, Ganguli-Indra G, Leid M, Indra AK. Transcription Factor CTIP1/ BCL11A Regulates Epidermal Differentiation and Lipid Metabolism During Skin Development. *Sci Rep* 2017;**7**:13427.
[42] Litchfield LM, Klinge CM. Multiple roles of COUP-TFII in cancer initiation and progression. *J Mol Endocrinol* 2012;**49**:135-48.
[43] Liu H, Ippolito GC, Wall JK, Niu T, Probst L, Lee B-S, Pulford K, Banham AH, Stockwin L, Shaffer AL, Staudt LM, Das C, Dyer MJS, Tucker PW. Functional studies of BCL11A: characterization of the conserved BCL11A-XL splice variant and its interaction with BCL6 in nuclear paraspeckles of germinal center B cells. *Mol Cancer* 2006;**5**:18.
[44] Liu P, Keller JR, Ortiz M, Tessarollo L, Rachel RA, Nakamura T, Jenkins NA, Copeland NG. Bcl11a is essential for normal lymphoid development. *Nat Immunol* 2003;**4**:525-32.
[45] Luc S, Huang J, McEldoon JL, Somuncular E, Li D, Rhodes C, Mamoor S, Hou S, Xu J, Orkin SH. Bcl11a deficiency leads to hematopoietic stem cell defects with an aging-like phenotype. *Cell Rep* 2016;**16**:3181-94.
[46] Lulli V, Romania P, Morsilli O, Cianciulli P, Gabbianelli M, Testa U, Giuliani A, Marziali G. MicroRNA-486-3p Regulates γ-Globin Expression in Human Erythroid Cells by Directly Modulating BCL11A. *PLOS ONE* 2013;**8**.
[47] Luo WJ, Takakuwa T, Ham MF, Wada N, Liu A, Fujita S, Sakane-Ishikawa E, Aozasa K. Epstein–Barr virus is integrated between REL and BCL-11A in American Burkitt lymphoma cell line (NAB-2). *Lab Invest* 2004;**84**:1193-9.
[48] Moody RR, Lo M-C, Meagher JL, Lin C-C, Stevers NO, Tinsley SL, Jung I, Matvekas A, Stuckey JA, Sun D. Probing the interaction between the histone methyltransferase/deacetylase subunit RBBP4/7 and the transcription factor BCL11A in epigenetic complexes. *J Biol Chem* 2017.
[49] Nakamura T, Yamazaki Y, Saiki Y, Moriyama M, Largaespada DA, Jenkins NA, Copeland NG. Evi9 encodes a novel zinc finger protein that physically interacts with BCL6, a known human B-cell proto-oncogene product. *Mol Cell Biol* 2000;**20**:3178-86.
[50] Nowacka-Zawisza M, Krajewska WM. Potrójnie negatywny rak piersi: Molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne. *Postep Hig Med Dosw* 2013;**67**:1090-7.
[51] Peter B, Matsushita M, Oda K, Raskind W. De novo microdeletion of BCL11A is associated with severe speech sound disorder. *Am J Med Genet* 2014;**164A**:2091-6.
[52] Peter B, Wijsman EM, Nato AQ, University of Washington Center for Mendelian Genomics, Matsushita MM, Chapman KL, Stanaway IB, Wolff J, Oda K, Gabo VB, Raskind WH, Bamshad M, Nickerson D, Shendure J. Genetic candidate variants in two multigenerational families with childhood apraxia of speech. *PLOS ONE* 2016;**11**:1-27.
[53] Podgornik H, Pretnar J, Skopec B, Andoljsek D, Cernelc P. Concurrent rearrangements of BCL2, BCL3, and BCL11A genes in atypical chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2014;**19**:45-8.

[54] Pulford K, Banham AH, Lyne L, Jones M, Ippolito GC, Liu H, Tucker PW, Roncador G, Lucas E, Ashe S, Stockwin L, Walewska R, Karran L, Gascoyne RD, Mason DY, Dyer MJS. The BCL11AXL transcription factor: Its distribution in normal and malignant tissues and use as a marker for plasmacytoid dendritic cells. *Leukemia* 2006;**20**:1439-41.

[55] Saiki Y, Yamazaki Y, Yoshida M, Katoh O, Nakamura T. Human EVI9, a homologue of the mouse myeloid leukemia gene, is expressed in the hematopoietic progenitors and down-regulated during myeloid differentiation of HL60 cells. *Genomics* 2000;**70**:387-91.

[56] Sankaran VG, Menne TF, Xu J, Akie TE, Lettre G, Van Handel B, Mikkola HKA, Hirschhorn JN, Cantor AB, Orkin SH. Human Fetal Hemoglobin Expression Is Regulated by the Developmental Stage-Specific Repressor BCL11A. *Science* 2008;**322**:1839-42.

[57] Santuario-Facio SK, Cardona-Huerta S, Perez-Paramo YX, Trevino V, Hernandez-Cabrera F, Rojas-Martinez A, Uscanga-Perales G, Martinez-Rodriguez, J. L. Martinez-Jacobo L, Padilla-Rivas G, Muñoz-Maldonado, G. Gonzalez-Guerrero, J.F., Valero-Gomez J, Vazquez-Guerrero, A. L. Martinez-Rodriguez, H. G. Barboza-Quintana, A. Barboza-Quintana O, Garza-Guajardo R, Ortiz-Lopez R. A New Gene Expression Signature for Triple-Negative Breast Cancer Using Frozen Fresh Tissue before Neoadjuvant Chemotherapy. *Mol Med* 2017;**23**.

[58] Satterwhite E, Sonoki T, Willis TG, Harder L, Nowak R, Arriola EL, Liu H, Price HP, Gesk S, Steinemann D, Schlegelberger B, Oscier DG, Siebert R, Tucker PW, Dyer MJS. The BCL11 gene family: Involvement of BCL11A in lymphoid malignancies. *Blood* 2001;**98**:3413-20.

[59] Senawong T, Peterson VJ, Leid M. BCL11A-dependent recruitment of SIRT1 to a promoter template in mammalian cells results in histone deacetylation and transcriptional repression. *Arch Biochem Biophys* 2005;**434**:316-325.

[60] Siedlecka K, Bogusławski W. Sirtuiny – enzymy długowieczności? *Gerontol Pol* 2005;**13**:147-52.

[61] Simonis-Bik AM, Nijpels G, Haeften TW Van, Houwing-duistermaat JJ, Boomsma DI, Reiling E, Hove EC Van, Diamant M, Kramer MHH, Heine RJ, Maassen JA, Slagboom PE, Willemsen G, Dekker JM, Eekhoff EM, Geus EJ De, Hart LM. Gene Variants in the Novel Type 2 Diabetes Loci CDC123/CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B Affect Different Aspects of Pancreatic β-Cell Function. *Diabetes* 2010;**59**:293-301.

[62] Szemraj J, Rozpończyk E, Bartkowiak J, Greger J, Oszajca K. Znaczenie białka MDM2 w cyklu komórkowym. *Postep Biochem* 2005;**51**:44-51.

[63] Tang L, Wang L, Ye H, Xu X, Hong Q, Wang H, Xu L, Bu S, Zhang L, Cheng J, Liu P, Ye M, Mai Y, Duan S. BCL11A gene DNA methylation contributes to the risk of type 2 diabetes in males. *Exp Ther Med* 2014;**8**:459-63.

[64] Tao H, Ma X, Su G, Yin J, Xie X, Hu C, Chen Z, Tan D, Xu Z, Zheng Y, Liu H, He C, Mao ZJ, Yin H, Wang Z, Chang W, Gale RP, Chen Z, Wu D, Yin B. BCL11A expression in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2016;**41**:71-5.

[65] Weniger MA, Pulford K, Gesk S, Ehrlich S, Banham AH, Lyne L, Martin-Subero JI, Siebert R, Dyer MJS, Möller P, Barth TFE. Gains of the proto-oncogene BCL11A and nuclear accumulation of BCL11AXL protein are frequent in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leukemia* 2006;**20**:1880-2.

[66] Wu H, Gao Y, Ding L, He D, Li Y. Gene expression profile analysis of SUDHL6 cells with siRNA--mediated BCL11A downregulation. *Cell Biol Int* 2014;**38**:1205-14.

[67] Wu X, Satpathy AT, Kc W, Liu P, Murphy TL, Murphy KM. Bcl11a Controls Flt3 Expression in Early Hematopoietic Progenitors and Is Required for pDC Development In Vivo. *PLOS ONE* 2013;**8**.

[68] Xu J, Sankaran VG, Ni M, Menne TF, Puram R V., Kim W, Orkin SH. Transcriptional silencing of γ-globin by BCL11A involves long-range interactions and cooperation with SOX6. *Genes Dev* 2010;**24**:783-98.

[69] Xu L, Wu H, Wu X, Li Y, He D. The expression pattern of Bcl11a, Mdm2 and Pten genes in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Asia Pac J Clin Onco* 2017;**14**:124-8.
[70] Yin B, Delwel R, Valk PJ, Wallace MR, Loh ML, Shannon KM, Largaespada DA. A retroviral mutagenesis screen reveals strong cooperation between Bcl11a overexpression and loss of the Nf1 tumor suppressor gene. *Blood* 2009;**113**:1075-85.
[71] Yin CC, Lin KIC, Ketterling RP, Knudson RA, Medeiros LJ, Barron LL, Huh YO, Luthra R, Keating MJ, Abruzzo L V. Chronic lymphocytic leukemia with t(2;14)(p16;q32) involves the BCL11A and IgH genes and is associated With atypical morphologic features and unmutated IgV H genes. *Am J Clin Pathol* 2009;**131**:663-70.
[72] Yin J, Zhang F, Tao H, Ma X, Su G, Xie X, Xu Z, Zheng Y, Liu H, He C, Mao ZJ, Wang Z, Chang W, Gale RP, Wu D, Yin B. BCL11A expression in acute phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2016;**47**:88-92.
[73] Yoshida M, Nakashima M, Okanishi T, Kanai S, Fujimoto A, Itomi K, Morimoto M, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Chiyonobu T. Identification of novel BCL11A variants in patients with epileptic encephalopathy: expanding the phenotypic spectrum. *Clin Genet* 2018:368-73.
[74] Yu Y, Wang J, Khaled W, Burke S, Li P, Chen X, Yang W, Jenkins NA, Copeland NG, Zhang S, Liu P. Bcl11a is essential for lymphoid development and negatively regulates p53. *J Exp Med* 2012;**209**:2467-83.
[75] Zhang C, Wang J, Zhang L, Lu Y, Ji T, Xu L, Ling L. Shikonin reduces tamoxifen resistance through long non-coding RNA uc.57. *Oncotarget* 2017;**8**:88658-69.
[76] Zhang N, Jiang B-Y, Zhang X-C, Xie Z, Su J, Zhang Q, Han J-F, Tu H-Y, Wu Y-L. The BCL11A--XL expression predicts relapse in squamous cell carcinoma and large cell carcinoma. *J Thorac Dis* 2015;**7**:1630-6.
[77] Zhang X, Wang L, Wang Y, Shi S, Zhu H, Xiao F, Yang J, Yang A, Hao X. Inhibition of FOXQ1 induces apoptosis and suppresses proliferation in prostate cancer cells by controlling BCL11A/MDM2 expression. *Oncol Rep* 2016;**36**:2349-56.
[78] Zhou J, Yang Y, Zhang D, Zhou L, Tao L, Lu LM. Genetic polymorphisms and plasma levels of BCL11A contribute to the development of laryngeal squamous cell carcinoma. *PLOS ONE* 2017;**12**:1-11.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 27.11.2018
Przyjęto: 20.12.2018
Ewa Kątnik
Zakład Histologii i Embriologii
Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 6a, 50-368 Wrocław
e-mail: ewa.katnik@interia.pl
tel.: 660 746 349