اهمیت تغییرات اپی ژنتیک در بروز سرطان

● مهدیه یاوری
دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

● صادق ولیان بروجنی
استاد ژنتیک، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک
svallian@sci.ui.ac.ir

❑ چکیده

اپی ژنتیک تغییرات پویا و وراثتی در ژنوم است که مستقل از توالی DNA رخ می‌دهد. این پدیده نیاز به درهم کنش منسجم با آنزیم‌های مختلف و سایر اجزای مولکولی دارد. تغییرات اپی ژنتیکی ناهنجار می‌تواند منجر به شروع بیان نامناسب ژن‌ها و ترویج تومورزایی شود. از آنجا که تغییرات اپی ژنتیکی مستعد عوامل بیرونی و برگشت پذیر هستند، در درمان سرطان‌های متعدد به اهداف امیدوار کننده‌ای تبدیل می‌شوند. اخیراً، داروهای اپی ژنتیکی مختلفی توسعه یافته و در استفاده بالینی نقش دارند. استفاده از داروهای اپی ژنتیکی به تنهایی یا همراه با شیمی درمانی یا ایمنی درمانی، نتایج قانع کننده‌ای از جمله افزایش اثرات ضد توموری، غلبه بر مقاومت دارویی و فعال شدن پاسخ ایمنی میزبان را نشان داده است.

کلمات کلیدی: اپی ژنتیک، سرطان، شیمی درمانی، داروهای اپی ژنتیک

❑ مقدمه

در اوایل سال ۱۹۴۰ کونراد هال ودینگتون[1] اصطلاح اپی‌ژنتیک را به عنوان برهمکنش بین ژن‌ها و محصولات آن‌ها که باعث بروز فنوتیپ می‌شود، مطرح کردند (۱). امروزه اپی ژنتیک به تغییرات ارثی در بیان ژن گفته می‌شود که در توالی DNA تغییری ایجاد نمی‌کنند.

با این حال، تاکنون در مورد تعریف اپی ژنتیک اجماع وجود نداشته است و بحث‌های زیادی در این زمینه وجود دارد (۲). فرآیندهای اپی ژنتیکی برای تکامل سلول‌ها و همچنین حفظ الگوی بیان ژن‌ها در بافت‌های مختلف ضروری هستند و به عبارتی باعث بیان مختص بافت ژن‌ها می‌شوند. با این وجود آشفتگی این فرآیندها می‌تواند باعث فعالیت نامناسب یا ممانعت از مسیرهای پیام رسانی شود که در ایجاد و پیشروی سرطان‌ها نقش دارند (۳). جدا از جهش ژنتیکی، اپی ژنتیک در تغییرات بیان ژن بدون تغییر در توالی ژنومی تأثیر دارد. سلول‌های سرطانی بیشتر از تغییرات اپی ژنتیک استفاده می‌کنند، زیرا برگشت پذیر بوده و سریع‌تر در مقایسه با تکامل ژنومی تنظیم می‌شوند (۴). با توجه به اهمیت تنظیم اپی ژنتیک در سرطان‌ها، درمان با هدف اپی ژنتیک به یک استراتژی جذاب برای درمان سرطان تبدیل شده است. بنابراین درمان اپی ژنتیک ممکن است برای بیماران سرطانی به تنهایی و یا درمان ترکیبی با سایر درمان‌های فعلی مفید باشد (۵). مکانیسم تغییرات اپی ژنتیکی شامل متیلاسیون DNA، هیستون یا تغییرات کروماتین پس از ترجمه[2] و همچنین تنظیمات RNA غیر کد کننده است (۶). بر اساس مطالعات به نظر می‌رسد تغییرات اپی‌ژنتیکی علاوه بر نقش در پیشروی سرطان‌ها، در مراحل ابتدایی شکل گیری سرطان‌ها نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند.

1- C.H. Waddington
2- Post translational transcription

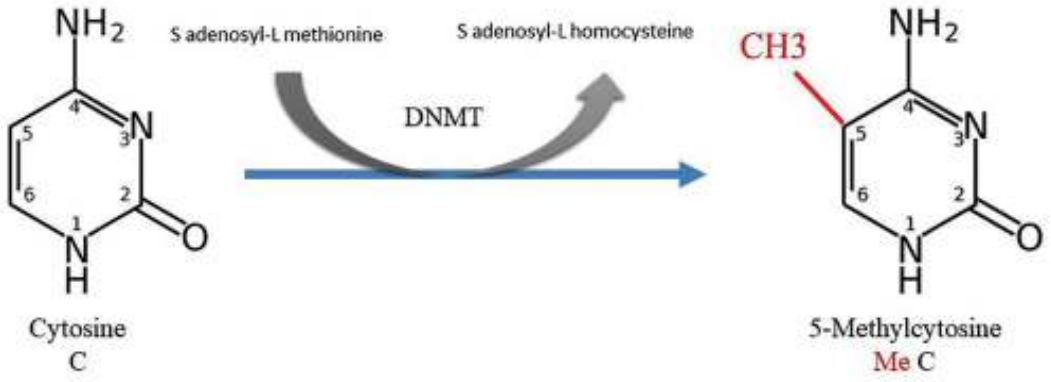
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

❑ مکانیسم‌های اپی ژنتیک

مکانیســـم‌های متعددی برای اپی ژنتیک ارائه شده است که در زیر به مهم‌ترین آن‌ها اشاره می‌شود.

❑ متیلاسیون DNA

متیلاســـیون DNA با تبدیل ســـیتوزین بـــه ۵-متیل سیتوزین در دی نوکلئوتید CpG رخ می‌دهد (شکل ۱).



شکل ۱: تبدیل سیتوزین به ۵ متیل سیتوزین توسط آنزیم DNMT

توزیع دی نوکلئوتیـــــدهای CpG در ژنـــــوم متقارن نیســـت. این پراکنش نامتقارن خوشـــه‌های کوچکی به نام جزایر CpG را ایجاد کرده است. ایـــن جزایـــر اغلـب در نـــواحی پروموتور ژن‌ها قـــرار دارد و صرف نظر از حالـت رونویســـی معمولاً غیر متیله هســـتند که نشـــان دهنده اهمیـــت متیلاســـیون DNA در بیان ژن به خصـــوص در خاموشـــی رونویســـی اســـت (۷). خانـــواده آنزیمی DNMT (DNA متیل ترنسفراز) که شامل DNMT1، DNMT3a و DNMT3b می‌شوند، آنزیم‌هایی هستند کـــه این واکنـــش را کاتالیـــز می‌کننـــد. DNMT3 a/b متیلاســـیون از نو [3] را انجام می‌دهند و DNMT1 در حفظ الگوی متیلاســـیون در حین همانند ســـازی DNA نقش ایفا می‌کند (۸). متیلاســـیون نابجای DNA با بیان ژن‌ها در ارتباط بوده و نقش کلیـــدی در ایجاد انواع تومورها ایفا می‌کند.

هایپومتیلاســـیون [4] گســـترده ژنومی می‌تواند در مناطق مختلـــف رخ دهـــد. هایپومتیلاســـیون عناصـــر تکراری و ترنســـپوزون ها [5] باعث ناپایداری کروموزومی و فعال شدن عناصر قابل انتقال مثل LINE1 [6] می‌شود. هایپومتیلاسیون در مناطـــق پروموتوری خـــاص باعث فعال شـــدن نابجای ژن‌های انکوژن می‌شود.

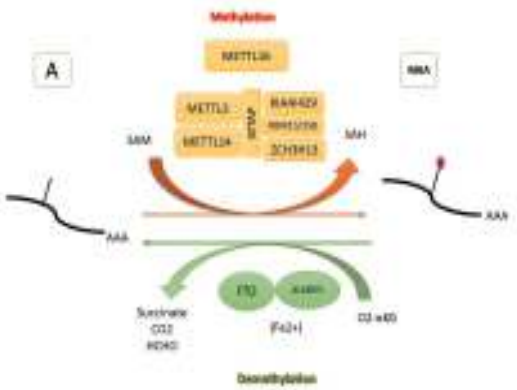
هایپرمتیلاســـیون جزایر CpG پروموتـــور ژن‌های درگیر در مسیرهای پیام رسانی ســـلولی مرکزی و ژن‌های کنترل کننده چرخه ســـلولی از وقایع اپی ژنتیکی عمده‌ای است که در تومورها شناسایی می‌شود (۹). خاموشی رونویسی نتیجه فشرده شدن کروماتین است که در اثر همکاری متیلاســـیون DNA و تغییـــرات هیستونی رخ می‌دهد. مولکول DNA متیله شده باعث جذب پروتئین‌های متصـــل شـــونده بـــه متیـــل (MBDP که حاوی دومین‌هـــای اتصال به CpG متیلـه اسـت) می‌شود. پروتئین‌های متصل شونده به DNA به هیستون داستیلازها [7] نیز متصل می‌شوند؛ در نتیجه آرایش کروماتین مجدداً شکل می‌گیرد و ژن خاموش می‌شود (۷).

3- Denovo
4- Hypomethylation
5- Transposon
6- Long interspersed nuclear element-1
7- histone deacetylase

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

❑ متیلاسیون RNA

برای اولین بار در دهه ۱۹۷۰ M6A[8] کشف شد که اشاره به متیلاسیون آدنوزین در موقعیت نیتروژن شماره ۶ و به عنوان یک مسئله مهم در مکانیسم‌های اپی ژنتیکی و همچنین در زیست شناسی سرطان مطرح می‌شود (۱۰). تقریباً بر همه جنبه‌های پردازش RNA، از جمله رونویسی RNA، خروج از هسته، تجزیه، پیرایش[9] و ترجمه تأثیر می‌گذارد (۱۱). اهمیت عملکرد ویرایش M6A تقریباً در تمام فرآیندهای زیستی اصلی، تکامل طبیعی و بیماری‌ها (از جمله سرطان‌ها) گزارش شده است. مطالعات اخیر نشان داده است که تغییرات M6A برگشت پذیر و پویا هستند. تشکیل M6A نیاز به یک کمپلکس متیل ترانسفراز دارد که به عنوان "نقش گذار[10]" طبقه بندی می‌شوند، از جمله متیل ترانسفراز ۳[11] که نقش آنزیمی اصلی را ایفا می‌کند و گروه متیل را از s آدنوزین متیونین می‌گیرد و به نیتروژن شماره ۶ باز آدنین انتقال می‌دهد و بقیه اجزای کمپلکس نقش ساختاری یا تنظیمی را برعهده دارند (شکل ۲).



شکل ۲: فرآیند متیلاسیون RNA یک فرآیند برگشت پذیر و پویا است. کمپلکس آنزیمی MTC[12] از دو پروتئین نقش گذار METTL3 و METTL14 تشکیل شده است METTL3 به عنوان متیل ترانسفراز وابسته به SAM عمل می‌کند و METTL14 به عنوان یک متیل ترانسفراز کاذب عمل می‌کند که در شناسایی و اتصال به رونوشت هدف نقش دارد. METTL16 نیز به عنوان یک متیل ترانسفراز دیگری است که اخیراً شناسایی شده است. شکل گیری کمپلکس MTC نیازمند پروتئین‌های آداپتور دیگری است که در تصویر نشان داده شده است. FTO[13] و ALKBH5[14] به عنوان دمتیلاز قادر به حذف متیل از آدنین می‌باشند.

عملکرد نهایی متیلاسیون M6A را می‌توان با بر هم‌کنش بین اجزای "پاک کن[15]" (به عنوان مثال FTO و ALKBH5) و "خوانندگان" تعریف کرد (۱۲). این دو آنزیم دمتیلاز با هم کار می‌کنند تا تعادل سطح را در ترانسکریپتوم حفظ کنند. نویسنده‌ها و پاک کن‌های M6A در هسته قرار دارند، جایی که با عوامل اسپلایسینگ[16] mRNA مرتبط هستند، که ارتباط عملکردی M6A را با اسپلایسینگ mRNA نشان می‌دهد و پروتئین‌های مختلف تاثیرات متفاوتی در سرنوشت mRNA دارند (جدول ۱) (۱۳). شبیه به متیلاسیون هیستون و DNA M6A نیز یک نشانه اپی ژنتیکی می‌باشد که نیاز دارد تا یک سیگنال عملکردی تولید کند. برای مثال پروتئین‌های خانواده YTH[17] یکی از غالب‌ترین پروتئین‌های Reader هستند و به طور مستقیم به M6A متصل می‌شوند و نقش‌های متفاوتی را ایفا می‌کنند (۱۴)

8- N6-methyladenosine
9- Splicing
10- Writer
11- METTL3
12- Methyl Transferase Complex
13- fat mass and obesity-associated
14- AlkB Homolog 5, RNA Demethylase
15- Eraser
16- Splicing factors
17- YT521-B homology

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

جدول ۱. تأثیر پروتئین‌های مختلف در سرنوشت mRNA

اسم پروتئین	عملکرد	نوع
MTC Complex(METTL3-…)	گرفتن گروه متیل از SAM و انتقال به نیتروژن شماره ۶ باز آدنین	Writer
YTHDC1[۱۸]	تسهیل فرآیند اسپلایسینگ از طریق جذب فاکتور اسپلایسینگ SRSF3 (۱۵)	Reader (هسته‌ای)
HNRNPA2B1[۱۹]	تسهیل فرآیند پردازش miRNA از طریق جذب DCGR8 (۱۶)	Reader (هسته‌ای)
HNRNPC[۲۰]	M6A تغییر در ساختار mRNA و lncRNA ها را باعث می‌شود و تسهیل اتصال HNRNPC که یک فاکتور اساسی در پردازش است را فراهم می‌کند[۲۱] (۱۷)	Reader (هسته‌ای)
HNRNPG[۲۲]	این پروتئین به طور مستقیم به CTD فسفریله آنزیم RNAPOLII متصل می‌شود و در پردازش نقش دارد (۱۸)	Reader (هسته‌ای)
YTHDC2/3[۲۳]	از طریق جذب کمپلکس CCR4–NOT deadenylase باعث دآدنیله شدن mRNA و تجزیه آن می‌شود (۱۹)	Reader (سیتوپلاسمی)
IGF2BP1/2/3[۲۴]	با اتصال به M6A پایداری mRNA را افزایش می‌دهد (۱۶)	Reader (سیتوپلاسمی)
EIF3A[۲۵]	mRNA های حاوی M6A در 5-UTR ترجمه مستقل از کلاهک دارند که این امر با اتصال EIF3A به M6A باعث جذب کمپلکس شروع ترجمه به mRNA می‌شود (۲۰)	Reader (سیتوپلاسمی)
FTO-ALKBH5	این آنزیم‌ها گروه متیل را از روی mRNA برمی دارند	Eraser (هسته‌ای)

18- YTH Domain Containing 1
19- Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1
20- Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein C
21- RNA switching
22- Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein G
23- YTH domain containing 2/3
24- Insulin Like Growth Factor 2 MRNA Binding Protein 1/2/3
25- Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 Subunit A

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

❑ نقش M6A در سرطان

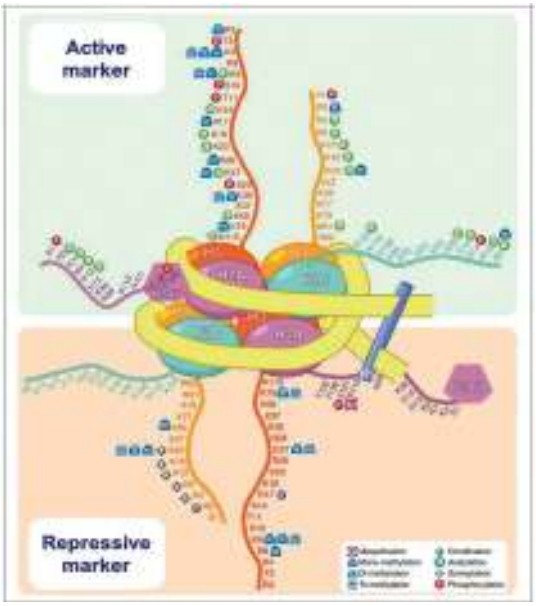
بسیاری از مطالعات نشـــان داده‌اند که تغییر در M6A نقش مهمـــی در ســـرطان‌های مختلف ایفـــا می‌کند. این تغییـــرات اغلب از طریق نقش گذارهـــا که M6A را روی mRNA ژن‌های سرطان زا[26] یا ســـرکوب کننده تومور[27] کاتالیز می‌کنند. سپس نقش پروتئین‌های خواننده[28] که این متیلاسیون را از طریق یک سری در هم کنش‌های مولکولی تشـــخیص می‌دهند و عملکرد خود را از طریق افزایش بیان انکوژن ها و یا کاهش بیان ژن‌های ســـرکوب کننده تومور انجام می‌دهد. برعکس، این متیلاســـیون می‌تواند از طریق پـــاک کن‌هایی کـــه M6A را از mRNA ژن‌های انکوژن یا ســـرکوب کننده تومور حذف می‌کنند انجام شود و مانع از آن می‌شود که خوانندگان نقش مولکولی مناسب خود را ایفا کنند، بنابراین بیـــان انکوژن را افزایش داده یا بیان ژن سرکوب کننده تومور را کاهش می‌دهد و از این طریق باعث ایجاد سرطان می‌شوند.

❑ تغییرات [29]هیستونی

در کروماتین، DNA که در یک ساختار بسیار فشرده که با اکتامر هیســـتون پیچیده شده است، بسته بندی می‌شود. در نتیجـــه نوکلئوزوم ها و به اصطلاح ســـاختار "مهره روی یک رشته" تشـــکیل می‌شود، که کنترل دسترسی به توالی DNA را تسهیل می‌کند. هر اکتامر هیستون از یک تترامر از دو نسخه هیستون (H2A) و دو نسخه هیستون (H2B) تشکیل شده اســـت که در کنار آن‌ها دیمرهای هیستون ۳ (H3) و هیســـتون ۴ (H4) قرار دارند. ایـــن پروتئین‌های هیســـتون دارای یک دومین انتهایی C کروی و یک دومین انتهایی N گسترده هستند که در معرض تغییرات متفاوت پس از ترجمه از جمله متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون و... قرار می‌گیرند. در بین این تغییرات پس از ترجمه، استیله شـــدن و متیلاســـیون لیزین روی H3 و H4 بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است (شـــکل ۳). مکانیسم استیلاسیون هیستون بر اســـاس "مدل خنثی ســـازی بار" است که بار مثبت لیزین را در H3/H4 بسته بندی محکم DNA با بار منفی را با هیستون ها تسهیل می‌کند. در حالی که افزودن یک گروه استیل می‌تواند ساختار محکم کروماتین را باز کند، بنابراین دسترســـی فاکتورهای رونویسی[30] را برای رونویسی امکان‌پذیر می‌کند. آنزیم‌های متعددی مسئول اضافه و حذف گروه‌های اســـتیل، از جمله هیستون استیل ترانسفرازها[31] و هیســـتون داستیلازها[32] هســـتند. بر خلاف اســـتیله شدن هیستون، اثر متیلاسیون هیســـتون ها پیچیده‌تر است و به اســـید آمینه هدف بستگی دارد. به عنوان مثال، متیلاسیون در لیزیـــن ۷۹/۳۶/۴ هیســـتون H3 (H3K4/36/79) به طـــور معمول به وضعیت رونویســـی فعال کمک می‌کند، در حالی که متیلاســـیون در H3K9/27 و H4K20 به طور کلی نشانه‌های اپی ژنتیک سرکوب کننده است. آن‌ها معمولاً توسط هیستون متیل ترانسفرازهای مختلف کاتالیز می‌شوند کـــه اکثر آن‌ها دارای یک دومین SET هســـتند. به عنوان مثال، EZH2[33] مخصـــوص H3K27 (H3K27me3) اســـت که عملکرد خاموش کردن رونویسی را اعمال می‌کند برعکس، برداشتن گروه‌های متیل توسط هیستون دمتیلازها نیز وضعیت ترانسکریپشن را تغییر می‌دهد (۲۱).

26- oncogene
27- tumor suppressor genes
28- Reeder
29- Modification
30- Transcription Factors
31- HATs
32- HDACs
33- Enhancer-of-zeste homolog 2

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]



شکل ۳: تقسیم بندی مارکرهای هیستون با توجه به نشانگرهای فعال و سرکوب کننده. DNA در اطراف اکتامر هیستون از چهار هیستون اصلی H2A، H2B، H3 و H4 پیچیده شده است. هیستون H1، پروتئین پیوند دهنده، بین نوکلئوزوم ها به DNA متصل است. اسیدهای آمینه مختلف تشکیل دهنده دم هیستون همراه با تغییرات کووالانسی خاص نشان داده شده است. علائم فعال در قسمت بالای تصویر و علائم سرکوبگر در قسمت پایین شکل نشان داده شده است (۲۲).

❑ RNA های غیر کد کننده

RNA های غیر کد کننده[۳۴] بیش از ۷۰ درصد ژنوم انسان را به خود اختصاص داده و دارای اثرات تنظیمی متعددی هستند آن‌ها عمدتاً بر اساس اندازه به RNAهای غیر کد کننده کوچک[۳۵] (کمتر از ۲۰۰ نوکلئوتید) و RNA های غیر کد کننده بلند[۳۶] (بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید) طبقه‌بندی می‌شوند. مشخص‌ترین RNA های غیر کد کننده کوچک miRNA است که یک RNA تک رشته‌ای بسیار محافظت شده با ۲۰ نوکلئوتید می‌باشد تقریباً ۶۰ درصد ژن‌های کد کننده پروتئین در معرض تنظیم miRNAs در انسان هستند. آن‌ها بیان ژن را از طریق اتصال به mRNA ۳′ UTR هدف کاهش می‌دهند. بیش از ۵۰ درصد از ژن‌های miRNA در نزدیکی CGI[۳۷]ها قرار دارند، در نتیجه مستعد تغییرات ژنتیکی دیگری نیز هستند. امروزه، تعداد زیادی از مطالعات مکانیسم miRNA ها را تقریباً در همه انواع سرطان نشان داده‌اند. LncRNA ها نمایان گر خانواده متنوعی از رونوشت‌های بزرگ هستند که از مکان‌های مختلف ژنومی تولید می‌شوند. آن‌ها می‌توانند مکان‌های مورد نظر را در داخل هسته یا سیتوپلاسم سلول تحت تأثیر قرار دهند و نقش‌های زیادی مانند تنظیم کننده‌های کروماتین، تقویت کننده‌ها، اسفنج ncRNAها، داربست مولکولی و غیره را ایفا کنند (۲۳).

❑ تغییرات اپی‌ژنتیکی غیر عادی در پیشرفت سرطان

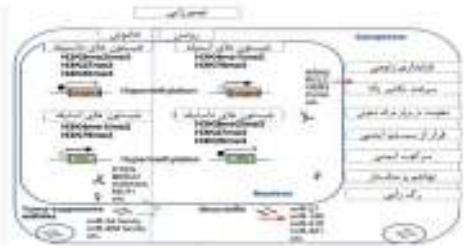
تومورزایی نتیجه تجمع تغییرات در ژنتیک و اپی‌ژنتیک است. فعال سازی انکوژن[۳۸] ها و یا سرکوب ژن‌های سرکوب کننده تومور (tumor suppressor genes) یکی از عوامل مؤثر شروع سرطان در نظر گرفته می‌شود و همیشه با تغییرات اپی ژنتیکی همراه است. متیلاسیون به عنوان یک کلید کنترل کننده وضعیت "روشن" و "خاموش" بیان ژن عمل می‌کند. افزایش متیلاسیون در جزایر CpG پروموتورها شناخته شده ترین مکانیسم تغییرات اپی ژنتیکی در سلول‌های سرطانی است و در انواع مختلف سرطان دخیل است. ژن‌های سرکوب گر تومور زیادی مثل RASSF10 [۳۹] در سرطان کلیه تحت تأثیر افزایش متیلاسیون در پروموتور خود هستند (۲۴). در

34- Non-coding RNAs
35- Small Non coding RNAs
36- Long Non-coding RNAs
37- CpG Island
38- oncogene
39- Ras Association Domain Family Member 10

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

مقابل، کاهش متیلاسیون انکوژن ها معمولاً در سرطان‌های متعدد گزارش می‌شود از جمله LY6K[40] در گلیوبلاستوما، SLC34A2[41] در سرطان تیروئید، RBBP6[42] در سرطان روده بزرگ و غیره.

باافزایش شواهد تغییرات غیر طبیعی، اپی ژنتیک ممکن است به صورت تصادفی ایجاد شود یا توسط اشتباهات رونویسی به‌وجود آید که نشان می‌دهد جهش در عناصر کلیدی تنظیم اپی ژنتیک مثل EZH2-TETs-DNMTs یا مسیرهای سیگنالینگ خاص (EGFR و KRAS) می‌تواند اپی ژنوم را تغییر دهد. علاوه بر این ناهنجاری در سطح کروموزوم تغییراتی را در RNA های غیر کد کننده به وجود می‌آورد که در سلول‌های سرطانی بسیار رایج است. تعداد بسیاری از miR ها در هر نوع سرطانی یافت شده است. OncomiR های احتمالی به عنوان مثال miR270-miR155-miR21 و ... معمولاً در سرطان دچار افزایش بیان می‌شوند و با هدف قرار دادن ژن‌های سرکوبگر تومور به سلول‌های سرطانی کمک می‌کند. در مقابل miR های سرکوبگر تومور مثل خانواده miR34 و خانواده miR-200، عملکردهای متضادی را در سرطان نشان می‌دهند. قابل ذکر است که برخی از miR ها نقش دو گانه ای را حتی در یک نوع سرطان ایفا می‌کنند. به عنوان مثال، خانواده miR-181 که از چهار عضو miR-181a تا miR-181d تشکیل شده است در بسیاری از سرطان‌های جامد[43] بیان ناپایداری را از خود نشان می‌دهند که مشخص می‌کند آن‌ها ممکن است OncomiR یا TSGmiR باشند (شکل ۳) (۲۵).



شکل ۴: تغییرات اپی ژنتیکی ناهنجار

در ایجاد تومور در سلول‌های توموری اصلاح کننده‌های اپی ژنتیک فعال، رونویسی آنکوژن ها و onco-miRNAها را تغییر می‌دهند و به تشکیل علائم سرطان کمک می‌کند. با این حال، اصلاح کننده‌های اپی ژنتیکی سرکوب کننده رونویسی TSG ها و miRNA های سرکوب کننده تومور را که اثرات مهاری بر تومور زایی دارند، خاموش می‌کند.

❑ درمان اپی ژنتیک در سرطان

تغییرات اپی ژنتیکی عملکردهای اساسی در پیشرفت سرطان دارند که با برگشت پذیر و مستعد بودن به عوامل خارجی مشخص می‌شود. آن‌ها به عنوان اهداف امیدوار کننده‌ای برای درمان سرطان ظاهر می‌شوند. داروهایی که اپی ژنوم را هدف قرار می‌دهند، داروهای اپی ژنتیک[44] نامیده می‌شوند و بیش از ۴۰ سال است که تولید می‌شوند. این داروها در آزمایش‌های بالینی برای درمان سرطان مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و تا حدودی نتایج مطلوبی را نشان داده‌اند. خلاصه‌ای از این داروها در جدول ۲ آمده است.

❑ مهارکننده‌های DNA متیل ترانسفراز[45]

این مهارکننده‌ها به دو گروه تقسیم بندی می‌شوند:

۱- مهارکننده‌های شبه سیتوزین

۲- مهارکننده‌های آنالوگ غیرنوکلئوتیدی

آنالوگ‌های سیتوزین می‌توانند در ستون DNA یا RNA گنجانده شوند تا C-5 سیتوزین را با N-5 جایگزین کرده و متیلاسیون را مختل کرده و همچنین باعث تخریب DNMTs شوند (۲۶). مهار کننده‌های آنالوگ غیر نوکلئوتیدی مولکول‌های کوچکی هستند که از اتصال DNMT به توالی‌های هدف جلوگیری می‌کنند این کار را یا با اتصال به محل کاتالیزوری DNMT ها یا اتصال به توالی‌های غنی از CpG انجام می‌دهند (۲۷).

40- Lymphocyte Antigen 6 Family Member K
41- Solute Carrier Family 34 Member 2
42- RB Binding Protein 6, Ubiquitin Ligase
43- Solid cancer
44-Epidrug
45- DNMT inhibitors (DNMTIs)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

❑ مهار کننده‌های هیستون داستیلاز[46]

HDACI ها قادر به اصلاح وضعیت استیلاسیون ناهنجار هیستون ها و پروتئین‌های غیر هیستونی در سرطان‌ها می‌باشند و این فعالیت را از طریق فعال سازی مجدد TSG ها انجام می‌دهند. همچنین، سلول‌های سرطانی در پاسخ به آپوپتوز ناشی از HDACI حساسیت بالاتری از خود نشان می‌دهند. این ویژگی‌ها باعث می‌شود آن‌ها به یک هدف امیدوار کننده در درمان سرطان تبدیل شوند (۲۸).

جدول ۲. تعدادی از داروهای Epi که در حال حاضر در آزمایش بالینی هستند

هدف	دارو	سرطان/بیماری	فاز	رفرنس
DNMT	Azacytidine	MDS/AML	تأییدیه FDA	(۲۶)
	Decitabine	MDS/AML	فاز ۳	(۲۹)
	Disulfiram	AML	فاز ۳	(۳۰)
HDAC				
	Abexinostat	Lymphoma	فاز ۱ و ۲	(۳۱)
	Belinostat	PTCL; HCC, Burkitt lymphoma	تأییدیه FDA	(۳۲)

❑ نتیجه گیری و چشم اندازهای آینده

اپی ژنتیک نشان دهنده یک سری تغییرات پویا است که مستقل از تغییرات ژنتیکی نیست و با تنظیم حالت‌های روشن و خاموش انکوژن ها و سرکوب کننده‌های تومور و در شروع و توسعه تومورزایی نقش دارند. به طور قابل توجهی، تغییرات اپی ژنتیکی دارای تنظیمات وراثتی و برگشت پذیر هستند که آن‌ها را به یک هدف امیدوار کننده برای درمان سرطان تبدیل می‌کند. داروهای اپی ژنتیکی در حال حاضر در انواع مختلف سرطان از جمله در یک درمان واحد یا ترکیبی با سایر عوامل ضد سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند که تا حدودی نتایج قانع کننده‌ای را نشان می‌دهند. از آنجایی که سرطان انسان خاصیت هتروژن دارد، درخواست یک درمان شخصی سازی شده دقیق و مؤثر با استفاده از داروهای اپی مطرح می‌شود.

46- HDAC inhibitors (HDACIs)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

References:

1- Waddington CH. The epigenotype. 1942. International journal of epidemiology. 2012;41(1):10-3.

2- Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. Cell. 2012;150(1):12-27.

3- Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis. 2010;31(1):27-36.

4- Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. Molecular cell. 2014;54(5):716-27.

5- Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. Nature reviews Genetics. 2006;7(1):21-33.

6- Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. Trends in genetics: TIG. 2000;16(4):168-74.

7- Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. The New England journal of medicine. 2003;349(21):2042-54.

8- Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. Advances in cancer research. 1998;72:141-96.

9- Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. Science (New York, NY). 2003;300(5618):455.

10- Ke S, Alemu EA, Mertens C, Gantman EC, Fak JJ, Mele A, et al. A majority of m6A residues are in the last exons, allowing the potential for 3' UTR regulation. Genes & development. 2015;29(19):2037-53.

11- Chen XY, Zhang J, Zhu JS. The role of m(6)A RNA methylation in human cancer. Molecular cancer. 2019;18(1):103.

12- Müller S, Glaß M, Singh AK, Haase J, Bley N, Fuchs T, et al. IGF2BP1 promotes SRF-dependent transcription in cancer in a m6A- and miRNA-dependent manner. Nucleic acids research. 2019;47(1):375-90.

13- Louloupi A, Ntini E, Conrad T, Ørom UAV. Transient N-6-Methyladenosine Transcriptome Sequencing Reveals a Regulatory Role of m6A in Splicing Efficiency. Cell reports. 2018;23(12):3429-37.

14- Hsu PJ, Zhu Y, Ma H, Guo Y, Shi X, Liu Y, et al. Ythdc2 is an N(6)-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis. Cell research. 2017;27(9):1115-27.

15- Xiao W, Adhikari S, Dahal U, Chen YS, Hao YJ, Sun BF, et al. Nuclear m(6)A Reader YTHDC1 Regulates mRNA Splicing. Molecular cell. 2016;61(4):507-19.

16- Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society. 2018;13(6):612-32.

17- Liu N, Dai Q, Zheng G, He C, Parisien M, Pan T. N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. Nature. 2015;518(7540):560-4.

18- Zhou KI, Shi H, Lyu R, Wylder AC, Matuszek Ż, Pan JN, et al. Regulation of Co-transcriptional Pre-mRNA Splicing by m(6)A through the Low-Complexity Protein hnRNPG. Molecular cell. 2019;76(1):70-81.e9.

19- Du H, Zhao Y, He J, Zhang Y, Xi H, Liu M, et al. YTHDF2 destabilizes m(6)A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex. Nature communications. 2016;7:12626.

20- Meyer KD, Patil DP, Zhou J, Zinoviev A, Skabkin MA, Elemento O, et al. 5' UTR m(6)A Promotes Cap-Independent Translation. Cell. 2015;163(4):999-1010.

21- Wiles ET, Selker EU. H3K27 methylation: a promiscuous repressive chromatin mark. Current opinion in genetics & development. 2017;43:31-7.

22- Kim YZ. Altered histone modifications in gliomas. Brain tumor research and treatment. 2014;2(1):7-21.

23- Wu P, Mo Y, Peng M, Tang T, Zhong Y, Deng X, et al. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA. Molecular cancer. 2020;19(1):22.

24- Richter AM, Woods ML, Küster MM, Walesch SK, Braun T, Boettger T, et al. RASSF10 is frequently epigenetically inactivated in kidney cancer and

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]

its knockout promotes neoplasia in cancer prone mice. Oncogene. 2020;39(15):3114-27.

25- Rezaei T, Amini M, Hashemi ZS, Mansoori B, Rezaei S, Karami H, et al. microRNA-181 serves as a dual-role regulator in the development of human cancers. Free radical biology & medicine. 2020;152:432-54.

26- Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(10):2429-40.

27- Yang X, Lay F, Han H, Jones PA. Targeting DNA methylation for epigenetic therapy. Trends in pharmacological sciences. 2010;31(11):536-46.

28- Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. The oncologist. 2007;12(10):1247-52.

29- Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer. 2006;106(8):1794-803.

30- Mayer J, Arthur C, Delaunay J, Mazur G, Thomas XG, Wierzbowska A, et al. Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. BMC cancer. 2014;14:69.

31- Buggy JJ, Cao ZA, Bass KE, Verner E, Balasubramanian S, Liu L, et al. CRA-024781: a novel synthetic inhibitor of histone deacetylase enzymes with antitumor activity in vitro and in vivo. Molecular cancer therapeutics. 2006; 50(5): 1309-17.

32- McDermott J, Jimeno A. Belinostat for the treatment of peripheral T-cell lymphomas. Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998). 2014;50(5):337-45.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-08-23]