Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

مقاله مروری

مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و نقش آنها در بروز و درمان سرطان: مطالعه مروری

ریحانه هوشیار[1]، معصومه بومی قوچان‌عتیق[2]

چکیده

در بروز سرطان علاوه بر تغییرات ژنتیکی، تغییرات اپی‌ژنتیک نیز مؤثّر هستند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک، مجموعه فرآیندهایی از جمله: تغییرات ساختارهای ماکرومولکول‌های DNA و هیستون‌ها، تغییر وضعیت کروماتین، متیلاسیون DNA، مدیفیکاسیون‌های پروتئین‌های هیستونی پس از ترجمه و تأثیر انواع RNAهای غیر کدکننده هستند که منجر به بیان و یا عدم بیان یک‌سری ژن‌ها در سلول‌ها می شوند. برخی تغییرات برگشت‌پذیر اپی‌ژنتیک همانند: تغییر کونفورماسیونی DNA دورشته‌ای و پروتئین‌های هیستونی به‌واسطه اتصال داروها به آنها، حفظ ساختارهای چهاررشته‌ای تلومری، هیپرمتیلاسیون ژن‌ها و استیلاسیون و فسفریلاسیون هیستون‌ها، هدف‌های مناسبی در ارائه درمان‌های جدید برای انواع مختلف سرطان‌ها می‌باشند. در این مقاله، مهمترین مکانیسم‌های ملکولی اپی‌ژنتیک، تغییرات اپی‌ژنتیک در بدخیمی‌ها و درمان‌های مبتنی بر اپی‌ژنتیک مرور شده‌اند.

واژه‌های کلیدی: اپی‌ژنتیک؛ سرطان؛ DNA؛ هیستون

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1394؛ دوره 22 (2): 83-93.

دریافت: 1393/11/25 پذیرش: **94/05/19**

[1] نویسنده مسؤول؛ استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پزشکی
تلفن: 05632395418 پست الکترونیکی: hooshyar@bums.ac.ir
[2] دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

مقدمه

سرطان، از جمله بیماری‌های بدخیم مزمن و غیر واگیردار است که به‌عنوان یک معضل بهداشتی و تأثیرگذار بر سلامت جامعه محسوب می‌گردد (1). در ایران، میزان وقوع سرطان 98-100 مورد از هر صدهزار نفر می‌باشد (2). سرطان، فرآیندی چندمرحله‌ای شامل: تغییرات ژنتیکی بسیاری از ژن‌ها مانند: ژن‌های سرطان‌زا و سرکوب‌گر تومور، فرآیند ترمیم DNA آسیب‌دیده و تغییرات مکانیسم‌های کنترل‌کننده رشد و تکثیر سلولی می‌باشد. تمایز و بقای سلول‌ها، در اثر الگوهای ثابت کنترل ژنی رخ می‌دهد که سرطان در پی تغییر در بیان و فعالیت ژن‌های سرطان‌زا یا ژن‌های سرکوب‌گر تومور ایجاد می‌گردد (3). بیان ژن‌ها در سطوح DNA و کروماتین، از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک تنظیم می‌شود. بدین ترتیب نیاز است تا مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در تنظیم بیان ژن سلول‌های سرطانی و تأثیر برخی از داروها و ترکیبات مؤثّر بر آنها مطالعه گردد. اپی‌ژنتیک، مجموعه فرآیندهای برگشت‌پذیر کنترل‌شده‌ای است که باعث تغییرات ارثی در بیان ژن‌ها- مستقل از تغییر در توالی نوکلئوتیدی DNA- می‌شود (4). تغییر هتروکروماتین به یوکروماتین و بالعکس، متیلاسیون DNA و مدیفیکاسیون‌های هیستونی، به‌عنوان مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک مطرح هستند که دسترسی ماشین رونویسی را به ژن‌های هدف، تنظیم می‌کنند (5)؛ از طرف دیگر برهم‌کنش RNAهای غیرکدکننده مانند: میکرو RNAها با ژن‌های هدف، نقش آنها را در رشد، تمایز و مرگ سلولی مشخص کرده است؛ بنابراین عوامل اپی‌ژنتیک به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم، بیان میکرو RNAها در سلول‌ها را تغییر می‌دهند. نقص در این مکانیسم‌ها منجر به فعالسازی یا مهار مسیرهای پیام‌رسانی مختلف و ایجاد بیماری‌هایی از جمله سرطان می‌گردد (6، 7). در مطالعه مروری حاضر انواع مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و ارتباط آنها با بروز یا درمان سرطان به شرح زیر بیان شده است:

الف) تنظیم در سطح ساختار DNA

با توجه به اینکه DNA در هر سلول زنده، حاوی اطلاعات ژنتیکی است و نقش به‌سزایی در فرآیندهای همانندسازی و رونویسی ژن‌ها و در نتیجه رشد و تکثیر سلولی دارد، مهمترین هدف ترکیبات سرطان‌زا، ملکول‌های تنظیمی و داروهای ضدّ سرطانی می‌باشد (8). برخی ملکول‌های کوچک و داروها، در اثر تعامل با توالی‌های ویژه‌ای از DNA، ساختار آن را به‌صورت موضعی تغییر داده و میزان دسترسی پروتئین‌های فعال‌کننده یا مهارکننده بیان ژنی، دسترسی ماشین رونویسی را به ژن‌های هدف و در نهایت تغییر هتروکروماتین به یوکروماتین را کنترل می‌نمایند؛ از این‌رو، این ملکول‌ها در پزشکی و داروسازی حائز اهمیت می‌باشند (9). ترکیبات، به‌طرق مختلفی به ماکرومولکول DNA متصل شده و تغییرات ساختاری آن را سبب می‌گردند. برخی از ترکیبات سرطان‌زا مانند اتیدیوم‌برماید، در بین دو رشته DNA قرار گرفته و ساختار اصلی ماکرومولکول را به شکل کامل برهم می‌زنند (10). برخی مولکول‌ها مانند: سیس‌پلاتین (Cis platin)، نتروپسین (Netropsin)، کاروتنوئیدها و منوترپن آلدهیدهای اصلی زعفران، با شیار کوچک DNA اتصال برقرار کرده و باعث القای برخی تغییرات ساختمانی در آن می‌شوند و در نتیجه الگوی بیان ژنی در سلول تغییر می‌یابد (8، 11، 12). در مطالعه هوشیار و همکاران، میان‌کنش کاروتنوئیدها (کروسین و کروستین) و مونوترپن آلدهیدهای (سافرانال و پیکروکروسین) کلاله زعفران با DNA و الیگونوکلئوتیدهای غنی از گوانین-سیتوزین و آدنین-تیمین به‌وسیله روش‌های طیف‌سنجی مانند: دورنگ‌نمایی دورانی و اسپکتروفلورومتری بررسی شده است. نتایج این مطالعات نشان داده است که این اجزا، به شکاف کوچک DNA متصل شده و در نتیجه تغییرات ساختاری و فضایی DNA، از آرایش B به C القا می‌شود که در نهایت با به‌هم‌ریختن توالی بازها و کاهش پایداری DNA در غلظت‌های بالای اجزا همراه می‌باشد. در بین

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

کاروتنوئیدها، میان‌کنش کروستین با DNA یا الیگونوکلئوتیدها بیشتر از کروسین و در بین منوترپن آلدهیدها، پیکروکروسین بیشتر از سافرانال است (11، 12). جالب توجه است، برخی از داروهای ضدّ سرطانی که با DNA میان‌کنش می‌دهند، به توالی‌های نوکلئوتیدی ویژه‌ای متصل می‌شوند و از طریق پیوندهای هیدروژنی و واندروالس، تنها به نواحی غنی از آدنین-تیمین و برخی دیگر تنها به توالی‌هایی غنی از گوانین-سیتوزین متصل می‌شوند. بررسی برتری میان‌کنش کاروتنوئیدها و مونوترپن آلدئیدهای کلاله‌های زعفران با الیگونوکلئوتیدهای ویژه نشان داده است که در میزان میان‌کنش متابولیت‌ها به الیگونوکولئوتیدها، هیچ‌گونه برتری اتصال وجود ندارد. مطالعه هوشیار و همکاران نشان داد که سافرانال، پس از میان‌کنش با شکاف کوچک توالی دورشته‌ای الیگونوکلئوتید غنی از گوانین-سیتوزین، آرایش سه‌رشته‌ای H-DNA را تشکیل می‌دهد (12). فرم H-DNA در زمان تراکم، بازشدگی، همانندسازی، رونویسی و رشد سلولی، دیده می‌شود؛ بنابراین القای ساختارهای مختلف DNA مانند: H-DNA توسط سافرانال و یا تغییر کنفورماسیون آن توسط سایر متابولیت‌های اصلی زعفران، روی بیان ژن‌های دخیل در فرآیند سرطان مانند ژن‌های سرطان‌زا یا سرکوب‌گر تومور، تأثیرگذار می‌باشند.

تلومرها در سلول‌های یوکاریوتی، شامل تعدادی از تکرارهای کوتاه 5-8جفت بازی حاوی 2-4 گوانین می‌باشند. دو ساختار نوکلئوتیدی مهم I-motif و G-quadruplex در تلومرها، در حفظ ساختار و عملکرد تلومر، تنظیم فعالیت تلومرازها، رونویسی و ترجمه ژن‌ها نقش مهمی دارند (13). ساختارهای چهاررشته‌ای I-motif و G-quadruplex به‌ترتیب غنی از بازهای سیتوزین و گوانین می‌باشند. بسیاری از ترکیبات مانند آزیدوتیمیدین، با توالی‌های DNAایی ویژه تلومرهای کروموزوم‌ها، میان‌کنش داده و قادر به مهار فعالیت آنزیم تلومراز می‌باشند (14). بجز داروهای شیمیایی، برخی ترکیبات گیاهی مانند متابولیت‌های ثانویه زعفران، با ساختارهای مذکور میان‌کنش داده و سبب حفظ و پایداری ساختار ملکولی آنها گردیده است (15). از آنجایی که در سلول‌های سوماتیک، در هر همانندسازی، از طول تلومر کاسته می‌شود، ولی در سلول‌های سرطانی طول تلومر به‌سبب فعالیت تلومرازها ثابت می‌گردد؛ چنانچه ترکیبات دارویی به ساختارهای فوق متصل شوند، مسیر باارزشی در مهار تلومرازها و در نتیجه توقف تکثیر سلول‌های سرطانی، حاصل می‌گردد. در این زمینه بسیاری از مطالعات نیز نشان داده‌اند که زعفران و ترکیبات آن، دارای اثرات ضدّ سرطانی در انواع سلول‌های بدخیم می‌باشند (16، 17).

ب) تنظیم در سطح متیلاسیون DNA

یکی از مهمترین مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک، متیلاسیون کربن 5نوکلئوتید سیتوزین در مناطق حاوی دی‌نوکلئوتیدهای CpG، به‌منظور تولید 5-متیل‌سیتوزین می‌باشد. سیتوزین متیله‌شده، در شیار بزرگ مارپیچ دو رشته‌ای DNA قرار دارد که در فرآیند اتصال فاکتورهای رونویسی تداخل نموده و بیان ژن‌ها را مهار می‌کند (5، 7، 18). متیلاسیون DNA، توسط آنزیم DNA متیل‌ترانسفراز تنظیم می‌شود. به‌نظر می‌رسد، افزایش بیان DNA متیل ترانسفرازها، یک ویژگی مشترک در انواع سرطان‌ها باشد (19). الگوهای متیلاسیون در طی دوران جنینی به‌وجود می‌آیند و از طریق میتوز به ارث می‌رسند. این الگوهای نرمال، در DNA سلول سرطانی دچار اختلال می‌شوند؛ به‌گونه‌ای که جزایر CpG برای فعالیت متیل‌ترانسفرازها مستعد شده و سایر مناطق DNA دچار هیپومتیلاسیون می‌شوند (20). پروفایل هیپرمتیلاسیون جزایر CpG در ژن‌های مختلف برای هر نوع سرطان متفاوت است. به‌طور کلی هیپرمتیلاسیون جزایر CpG در ژن‌های سرکوب‌گر تومور، ژن‌های دخیل در سیکل سلولی، ترمیم DNA، متابولیسم مواد سرطان‌زا، فعل و انفعالات بین‌سلولی، مرگ‌سلولی و رگ‌زایی، باعث پیشرفت سرطان می‌شود (21، 20)؛ به‌عنوان مثال Phosphatase and Tensin homologue(PTEN)، پروتئینی است که از تکثیر سریع

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

سلول‌ها جلوگیری می‌کند و در سرطان‌های تیروئید و مغز، هیپر متیله و غیرفعال می‌شود؛ همچنین Adenomatous polyposis coli (APC) پروتئینی است که در تنظیم سیکل سلولی، اتصال سلول به سلول و حرکت سلولی دخالت دارد و در سرطان‌های روده بزرگ، ریه و پستان از طریق هیپرمتیلاسیون، غیرفعال می‌شود (22، 23). هیپرمتیلاسیون پروموتور ژن‌های Rb، P16، MLH1 و BRAC1 نیز باعث خاموش‌شدن این ژن‌های سرکوب‌گر تومور و پیشرفت سرطان می‌شود (24، 25).

دو نوع اصلی داروهای ضدّ سرطانی دمتیله‌کننده DNA آنالوگ‌های سیتوزین، 5azacytidine و 5aza2´deoxycytidine می‌باشند که DNA-متیل‌ترانسفراز را از طریق پیوندهای کوالان غیربرگشت‌پذیر به دام انداخته و منجر به تجزیه و تخریب این آنزیم می‌شوند. هر داروی ضدّ سرطانی، ژن خاصی را متیله و خاموش می‌نماید؛ به‌طور مثال وقتی از داروی Carmustine یا Temozolomide استفاده می‌شود، ژن O6 متیل‌گوانین‌متیل‌ترانسفراز متیله شده و تومور به دارو پاسخ می‌دهد؛ یا زمانی که Cisplatine استفاده می‌شود، ژن hMLH1 و زمانی که Methotrexate استفاده می‌شود، ژن RFC متیله می‌شود (26). علاوه بر درمان سرطان توسط داروهای ذکرشده، نشانگرهای هیپرمتیلاسیون DNA به‌عنوان ابزار تکمیلی تشخیص و فاکتور پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان می‌باشند (27)؛ برای مثال ژن گلوتاتیون-S-ترانسفراز در 80-90% بیماران مبتلا به سرطان پروستات، هیپرمتیله می‌شود، اما در هیپرپلازی خوش‌خیم بافت پروستات هیپرمتیله نمی‌شود (28)؛ همچنین در جهت تشخیص به‌موقع سرطان پستان، تعیین هیپرمتیلاسیون ژن‌های سرکوب‌گر تومور در نمونه بیوپسی پستان در افراد حامل موتاسیون BRAC بسیار مفید است؛ چرا که هیپرمتیلاسیون جزایر CpG، یکی از اولین رویدادهای پیشرفت سرطان می‌باشد (29).

ج) تنظیم در سطح ساختار هیستون‌ها

در کنار تغییرات ساختاری DNA، مدیفیکاسیون هیستون‌های مرکزی نوکلئوزوم، نقش مهمی در تنظیمات اپی‌ژنتیک ایفا می‌کنند. مدیفیکاسیون‌های آمینواسیدهای هیستون‌ها شامل: استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی‌کوئیتیناسیون، ADP-ریبوزیلاسیون، گلیکوزیلاسیون و کربونیلاسیون بوده که مهمترین آن استیلاسیون است. استیلاسیون لیزین هیستون‌ها توسط آنزیم‌های استیل‌ترانسفرازها و هیستون‌داستیلازها تنظیم می‌شود (8). سه خانواده متفاوت از هیستون‌استیل‌ترانسفرازها، General control nonderepressible-5(Gcn5)، P300/CBP و MYST وجود دارد (30). استیلاسیون هیستون‌ها، عملکرد DNA را در دو مسیر اصلی تعدیل می‌کند. اول اینکه استیلاسیون لیزین‌ها و در پی آن خنثی‌شدن بار مثبت هیستونی، باعث کاهش میان‌کنش بین هیستون‌ها و DNA می‌شود؛ در نتیجه در بسته‌بندی کروماتین تغییراتی ایجاد می‌گردد. دوم اینکه لیزین‌های تغییریافته، به‌عنوان لنگرگاه برای پروتئین‌های اتصالی عمل می‌کنند؛ بنابراین باعث به‌کارگیری پروتئین‌های رونویسی و پروتئین‌های تغییردهنده کروماتین می‌شوند (31). از این رو استیلاسیون هیستونی، به یک کروماتین باز و فعال از نظر رونویسی اشاره دارد؛ در حالی که داستیلاسیون هیستون‌ها توسط هیستون‌داستیلازها با ایجاد کروماتین متراکم، رونویسی ژن‌ها را سرکوب می‌کند (32). بیان بیش از حد هیستون داستیلازها، در بدخیمی‌های خون و تومورهای جامد مانند: پستان (33)، پروستات و کلورکتال (34) مشاهده می‌گردد. علاوه بر تغییر الگوی استیلاسیون هیستونی در سلول‌های سرطانی، تغییراتی در الگوی متیلاسیون هیستونی آنها نیز مشاهده می‌شود. تغییر در الگوهای متیلاسیون لیزین 9 در H3 و لیزین 27 در H3، با خاموشی نابهنجار ژن در انواعی از سرطان‌ها در ارتباط است (35). معمولاً داستیلاسیون لیزین12 در H4 و تری‌متیلاسیون‌لیزین 20 در H4 در سرطان‌ها اتفاق

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

می‌افتد (36). مهارکننده‌های هیستون داستیلاز باعث القای تمایز، استراحت چرخه سلولی و مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده (آپوپتوز) در سلول‌های بدخیم از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌شوند (37). این مهارکننده‌ها، هر دو مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز را فعال می‌کنند؛ فعالیت سرکوبگری توموری P53 و p73 را که در القای آپوپتوز مهم هستند، تنظیم می‌کنندو آنزیم‌های ترمیم‌کننده DNA را نیز هدف قرار می‌دهند (38). القای هایپر استیلاسیون سانترومر به‌وسیله مهارکننده‌های هیستون داستیلاز، سبب آزادسازی پروتئین‌های هتروکروماتین شده و در نتیجه منجر به جداسازی کروموزومی غیر نرمال و کاهش میتوزهای غیرطبیعی می‌شود. اخیراً علاوه بر اثرات ضدّ تکثیری مهارکننده‌های هیستون‌داستیلاز، ویژگی‌های ضدّ التهابی این مهارکننده‌ها نیز توضیح داده شده است. این کارایی دوگانه مهارکننده‌های هیستون‌داستیلاز بسیار قابل توجه است؛ چرا که التهاب مزمن، با افزایش احتمال پیشرفت سرطان‌زایی همراه است (39). برخی از مهارکننده‌های هیستون‌داستیلاز از قبیل: Depsi peptide و Butyrate phenyl، در مراحل کارآزمایی بالینی قرار دارند (40). Vorinostat یا Suberoylanilidhydroxamic acid (SAHA)، یک مهارکننده‌ی هیستون‌داستیلاز هیدروکسامات است که در سال 2006 توسط سازمان غذا و دارو، برای درمان لنفومای T-cell پوستی تأیید شد (37). بر اساس جدول یک، مهارکننده‌های هیستون‌داستیلاز را می‌توان به چهار گروه اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، هیدروکسامیک اسیدها، بنزامیدها و پپتیدهای حلقوی تقسیم کرد (41).

جدول 1- مهارکننده‌های هیستون‌داستیلاز

مهارکننده‌ها	
اسیدهای چرب زنجیره کوتاه	Phenyl Butyrate Valporic Acid
هیدروکسامیک اسیدها	Suberoylanilidhydroxamic acid(SAHA) Tricostatin A (TSA)
پپتیدهای حلقوی	Apicidin Depsipeptid Terapoxin
بنزامیدها	Ms-275 CI-994

د) تنظیم در سطح ساختار کروماتین

امروزه تغییر ساختار کروماتین، به‌عنوان یک نشانگر اپی‌ژنتیکی در بسیاری از سرطان‌ها شناخته شده است (42). واحدهای تشکیل‌دهنده کروماتین، نوکلئوزوم‌ها می‌باشند. هر نوکلئوزوم، یک هسته پروتئینی هشتایی حاوی یک جفت از هر چهار پروتئین هیستونی H2A، H2B، H3 و H4 به‌همراه حدوداً 146 جفت باز DNA می‌باشد. نوکلئوزوم‌ها به‌وسیله هیستون H1 سازماندهی می‌شوند که یک پروتئین ارتباط‌دهنده بوده و در محل ورود و خروج DNA به نوکلئوزوم‌ها قرار دارد. کروماتین، به دو حالت یوکروماتین با فشردگی کمتر و هتروکروماتین با فشردگی بیشتر وجود دارد. فعال‌شدن یا خاموش‌شدن ژن‌ها، متأثر از ساختار کروماتین می‌باشد. معمولاً در حالت یوکروماتین، رونویسی از ژن‌ها امکان‌پذیر می‌باشد؛ در حالی‌که در حالت هتروکروماتین دسترسی به DNA کمتر است. از آنجا که هیستون H1 نقش مستقیمی در پایداری نوکلئوزوم‌ها و ایجاد ساختار فشرده‌تری از کروماتین دارد، به‌عنوان مهارکننده رونویسی عمل می‌کند. تغییر ساختمان این پروتئین و جداشدن آن از نوکلئوزوم، یک مرحله ضروری برای بیان بسیاری از ژن‌ها می‌باشد.

از آنجایی که کمپلکس‌های H_1-DNA به‌عنوان مدلی از کروماتین مطالعه می‌شود، بررسی میان‌کنش این دو ماکرومولکول در حضور اجزای مختلف زعفران، به‌عنوان یکی از سازوکارهای محتمل برای اثرات اپی‌ژنتیکی این اجزا

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

در نظر گرفته شده است. با توجه به اینکه میان‌کنش این دو ماکرومولکول به‌طور عمده از طریق پیوندهای الکترواستاتیک صورت می‌گیرد، پس از تشکیل کمپلکس، در شرایط آزمایشگاهی رسوب تشکیل می‌شود. نتایج حاصل از تحقیقات هوشیار و همکاران، کاهش 5-16درصدی در تشکیل کمپلکس مورد نظر، در حضور اجزای زعفران را نشان داد. در این مطالعات، کروستین با تمایل بیشتری نسبت به کروسین، با DNA و الیگونوکلئوتیدهای اختصاصی برای اتصال به هیستون H1کنش متقابل داشت؛ به عبارت دیگر، در حضور کروسین، میان‌کنش بین دو ماکرومولکول بیشتر بود. در میان منوترپن‌آلدئیدها، میزان تشکیل کمپلکس الیگونوکلئوتید تیترشده با پیکروکروسین در حد اشباعی، با هیستون H_1 نسبت به سافرانال کمتر مشاهده شد (43). بنابراین برخی ترکیبات ضدّ سرطانی مانند: کروسین، کروستین و دی‌متیل‌کروستین، به‌شدت با هیستون H1 میان‌کنش داده و برخی تغییرات کنفورماسیونی را بر روی آن القا می‌کنند و بنابراین تعامل و اتصال این پروتئین را با DNA کاهش می‌دهند (44).

ه) تنظیم در سطح میکرو RNAها

بر اساس ساختار شیمیایی RNA که فقط از چهار باز مسطح ساخته شده و نوکلئوتیدها دارای بار منفی می‌باشند، به‌نظر می‌رسد که هدف دارویی نویدبخشی نباشد؛ با این وجود ملکول‌های RNA می‌توانند با تشکیل حفره‌هایی با شکل خاص، به ملکول‌های کوچک متصل شوند. اتصال لیگاندهای کوچک به RNA از طریق جلوگیری از اتصال ماکرومولکول (پروتئین یا RNA)، تغییر کنفورماسیون فعال RNA، القای یک کنفورماسیون فرعی روی RNA و مهار فعالیت کاتالیزی RNA، بر فعالیت بیولوژیک آن تاثیرگذار می‌باشد. برخی از ترکیبات گیاهی ضدّ سرطانی مانند: کورکومین موجود در زردچوبه و سافرانال و کروستین موجود در کلاله زعفران، با RNA میان‌کنش دارند.

بیش از 80درصد از ژنوم، به‌طور فعال به‌صورت گروهی از رونوشت‌های RNA نسخه‌برداری می‌شود که این رونوشت‌ها به‌عنوان RNAهای غیرکدکننده مطرح هستند. این گروه شامل: RNA انتقالی (tRNA) و RNA ریبوزومی (rRNA)، RNA کوچک هسته‌ای (small nuclear RNA) درگیر در ویرایش RNAها (Splicing)، RNA کوچک هسته‌ای (small nucleolar RNA) درگیر در مدیفیکاسیون RNAها و میکروRNAها (micro RNA) می‌شوند (46، 45). میکروRNAها، نوعی از RNAهای غیرکدکننده 18-25 نوکلئوتیدی کاملاً محافظت‌شده در جریان تکامل هستند. این مولکول‌ها از طریق اتصال به ناحیه ترجمه‌نشدنی (UTR) انتهای 3 RNA پیام‌رسان (mRNA)، مهار ترجمه و یا القای تجزیه آن را سبب می‌گردند (47). هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است که تغییر در بیان میکروRNA، نتیجه حالت پاتولوژیکی سرطان است یا اینکه سرطان عامل اصلی این تغییرات بیانی است؛ با این وجود، بسیاری از میکروRNAها به‌ویژه دو گروه میکروRNAهای انکوژنی و مهارکننده تومور، در سلول‌های سرطانی به‌صورت غیرطبیعی بیان می‌شوند. به‌عنوان مثال miR-21 در سرطان‌های سینه، کلورکتال، ریه، مری، پانکراس، پروستات و لوسمی لنفوبلاستیک مزمن افزایش می‌یابد و miR-145 در سرطان‌های سینه، کلورکتال، ریه و لوسمی لنفوبلاستیک مزمن کاهش می‌یابد (48).

بنابراین در انواع سرطان‌ها نقایص ژنتیکی میکروRNAها شامل: حذف، ازدیاد، جابه‌جایی، جهش یا چندشکلی‌های ژنی و تغییرات اپی‌ژنتیکی میکروRNAها و ماشین‌های پردازش‌کننده آنها مشاهده می‌گردد (49). عوامل اپی‌ژنتیکی از طریق متیله‌کردن بیش از حد پروموتور ژن یا تغییرات هیستونی، بیان میکروRNAها را کاهش می‌دهند. افزایش بیان میکروRNAها در سلول‌های سرطانی می‌توانند در پی ازدیاد و عدم کنترل یک فاکتور رونویسی یا دمتیله‌شدن جزایر CpG در نواحی پروموتور ژن صورت پذیرد (47). مکانیسم عمل میکروRNAها در سلول‌های سرطانی بسیار وسیع و متنوع بوده که به چند مورد به شرح زیر اشاره

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

می‌شود: تأثیر بر مسیرهای مرگ برنامه‌ریزی‌شده و رگ‌زایی و متاستازی، پایداری پروتئینP53، القای توقف چرخه سلولی در مسیر G0-G1، مهار اعضای خانواده مهارکننده‌های کینازی وابسته به سیکلین، مهار رشد و تمایز سلولی. به‌عنوان مثال، بیان miR-512-5P در سرطان معده کاهش یافته و باعث القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده در سلول‌های سرطانی معده می‌شود؛ همچنین بیان miR-25 در این سرطان افزایش داشته و باعث مهار مهارکننده‌های کینازی وابسته به سیکلین می‌شود. با توجه به مطالعات گسترده در این زمینه، از میکروRNAها برای شناسایی، تشخیص و درمان سرطان استفاده می‌شود. برای جلوگیری از پیشرفت یا درمان سرطان می‌توان بیان میکروRNAهای انکوژنی را توسط عوامل اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون پروموتوری، مهار و یا آنها را توسط میکروRNAهای مصنوعی جفت‌شونده با mRNA حذف کرد؛ همچنین بیان میکروRNAهای مهارکننده تومور را افزایش داد (50). برای مثال برخی داروهای اپی‌ژنتیکی مانند: 5- aza-2'-deoxycytidine (نوعی DNA متیل‌ترانسفراز) و 4-phenylbutyric acid (مهارکننده هیستون‌داستیلاز) بیان میکروRNAهای مهارکننده تومور را از طریق کاهش متیلاسیون و افزایش استیلاسیون هیستونی افزایش داده و باعث برگرداندن عملکرد مهارکنندگی توموری میکروRNAها می‌شود و در پی آن از تکثیر سلولی ممانعت می‌نماید (49).

نتیجه‌گیری

سرطان، بیماری است که توسط اختلالات ژنتیکی ایجاد شده و مسیرهای اپی‌ژنتیک، نقش مهمی را در بروز یا مهار آن ایفا می‌کنند. امروزه ثابت شده است که بسیاری از نشانه‌های سرطان از قبیل خودتجدیدپذیری سلول‌ها، ممانعت از تمایز، گریز از مرگ سلولی و تهاجم بافتی، تحت تاثیر تغییرات اپی‌ژنوم می‌باشند. اپی‌ژنتیک‌درمانی، یکی از مسیرهای درمانی سرطان از طریق کنترل مسیرهای اپی‌ژنتیک می‌باشد (6). بر خلاف جهش‌های ژنی، تغییرات اپی‌ژنتیک قابل برگشت هستند. تغییرات اپی‌ژنتیک، به سلول سرطانی اجازه می‌دهند تا با تغییرات در محیط اطراف سازگار شوند. برخی ترکیبات ضدّ سرطانی با اتصال به DNA، هیستون‌ها و کروماتین، تغییرات کونفورماسیونی در آنها القا می‌کنند؛ بدین ترتیب بر روی پایداری DNA و در نهایت فرآیندهای همانندسازی و رونویسی که در ایجاد و پیشرفت سرطان مهم هستند، مؤثّر واقع می‌شوند؛ از طرف دیگر رایج‌ترین داروهای ضدّسرطانی که باعث تغییرات اپی‌ژنتیک در سلول‌های توموری شده، مهارکننده‌های متیلاسیون DNA و مهارکننده‌های داستیلازهای هیستونی می‌باشند. مؤثّرترین راهکار درمانی سرطان، استفاده ترکیبی از این داروها می‌باشد؛ به طور مثال، اثرات ضدّ توموری Depsipeptide هنگامی که سلول‌های لوسمیک با 5-Aza-CdR تیمار می‌شوند، افزایش می‌یابد (51). استفاده همزمان دو داروی Phenyl butyrate (مهارکننده‌ی هیستون‌داستیلاز) و 5-Aza-CdR (مهارکننده‌ی متیلاسیون DNA) در مدل‌های حیوانی سرطان ریه، منجر به کاهش بیشتر تشکیل تومور نسبت به استفاده هر دارو به تنهایی می‌شود (52). در حال حاضر استفاده از داروهای مهارکننده متیلاسیون DNA، مهارکننده‌های هیستون‌داستیلاز و تعداد دیگری از درمان‌های اپی‌ژنتیک در مرحله کارآزمایی بالینی می‌باشد؛ همچنین در مطالعات اخیر مشخص گردید که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک به‌ویژه متیلاسیون، با تغییر و تنظیم بیان میکروRNAها، در فرآیندهای تومورزایی و مهار رشد تومور تاثیرگذار می‌باشند. هدف نهایی این پژوهش‌های کاربردی، دستیابی به روش‌های درمانی ویژه و مؤثّر برای سرطان و روشن‌ساختن مکانیسم‌های عمل داروهای ضدّ سرطانی است.

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

منابع:

1- Tahergorabi Z, Moodi M, Mesbahzadeh B. Breast Cancer: A preventable disease. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014;21(2):126-41. [Persian]

2- Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol. 2009; 20(3): 556-63.

3- Lodish H, Berk A, Zipursky L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular Cell Bioligy. 5th ed. New York: W.H.Freeman Company; 2004.

4- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell. 2007; 128(4): 693-705.

5- Seidel C, Florean C, Schnekenburger M, Dicato M, Diederich M. Chromatin-modifying agents in anti-cancer therapy. Biochimie. 2012; 94(11): 2264-79.

6- Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature. 2004; 429(6990): 457-63.

7- Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. Nat Rev Genet. 2006; 7(1): 21-33.

8- Hellebrekers DM, Griffioen AW, van Engeland M. Dual targeting of epigenetic therapy in cancer. Biochim Biophys Acta. 2007;1775(1):76-91.

9- Hurley LH, Boyd FL. DNA as a target for drug action. Trends Pharmacol Sci. 1988; 9(11): 402-7.

10- Strothkamp KG, Stothkamp, Stothkamp RE. Fluorescence measurements of ethidium binding to DNA. J Chem Educ. 1994; 71(1): 77.

11- Bathaie SZ, Bolhasani A, Hoshyar R, Ranjbar B, Sabouni F, Moosavi-Movahedi AA. Interaction of saffron carotenoids as anticancer compounds with ctDNA, Oligo (dG. dC) 15, and Oligo (dA. dT) 15. DNA Cell Biol. 2007; 26(8): 533-40.

12- Hoshyar R, Bathaie SZ, Ashrafi M. Interaction of safranal and picrocrocin with ctDNA and their preferential mechanisms of binding to GC-and AT-rich oligonucleotides. DNA Cell Biol. 2008; 27(12): 665-73.

13- Neidle S, Parkinson GN. The structure of telomeric DNA. Curr Opin Struct Biol. 2003; 13(3): 275-83.

14- Glukhov A, Svinareva L, Severin S, Shvets V. Telomerase inhibitors as novel antitumor drugs. Appl Biochem Microbiol. 2011; 47(7): 655-60.

15- Hoshyar R, Bathaie SZ, Kyani A, Mousavi MF. Is there any interaction between telomeric DNA structures, G-quadruplex and I-motif, with saffron active metabolites? Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2012; 31(11): 801-12.

16- Bathaie SZ, Hoshyar R, Miri H, Sadeghizadeh M. Anticancer effects of crocetin in both human adenocarcinoma gastric cancer cells and rat model of gastric cancer. Biochem Cell Biol. 2013; 91(6): 397-403.

17- Hoshyar R, Bathaie SZ, Sadeghizadeh M. Crocin triggers the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells. DNA Cell Biol. 2013; 32(2): 50-7.

18- Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. Genes Dev. 2002; 16(1): 6-21.

19- Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. Adv Genet. 2010; 70: 27-56.

20- Fraga MF, Herranz M, Espada J, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, et al. A mouse skin multistage carcinogenesis model reflects the aberrant DNA methylation patterns of human tumors Cancer Res. 2004; 64(16): 5527-34.

21- Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med. 2003; 349(21): 2042-54.

22- Fan S, Zhang X. CpG island methylation pattern in different human tissues and its correlation with gene expression. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 383(4): 421-5.

23- Taberlay PC, Jones PA. DNA methylation and cancer. Prog Drug Res. 2011; 67. 1-23.

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

24- Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2005; 2 Suppl: S4-11.

25- Hatziapostolou M, Iliopoulos D. Epigenetic aberrations during oncogenesis. Cell Mol Life Sci. 2011; 68(10): 1681-702.

26- Esteller M, Fraga MF, Guo M, Garcia-Foncillas J, Hedenfalk I, Godwin AK, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. Hum Mol Genet. 2001; 10(26): 3001-7.

27- Jer?nimo C, Usadel H, Henrique R, Oliveira J, Lopes C, Nelson WG, et al. Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst. 2001; 93(22): 1747-52.

28- Costello JF, Frühwald MC, Smiraglia DJ, Rush LJ, Robertson GP, Gao X, et al. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type–specific patterns. Nat Genet. 2000; 24(2): 132-8.

29- Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. Cancer Res. 2001; 61(8): 3225-9.

30- Lee KK, Workman JL. Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(4): 284-95.

31- Taverna SD, Li H, Ruthenburg AJ, Allis CD, Patel DJ. How chromatin-binding modules interpret histone modifications: lessons from professional pocket pickers. Nat Struct Mol Biol. 2007; 14(11): 1025-40.

32- Glozak MA, Sengupta N, Zhang X, Seto E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. gene. 2005; 363: 15-23.

33- Krusche CA, Wülfing P, Kersting C, Vloet A, B?cker W, Kiesel L, et al. Histone deacetylase-1 and-3 protein expression in human breast cancer: a tissue microarray analysis. Breast Cancer Res Treat. 2005; 90(1): 15-23.

34- Weichert W, R?ske A, Niesporek S, Noske A, Buckendahl A-C, Dietel M, et al. Class I histone deacetylase expression has independent prognostic impact in human colorectal cancer: specific role of class I histone deacetylases in vitro and in vivo. Clin Cancer Res. 2008; 14(6): 1669-77.

35- Nguyen CT, Weisenberger DJ, Velicescu M, Gonzales FA, Lin JC, Liang G, et al. Histone H3-lysine 9 methylation is associated with aberrant gene silencing in cancer cells and is rapidly reversed by 5-aza-2′-deoxycytidine. Cancer Res. 2002; 62(22): 6456-61.

36- Song J, Noh JH, Lee JH, Eun JW, Ahn YM, Kim SY, et al. Increased expression of histone deacetylase 2 is found in human gastric cancer. Apmis. 2005; 113(4): 264-8.

37- Marks PA, Breslow R. Dimethyl sulfoxide to vorinostat: development of this histone deacetylase inhibitor as an anticancer drug. Nat Biotechnol. 2007; 25(1): 84-90.

38- Wanczyk M, Roszczenko K, Marcinkiewicz K, Bojarczuk K, Kowara M, Winiarska M. HDACi-going through the mechanisms. Front Biosci (Landmark Ed). 2011; 16: 340-59.

39- Glauben R, Sonnenberg E, Zeitz M, Siegmund B. HDAC inhibitors in models of inflammation-related tumorigenesis. Cancer Lett. 2009; 280(2): 154-9.

40- Cortez CC, Jones PA. Chromatin, cancer and drug therapies. Mutat Res. 2008; 647(1-2): 44-51.

41- Atadja PW. HDAC inhibitors and cancer therapy. Prog Drug Res; 2011; 67: 175-95.

42- Virani S, Colacino JA, Kim JH, Rozek LS. Cancer epigenetics: a brief review. ILAR J. 2012; 53(3-4): 359-69.

43- Hoshyar R. The preference of interaction of saffron’s molecular components for oligonucleotides and their effect on H1-oligonucleotide complexes in the in vitro studies [MS Dissertation]. Tehran: Tarbiat Modares University, Faculty of Medical sciences; 2008. [Persian]

44- Ashrafi M, Bathaie SZ, Taghikhani M, Moosavi-Movahedi AA. The effect of carotenoids obtained from saffron on histone H1 structure and H1–DNA interaction. Int J Biol Macromol. 2005; 36(4): 246-52

45- Sana J, Faltejskova P, Svoboda M, Slaby O. Novel classes of non-coding RNAs and cancer. J Transl Med. 2012; 10(1): 103.

46- Martens-Uzunova ES, B?ttcher R, Croce CM, Jenster G, Visakorpi T, Calin GA. Long noncoding RNA in prostate, bladder, and kidney cancer. Eur Urol. 2014; 65(6): 1140-51.

47- Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. Cancer Lett. 2009; 285(2): 116-26.

48- Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. Nat Rev Genet. 2011; 12(12): 861-74.

49- Schaefer A, Jung M, Kristiansen G, Lein M, Schrader M, Miller K, et al. MicroRNAs and cancer: current state and future perspectives in urologic oncology. Urol Oncol. 2010; 28(1): 4-13.

50- Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. Int J Biochem Cell Biol. 2010; 42(8): 1273-81.

51- Klisovic MI, Maghraby EA, Parthun MR, Guimond M, Sklenar AR, Whitman SP, et al. Depsipeptide (FR 901228) promotes histone acetylation, gene transcription, apoptosis and its activity is enhanced by DNA methyltransferase inhibitors in AML1/ETO-positive leukemic cells. Leukemia. 2003; 17(2): 350-8.

52- Baylin SB, Belinsky SA, Herman JG. Aberrant methylation of gene promoters in cancer—concepts, misconcepts, and promise. J Natl Cancer Inst. 2000; 92(18): 1460-1.

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019

Abstract *Review Article*

Epigenetic mechanisms and their effects on cancer incidence and treatment: a review study

Reyhane Hoshyar[1], Masoomeh Boomi Ghoochane Atigh[2]

Both genetic and epigenetic changes are effective in cancer incidence and development. Epigenetic processes are alternations of DNA and histones conformations, chromatin remodeling, DNA methylation, post-translational modifications of histones and microRNAs patterns which are associated with genes expression or inhibition of them in cells. Some of reversible epigenetic changes such as DNA and histcone conformation alternations related to drug interaction, stabilization of telomeric quadruplex sequences, DNA hypermethylation and histone acetylation and phosphorylation have been recognized as promising novel therapeutic targets in various cancers. In the present review, molecular mechanisms of epigenetics, epigenetic changes in tumors, and epigenetic based treatments are discussed.

Key Words: Epigenetic; Cancer; DNA; Histone

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2015; 22 (2): 83-93.

Received: February 14, 2015 ***Accepted: August 10, 2015***

[1] *Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran hooshyar@bums.ac.ir*
[2] *Master student of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.*

Downloaded from journal.bums.ac.ir at 6:32 IRST on Friday January 18th 2019