

اهمیت اپی ژنتیک در تشخیص سرطان پستان

● زینب مشایخ

دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی



● دکتر صادق ولیان بروجنی

متخصص ژنتیک پزشکی، استاد تمام ژنتیک مولکولی انسانی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی



sadeqvallian@gmail.com

□ مقدمه

سرطان پستان^۱ (BC) یکی از شایع ترین و پرچالش ترین بیماری های بدخیم در میان زنان در سراسر جهان و همچنین ایران محسوب می شود. سن ابتلا به سرطان پستان در ایران نسبت به کشورهای غربی حدود یک دهه پایین تر گزارش شده است (۱).

سرطان پستان یک بیماری چندعاملی است که عوامل خطر متعددی در بروز آن نقش دارند. این عوامل به طور کلی به دو دسته عمده تقسیم می شوند: عوامل غیرقابل تغییر (مانند سن، جنسیت و ژنتیک) و عوامل قابل پیشگیری یا اصلاح پذیر (مانند سبک زندگی و تغذیه) که شناخت دقیق این فاکتورها در تدوین راهبردهای غربالگری، پیشگیری و درمان نقش بسزایی دارد (۲). از جمله عوامل غیرقابل تغییر می توان به جنسیت، سن، سابقه خانوادگی، وجود جهش های ژنتیکی خاص (مانند BRCA1 و BRCA2) و سابقه بیماری های خوش خیم پستان اشاره کرد. همچنین شروع قاعدگی پیش از ۱۲ سالگی و یائسگی دیر هنگام (پس از ۵۵ سالگی) با افزایش طول دوره تماس با استروژن، خطر ابتلا را افزایش می دهند (۳). در مقابل، عوامل قابل پیشگیری شامل چاقی به ویژه پس از یائسگی، عدم فعالیت فیزیکی کافی، مصرف الکل، تغذیه پرچرب و کم فیبر، درمان

□ چکیده

سرطان پستان از شایع ترین سرطان ها در بین زنان به ویژه زنان جوان به شمار می رود. عواملی که باعث افزایش مرگ و میر در اثر این بیماری می شوند شامل: ظهور با تأخیر علائم بیماری و تشخیص دیر هنگام، روش های درمانی محدود، عود مجدد بیماری و متاستاز هستند. پیشروی سرطان پستان شامل مجموعه ای از تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی می شود. تغییرات اپی ژنتیکی شامل: متیلاسیون DNA، فسفریلاسیون پروتئین و مولکول های RNA غیررمزدار (miRNAها، circRNAها و lncRNAها) بدون تغییر در توالی DNA در تنظیم بیان ژن نقش ایفا می کنند. از سوی دیگر، تغییرات اپی ژنتیکی تغییراتی برگشت پذیر هستند که تحت تأثیر محرک های درونی و بیرونی دچار تغییر می شوند که سلول را به سمت رفتار غیرقابل کنترل سوق می دهند. اخیراً، مطالعات متعددی در زمینه بررسی نقش اپی ژنتیک در ارتباط با سرطان پستان انجام شده است. در این مقاله هدف، بررسی اهمیت و نقش فاکتورهای اپی ژنتیکی به عنوان بیومارکر تشخیص، پیش آگهی دهنده و درمان بالقوه در سرطان پستان مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: اپی ژنتیک؛ سرطان پستان؛ بیومارکر؛ متیلاسیون؛ miRNA

1- Breast Cancer



پستان در حال بررسی هستند (۵). در ادامه انواع تغییرات اپیژنتیکی و نقش آن‌ها در ارتباط با سرطان پستان مورد بحث قرار گرفته است.

□ متیلاسیون DNA و نقش آن در پیشرفت سرطان پستان

متیلاسیون DNA نقش حیاتی در عملکرد طبیعی سلول‌ها از جمله چاپ‌برداری ژنومی^۳، غیرفعال‌سازی کروموزوم X و تنظیم بیان ژن‌ها ایفا می‌کند و در تمایز سلولی و رشد جنینی نیز اهمیت دارد (۵).

دو الگوی اصلی در این زمینه مشاهده می‌شود: هایپرمتیلاسیون نواحی پروموتور ژن‌های سرکوب‌گر تومور که منجر به خاموشی آن‌ها می‌شود و هیپومتیلاسیون گسترده ژنوم که با فعال‌سازی ژن‌های سرطان‌زا (آنکوژن‌ها) و بی‌ثباتی کروموزومی همراه است. این تغییرات اپیژنتیکی نقشی کلیدی در شروع، پیشرفت، تهاجم، متاستاز و مقاومت دارویی در سرطان پستان ایفا می‌کنند (شکل ۱) (۶).

در سلول‌های سالم، الگوهای متیلاسیون با حفظ ثبات ژنومی و خاموشی عناصر تکراری، تعادل عملکرد ژن‌ها را تضمین می‌کنند. اما در سلول‌های سرطانی، به‌ویژه در سرطان پستان، الگوهای متیلاسیون دچار تغییرات شدید می‌شوند (۵). یکی از شناخته‌شده‌ترین تغییرات اپیژنتیکی در سرطان پستان، هایپرمتیلاسیون نواحی پروموتور ژن‌های سرکوب‌گر تومور است. ژن‌هایی مانند CDH، BRCA و RASSFA در بسیاری از موارد سرطان پستان متیله شده و در نتیجه خاموش می‌شوند که این امر زمینه‌ساز رشد کنترل‌نشده سلولی و فرار از مکانیسم‌های مرگ برنامه‌ریزی شده است (۶). از طرف دیگر، هیپومتیلاسیون نواحی خاصی از ژنوم می‌تواند منجر به فعال‌سازی آنکوژن‌ها و افزایش بیان آن‌ها شود که این نیز به پیشرفت تومور کمک می‌کند (۵). از آنجا که این تغییرات معمولاً در مراحل اولیه سرطان رخ می‌دهند و پایدار هستند، می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی^۴ مؤثر برای تشخیص زودهنگام، پیش‌آگهی و درمان هدفمند

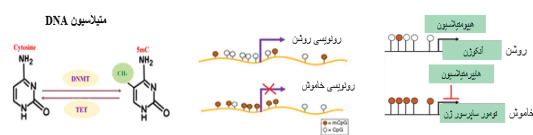
جایگزینی هورمونی در یائسگی و نداشتن بارداری یا بارداری در سنین بالا می‌باشند. این عوامل با ایجاد تغییر در سطح هورمون‌های جنسی، التهابات مزمن و استرس اکسیداتیو، زمینه را برای سرطان‌زایی مهیا می‌کنند. در جمعیت ایران بویژه جوانان، عواملی از قبیل سبک زندگی (تمایل به فرهنگ غربی)، عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی باعث افزایش آمار مبتلایان به سرطان پستان شده است (۳). ژن BRCA یک ژن سرکوبگر تومور است که از تقسیم سلولی کنترل نشده جلوگیری می‌کند و به ترمیم شکستگی‌های DNA کمک می‌کند. جهش در ژن BRCA باعث تولید BRCA1 و BRCA2 می‌گردد که انسان را مستعد ابتلا به سرطان پستان می‌کند (۲).

□ نقش اپیژنتیک در سرطان پستان

به تغییرات پویایی که در سطح ژنوم رخ داده اما توالی DNA دستخوش تغییر نخواهد شد و می‌توانند از نسلی به نسل دیگر به توارث برسند تغییرات اپیژنتیک^۲ می‌گویند که نخستین بار در ارتباط با سرطان کشف شده است. در سال‌های اخیر، اپیژنتیک به‌عنوان لایه‌ای کلیدی در درک بیولوژی سرطان پستان مطرح شده است (۴). برخلاف جهش‌های ژنتیکی که توالی DNA را تغییر می‌دهند، تغییرات اپیژنتیکی مانند: متیلاسیون DNA، تغییرات در هیستون‌ها و تنظیم توسط RNAهای غیررمزدار، بیان ژن‌ها را بدون تغییر در توالی، تعدیل می‌کنند (۴). مطالعه الگوهای اپیژنتیکی علاوه بر شناسایی مسیرهای مولکولی مؤثر در سرطان‌زایی، امکان شناسایی نشانگرهای زیستی قابل اعتماد برای تشخیص زودهنگام، پیش‌آگهی بیماری و هدف‌یابی درمانی را فراهم ساخته است. از جمله، داروهای اپیژن درمانی مانند مهارکننده‌های DNA methyltransferase (DNMTi) و مهارکننده‌های deacetylase هیستونی (HDACi) به عنوان گزینه‌های نوین در درمان سرطان‌ها از جمله سرطان

- 2- Epigenetic
- 3- Genome Imprinting
- 4- Biomarkers

مورد استفاده قرار گیرند. بطور کلی، این ویژگی‌های متیلاسیون زمینه‌های جدیدی را برای تحقیقات و کاربرد در تحقیقات سرطان باز می‌کند.



شکل ۱) مکانیسم متیلاسیون DNA در ارتباط با سرطان (۶). هیپومتیلاسیون باعث روشن شدن ژن‌های انکوژن در سلول‌های سرطانی می‌شود. علاوه بر این هاپرمتیلاسیون در ناحیه پرموتوری ژن‌های سرکوبگر توموری باعث خاموشی رونویسی آن‌ها می‌شود. که بر روی فرآیندهای سلولی متنوعی تأثیر می‌گذارد که می‌تواند در پیشرفت سرطان نقش موثری را ایفا کنند.

□ فسفریلاسیون هیستون‌ها

فسفریلاسیون هیستون شامل اضافه شدن گروه‌های فسفات بر روی هیستون‌ها به ویژه بر روی آمینواسیدهای سرین، ترئونین و لیزین می‌شود، که نقش مهمی را در تنظیم بیان ژن و دینامیک سلولی در طی وقایع چرخه سلولی ایفا می‌کند. پروتئین‌های کیناز گروه‌های فسفات را اضافه می‌کنند و فسفات‌ها گروه فسفات را برمی‌دارند (۷). اضافه شدن گروه فسفات باعث فعال شدن رونویسی می‌شود، یا به عبارتی فسفریلاسیون باعث برهم خوردن میانکنش بین پروتئین‌های هیستونی و DNA و ناپایداری ساختار کروموزوم می‌شود. فسفریلاسیون هیستون‌ها یک راهی سریع برای القای بیان ژن پس از فعال شدن مسیرهای پروتئین کینازی فعال شده میتوژن^۵ (MAPK) می‌باشد. اگرچه که فسفریلاسیون هیستونی اتفاقی گذرا است اما این تغییر باعث تأثیر بر روی دیگر تغییرات هیستونی از جمله متیلاسیون و استیلاسیون

می‌شود که به عبارتی باعث تغییرات در کد پروتئین می‌شود (۷). یک مثال شامل فسفریلاسیون سرین ۱۳۹ در هیستون H2AX (γ H2AX)، اتفاقی که در همه مراحل چرخه سلولی در پاسخ به شکست دو رشته‌ای DNA رخ می‌دهد که فسفریلاسیون آن توسط پروتئین‌های کینازی فسفاتیدیل اینوزیتول -3-کیناز^۶ (PI3Ks) مثل ATM، ATR و DNA-PK تسهیل می‌شود (۸). بنابراین در مجموع فسفریلاسیون هیستونی در مسیرهای بیولوژیکی متنوعی نقش مهمی را بازی می‌کند که می‌تواند به عنوان مارکر مورد توجه قرار بگیرد.

□ فسفریلاسیون هیستون‌ها و ارتباط آن با سرطان پستان

اختلال در روند فسفریلاسیون باعث تداخل در فعالیت آنزیمی، قرارگیری درون سلول، اتصالات لیگاند و میانکنش با دیگر پروتئین‌ها می‌شود که خود این اتفاق باعث تأثیر بر روی مسیرهای پایین‌دستی می‌شود. این امر باعث وقوع اختلالات متنوعی از جمله سرطان می‌شود. دانشمندان اخیراً تلاش می‌کنند که قابلیت تغییرات فسفریلاسیون پروتئین را در زمینه بکارگیری به عنوان استراتژی‌های تشخیص، پیش‌آگهی و درمان سرطان را مورد ارزیابی قرار دهند (۸). مطالعه‌ای با بررسی مسیر PI3K/AKT که هر گونه اختلال در این مسیر باعث تومورزایی و پیشرفت سرطان می‌شود نشان داد که فسفریلاسیون پلکتین توسط AKT3 باعث افزایش مهاجرت در سرطان پستان TNBC می‌شود. آن‌ها این مسیر را به عنوان یک هدف دارویی بالقوه معرفی کرده‌اند (۸). در مطالعه‌ای دیگر فسفریلاسیون گیرنده HER2 از طریق $TGF\beta$ القا می‌شود که این اتفاق باعث پیشروی سرطان پستان می‌شود (۹).

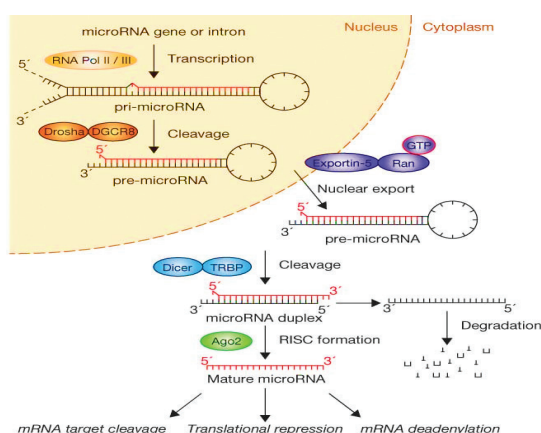
□ مکانیسم ساخت و عملکرد RNAهای غیررمزدار کوچک یا miRNAها

RNAهای کوچک غیررمزدار یا miRNAها

- 5- Mitogen-activated protein kinase
- 6- Phosphatidylinositol-3-OHKinases



(نوکلئوتیدهای ۲ تا ۸ از سر ۵ پرایم)، با مولکولهای mRNA هدف عمل می‌کنند. مکانیسم‌های اصلی عمل miRNA شامل تخریب، سرکوب ترجمه و دآدنیلایسون و تنظیم در هسته می‌شود. اگر توالی miRNA و mRNA هدف کاملاً مکمل باشند (که در گیاهان رایج‌تر است)، آنزیم AGO2 موجود در کمپلکس RISC، مولکول mRNA را برش داده و تخریب می‌کند (۱۰). از طرف دیگر در جانوران اتصال miRNA به ژن هدف با عدم تطابق همراه است. در این حالت، RISC با جذب کمپلکس‌های پروتئینی مانند CCR4-NOT، باعث جدا شدن دم پلی‌آدنیل و مهار شروع ترجمه می‌شود. این مکانیسم باعث می‌شود پروتئین ساخته نشود و miRNA به تدریج ناپایدار شود (۱۰) (شکل ۲).



شکل ۲) مکانیسم ساخت و بیوزنر miRNA ها
 (۱۰). مسیر کلاسیک ساخت و بلوغ miRNA ها در دو قسمت هسته و سیتوپلاسم سلول انجام می‌شود. پس از رونویسی از توسط RNA پلیمرز II و یک مرحله شکست به درون سیتوپلاسم منتقل می‌شود. مولکول پیش‌ساز miRNA درون سیتوپلاسم تحت شکست مجدد قرار می‌گیرد و در نهایت مولکول miRNA تک رشته‌ای بالغ با تنوعی از اعمال تشکیل می‌شود.

طول تقریبی ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید دارند که نقش حیاتی در تنظیم بیان ژن در سطح پس از رونویسی^۷ دارند. این مولکول‌ها در تمام موجودات یوکاریوتی، از گیاهان تا پستانداران، وجود دارند و به شدت حفاظت شده هستند. تخمین زده شده است که miRNA ها بیان بیش از ۶۰٪ ژن‌های رمزدار پروتئین در انسان را کنترل می‌کنند (۱۰). miRNA ها طی یک فرآیند چندمرحله‌ای و دقیق در دو مکان (هسته و سیتوپلاسم) تولید می‌شوند. سنتز و تولید این مولکول‌ها از طریق دو مسیر کلاسیک^۸ و غیر کلاسیک^۹ در سلول انجام می‌شود. مسیر کلاسیک رایج‌ترین روش تولید miRNA است که (۱۰) ژن‌ها توسط آنزیم RNA پلیمرز II آغاز می‌شوند که منجر به تولید مولکول طویل pri-miRNA می‌شود. سپس در هسته این مولکول طویل اولیه، دارای کلاهک و دم پلی‌آ است و توسط یک کمپلکس پروتئینی ویژه (میکروپروسور شامل Drosha و DGCR8) برش می‌خورد و به یک ساختار سنجاق‌سر کوتاه‌تر به نام pre-miRNA تبدیل می‌شود (۱۰). پس از این مرحله، مولکول pre-miRNA توسط پروتئین ناقل Exportin-5 به همراه Ran-GTP از طریق منافذ هسته به سیتوپلاسم منتقل می‌شود (۱۰). با ورود به سیتوپلاسم، آنزیم Dicer لوپ انتهایی این ساختار سنجاق‌سری را برش داده و آن را به یک مولکول RNA دو رشته‌ای کوتاه (دوپلکس) تبدیل می‌کند. در نهایت، یکی از رشته‌های این دوپلکس (رشته راهنما) بر روی پروتئین‌های خانواده Argonaute بارگذاری می‌شوند و با تشکیل کمپلکس نهایی RISC، فرآیند خاموش‌سازی ژن‌های هدف آغاز می‌شود (۱۰). مسیر غیر کلاسیک تولید miRNA ها بدون نیاز به Drosha یا Dicer انجام می‌شود. برای مثال، Mirtron ها مستقیماً از طریق اسپلایسینگ اینترون‌ها تولید می‌شوند و مرحله Drosha را دور می‌زنند. miRNA ها پس از قرارگیری در کمپلکس RISC، با جفت‌شدن بازها در ناحیه حیاتی به نام توالی بذری^{۱۰}

- 7- Post Transcriptional
- 8- Canonical Pathway
- 9- Non-canonical
- 10- Seed sequence

□ miRNA ها به عنوان بیومارکر سرطان پستان

miRNA ها به دلیل داشتن ویژگی‌های منحصر به فردی که دارند می‌توانند به عنوان بیومارکر تشخیصی در زمینه سرطان پستان مورد توجه قرار بگیرند. از ویژگی‌های این مولکول‌ها، پروفایل بیانی وابسته به بافت آن‌ها می‌باشد، عدم تنظیم بیان این مولکول‌ها که می‌تواند منشأ بافت مهاجم را منعکس کند. علاوه بر بیان مختص به بافت، miRNA ها می‌توانند به درون محفظه‌های خارج سلولی از جمله اگزوزوم‌ها و دیگر وزیکول‌های خارج سلولی مثل میکرووزیکول‌ها رها شوند (۱۱). یک miRNA می‌تواند نقش متفاوتی را در ارتباط با سرطان بازی کند، در یک نوع خاص سرطان انکوژن باشد و در دیگری نقش تومورسپرسوری داشته باشد. مولکول miRNA انکوژن انکومیر^{۱۱} نامیده می‌شود و برعکس miRNA های که نقش تومورسپرسوری دارند کاهش بیان نشان می‌دهند. با پیشرفت مطالعات در زمینه سرطان دانشمندان تلاش کرده‌اند با اصلاح عملکرد این مولکول‌ها راهکاری نوین و دقیق برای شناسایی به موقع، پیشگیری و درمان سرطان بدست آورند. آنتاگومیرها و miRNA mimetic ها مولکول‌های miRNA ساختگی هستند که به ترتیب اصلاح کننده نقش انکومیرها و miRNA های تومورسپرسور می‌باشند (۱۱).

□ ساختار و بیوژنز RNA های حلقوی یا circRNA

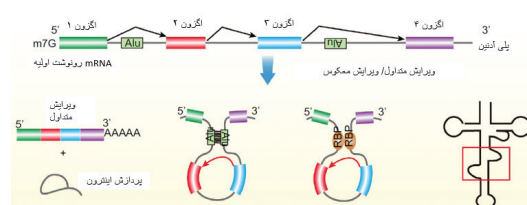
circRNAs، دسته‌ای متمایز از RNA های غیررمزدار^{۱۲} درون‌زاد تک رشته‌ای با عملکرد تنظیمی هستند. این

مولکول‌ها به دلیل ساختار حلقوی بسته و نداشتن انتهای آزاد (فاقد کلاهک ۵' و دم پلی‌آدینیل ۳')، پایداری و مقاومت قابل توجهی در برابر تخریب توسط آنزیم‌های اگزونوکلئاز دارند. در حالی که نیمه‌عمر متوسط mRNA ها حدود ۱۰ ساعت است، circRNA ها می‌توانند بیش از ۴۸ ساعت در سلول باقی بمانند (۱۲). circRNA ها در ابتدا به عنوان محصولات فرعی و اشتباهات ناشی از فرآیند اسپلایسینگ^{۱۳} RNA شناخته می‌شدند (۱۲). اما با ظهور فناوری‌های توالی‌یابی با توان بالا^{۱۴}، مشخص شد که circRNA ها به وفور در سلول‌های پستانداران بیان می‌شوند و بیان آن‌ها در بافت‌ها و مراحل تکوینی مختلف، بسیار اختصاصی است (۱۲). ساخت circRNA ها عمدتاً از طریق مکانیسمی متمایز از اسپلایسینگ خطی، تحت عنوان اسپلایسینگ معکوس^{۱۵} اتفاق می‌افتد (شکل ۳) (۱۳). در این فرآیند یک جایگاه برشی دهنده ۵' که در موقعیت پایین دست قرار دارد طی یک واکنش برگشتی به جایگاه پذیرنده ۳' در بالا دست^{۱۶} متصل می‌شود و نتیجه این میان‌کنش غیرخطی غیر معمول، ایجاد یک پیوند کووالانسی و شکل‌گیری ساختار حلقوی پایدار است (۱۳). وقوع این فرآیند پیچیده نیازمند عوامل تسهیل‌گر است. نخستین عامل، جفت شدن اینترونی^{۱۷} است؛ بدین معنا که وجود توالی‌های تکراری معکوس (نظیر عناصر Alu در ژنوم انسان) در اینترون‌های دو سوی اگزون، منجر به جفت شدن مکمل آن‌ها با یکدیگر می‌شود. این رخداد، با ایجاد یک ساختار سنجاق‌سر، دو سر اگزون را به هم نزدیک می‌کند و شرایط را برای اتصال حلقوی مهیا می‌سازد (۱۳). علاوه بر ساختارهای توالی، پروتئین‌های متصل‌شونده به RNA^{۱۸} نیز نقش حیاتی در تنظیم این مکانیسم ایفا می‌کنند.

- 11- OncomiRs
- 12- Non-coding RNAs (ncRNAs)
- 13- Splicing artifacts
- 14- High-throughput sequencing
- 15- Back-splicing
- 16- Upstream 3' splice site
- 17- Intron pairing
- 18- RNA binding proteins (RBPs)



پروتئین‌هایی نظیر QKI^{۱۹} و MBL^{۲۰} شناسایی و اتصال اختصاصی به نواحی هدف در اینترون‌های جانبی، به عنوان پل ارتباطی عمل می‌کنند. این پروتئین‌ها با نزدیک‌سازی دو انتهای توالی به یکدیگر، فرآیند حلقوی شدن را کاتالیز می‌کنند و کارایی تولید circRNA را به طور چشمگیری افزایش می‌دهند (۱۳).



شکل ۳: مکانیسم‌های ساخت circRNA از طریق

اسپلایسینگ معکوس^{۲۱}

در قیاس با اسپلایسینگ متداول (۱۳). این مدل شماتیک، سرنوشت‌های متفاوت رونوشت اولیه (Pre-mRNA) را نشان می‌دهد. در مسیر اسپلایسینگ متداول (سمت چپ)، اینترون‌ها حذف شده و اگزون‌ها به صورت خطی به هم متصل می‌شوند تا mRNA بالغ با کلاهک ۵' و دم پلی‌آدنیل ۳' تشکیل شود. در مقابل، در مسیر اسپلایسینگ معکوس (سمت راست)، اتصال دو انتهای ۵' و ۳' اگزون‌ها به یکدیگر موجب تشکیل circRNAs می‌شوند. فرآیند حلقوی شدن اغلب توسط جفت‌شدن توالی‌های مکمل اینترونی (مانند عناصر تکراری Alu) و یا میانکنش پروتئین‌های متصل شونده به RNA یا RBP (با نزدیک کردن دو سر اینترون‌های مجاور) تسهیل می‌شود.

مکانیسم و عملکرد RNAهای حلقوی یا CircRNAها از طریق مکانیسم‌های مولکولی متنوعی بر تنظیم بیان ژن و عملکردهای سلولی اثر می‌گذارند. این مکانیسم‌ها شامل تنظیم رونویسی، برهم‌کنش با پروتئین‌ها، قابلیت ترجمه به پروتئین و عملکرد به عنوان اسفنج مولکولی ضد miRNA^{۲۲} هستند (۱۴). CircRNAها به عنوان اسفنج پروتئینی^{۲۳} عمل می‌کنند و پروتئین را از محل اثر خود دور می‌کنند. CircRNAها همچنین به عنوان داربست مولکولی^{۲۴}، بستر لازم را برای گردهمایی و اتصال پروتئین‌های مختلف به هم فراهم می‌کنند و تشکیل کمپلکس‌های پروتئینی فراهم می‌سازند (۱۵). اما شناخته‌شده‌ترین مکانیسم عملکردی CircRNAها، فعالیت در چارچوب نظریه ceRNA است. در این مدل، CircRNAها با دارا بودن جایگاه‌های اتصال متعدد و مکمل برای miRNAها، عملکردی شبیه به یک اسفنج miRNA پیدا می‌کنند (۱۵). یکی از بهترین نمونه‌های مطالعه شده، ciRS-7 است که دارای بیش از ۷۰ جایگاه اتصال حفاظت‌شده برای miR-7 است. این مولکول با اسفنج کردن miR-7، مانع از سرکوب ژن‌های هدف این میکروارنا یعنی EGFR و IRS2 می‌شود. نتیجه این فرآیند، فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی رشد و تکثیر انکوژنیک در سلول‌های سرطانی است. این توانایی در جذب و خنثی‌سازی miRNAها، CircRNAها را به تنظیم‌کنندگان حیاتی و قدرتمند در شبکه‌های پیچیده بیان ژن تبدیل کرده است. در یک مطالعه، Circ-FAF1 و Circ-ELP3 در ارتباط با سرطان پستان نقش انکوژنیک از خود نشان می‌دهند و اهمیت آن‌ها به عنوان بیومارکر تشخیصی را نشان داده است (۱۵).

- 19- Quaking
- 20- Muscle blind
- 21- Back-splicing
- 22- miRNA sponge
- 23- Protein sponge
- 24- Scaffold

□ مکانیسم ساخت و عملکرد RNAهای غیررمزدار طویل

RNAهای غیررمزدار طویل یا LncRNAها، دسته‌ای متنوع و گسترده از رونوشت‌های ژنومی با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند که محصولی پروتئینی را رمز نمی‌کنند (۱۴). با این حال، LncRNAها ویژگی‌های ساختاری مشابهی با mRNAها دارند: الف) بسیاری از آن‌ها توسط آنزیم RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند، ب) دارای ساختار کلاهیک و دم پلی‌آدنیل هستند و ج) اغلب فرآیند اسپلایسینگ را طی می‌کنند (۱۵). اما LncRNAها، برخلاف mRNAها، معمولاً دارای تعداد اگزون کمتری هستند، این اگزون‌ها طول بیشتری دارند و رونویسی آن‌ها به شدت وابسته به نوع بافت و مرحله تکوین سلول است (۱۵). بیوژن LncRNAها شباهت زیادی به mRNA دارد اما مکانیسم‌های منحصربه‌فردی نیز در پردازش آن‌ها دیده می‌شود. البته برخی LncRNAها (MALAT1 و NEAT1) به جای پلی‌آدنیل‌اسیون، توسط ساختار مارپیچ سه‌گانه^{۲۵} محافظت می‌شود تا پایداری آن‌ها در هسته تضمین شود (۱۵). اختلال در بیان یا عملکرد LncRNA مرتبط با طیف وسیعی از بیماری‌ها، به ویژه سرطان است و این مولکول‌ها می‌توانند به عنوان انکوژن (مثل HOTAIR و MALAT1) و یا سرکوب‌گر تومور عمل کنند. همچنین پایداری و حضور LncRNAها در مایعات بدن موجب شده است که این مولکول‌ها نامزدهای ایده‌آلی جهت تشخیص و پیش‌آگهی بیماری‌ها از جمله سرطان پستان باشد (۱۴).

□ مکانیسم مولکولی عملکرد LncRNAها در تنظیم بیان ژن

LncRNAها به عنوان مولکول‌های با چند عملکرد شناخته می‌شوند زیرا واجد توانایی تعامل همزمان با

DNA، RNA و پروتئین هستند. یکی از عملکردهای کلیدی LncRNAها تنظیم ساختار کروماتین و اپیژنتیک است. LncRNAها می‌توانند به عنوان داربست مولکولی، موجب هدایت کمپلکس‌های تغییردهنده کروماتین (مانند PRC2) به جایگاه‌های ژنومی خاص شوند و بر بیان ژن‌ها اثر بگذارند (۱۵). همانطور که گفته شد LncRNAها غیررمزدار هستند، اما برخی از آن‌ها با دارا بودن قاب‌های خوانش کوچک (sORFs)، به پپتیدهای کوچک با نقش‌های زیستی مشخص ترجمه می‌شوند (۱۵). یکی از جذاب‌ترین مکانیسم‌های عملکردی LncRNAها در سیتوپلاسم، فعالیت آن‌ها به عنوان اسفنج miRNA^{۲۶} است. در این مکانیسم، LncRNAها به دلیل دارا بودن توالی‌های MRE، شروع به جذب و خنثی‌سازی miRNA می‌کنند و با کاهش سرکوب ژن هدف، منجر به افزایش بیان آن خواهند شد (۱۰).

□ LncRNAها به عنوان بیومارکر تشخیصی در سرطان پستان

علاوه بر جهش یا بیان ناهنجار ژن‌های کدکننده پروتئین، به نظر می‌رسد جهش‌ها و تنظیم نادرست مولکول‌های ncRNA، به‌ویژه مولکول‌های LncRNA، نقش مهمی در سرطان دارد. مطالعات همراهی گسترده ژنوم نمونه‌های تومور، تعداد زیادی از انواع LncRNA مرتبط با انواع مختلف سرطان را شناسایی کرده است. تغییرات در بیان LncRNAها و جهش‌های آن‌ها باعث ایجاد تومور و متاستاز می‌شود. مولکول‌های LncRNA ممکن است عملکرد سرکوب‌کنندگی تومور و یا انکوژنی نشان دهند. به دلیل بیان گسترده این مولکول‌ها و الگوها و ویژگی‌های خاص بیان آن‌ها در انواع بافت‌ها، مولکول‌های LncRNA به عنوان نشانگرهای زیستی جدید و اهداف درمانی برای سرطان

25- Triple helix

26 miRNA sponge



نتیجه‌گیری

تغییرات اپی‌ژنتیک از جمله: متیلاسیون DNA، فسفریلاسیون پروتئین و مولکول‌های RNA غیررمزدار (miRNA و lncRNA ها) نقش مهمی را در آغاز، پیشرفت و متاستاز سرطان پستان بازی می‌کنند. هر تغییر در فرآیند اپی‌ژنتیک می‌تواند باعث تغییرات در بیان ژن‌ها شود که این امر باعث تداخل در فرآیندهای مهم سلولی از جمله انتقال پیام، لوکالیزاسیون در سلول و ارتباطات بین‌سلولی می‌شود. تاکنون مطالعات متنوعی در زمینه اپی‌ژنتیک و نقش و اهمیت آن در ارتباط با سرطان پستان انجام گرفته است. این مارکرها پتانسیل تبدیل شدن به ابزار غیرتهاجمی برای تشخیص را دارند. با این وجود، شناسایی و معرفی این مولکول‌ها در پزشکی شخصی و درمان هدفمند سرطان پستان نیازمند مطالعات در سطح جمعیت‌های مختلف، بررسی عملکرد و ترکیب کردن این داده‌ها با دیگر سطوح داده omics می‌باشد.

مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۴). مطالعات گزارش کرده‌اند که مولکول‌های lncRNA در سرطان پستان به طور غیرطبیعی بیان می‌شوند و در پیشرفت بدخیمی سرطان پستان نقش دارند. این مولکول‌ها عملکردهای سلولی متنوعی دارند. برخی از آن‌ها پلی‌پتید رمز می‌کنند، در تنظیمات حین رونویسی و پسا رونویسی نقش دارند، به تنظیمات اپی‌ژنتیکی می‌پردازند و یا به عنوان مبدل سیگنال عمل می‌کنند (۱۴). مولکول‌های lncRNA توسط عملکردهای ذکر شده، نقش‌های متفاوتی در پیشرفت بدخیمی سرطان پستان ایفا می‌کنند. مولکول‌های lncRNA بسیاری در سرطان پستان شناخته شده‌اند. از انواع این مولکول‌ها در سرطان پستان می‌توان H19، HOTAIR، MALAT1، DANCR، ANRIL و MIAT نام برد، که هر کدام نقش خاص خود را در روند ایجاد سرطان پستان ایفا می‌کنند (۱۵).

References:

- 1- H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
- 2- Berg, W. A. (2009). Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *American Journal of Roentgenology*, 192(2), 390-399.
- 3- M. Esteller. Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(11):1148-5 (9).
- 4- PA. Jones. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature reviews genetics*. 2012;13(7):484-92.
- 5- SB. Baylin, PA. Jones. A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(10):726-34.
- 6- DOI:10.3389/fonc.2022.971288
- 7- F. Ardito, M. Giuliani, D. Perrone, G. Troiano, L. Lo Muzio The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review) *Int. J. Mol. Med.*, 40 (2017), pp. 271-280, 10.3892/ijmm.2017.3036.
- 8- <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113552>
- 9- Q. Shi, Her2 phosphorylation induced by TGF- β promotes. 2024
- 10- Many roads maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation . *Nature Cell Biology*.
- 11- <https://doi.org/10.1016/j.seminoncol.2025.152386>
- 12- G. Pisignano, D. C. Michael, T. H. Visal, R. Pirlog, M. Ladomery, and G. A. Calin, 'Going circular: history, present, and future of circRNAs in cancer', *Oncogene*, vol. 42, no. 38, pp. 2783–2800, Sep. 2023, doi: 10.1038/s41388-023-02780-w.
- 13- L.-L. Chen, 'The biogenesis and emerging roles of circular RNAs', *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 17, no. 4, pp. 205–211, Apr. 2016, doi: 10.1038/nrm.2015.32.
- 14- Z. Mashayekh, R. Fatehi Fard, S. Vallian. Non coding RNAs and DNA Methylation as epigenetic modulators of breast cancer: Mechanisms and perspectives. *BMC cancer*. 2025.
- 15- L.-L. Chen and V. N. Kim, 'Small and long non-coding RNAs: Past, present, and future', *Cell*, vol. 187, no. 23, pp. 6451–6485, Nov. 2024, doi: 10.1016/j.cell.2024.10.024.