

RESEARCH ARTICLE

Kronik Kolesistit Vakalarında SUV39H1 Ekspresyonu ve Kan Parametreleriyle İlişkisi

Mürüvvet Akçay Çelik¹¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye

Published online: 31 Ağustos 2021

© Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turkey, 2021

Özet

Amaç: SUV39H1 prototip SET-domain içeren histon metil transferazdır. İnsanda H3K9 metilasyonu; SUV39H1, SUV39H2, GLP, G9a, SETDB1 ve SETDB2'ye dayanan. Bütün bu enzimlerin tümü, Pro-SET, SET ve Post-SET domainleri içeren oldukça korunmuş katalitik bölgelere sahiptir. SUV39H1, HistoneH3K9 (H3K9me3) üzerinde trimetilasyonu spesifik olarak katalize eder ve onun global seviyesini düzenler. H3K9me3'ün, heterokromatin formasyonunda çok önemli rol oynadığı bilinmektedir, temel hücresel süreçte de önemli rol oynar. Bu çalışmanın amacı; immünohistokimyasal olarak SUV39H1 ekspresyonunun olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, kan parametreleriyle (hemoglobin, lökosit, trombosit) ilişkisi incelemektir.

Yöntemler: Çalışmaya üniversitemiz patoloji anabilim dalı arşivinden 2016-2017 yıllarına ait kronik kolesistit tanısı almış 67 olgu dahil edilmiştir. Olgulara ait parafin bloklar arşivden çıkarılarak immünohistokimyasal çalışma için yeni kesitler alınmıştır. İmmünohistokimyasal olarak SUV39H1 çalışılmıştır. SUV39H1 ekspresyonları ışık mikroskobu ile değerlendirilerek SUV39H1 ekspresyonları skorlanmıştır. Skorlama; 0,+1,+2 olarak 3 derece üzerinden semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, kan parametreleriyle (hemoglobin, lökosit, trombosit) ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Kronik kolesistit olgularında SUV39H1 ekspresyonu; 53 olguda +1 skor ve 14 olguda +2 skor olarak saptanmıştır, 0 skor görülmemiştir. Çalışmamıza göre +1 skor boyanma gösteren olgularda Hb değeri anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada kronik kolesistit olgularında, faydalı bir tanısal diagnostik test olarak SUV39H1'in, hemoglobin düzeyinin belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Gelecekte daha geniş serilerde yapılacak çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: kronik kolesistit, SUV39H1, hemoglobin**SUV39H1 Expression and Its Relationship with Blood Parameters in Chronic Cholecystitis Cases****Abstract**

Objective: SUV39H1 is a prototype SET-domain-containing histone methyl transferase. H3K9 methylation in human; It is based on SUV39 family members named SUV39H1, SUV39H2, GLP, G9a, SETDB1 and SETDB2. All of these enzymes have highly conserved catalytic domains containing Pro-SET, SET, and Post-SET domains.

SUV39H1 specifically catalyzes trimethylation on HistoneH3K9 (H3K9me3) and regulates its global level. H3K9me3 is known to play a crucial role in heterochromatin formation and plays an important role in the basic cellular process. The aim of this study is to examine the relationship between the expression of SUV39H1 immunohistochemically and the age, height, weight, gender, blood parameters (hemoglobin, thrombocyte, leukocyte) of the cases.

Methods: 67 cases diagnosed with chronic cholecystitis from the archive of our university's Pathology department between the years 2016-2017 were included in the study. Paraffin blocks of the cases were removed from the pathology archive, new sections were taken for immunohistochemical study. SUV39H1 was studied immunohistochemically. Scoring; It was evaluated semi-quantitatively over 3 degrees as 0,+1,+2. SUV39H1 expressions were evaluated with light microscopy. The relationship between SUV39H1 expressions scoring values and age, height, weight, gender, blood parameters (hemoglobin, thrombocyte, leukocyte) of the cases were investigated.

Results: Expression of SUV39H1 in chronic cholecystitis cases was determined as +1 score in 53 cases and +2 score in 14 cases, 0 score not seen. According to our study, the hb value was found to be significantly higher in cases with +1 score staining

Conclusion: In this study, it was thought that SUV39H1 as a useful diagnostic test in cases of chronic cholecystitis may be helpful in determining the hemoglobin level. We think that more meaningful results can be obtained with studies to be conducted in larger series in the future.

Key Words: chronic cholecystitis, SUV39H1, hemoglobin

Suggested Citation: Akçay Çelik M. Kronik Kolesistit Vakalarında SUV39H1 Ekspresyonu ve Kan Parametreleriyle İlişkisi. ODU Med J, 2021;8(2):7-10.

Address for correspondence/reprints:

Mürüvvet Akçay Çelik

Telephone number: +90 (505) 561 36 01**E-mail:** drmakcaycelik@gmail.com

Giriş

SUV39H1 prototip SET-domain içeren histon metil transferazdır (1,2). İnsanda H3K9 metilasyonu; SUV39H1, SUV39H2, GLP, G9a, SETDB1 ve SETDB2adlı SUV39 aile üyelerine dayanır. Bütün bu enzimlerin tümü, Pro-SET, SET ve Post-SET domainleri içeren oldukça korunmuş katalitik bölgelere sahiptir (3). SUV39H1, HistonH3K9 (H3K9me3) üzerinde trimetilasyonu spesifik olarak katalize eder ve onun global seviyesini düzenler. H3K9me3'ün, heterokromatin formasyonunda çok önemli rol oynadığı bilinmektedir, temel hücresel süreçte de önemli rol oynar (1,2). Kronik obstruktif pulmoner hastalıklı vakalarda akciğer dokusunda, SUV39H1 seviyesinde azalma ile bulgular tespit edilmiştir (4). SUV39H1'in hepatoselüler karsinom hücrelerinde nükleusta oldukça yüksek oranda eksprese olduğunu ancak stoplazmada eksprese olmadığını gösteren çalışma bulunmaktadır (5).

Bu çalışmada SUV39H1 ekspresyonu ile olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, kan parametreleriyle (hemoglobin, lökosit, trombosit) ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya 2016-2017 yıllarına ait kronik kolesistit tanısı almış 67 olgu dahil edilmiştir. Kronik kolesistit tanısı olan olgulara ait parafin bloklardan 3µm kalınlığında yeni kesitler alınarak, Leica Bond otomatik doku boyama cihazıyla SUV39H1 (Polyclonal) C.Liq.0.1mL (1:100-200) immünohistokimyasal boyamaları yapılmıştır. Yapılan mikroskopik inceleme sonrasında SUV39H1 ekspresyonları skorlanmıştır. Skorlama; 0,+1,+2 olarak 3 derece üzerinden semikantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Tek bir patoloğ tarafından ışık mikroskopu ile değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlerin, olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, kan parametreleriyle (hemoglobin, lökosit, trombosit) ilişkisi incelenmiştir.

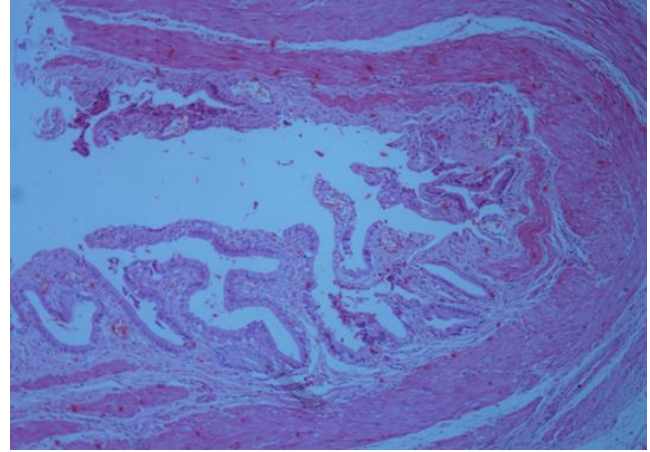
Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak Student t testi yapılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

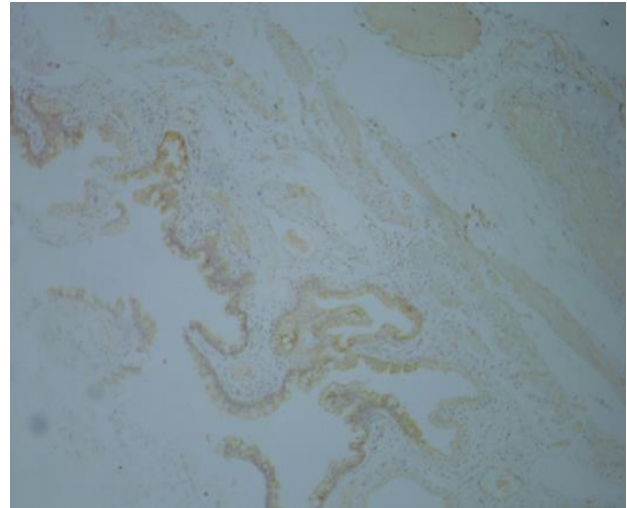
Çalışmamızda kronik kolesistit olgularında yapılan ışık mikroskobik inceleme sonucunda SUV39H1 ekspresyonu; 53 olguda +1 skor ve 14 olguda +2 skor olarak saptanmıştır, 0 skor ise görülmemiştir. Resim 1'de hematoksilen eozin (HE) boyalı kronik kolesistit olgusu görülmektedir. Resim 2'de kronik kolesistit olgusunda immünohistokimyasal olarak SUV39H1 ekspresyonu +1 skor olarak izlenmektedir. Resim 3'de

ise normal safra kesesinde immünohistokimyasal olarak SUV39H1 ekspresyonu görülmektedir.

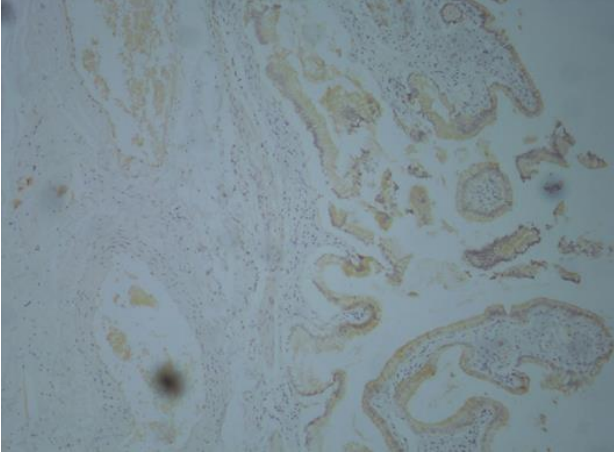
SUV39H1 ekspresyonuna sahip kronik kolesistit olgularında +1 ve +2 olarak saptanan skorlama ile lökosit, trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmazken, hemoglobin (Hb) ile skorlama indeksi arasında anlamlı sonuç saptanmıştır. SUV39H1 ile +2 boyanma gösteren vakalarda Hb değeri ortalaması 11.2533 saptanmıştır, +1 boyanma gösteren vakalarda Hb değeri ortalaması 13.0219 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza göre +1 boyanma gösteren olgularda Hb değeri anlamlı olarak daha yüksek (Hb değeri ortalaması 13.0219) izlenmiştir (p:0.001). Çalışmamızda kronik kolesistit olgularında SUV39H1 ekspresyonu artışı olduğu ve bu skor artışının Hb düşüklüğü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.



Resim 1: Kronik kolesistit, HEx100



Resim 2: Kronik kolesistit, SUV39H1x100



Resim 3: Normal safra kesesi, SUV39H1x100

Tartışma

SUV39H1, prototip SET-domain içeren histon metil transferazdır (1,2). Chen ve arkadaşları kronik obstruktif pulmoner hastalıklı vakalarda akciğer dokusunda, SUV39H1 seviyesinde azalma saptamışlardır (4). Chiba ve arkadaşları ise SUV39H1'in hepatoselüler karsinom hücrelerinde nükleusta oldukça yüksek oranda eksprese olduğunu ancak stoplazmada eksprese olmadığını göstermişlerdir (5). Safra kesesi ile ilgili literatür verilerinin sınırlı olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar SUV39H1'in, H3K9 trimetilasyonu aracılığıyla hepatoselüler karsinom gelişiminde ve progresyonunda önemli role sahip olduğunu belirtmişlerdir (5). Diğer bir çalışmaya göre SUV39H1'in servikal kanserde antimigratuar role sahip olduğu belirtilmiştir (6). Lu ve arkadaşları SUV39H1'i kolon karsinomunda önemli derecede yüksek bulmuşlardır (7). Yu ve arkadaşları ise SUV39H1'i, prostat kanseri hücre migrasyonunu ve invazyonunu azaltmak için yeni bir strateji olarak hedeflenmesi gerektiğini önermektedirler (8).

SUV39H1 boyaması ile ilgili yapılan çalışmalarda, SUV39H1'in çeşitli tipte kanser türlerinin tümorojenезisinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (9,10). Literatüre bakıldığında SUV39H1'in diagnostik olarak anlamlılığının tartışmalı olduğu dikkati çekmektedir. (8,11,12)

Literatürde SUV39H1 ile kan parametrelerinin ilişkisine ait yeterli çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmada olgular arasında normal safra kesesi olmadığından, çalışma için sadece kronik kolesistit olguları dahil edilmiştir. Tespit ettiğimiz parametrelerden sadece hemoglobin (Hb) ile anlamlı sonuç saptanmıştır. SUV39H1 ekspresyon değerlendirmesinde; +1 boyanma gösteren olgularda Hb değeri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (p:0.001).

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada; kronik kolesistit olgularında, SUV39H1'in skorlaması ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu veri kronik kolesistit vakalarında tanısal diagnostik bir test olarak kullanılmasına olanak verebilir. Gelecekte daha geniş serilerde yapılacak çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Ethics Committee Approval: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions:

Konsept:MAÇ Tasarım: MAÇ Literatür arama: MAÇ Veri Toplama ve İşleme:MAÇ Analiz veya Yorumlama: MAÇ Yazan: MAÇ

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study hasn't received no financial support.

References

1. Saksouk N, Simboeck E, Dejardin J. Constitutive heterochromatin formation and transcription in mammals. *Epigenetics Chromatin*. 2015; 8(3): 1-17.
2. Peters AH, O'Carroll D, Scherthan H, Mechtler K, Sauer S, Schöfer C, Weipoltshammer K, Pagani M, Lachner M, Kohlmaier A, Opravil S, Doyle M, Sibilia M, Jenuwein T. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genom stability. *Cell*. 2001; 107: 323-337.
3. Wu H, Min J, Lunin VV, Antoshenko T, Dombrowski L, Zeng H, Allali-Hassani A, Campagna-Slater V, Vedadi M, Arrowsmith CH, Plotnikov AN, Schapira M. Structural biology of human H3K9 methyltransferases. *PLoSOne*. 2010; 5(1):e8570.
4. Chen TT, Wu SM, Ho SC, Chuang HC, Liu CY, Chan YF, Kuo LW, Feng PH, Liu WT, Chen KY, Hsiao TC, Juang JN, Lee KY. SUV39H1 Reduction Is Implicated in Abnormal Inflammation in COPD. *SciRep*. 2017; 7: 1-13.
5. Chiba T, Saito T, Yuki K, Zen Y, Koide S, Kanogawa N, Motoyama T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Tawada A, Otsuka M, Miyazaki M, Iwama A, Yokosuka O. Histone lysine methyltransferase SUV39H1 is a potent target for epigenetic therapy of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2015; 136(2): 289-298.
6. Liu X, Guo S, Liu X, Su L. Chaetocin induces

- endoplasmic reticulum stress response and leads to death receptor 5-dependent apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. *Apoptosis*. 2015; 20: 1499–1507.
7. Rodriguesa C, Pattabiramaana C, Vijaykumara A, Aroraa R, Narayana SM, Kumar RV, Notania D, Varga-Weisz P, Krishnaa S. SUV39H1-low chromatin state characterises and promotes migratory properties of cervical cancer cells. *Experimental Cell Research*. 2019; 378: 206-216.
 8. T Yu, C Wang, J Yang, Y Guo, Y Wuand X Li. Metformin inhibits SUV39H1-mediated migration of prostate cancer cells. *Oncogenesis*. 2017, 6(5): 1-9.
 9. Chiba T, Saito T, Yuki K, Zen Y, Koide S, Kanogawa N, Motoyama T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Tawada A, Otsuka M, Miyazaki M, Iwama A, Yokosuka O. Histone lysine methyltransferase SUV39H1 is a potent target for epigenetic therapy of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2015; 136(2): 289–298.
 10. Liu X, Guo S, Liu X, Su L. Chaetocin induces endoplasmic reticulum stress response and leads to death receptor 5-dependent apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. *Apoptosis*. 2015; 20: 1499–1507.
 11. Rodriguesa C, Pattabiramaana C, Vijaykumara A, Aroraa R, Narayana SM, Kumar RV, Notania D, Varga-Weisz P, Krishnaa S. SUV39H1-low chromatin state characterises and promotes migratory properties of cervical cancer cells. *Experimental Cell Research*. 2019; 378: 206-216.
 12. Lu C, Yang D, Klement JD, Oh IK, Savage NM, Waller JL, Colby AH, Grinstaff MW, Oberlies NH, Pearce CJ, Xie Z, Kulp SK, Coss CC, Phelps MA, Albers T, Lebedyeva IO, Liu K. SUV39H1 Represses the Expression of Cytotoxic T-Lymphocyte Effector Genes to Promote Colon Tumor Immune Evasion. *Cancer Immunol Res*. 2019; 7(3): 414-427.