اهمیت اپی‌ژنتیک در تشخیص سرطان پستان



● دکتر صادق ولیان بروجنی

متخصص ژنتیک پزشکی، استاد تمام ژنتیک مولکولی انسانی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی

sadeqvallian@gmail.com



● زینب مشایخ

دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی

❑ چکیده

سرطان پستان از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین زنان به ویژه زنان جوان به شمار می‌رود. عواملی که باعث افزایش مرگ و میر در اثر این بیماری می‌شوند شامل: ظهور با تأخیر علایم بیماری و تشخیص دیرهنگام، روش‌های درمانی محدود، عود مجدد بیماری و متاستاز هستند. پیشروی سرطان پستان شامل مجموعه‌ای از تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌شود. تغییرات اپی‌ژنتیکی شامل: متیلاسیون DNA، فسفریلاسیون پروتئین و مولکول‌های RNA غیررمزدار (miRNAها، circRNAها و lncRNAها) بدون تغییر در توالی DNA در تنظیم بیان ژن نقش ایفا می‌کنند. از سوی دیگر، تغییرات اپی‌ژنتیکی تغییراتی برگشت‌پذیر هستند که تحت تأثیر محرک‌های درونی و بیرونی دچار تغییر می‌شوند که سلول را به سمت رفتار غیرقابل کنترل سوق می‌دهند. اخیراً، مطالعات متعددی در زمینه بررسی نقش اپی‌ژنتیک در ارتباط با سرطان پستان انجام شده است. در این مقاله هدف، بررسی اهمیت و نقش فاکتورهای اپی‌ژنتیکی به عنوان بیومارکر تشخیص، پیش‌آگهی دهنده و درمان بالقوه در سرطان پستان مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: اپی‌ژنتیک؛ سرطان پستان؛ بیومارکر؛ متیلاسیون؛ miRNA

❑ مقدمه

سرطان پستان[1] (BC) یکی از شایع‌ترین و پرچالش‌ترین بیماری‌های بدخیم در میان زنان در سراسر جهان و همچنین ایران محسوب می‌شود. سن ابتلا به سرطان پستان در ایران نسبت به کشورهای غربی حدود یک دهه پایین‌تر گزارش شده است (۱).

سرطان پستان یک بیماری چندعاملی است که عوامل خطر متعددی در بروز آن نقش دارند. این عوامل به‌طور کلی به دو دسته عمده تقسیم می‌شوند: عوامل غیرقابل تغییر (مانند سن، جنسیت و ژنتیک) و عوامل قابل پیشگیری یا اصلاح‌پذیر (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 می‌توان به جنسیت، سن، سابقه خانوادگی، وجود جهش‌های ژنتیکی خاص (مانند BRCA1 و BRCA2) و سابقه بیماری‌های خوش‌خیم پستان اشاره کرد. همچنین، شروع قاعدگی پیش از ۱۲ سالگی و یائسگی دیرهنگام (پس از ۵۵ سالگی) با افزایش طول دوره تماس با استروژن، خطر ابتلا را افزایش می‌دهند (۳). در مقابل، عوامل قابل پیشگیری شامل چاقی به ویژه پس از یائسگی، عدم فعالیت فیزیکی کافی، مصرف الکل، تغذیه پرچرب و کم‌فیبر، درمان

1- Breast Cancer

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]

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 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]، غیرفعال سازی 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 پروموتر ژن‌های سرکوب‌گر تومور که منجر به خاموشی آن‌ها می‌شود و هیپومتیلاسیون گسترده ژنوم که با فعال سازی 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 پروموتر ژن‌های سرکوب‌گر تومور است. ژن‌هایی مانند BRCA، CDH 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 برنامه ریزی شده است (۶). از طرف دیگر، هیپومتیلاسیون نواحی خاصی از ژنوم می‌تواند منجر به فعال سازی انکوژن‌ها 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

2- Epigenetic
3- Genome Imprinting
4- Biomarkers

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]

مورد استفاده قرار گیرند. بطور کلی، این ویژگی‌های متیلاسیون زمینه‌های جدیـــدی را برای تحقیقات و کاربـــرد 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 هایپرمتیلاسیون در ناحیه پروموتری 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

فسفریلاســـیون هیستون شامل اضافه شـــدن گروه‌های فسفات بر روی هیســـتون‌ها به ویژه بر روی آمینواسیدهای ســـرین، ترئونین و لیزین می‌شـــود، که نقـــش مهمی را در تنظیم بیـــان ژن و دینامیک ســـلولی در طی وقایع چرخه ســـلولی ایفا می‌کند. پروتئین‌های کیناز گروه‌های فسفات را اضافه می‌کنند و فســـفاتازها گروه فســـفات را برمی‌دارند (۷). اضافه شدن گروه فســـفات باعث فعال شدن رونویسی می‌شـــود، یا به عبارتی فسفریلاســـیون باعث برهم خوردن میانکنـــش بیـــن پروتئین‌هـــای هیســـتونی و DNA و ناپایـــداری ســـاختار کروموزوم می‌شـــود. فسفریلاســـیون هیســـتون‌ها یک راهی ســـریع برای القای بیان ژن پس از فعال شدن مســـیرهای پروتئین کینازی فعال شده میتوژن (MAPK)[5] می‌باشـــد. اگرچه که فسفریلاسیون هیستونی اتفاقی گذرا اســـت اما این تغییر باعـــث تأثیر برروی دیگر تغییرات هیســـتونی از جمله متیلاســـیون و استیلاســـیون می‌شـــود که به عبارتی باعـــث تغییرات در کـــد پروتئین می‌شـــود (۷). یک مثال شـــامل فسفریلاسیون سرین ۱۳۹ در هیســـتون H2AX (γH2AX) ، اتفاقـــی کـــه در همه مراحل چرخه ســـلولی در پاســـخ به شکســـت دو رشته‌ای در DNA رخ می‌دهـــد کـــه فسفریلاســـیون آن توســـط پروتئین‌های کینازی فسفاتیدیل اینوزیتول -3-OH کیناز[6] (PI3Ks) مثـــل ATM، ATR و DNA-PK تســـهیل می‌شـــود (۸). بنابراین در مجموع فسفریلاسیون هیستونی در مســـیرهای بیولوژیکـــی متنوعی نقش مهمـــی را بازی می‌کند که می‌تواند به عنوان مارکر مورد توجه قرار بگیرد.

❑ فسفریلاسیون هیســـتون‌ها و ارتباط آن با سرطان پستان

اختلال در روند فسفریلاســـیون باعث تداخل در فعالیت آنزیمی، قرارگیری درون سلول، اتصالات لیگاند و میانکنش با دیگر پروتئین‌ها می‌شـــود که خـــود این اتفاق باعث تأثیر بر روی مسیرهای پایین‌دستی می‌شود. این امر باعث وقوع اختلالات متنوعی از جمله ســـرطان می‌شـــود. دانشمندان اخیراً تـــلاش می‌کنند که قابلیت تغییرات فسفریلاســـیون پروتئیـــن را در زمینه بکارگیری به عنوان اســـتراتژی‌های تشـــخیص، پیش‌آگهی و درمان سرطان را مورد ارزیابی قرار دهند (۸). مطالعه‌ای با بررســـی مســـیر PI3K/AKT که هر گونه اختلال در این مســـیر باعث تومورزایی و پیشرفت سرطان می‌شود نشان داد که فسفریلاسیون پلکتین توسط AKT3 باعث افزایش مهاجرت در سرطان پستان TNBC می‌شـــود. آن‌ها این مســـیر را به عنوان یـــک هدف دارویی بالقوه معرفی کرده‌اند (۸). در مطالعه‌ای دیگر فسفریلاسیون گیرنده HER2 از طریق TGFβ القا می‌شود که این اتفاق باعث پیشروی سرطان پستان می‌شود (۹).

❑ مکانیســـم ســـاخت و عملکـــرد RNAهای غیررمزدار کوچک یا miRNAها

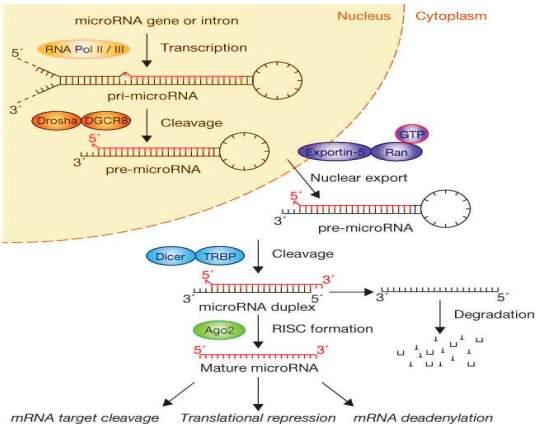
RNAهـــای کوچـــک غیررمـــزدار یـــا miRNAهـــا

5- Mitogen-activated protein kinase

6- Phosphatidylinositol-3-OHKinases

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]

طـول تقریبـی ۱۸ تـا ۲۵ نوکلئوتیـد دارنـد که نقش حیاتـی در تنظیم بیان ژن در سـطح پس از رونویسـی[7] دارنـد. این مولکول‌هـا در تمام موجـودات یوکاریوتی، از گیاهـان تا پسـتانداران، وجود دارند و به شـدت حفاظت شده هسـتند. تخمین زده شده است که miRNAها بیان بیش از ۶۰٪ ژن‌های رمزدار پروتئین در انسـان را کنترل می‌کنند (۱۰). miRNAها طی یک فرآیند چندمرحله‌ای و دقیق در دو مکان (هسـته و سیتوپلاسم) تولید می‌شوند. سـنتز و تولید این مولکول‌ها از طریق دو مسیر کلاسیک[8] و غیرکلاسـیک[9] در سـلول انجام می‌شود. مسیر کلاسیک رایج‌ترین روش تولید miRNA است که (۱۰) ژن‌ها توسط آنزیـم RNA پلیمراز II آغاز می‌شـوند که منجر به تولید مولکول طویل pri-miRNA می‌شـود. سـپس در هسته این مولکول طویل اولیه، دارای کلاهک و دم پلی‌آ اسـت و توسط یک کمپلکس پروتئینی ویژه (میکروپروسسور شامل Drosha و DGCR8) بـرش می‌خورد و به یک سـاختار سنجاق‌سـر کوتاه‌تر به نام pre-miRNA تبدیل می‌شود (۱۰). پـس از این مرحله، مولکول pre-miRNA توسـط پروتئین ناقل Exportin-5به همراهRan-GTP از طریق منافذ هسته به سیتوپلاسـم منتقل می‌شود (۱۰). با ورود به سیتوپلاسـم، آنزیـم Dicer لوپ انتهایی این سـاختار سنجاق‌سـری را بـرش داده و آن را به یک مولکول RNA دو رشـته‌ای کوتاه (دوپلکس) تبدیل می‌کنـد. در نهایت، یکی از رشـته‌های ایـن دوپلکس (رشـته راهنما) بر روی پروتئین‌هـای خانواده Argonaute بارگذاری می‌شـوند و با تشـکیل کمپلکس نهایی RISC، فرآیند خاموش‌سازی ژن‌های هدف آغاز می‌شود (۱۰). مسیر غیرکلاسیک تولید miRNAها بدون نیاز به Drosha یا Dicer انجام می‌شود. برای مثال، Mirtronها مسـتقیماً از طریق اسپلایسـینگ اینترون‌ها تولید می‌شوند و مرحله Drosha را دور می‌زنند. miRNAهـا پس از قرارگیـری در کمپلکـس RISC، با جفت‌شـدن بازهـا در ناحیهٔ حیاتـی به نام توالـی بذر[10] (نوکلئوتیدهـای ۲ تا ۸ از سـر ۵ پرایم)، بـا مولکول‌های mRNAهـدف عمل می‌کنند. مکانیسـم‌های اصلی عمل miRNAها شامل تخریب، سرکوب ترجمه و دآدنیلاسیون و تنظیم در هسته می‌شود. اگر توالی miRNA و mRNA هدف کاملاً مکمل باشند (که در گیاهان رایج‌تر است)، آنزیم AGO2 موجـود 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 جـذب کمپلکس‌های پروتئینی مانند CCR4-NOT، باعث جدا شدن دم پلی‌آدنیله و مهار شروع ترجمه می‌شود. این مکانیسم باعث می‌شود پروتئین ساخته نشود و miRNA به تدریج ناپایدار شود (۱۰) (شکل ۲).



شکل۲) مکانیسم ساخت و بیوژنز miRNAها (۱۰). مسیر کلاسیک ساخت و بلوغ miRNAها در دو قسمت هسته و سیتوپلاسم سلول انجام می‌شود. پس از رونویسی از توسط RNAپلیمراز 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.

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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]

❑ miRNAها به عنوان بیومارکر سرطان پستان

miRNAها 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، miRNAها می‌توانند به درون محفظه‌های خارج سلولی از جمله اگزوزوم‌ها و دیگر وزیکول‌های خارج سلولی مثل میکروووزیکول‌ها 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 تومورساپرسوری داشته باشد. مولکول miRNA انکوژن انکومیر[11] نامیده می‌شود و برعکس miRNAهایی که نقش تومورساپرسوری 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 mimetic‌ها مولکول‌های miRNA ساختگی هستند که به ترتیب اصلاح کننده نقش انکومیرها و miRNAهای تومورساپرسور می‌باشند (۱۱).

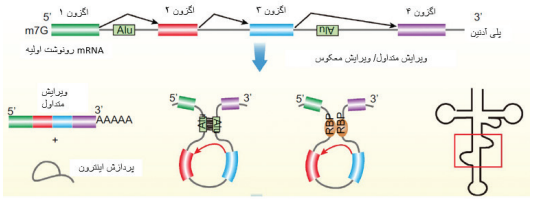
❑ ساختار و بیوژنز RNAهای حلقوی یا circRNAها

circRNAs‌ها، دسته‌ای متمایز از RNAهای غیررمزدار[12] درون‌زاد تک رشته‌ای با عملکرد تنظیمی هستند. این مولکول‌ها به دلیل ساختارحلقوی بسته و نداشتن انتهاهای آزاد (فاقد کلاهک ۵' و دم پلی‌آدنیله ۳')، پایداری و مقاومت قابل توجهی در برابر تخریب توسط آنزیم‌های اگزونوکلئاز دارند. در حالی که نیمه‌عمر متوسط mRNAها حدود ۱۰ ساعت است، circRNAها می‌توانند بیش از ۴۸ ساعت در سلول باقی بمانند (۱۲). circRNA ها در ابتدا به عنوان محصولات فرعی و اشتباهات ناشی از فرآیند اسپلایسینگ[13] RNA شناخته می‌شدند (۱۲). اما با ظهور فناوری‌های توالی‌یابی با توان بالا[14]، مشخص شد که circRNAها به وفور در سلول‌های پستانداران بیان می‌شوند و بیان آن‌ها در بافت‌ها و مراحل تکوینی مختلف، بسیار اختصاصی است (۱۲). ساخت circRNAها عمدتاً از طریق مکانیسمی متمایز از اسپلایسینگ خطی، تحت عنوان اسپلایسینگ معکوس[15] 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[16] 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[17] است؛ بدین معنا که وجود توالی‌های تکراری معکوس (نظیرعناصر Aluدر ژنوم انسان) در اینترون‌هایِ دو سویِ 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[18] 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)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]

پروتئین‌هایی نظیر QKI [19] و MBL [20] 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 [21]

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 پلی‌آدنیله 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 حلقوی‌شدن 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

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 [22] هستند (۱۴). circRNAها به عنوان اسفنج پروتئینی [23] عمل می‌کنند و پروتئین را از محل اثر خود دور می‌کنند. circRNAها همچنین به عنوان داربست مولکولی [24]، 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 اسفنج‌کردن 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]

❑ 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 کلاهک و دم پلی‌آدنیله 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). بیوژنز 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 lncRNAها 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).

❑ مکانسیم 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]

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. ایـــن مولکول‌ها عملکردهای ســـلولی متنوعی دارند. برخـــی از آن‌هـــا پلی پپتید رمـــز می‌کننـــد، در تنظیمات حین رونویســـی و پسا رونویســـی نقش دارند، به تنظیمات اپی‌ژنتیکی می‌پردازند و یا به عنوان مبدل ســـیگنال عمل می‌کنند (۱۴). مولکول‌های lncRNA توسط عملکردهای ذکر شده، نقش‌های متفاوتی در پیشرفت بدخیمی سرطان پســـتان ایفا می‌کنند. مولکول‌های lncRNA بســـیاری در سرطان پستان شناخته شـــده‌اند. از انواع این مولکول‌ها در سرطان پســـتان می‌توان H19، HOTAIR، MALAT1، DANCR،ANRIL و MIAT نـــام برد، که هرکدام نقش خاص خود را در روند ایجاد ســـرطان پســـتان ایفا می‌کنند (۱۵).

❑ نتیجه‌گیری

تغییـــرات اپی‌ژنتیـــک از جملـــه: متیلاســـیون DNA، فسفریلاســـیون پروتئین و مولکول‌هـــای RNA غیررمزدار (miRNAهـــا و lncRNAهـــا) نقش مهمـــی را در آغاز، پیشرفت و متاستاز سرطان پستان بازی می‌کنند. هر تغییر در فرآینـــد اپی‌ژنتیک می‌تواند باعث تغییرات در بیان ژن‌ها شـــود که این امر باعث تداخل در فرآیندهای مهم ســـلولی از جمله انتقال پیام، لوکالیزاســـیون در ســـلول و ارتباطات بین‌ســـلولی می‌شـــود. تاکنون مطالعات متنوعی در زمینه اپی‌ژنتیک و نقش و اهمیت آن در ارتباط با سرطان پستان انجام گرفته اســـت. این مارکرها پتانســـیل تبدیل شدن به ابـــزار غیرتهاجمی برای تشـــخیص را دارند. بـــا این وجود، شناســـایی و معرفی این مولکول‌ها در پزشـــکی شخصی و درمان هدفمند ســـرطان پستان نیازمند مطالعات در سطح جمعیت‌های مختلف، بررســـی عملکرد و ترکیب کردن این داده‌ها با دیگر سطوح داده omics می‌باشد.

References:

1- H. Sung, J. Ferlay, RL. 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-14]