Paramedical Sciences and Military Health
Volume 10, Number 2, Autumn 2015 (Serial Number 18)

Review Article

Epigenetic-Based Cancer Therapy

Ali Noroozi Aghide[1]*, Najme Lashgari[2]

[1] *Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2] *Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Introduction: Epigenetics involves the study of heritable changes in the regulation of gene activity and expression that are not dependent on gene sequence. Main mechanisms of epigenetic modifications are DNA methylation, Histone modification and Nucleosome positioning. Several studies have shown that these modifications are related to cancer initiation, progression or tumor metastasis. In contrast to genetic mutations, most epigenetic modifications may be reversible and preventable. Therefore, the resetting of aberrant epigenetic states in neoplastic cells is an expanding therapeutic approach to treat or prevent cancer.

Methods and Materials: The current study is a kind of review study in which the crucial data have been collected; in addition, keywords have been used systematically to search for related articles in reputable site.

Results: It is now clear that the disorders of epigenetic mechanisms can affect and compound with oncogenic mutation and cause to promote tumor growth. So, the management of aberrant epigenetic states as a way to target the formation and progression of cancer is a logical and effective therapeutic approach. An understanding of the link between epigenetic deregulation and cancer is applicable to prognosis as well as treatment.

Discussion and Conclusion: It seems that many aspects of epigenetics are still unknown; moreover, various studies are ongoing to explore other epigenetic mechanisms, their relationship with each other as well as the development, and progression of various diseases especially cancer.

Keywords: Epigenetics, Cancer, Epigenetic therapy

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

*(Corresponding author) Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
E-mail address: Noroozi _1895@yahoo.com

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال دهم، شماره دوم، پاییز ۱۳۹۴، مسلسل ۱۸ صفحات ۵۷ تا ۶۸

مقاله مروری

درمان سرطان بر پایه اپی ژنتیک

علی نوروزی عقیده[۱]*، نجمه لشگری[۲]

[۱] عضو گروه علوم آزمایشگاه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
[۲] دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: امروزه اپی ژنتیک به معنی مطالعه تغییراتی در بیان و یا عملکرد ژن است که به سلول نسل بعد قابل توارث بوده بدون اینکه تغییری در توالی DNA ایجاد شده باشد. مکانیسم‌های اصلی اپی ژنتیک شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و تغییر در وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم می‌باشند. مطالعات مختلف، ارتباط تغییرات اپی ژنتیک را با بروز و یا پیشرفت و متاستاز انواع مختلف سرطان‌ها نشان داده است. برخلاف جهش‌های ژنتیکی، اکثر تغییرات اپی‌ژنتیکی ممکن است قابل برگشت یا پیشگیری باشند. لذا، بازگرداندن وقایع اپی‌ژنتیک نابجا در سلول‌های نئوپلاستیک، یک روش درمانی رو به گسترش در درمان یا پیشگیری سرطان است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع مروری بوده که بطور سیستماتیک با استفاده از کلیدواژه‌های مربوطه به جستجوی مقالات مرتبط در سایت‌های معتبر پرداخته و اطلاعات لازم جمع‌آوری شده است.

یافته‌ها: امروزه مشخص شده که اختلال در مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک می‌تواند با تاثیر و همکاری با جهش‌های سرطانزا موجب پیشرفت رشد تومور شود. بنابراین مدیریت وقایع اپی‌ژنتیکی نابجا بعنوان راهی برای هدف قرار دادن شکل‌گیری و یا پیشرفت سرطان، یک روش درمانی منطقی و موثر است. فهم ارتباط بین اپی‌ژنتیک و سرطان در تعیین پیش‌آگهی نیز همانند درمان دارای استفاده‌های کاربردی است.

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌آید که بسیاری از جنبه‌های اپی‌ژنتیک هنوز ناشناخته بوده و مطالعات مختلف برای کشف دیگر مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و ارتباط آنها با یکدیگر و همچنین با بروز و یا پیشرفت بیماری‌های مختلف خصوصا سرطان ادامه دارد.

کلمات کلیدی: اپی ژنتیک- سرطان- درمان‌های اپی ژنتیک

مقدمه

اصطلاح اپی ژنتیک (نمای اپی ژنتیک) Epigenetic Landscape برای اولین بار در سال ۱۹۴۲ توسط Conrad Waddington از ترکیب دو واژه اپی ژنزیس و ژنتیک بکار برده شد (۱). اپی ژنزیس کلمه‌ای قدیمی است که جهت توصیف تمایز سلولها از حالت چند قابلیته Totipotency اولیه خود در طی تکامل رویانی استفاده می‌شود (۲). در آن زمان هنوز ماهیت فیزیکی ژنها و نقش آنها در توارث مشخص نشده بود. لذا، Waddington این اصطلاح را بعنوان یک مدل تجسمی جهت توصیف چگونگی میانکنش ژنها با عوامل محیطی برای تولید یک فنوتیپ بکار برد. وی سرنوشت سلول در حال تکامل را به توپ شیشه‌ای توصیف کرد که در یک سراشیبی پر فراز و نشیب حرکت می‌کند (۳). امروزه این توصیف Waddington تحت عنوان وضعیت پویا (Dynamic State) در مطالعه سرنوشت سلولی تعبیر می‌شود (۴). Robin Holliday اپی ژنتیک را «مطالعه مکانیسم‌های کنترل موقتی فعالیت ژن در طی تکامل ارگانیسم کامل» توصیف کرد. بنابراین اپی ژنتیک می‌تواند جهت توصیف هر چیزی به غیر از توالی DNA

* (نویسنده مسئول) عضو گروه علوم آزمایشگاه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا- تهران- ایران
آدرس الکترونیک: Noroozi_1895@yahoo.com

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

که تکامل ارگانیسم را تحت تاثیر قرار میدهد بکار رود (۵).
چند سال بعد، Arthur Riggs و همکارانش توصیف دقیق‌تری ارائه دادند. بدین ترتیب که اپی ژنتیک به معنی مطالعه تغییراتی در عملکرد ژن است که از طریق تقسیم میوز و یا میتوز به نسل بعدی قابل توارث بوده، بدون اینکه تغییری در توالی DNA رخ دهد (۶). پیشوند یونانی "Epi" در اپی ژنتیک، در بر دارنده ویژگی‌هایی در بالا و یا علاوه بر ژنتیک است. بنابراین صفات اپی ژنتیکی در بالا و یا علاوه بر پایه مولکولی توارث قرار دارند.
پروژه اپی ژنومیکس NIH در سال ۲۰۱۳ این توصیف را بکار برد: اپی‌ژنتیک شاخه‌ای از علم است که شامل مطالعه تغییرات در تنظیم فعالیت و بیان ژن بوده و مستقل از توالی ژن است. بر اساس اهداف این پروژه، اپی ژنتیک هم تغییرات قابل توارث (به سلول و یا نسل بعد) در فعالیت و بیان ژن را شامل می‌شود و هم تغییرات ثابت و طولانی مدت در پتانسیل رو نویسی یک سلول را که الزاما قابل توارث نیستند. اپی ژنتیک مربوط به مطالعه یک ژن واحد و یا دسته‌ای از ژنها است در حالی که اپی ژنومیکس اشاره به آنالیز تغییرات اپی ژنتیکی در ژنوم کامل دارد (۷). در همایش cold spring harbor در سال ۲۰۰۸، یک توصیف توافقی از صفت اپی ژنتیک تحت عنوان « فنوتیپ وراثتی پایدار ناشی از تغییرات کروموزومی، بدون تغییر در توالی DNA» ارائه شد (۸).
شباهت اصطلاح اپی ژنتیک به کلمه ژنتیک، اصطلاحات موازی زیادی را ایجاد کرده است. «اپی ژنوم» بصورت موازی با «ژنوم» اشاره به وضعیت کلی اپی ژنتیک یک سلول دارد. به همین ترتیب، «کد اپی ژنتیکی» جهت توصیف گروهی از ویژگی‌های اپی ژنتیکی بکار می‌رود که فنوتیپ‌های مختلفی را در سلول‌های مختلف ایجاد می‌کنند.

مواد وروش‌ها

این مطالعه از نوع مروری بوده که بطور سیستماتیک با استفاده از کلیدواژه‌های مربوطه به جستجوی مقالات مرتبط در سایت‌های معتبر پرداخته و اطلاعات لازم جمع‌آوری شده است.

یافته‌ها

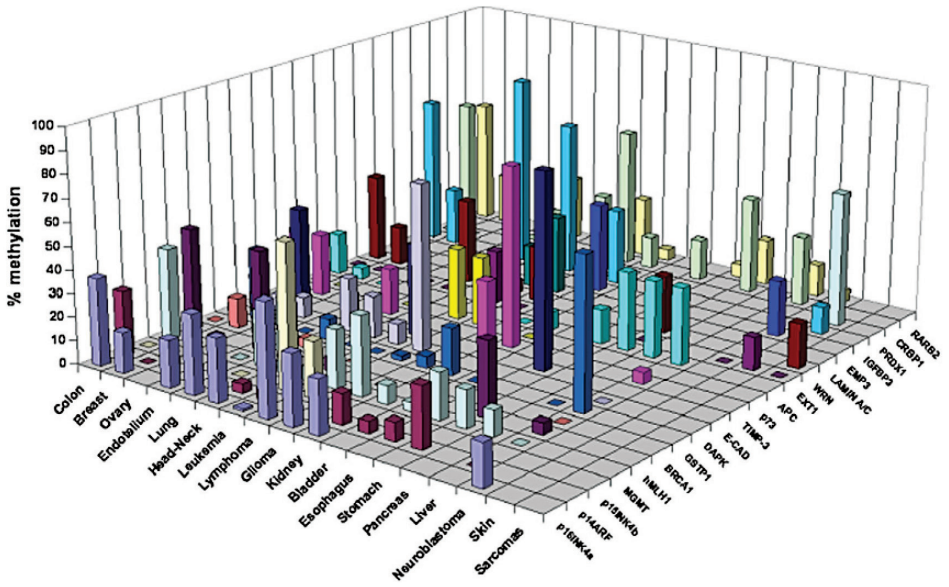
تغییرات اپی ژنتیک و مکانیسم‌ها

این تغییرات را می‌توان به سه گروه عمده تقسیم بندی کرد: متیلاسیون DNA Methylation DNA، تغییرات هیستونی (Histone Modification) و وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم (Nucleosome Positioning) (۹).

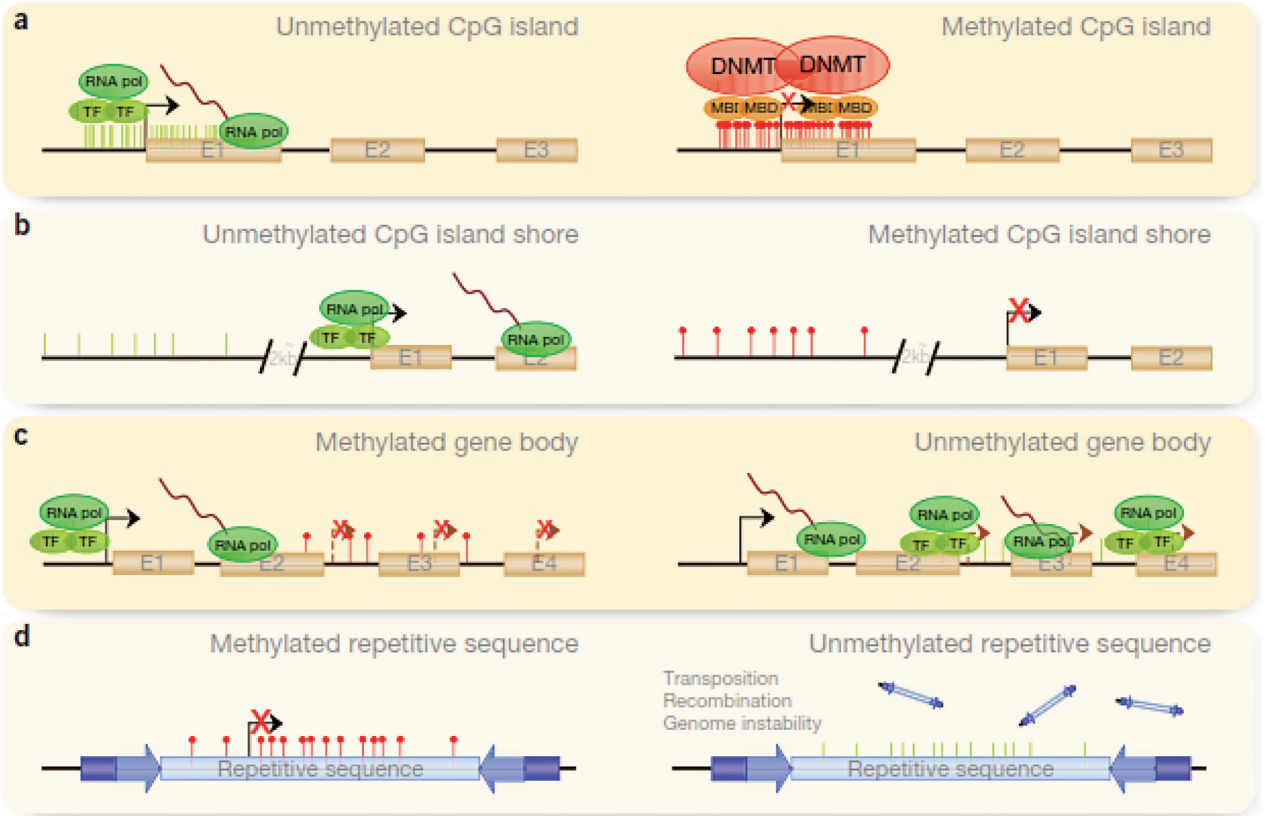
متیلاسیون DNA

متیلاسیون باز سیتوزین بیش از سایر موارد تغییرات اپی‌ژنتیک در انسان مورد مطالعه قرار گرفته است. این مسئله تقریبا بصورت انحصاری در نوکلئوتیدهای CpG رخ می‌دهد. دی نوکلئوتیدهای CpG تمایل به تجمع در نواحی تحت عنوان جزایر CpG (CpG Islands) دارند. جزایر CpG، نواحی با طول بیش از ۲۰۰ bp با محتوای G+C بیشتر یا مساوی ۵۰ درصد و فراوانی Observed/expected CpG بیشتر یا مساوی ۰/۶ می‌باشند. دی نوکلئوتیدهای CpG در ژنوم پستانداران نادر می‌باشند (حدود یک درصد) (۱۰). (شکل شماره ۱)
حدود ۶۰ درصد پروموترهای ژن‌های انسانی با جزایر CpG مرتبط بوده و در سلولهای طبیعی معمولا بصورت غیر متیله می‌باشند. اگر چه که برخی از آنها (حدود ۶ درصد) در بافت‌های خاص در طی دوره تکامل یا در بافتهای تمایز یافته، متیله می‌باشد (۱۱). (شکل شماره ۲)
بطور کلی متیلاسیون جزایر CpG، با خاموشی ژن مرتبط است. متیلاسیون DNA نقش کلیدی در پدیده Genomic Imprinting دارد که در آن، هایپرمتیلاسیون یکی از دو آلل والدین موجب بیان تک آللی در فرزندان می‌گردد. پدیده مشابه با آن در غیر فعال شدن کروموزوم X در جنس ماده مشاهده می‌گردد (۱۲).
متیلاسیون DNA با مکانیسم‌های مختلف می‌تواند بیان ژن را مهار کند. از آن جمله می‌تواند پروتئین‌های دامین متصل شونده به متیل CpG Mehyl-CpG-binding Domain (MBD) را به محل فراخوانده و اعضای خانواده MBD نیز به نوبه خود کمپلکس‌های تغییر دهنده هیستون و کروماتین را در نقاط متیله گردآوری کنند. متیلاسیون DNA همچنین می‌تواند با جلوگیری از اتصال پروتئین‌های خاص به جایگاههای هدفشان، مستقیما بیان ژن را مهار می‌نمایند (۱۳).
برعکس، جزایر CpG غیر متیله با فراخواندن Cfp۱ که مرتبط با هیستون متیل ترانسفراز Setd۱ است نواحی غنی از H۳K۴تری متیله (H۳K۴me۳) بعنوان نشانه هیستونی ساخته و از این طریق ساختار کروماتینی مطلوب را جهت بیان ژن فراهم می‌سازند (۱۴).
متیلاسیون DNA مختص جزایر CpG نیست. اصطلاح سواحل جزایر

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]



شکل ۱- الگوی هایپرمتیلاسیون جزایر CpG در سرطان‌های انسانی. محور Y، فراوانی هایپرمتیلاسیون برای هر ژن



شکل ۲- الگوهای متیلاسیون DNA. الگوی طبیعی در سمت چپ و تغییرات غیر طبیعی در سمت راست

CpG که به تازگی استفاده می‌شود اشاره به نواحی با تراکم کم CpG در نزدیکی جزایر CpG (با فاصله حدود ۲ kb) دارد. متیلاسیون این سواحل به شدت با مهار بیان ژن مرتبط است. به نظر میرسد که بسیاری از موارد متیلاسیون DNA مختص بافت، نه در جزایر CpG بلکه در سواحل این جزایر صورت می‌گیرد. سواحل متیله جزایر CpG، جهت افتراق بین بافت‌های خاص کافی بوده و بین انسان و موش به صورت حفاظت شده می‌باشند (۱۵). (شکل شماره ۲) متیلاسیون DNA در تعداد کمی از موارد نیز با فعال شدن بیان ژن

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

مرتبط است. بعنوان مثال می‌توان متیلاسیون بدنه ژن را نام برد. این شکل از متیلاسیون در مورد ژن‌هائی که از بیان بالائی برخوردارند رخ داده و ارتباط مثبت با بیان ژن دارد. بنا بر فرضیات ارائه شده، متیلاسیون بدنه ژن ممکن است با کارایی طویل شدن (Elongation Efficiency) رونویسی و جلوگیری از شروع نابجای رونویسی مرتبط باشد (۱۶). (شکل شماره ۲).

اگرچه متیلاسیون DNA در پستانداران عمدتا در نوکلئوتیدهای CpG رخ می‌دهد، متیلاسیون در نواحی غیر CG نیز اخیرا در انسان در جایگاههای CHG و CHH توصیف شده است (که در آن H بیانگر بازهای A، C و یا T است). متیلاسیون CHG و CHH در سلولهای بنیادی یافت شده و به نظر می‌آید که با افزایش در بدنه ژن، مستقیما با بیان ژن مرتبط می‌باشد (۱۷).

سطوح متیلاسیون نواحی غیر CpG در طی تمایز سلولی کاهش و در سلول‌های پرتوان القاء شده Induced Pluripotent Stem Cell (iPS Cell) افزایش دارد که این مسئله یک نقش کلیدی در منشا و حفظ وضعیت پرتوانی (Pluripotency) سلول پیشنهاد می‌کند. مکانیسم‌های متیلاسیون نواحی غیر CpG هنوز مشخص نیست (۱۸).

متیلاسیون DNA توسط خانواده آنزیم‌های DNMT انجام می‌گیرد که انتقال یک گروه متیل از S-آدنوزیل متیونین به DNA را کاتالیز می‌نمایند. در پستانداران، پنج عضو از خانواده DNMT شناسائی شده است: DNMT۱، DNMT۲، DNMT۳a، DNMT۳b و DNMT۳L که فقط DNMT۱، DNMT۳a و DNMT۳b فعالیت متیل ترانسفرازی دارند (۱۳).

تغییرات هیستونی

هیستون‌ها بازیگران کلیدی در اپی ژنتیک هستند. هیستون‌های مرکزی شامل H۲A، H۲B، H۳ و H۴ بصورت دو دایمر H۲A-H۲B و یک تترامر H۳-H۴ تجمع می‌یابند تا نوکلئوزوم را شکل دهند. یک قطعه DNA با طول ۱۴۷ bp، ۱/۶۵ دور حول این هشت تایی هیستونی (Histone octamer) پیچیده شده و نوکلئوزوم‌های مجاور توسط یک قطعه DNA با طول حدود ۵۰ bp از یکدیگر جدا می‌شوند. هیستون‌های مرکزی به جز قسمت دنباله انتهای آمینی (N-terminal Tail) به شکل گلبولار هستند. هیستون H۱ به DNA رابط بین دو نوکلئوزوم متصل بوده و از این رو هیستون رابط (Linker Histone) نامیده می‌شود (۱۹).

تمامی هیستون‌ها هدف تغییرات موسوم به تغییرات پس از رونویسی (Post-transcriptional) می‌باشند. تغییرات پس از رونویسی مختلفی در ناحیه دنباله هیستون رخ می‌دهند: استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی‌کویتیناسیون Ubiquitination، سومویلاسیون SUMOylation و ADP-ریبوزیلاسیون. تغییرات هیستونی نقش‌های مهمی در تنظیم رونویسی، ترمیم DNA، همانندسازی DNA و متراکم‌سازی کروموزوم دارند (۱۹-۲۱).

ژنوم انسان بر اساس وضعیت رونویسی خود به یوکروماتین فعال و هتروکروماتین غیر فعال تقسیم بندی می‌شود. یوکروماتین با میزان زیاد استیلاسیون وتری متیلاسیون H۳K۴، H۳K۳۶ و H۳K۷۹ و هتروکروماتین با میزان کم استیلاسیون و میزان زیاد متیلاسیون H۳K۹، H۳K۲۷ و H۴K۲۰ مشخص می‌گردند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سطوح تغییرات هیستونی، پیش بینی کننده میزان بیان ژن هستند. ژنهای فعال از نظر رونویسی با میزان زیاد H۳K۴me۳، H۳K۲۷ac، H۲BK۵ac و H۴K۲۰me۱ در ناحیه پروموتر و H۳K۷۹me و H۴K۲۰me۱ در طول بدنه ژن مشخص میگردند. اگرچه که توصیف هتروکروماتین بعنوان ناحیه غیرفعال از نظر رونویسی با کشف RNAهای غیر کد کننده (ncRNAs) مشتق از هتروکروماتین به چالش کشیده شده است (۲۲).

همانطور که پیشتر ذکر شد، بازیگران اپی ژنتیک با یکدیگر میانکنش دارند. یک مثال جالب از میانکنش بین تغییرات هیستونی و متیلاسیون DNA، ارتباط بین DNMT۳L و H۳K۴ است. DNMT۳L بطور اختصاصی با ناحیه دنباله هیستون H۳ واکنش داده و با فراخوانی DNMT۳A موجب متیلاسیون DNA می‌شود. اگرچه که این واکنش، با قدرت توسط H۳K۴me مهار می‌شود. علاوه بر طبق این گزارشات، متیل ترانسفرازهای هیستونی مختلفی فرایند متیلاسیون DNA را به سمت اهداف ژنومی اختصاصی هدایت کرده و از این طریق به حفظ وضعیت خاموشی ژن کمک می‌کنند. همچنین متیل ترانسفرازها و دمتیلازهای هیستونی می‌توانند پایداری پروتئین‌های DNMT را تعدیل نمایند. به عبارتی دیگر، متیلاسیون DNA می‌تواند تغییرات هیستونی را نیز هدایت نماید. بطور مثال، DNAی متیله، H۳K۹me را از طریق فراخوانی MeCP۲ وساطت می‌کند. بسیاری از آنزیم‌های کاتالیز کننده تغییرات پس از رونویسی توصیف شده و بدلیل پویا بودن این تغییرات، آنزیم‌های برطرف کننده این تغییرات

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

نیز گزارش شده‌اند (۲۳و۲۴).

از بین آنزیم‌های تغییر دهنده هیستون، متیل ترانسفرازها، دمتیلازها و کینازها نسبت به زیرواحدها و بقایای هیستونی Histone Residue اختصاصی‌تر عمل می‌کنند. برعکس، بیشتر استیل ترانسفرازهای هیستونی Histone Acetyl Tranferase (HATs) و داستیلازهای هیستونی Histone Deacetylase (HDACs) چندان اختصاصی نبوده و بیش از یک باقی مانده هیستونی را هدف قرار می‌دهند (۲۵).

وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم

نوکلئوزوم‌ها سدی در برابر رونویسی بوده و دسترسی فعال کننده‌ها و فاکتورهای رونویسی به جایگاه هدف بر روی DNA را مهار کرده، بطور همزمان طویل‌سازی نسخه در حال رونویسی توسط آنزیم‌های پلی‌مرازی را مهار می‌نماید. به نظر می‌آید که بسته بندی DNA در قالب نوکلئوزوم‌ها تمامی مراحل رونویسی را تحت تاثیر قرار داده و بنابراین، بیان ژن را تنظیم نماید. بطور خاص، وضعیت دقیق قرارگیری نوکلئوزوم‌ها در اطراف منطقه جایگاه شروع رونویسی Transcription Start Sites (TSSs) تاثیر قابل توجهی بر شروع رونویسی داشته و جابجائی اندک نوکلئوزوم به میزان ۳۰ bp در نقاط TSS در تغییرات فعالیت RNA پلی‌مراز۲ نقش دارد. از دست رفتن نوکلئوزوم در بالادست TSS به شدت با فعال شدن ژن مرتبط بوده از طرفی دیگر، مسدود شدن TSS توسط نوکلئوزوم با سرکوب شدن ژن ارتباط دارد (۲۶ و ۲۷).

وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم نه تنها میزان دسترسی فاکتورهای رونویسی به توالی هدف روی DNA را تعیین می‌کند بلکه گزارش شده که نقش مهمی در شکل دهی نمای متیلاسیون (Methylation Landscape) دارد. کمپلکس‌های تغییر دهنده حالت نوکلئوزوم با عملکرد وابسته به ATP و مداخله در میانکنش بین DNA و هیستون، توپولوژی کروماتین را تغییر داده و لذا جابجائی نوکلئوزوم و دسترسی فاکتورهای رونویسی به DNA را تسهیل می‌نمایند (۲۸).

واریته‌های هیستونی

عملکرد دقیق نوکلئوزوم‌ها تحت تاثیر الحاق واریته‌های مختلف هیستونی است. واریته‌های هیستونی خارج از فاز S چرخه سلولی بیان شده و الحاق آنها به کروماتین بصورت مستقل از همانندسازی DNA است. آنها از این جهت از هیستون‌های مرکزی قابل افتراق هستند. واریته‌های هیستونی همچنین در ناحیه دنباله و ساختار دامین‌ها و تعدادی از آمینو اسیدهای کلیدی با هیستونهای مرکزی تفاوت دارند. این واریته‌های هیستونی، وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم و بیان ژن را تنظیم می‌کنند. بطور مثال، الحاق واریته هیستونی H۲A.Z، ژن‌ها را در برابر متیلاسیون DNA محافظت می‌نماید (۲۹). از این رو میانکنش بین فاکتورهای اپی ژنتیکی مختلف آشکارتر می‌شود. میکروRNAها (miRNAs) نیز می‌توانند قرارگیری واریته‌های هیستونی را تنظیم کرده و یا با واکنش با کمپلکس‌های تغییر دهنده حالت کروماتین، تغییر زیرواحدهای اختصاصی را میانجیگری کنند (۳۰).

تغییرات اپی‌ژنتیک در سرطان

متیلاسیون DNA

سلولهای سرطانی با کاهش وسیع متیلاسیون DNA مشخص می‌شوند (۶-۵ درصد کاهش در میزان کلی ۵-متیل سیتوزین). در همین زمان، کسب الگوهای اختصاصی هایپرمتیلاسیون در جزایر CpG پروموترهای خاص به میزان فراوانی مشاهده می‌شود. هایپرمتیلاسیون سرتاسری عمدتا در توالی‌های تکرار شونده رخ داده و موجب پیشرفت ناپایداری کروموزومی و جابجائی‌ها و شکست‌های ژنی می‌شود (۳۱). L۱ از خانواده LINE مثال بارزی است که هایپرمتیلاسیون آن در طیف وسیعی از سرطان‌ها از جمله تومورهای سینه، ریه، مثانه و کبد نشان داده شده است (۳۲).

هایپومتیلاسیون در پروموترهای خاص می‌تواند بیان انکوژن‌های نابجا را فعال نماید. بطور مثال، MASPIN که بعنوان یک ژن سرکوبگر تومور در سلول‌های سینه و اپی‌تلیال پروستات به شکل هیپرمتیله است، در سایر انواع تومور به شکل هیپومتیله درآمده و بیان آن افزایش می‌یابد. S۱۰۰P در سرطان پانکراس، SNCG در سرطان سینه و تخمدان و MAGE و DPP۶ در ملانوماها موارد مطالعه شده دیگری از ژن‌های هیپومتیله در سرطان هستند (۳۳).

برخلاف هایپومتیلاسیون سرتاسری، هایپرمتیلاسیون درجزایر CpG اختصاصی صورت می‌گیرد. غیرفعال شدن رونویسی ناشی از هایپرمتیلاسیون پروموتر، ژن‌های دخیل در مسیرهای اصلی

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

سلولی از جمله ترمیم DNA(BBRCA۱، WRN و Hmlh۱)، پاسخ ویتامین (RARB۲ و CRBP۱)، پیامدهی Ras (RASSFIA و NOREIA)، کنترل چرخه سلولی (P۱۶INK۴a و P۱۶INK۴b)، شبکه P۵۳ (P۱۴ARF و P۷۳) و آپوپتوز (SFRP۱، WIF-۱، DAPK۱ و TMS۱) را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳۴).

پروموترهای هایپرمتیله می‌توانند بعنوان بیومارکرهای جدید در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی مورد توجه قرار گیرند. باوجود اینکه توجه اغلب مطالعات بر روی جزایر CpG در نواحی پروموتر است، اما یافته‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که اکثر متیلاسیون‌های نابجا در سرطان در سواحل جزایر CpG رخ می‌دهند که از آن جمله می‌توان به HOXA۲ و GATA۲ اشاره کرد (۳۵). قابل توجه این که اغلب تغییرات در سواحل جزایر CpG (۶۵-۴۵ درصد) مرتبط با نواحی است که در طی تمایز طبیعی بافتی به شکل هایپرمتیله در می‌آیند (مانند PAX۵ و TGF-β۱) (۳۶).

تومورهای انسانی همچنین با کاهش میکروRNAها که اغلب ناشی از هایپرمتیلاسیون در پروموتر miRNA است مشخص می‌شوند. بطور مثال، miR-۱۲۴a توسط هایپرمتیلاسیون سرکوب شده و فعال شدن CDK۶ و فسفریلاسیون Rb را موجب می‌شود (۳۷). جالب اینکه سرکوب بیان miRNA توسط هایپرمتیلاسیون نه تنها با وقوع سرطان بلکه با متاستاز آن نیز مرتبط است. خاموشی miR-۱۴۸، miR-۳۴b/c و miR-۹ توسط هایپرمتیلاسیون پروموتر، انتشار تومور از محل اولیه را تسریع می‌نماید (۳۸).

الگوهای هایپرمتیلاسیون مختص نوع تومور بوده و هنوز مشخص نیست که چرا نواحی خاص هایپرمتیله شده در حالیکه نواحی دیگر به شکل هیپومتیله باقی می‌مانند. یک احتمال این است که غیرفعال شدن برخی ژن‌های خاص موجب یک قابلیت رشد و در نهایت یک انتخاب کلونال شود. فرضیه دیگر این است که متیلاسیون نابجای جزایر CpG می‌تواند ناشی از فراخوانی DNMTها و HDACها به سمت ژن‌های هدف خاص توسط پروتئین‌های ادغامی (Fusion Protein) باشد، مانند پروتئین ادغامی PML-RARA در برخی لوسمی‌ها (۳۹). احتمال دیگر، انتشار متیلاسیون از نواحی هایپرمتیله به نواحی اطراف است. طبق گزارشات، خاموشی اپی‌ژنتیکی توسط متیلاسیون DNA می‌تواند نواحی به بلندی ۱-mb از یک کروموزوم را پوشش داده و حالتی شبیه از دست رفتن هتروزیگوسیتی Loss of Heterozygosity (LOI) را شبیه سازی کند که اغلب در تومورهای انسانی مشاهده می‌شود (۴۰).

اختلال سرتاسری در الگوی متیلاسیون DNA همچنین می‌تواند ناشی از اختلال در تنظیم بیان DNMTها باشد. DNMT۱ و DNMT۳b در بسیاری از انواع تومورها افزایش بیان دارند. علاوه بر این بیان DNMT می‌تواند توسط miRNA تنظیم شود. مشخص شده که خانواده miR-۲۹ مستقیما بیان DNMT۳a و DNMT۳b و بطور غیرمستقیم بیان DNMT۱ را کاهش می‌دهند (۴۱).

تغییرات هیستونی

کاهش کلی در H۴K۱۶ منواستیله اکثریت تغییرات هیستونی را در سلول‌های سرطانی تشکیل می‌دهد (۴۲). داستیلاسیون توسط HDACها انجام می‌گیرد که در تومورهای مختلف دچار افزایش بیان و یا جهش شده‌اند. پروتئین‌های خانواده Sirtuin، کلاس اصلی از آنزیم‌های HDAC در این فرایند هستند (۴۳). افزایش بیان و فعالیت داستیلازی SirT۱ (از اعضای این خانواده) در انواع مختلف سرطان‌ها نشان داده شده است. علاوه بر این، SirT۱ با DNMT۱ واکنش داده و بر متیلاسیون DNA تاثیر می‌گذارد (۴۴). بیان HDACها می‌تواند توسط میکروRNAها تنظیم شود. بطور مثال miR-۴۴۹a با سرکوب بیان HDAC-۱ در سلولهای سرطانی پروستات، رشد و بقای سلولی را تنظیم می‌نماید. علاوه برتغییر در بیان HDAC، در بسیاری از سرطان‌ها (مانند سرطان کولون، ریه و لوسمی‌ها) جابجائی‌های ژنی رخ می‌دهند که منجر به شکل‌گیری پروتئین‌های ترکیبی نابجا، جهش‌ها و حذف‌هایی در HATها و ژنهای مرتبط با HATها شده، از این طریق در اختلال استیلاسیون هیستون شرکت می‌کنند (۴۵).

سلول‌های سرطانی علاوه بر H۴K۱۶ac، هیستون‌های H۳K۴me۳، H۴K۲۰me۳ و H۳K۲۷me۳ را نیز بطور سرتاسری از دست می‌دهند (۴۶). تغییر در توزیع متیلاسیون هیستون‌ها عمدتا ناشی از بیان هیستون متیل ترانسفرازها و همچنین هیستون دمتیلازها می‌باشد. جهش‌های غیرفعال کننده در هیستون متیل ترانسفراز SETD۲ و هیستون دمتیلاز UTX در کارسینوم کلیه، مثال‌هایی از این موارد هستند (۴۷). در لوسمی‌ها، حضور انکوپروتئین MLL منجر به الگوهای غیر طبیعی از متیلاسیون H۳K۴ و H۳K۲۹ و نهایتا تغییر در بیان ژن‌های هدف MLL می‌شود (۴۸).

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

با وجود نیاز به انجام مطالعات بیشتر به نظر می‌رسد که فسفریلاسیون هیستون نیز با سرطان مرتبط باشد. فسفریلاسیون هیستون در پاسخ ترمیمی به آسیب DNA، پایداری کروموزوم و آپوپتوز نقش دارد. اخیرا گزارش شده که JAK۲ که از جمله پروتئین‌های پیام‌دهی درون سیتوپلاسمی است در هسته نیز حضور داشته و مستقیما H۳Y۴۱ را فسفریله می‌کند. H۳Y۴۱ph نیز از اتصال Heterochromatin Protein۱α (HP-۱α) به H۳ Heterochromatin Protein۱α ممانعت کرده و بیان ژن‌های آن منطقه از جمله Imo۲ را افزایش می‌دهد. فعال شدن JAK۲ در اثر جابجایی‌ها و یا جهش‌های نقطه‌ای ژنی در بدخیمی‌های خونی شایع است (۴۹).

تغییر وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم

تمامی خانواده‌های پروتئین‌های تغییر دهنده شکل کروماتین با سرطان مرتبط هستند، اگرچه که در اغلب موارد، مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز عملکرد آنها ناشناخته باقی مانده است. بطور مثال BRG۱ و BRM که زیرواحدهای ATP آزی کمپلکس‌های SWI/SNF هستند بعنوان سرکوبگرهای توموری شناخته شده و در حدود ۲۰–۱۵ درصد از موارد سرطان ریه خاموش شده‌اند. جالب اینکه یک نقش انکوژنی برای BRG۱ بعنوان ناپایدار کننده P۵۳ پیشنهاد شده است. کمپلکس SWI/SNF بیان ژن را بصورت موضعی تنظیم کرده و بررسی انواع جهش یافته آن در مخمر نشان داده که حدود ۵ درصد ژن‌های مخمر تحت تاثیر آن هستند. SWI/SNF با بسیاری از پروتئین‌های دخیل در شکل‌گیری سرطان از قبیل RB، p۵۳، MYC، MLL، BRCA۱ و β-catenin واکنش داشته و بنابراین غیرفعال شدن آن، بسیاری از مسیرهای کنترل رشد سلول را مختل می‌سازد (۵۰ و ۵۱).

تغییر وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم همچنین در سرکوب رونویسی توسط هیپرمتیلاسیون پروموتر شرکت دارند. هیپرمتیلاسیون پروموتر موجب اشغال TSS توسط نوکلئوزوم شده که این مسئله برای MLH۱ در سرطان کولون گزارش شده است (۵۲). ژن‌های کد کننده زیرواحدهای کمپلکس‌های تغییر وضعیت کروماتین (مانند CHD۵)، خود نیز هدف هیپرمتیلاسیون جزایر CpG در سرطان بوده که این مسئله موجب کاهش بیان آنها و اختلال در فرایند تغییر ساختار طبیعی کروماتین می‌شود (۵۳).

علاوه بر وضعیت قرارگیری نوکلئوزوم، واریته‌های هیستونی نیز با سرطان مرتبط هستند (بطور مثال افزایش بیان MacroH۲A در فرایند پیری Senescence نقش دارند). بنابراین تومورهای ریه همراه با افزایش بیان MacroH۲A بدلیل کاهش میزان تکثیر سلولی و عود (Recurrence کمتر دارای پیش‌آگهی (Prognosis) بهتری می‌باشند (۵۴).

اپی‌ژنتیک RNA و سرطان

در طی سالهای اخیر توجه زیادی به اهمیت RNA در فرایندهایی مانند پویائی کروماتین Chromatin Dynamics و خاموش شدن ژن، بخصوص با شناسائی گروه بزرگ RNAهای کوچک تنظیمی، شده است (۵۵). مدت طولانی است که نقش RNAهای غیر کد کننده در فرایندهای پایه مانند عملکرد Xist در آغاز غیرفعال شدن کروموزوم X مشخص شده است (۵۶).

RNAهای غیرکد کننده Antisense در فرایند Imprinting نقش داشته و این مسئله پیشنهاد کننده الگویی است که در آن Antisense RNA می‌تواند خاموشی ژن را القا کرده و از این طریق بیان ژن را در سلول‌های طبیعی و سرطانی تنظیم نماید (۵۷). قابل ذکر است که Antisense RNA خاموشی رونویسی ژن گلوبینی آلفا را از طریق متیلاسیون جزایر CpG در ژن α–گلوبین القا می‌نماید (۵۸).

میکروRNاها، RNAهای کوچک غیر کد کننده هستد که بیان ژن را از طریق مکانیسم‌های پس از رونویسی تنظیم کرده و بر اساس نتایج پیش‌بینی‌های کامپیوتری می‌توانند بسیاری از ژن‌های کنترل کننده چرخه سلولی را تنظیم کنند (۵۹).

افزایش بیان miR-۱۵۵/BIC در لنفوم هوچکین Hodgkin Lymphoma گزارش شده است. نشان داده شده که جایگاه ژنی Bic بطور اختصاصی با ورود ویروس فعال شده و با C-MYC در شکل‌گیری لنفوم همکاری دارد. با وجود اینکه هنوز مطالعه مرتبط بر روی مدل حیوانی انجام نشده اما به نظر می‌رسد که miR-۱۵۵ کاندیدی برای بیان نقش میکروRNاها در پیشرفت سرطان باشد (۶۰). کاهش بیان miR۱۵ و miR۱۶ نیز در دوسوم موارد مطالعه شده لوسمی لنفوسیتی مزمن Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) گزارش شده است (۶۱).

یک بررسی انجام شده بر روی ۱۸۶ ژن میکروRNA انسانی نشان

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

داده که توزیع ژن‌های میکرو RNAها در طول ژنوم بصورت تصادفی نبوده و عمدتا در نواحی شناخته شده شکننده و جایگاههای مرتبط با سرطان قرار دارند (۶۲).

مطالعات بیشتر در آینده نقش‌های بیولوژیک و مهم RNAهای مهار کننده (RNAi) در شکل‌گیری سرطان را آشکار خواهد ساخت.

هدفگیری سرطان با درمان برپایه اپی‌ژنتیک

برخلاف جهش‌های ژنتیکی، اکثر تغییرات اپی‌ژنتیکی ممکن است قابل برگشت یا پیشگیری باشند. لذا، بازگرداندن وقایع اپی‌ژنتیک نابجا در سلول‌های نئوپلاستیک، یک روش درمانی رو به گسترش در درمان یا پیشگیری سرطان است (شکل شماره ۳).

امروزه هدفگیری فارماکولوژیک متیلاسیون DNA و استیلاسیون و متیلاسیون هیستونی امکانپذیر است: (جدول شماره ۱)

مهار کننده‌های متیلاسیون DNA

تعدادی از مهار کننده‌های متیلاسیون DNA تحت مطالعه بوده و عبارتند از decitabine (Dacogen, SuperGen)، azacitidine (Vidaza, Celgene) و hydralazine (جدول شماره ۱). decitabine و azacitidine مورد تایید FDA جهت درمان برخی از زیرگروه‌های سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک Myelodysplastic Syndrome (MDS) مانند آنمی مقاوم Refractory Anemia (RA) و همچنین لوسمی میلوسیتی مزمن Chronic Myelocytic Leukemia (CML) می‌باشد (۶۵-۶۳).

Hydralazine نیز بعنوان داروی ضد فشار خون مورد تایید بوده و اخیرا اثر مهاری آن بر متیلاسیون DNA و فعال کردن مجدد سرکوبگرهای سرطان گزارش شده است (۶۶).

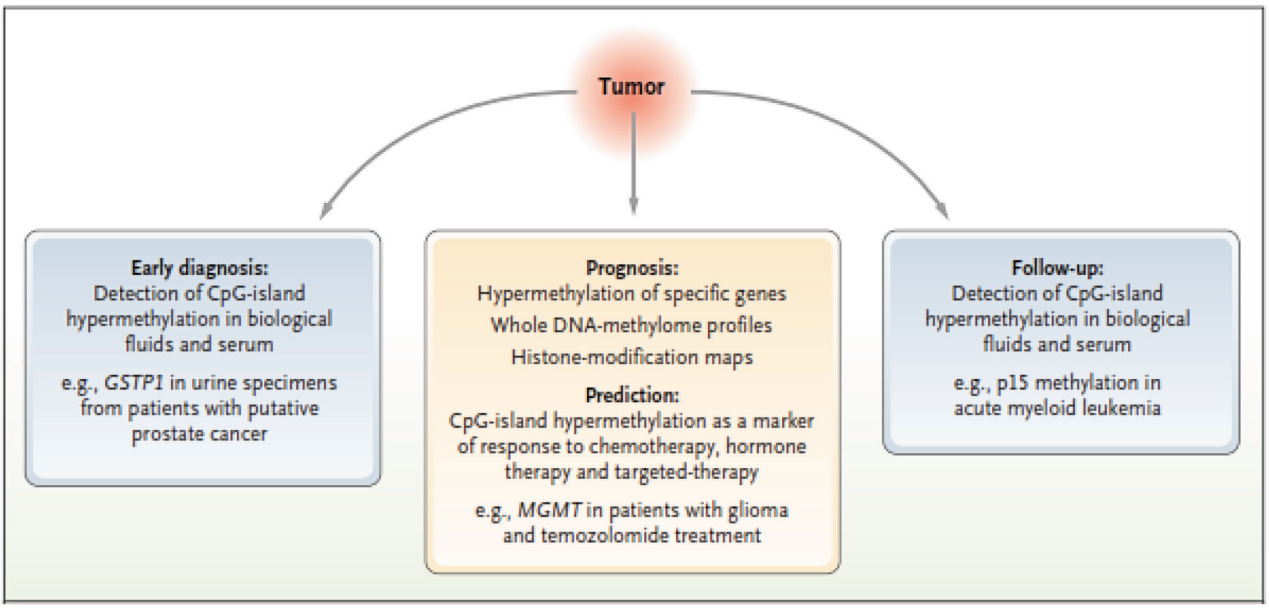
مهار فارماکولوژیک متیلاسیون DNA موجب به دام افتادن آنزیم‌های DNMT شده و با تخریب هدفمند آنها موجب بیان مجدد ژن‌هایی می‌شود که در اثر هایپرمتیلاسیون نابجا خاموش شده بودند و بطور همزمان، مانع تکثیر کلونال و رشد سلول توموری، القاء تمایز سلولی و مرگ سلول سرطانی می‌شود (۶۴).

اینکه چگونه مهارکننده‌های DNMT (DNMTi) بطور اختصاصی بر روی سلول‌های توموری اثر می‌کنند هنوز بخوبی شناخته نشده است. اما چنانچه این عوامل وارد DNA تازه تکثیر یافته شوند فقط سلول‌های به سرعت تکثیر شونده مانند سلول‌های توموری را مورد هدف قرار خواهند گرفت.

مطالعات بالینی گسترده نشان می‌دهند که مهارکننده‌های DNMT، عوارض جانبی کوتاه مدت و قابل کنترل را در دوزهای با اثربخشی مناسب دارند. با این حال، می‌بایست اثرات بلند مدت مهار مداوم فعالیت آنزیم‌های DNMT بررسی گردد (۶۴و۶۷).

مهارکننده‌های داستیلاز هیستونی

تعداد گسترده‌ای از مهارکننده‌های داستیلاز هیستونی (HDACi) از



شکل ۳- مدیریت سرطان بر اساس اپی ژنتیک

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

جدول ۱- داروهای بر پایه اپی ژنتیک و مراحل بالینی آنها

Epigenetic target	Compound	Developmental stage
HDACs (class I, IIa, IIb, IV)	Vorinostat (SAHA)	FDA approved for CTCL
	Panobinostat (LBH589)	Phase I/II
	Belinostat (PXD101)	Phase I/II
	ITF2357	Phase I
	PCI-24781	Phase I
HDACs (class I, IIa)	Phenylbutyrate	Phase I/II
	VPA	Phase I/II
HDACS 1, 2	Romidepsin (depsipeptide)	Phase I/II
	SK-7041	Experimental
	SK-7068	Experimental
HDACs 1, 3	MS-275	Phase I/II
	CI-994	Phase I
	MGCD0103	Phase I/II
HDACs 2, 3	Apicidin	Experimental
HDAC 6	Tubacin	Experimental
HDAC8	SB-379872A	Experimental
	PCI-34051	Experimental
DNMT	Vidaza (5-azacytidine)	FDA approved for myelodysplatic
	Decitabine (5-aza-2′-deoxycytidine)	syndromes
	Zebularine	Experimental
	RG108	Experimental
	Procaine	Experimental
	Hydralazine	Phase I
	(-)-epigallocatechin-3-gallate noncovalent enzyme (EGCG)	Experimental
SIRT1-7	Nicotinamide	Experimental
SIRT1, 2	Tenovin-1-3, 5-6	Experimental
	Sirtinol	Experimental
	Splitomycin	Experimental
	Cambinol	Experimental
SIRT1	SRT1720	Experimental
	EX-527	Experimental
	NF657	
SIRT2	AGK2	Experimental
SIRT5	Suramin	Experimental
HMT (G9a)	BIX-01294	Experimental
HMT (SU(VAR)3-9, G9a)	Chaetocin	Experimental
Polycomb group proteins	DZNep	Experimental
LSD1	Polyamine analogs	Experimental

منابع طبیعی تخلیص شده و یا سنتز شده‌اند و بسیاری از آنها نیز تا مراحل مطالعه بالینی پیش رفته‌اند. بیشتر HDACiهای مورد مطالعه، HDACهای کلاس‌های I، II و IV و گروههای خاصی از آنها کلاس III (Sirtuins) را هدف قرار می‌دهند (۶۸). (جدول شماره ۱).

HDACi اثرات ضد توموری خود را با میانجی‌گری تعدادی از پاسخ‌های بیولوژیک مانند القاء مرگ سلول توموری، مهار پیشرفت چرخه سلولی، سرکوب رگزایی Angiogenesis و افزایش پاسخ ایمنی اعمال می‌کند (۶۸). مدل اولیه برای توصیف اثرات بیولوژیک HDACi شامل تغییرات در بیان ژن بعنوان یک نتیجه مستقیم ناشی از هایپراستیلاسیون در یک جایگاه ژنی خاص است.

بررسی‌ها نشان داده که بیش از ۵ درصد ژن‌ها بدنبال استفاده از HDACi دچار تغییر در بیان می‌شوند (۶۸). اما می‌دانیم که هیستون‌ها تنها اهداف آنزیم HDAC نبوده و یک طیفی از پروتئین‌های غیرهیستونی مورد هدف آنزیم‌های HDAC قرار گرفته که عملکرد آنها با استیلاسیون تنظیم می‌شود (۶۹). این پروتئین‌ها عبارتند از: فاکتورهای رونویسی مانند NF-KB،P۵۳ و E۲F۱ که نقش‌های مهمی در شکل‌گیری تومور و پاسخ‌های ضد توموری دارند (۶۹و۷۰). همچنین پروتئین‌هایی که در ترمیم DNA (مانند Ku۷۰)، پایداری

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

پروتئین (مانند Hsp۹۰) و اسکلت سلولی (مانند توبولین) و سایر پروتئین‌هایی که ارتباط مستقیمی با تنظیم بیان ژن ندارند، می‌توانند مستقیما استیله شوند (۶۸).

لذا HDACi ممکن است با تاثیر بر عملکرد این پروتئین‌ها موجب کاهش رشد و بقای تومور شوند. تنظیم کننده‌های فعالیت Sirtuin می‌توانند فعالیت آنزیم را القا و یا سرکوب کنند (جدول شماره ۱). با توجه به نقش Sirtuinها در سرکوب تومور در برخی شرایط خاص، فعال کننده‌های Sirtuin ممکن است بعنوان عوامل شیمیایی مهاری مفید باشند (مانند SIRT۱ و SIRT۲) (۷۱).

مهارکننده‌های متیلاسیون هیستونی

نقش آنزیم‌های هیستون متیل ترانسفراز (HMT) در تومورزایی منجر به تولید تنظیم کننده‌های مولکولی کوچک علیه این آنزیم‌ها شده است (جدول شماره ۲). Chaetocin اولین مهار کننده HMT تولید شده بوده و به نظر می‌آید که داری اثرات انتخابی بر علیه کلاس Suv۳۹ از آنزیم‌های HMT باشد. این عامل موجب مرگ سلول‌های سرطانی در شرایط in vitro شده در حالی که سلول‌های طبیعی نسبت به آن غیرحساس می‌باشند (۷۲). Chaetocin همچنین اثر ضد توموری قوی در شرایط in vivo دارد (۷۳).

بحث و نتیجه‌گیری

توجه به نقش مهم نقایص اپی‌ژنتیک در بروز و پیشرفت سرطان بطور قابل توجهی در طی سالهای اخیر افزایش یافته است. اکنون مشخص شده که اختلال در مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک می‌تواند با تاثیر و همکاری با جهش‌های سرطانزا موجب پیشرفت رشد تومور شود. بنابراین مدیریت وقایع اپی‌ژنتیکی نابجا بعنوان راهی برای هدف قرار دادن شکل‌گیری و یا پیشرفت سرطان، یک روش درمانی منطقی و موثر است.

تاثیرگذاری درمان‌های اپی‌ژنتیک در درمان سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک و پیشگیری از تغییرات لوسمیک، نشانگر تقدم اختلالات اپی‌ژنتیک بر شروع سرطان است. از اینرو درمان اپی‌ژنتیک، راهی امیدبخش برای پیشگیری و درمان بدخیمی‌ها است. یکی از جنبه‌های جالب توجه درمان اپی‌ژنتیک، توانایی آن در تقویت اثربخشی و همچنین نحوه پاسخ به درمان‌های کنونی است. فهم ارتباط بین اپی‌ژنتیک و سرطان در تعیین پیش‌آگهی نیز همانند درمان دارای استفاده‌های کاربردی است.

به نظر می‌آید که بسیاری از جنبه‌های اپی‌ژنتیک هنوز ناشناخته بوده و مطالعات مختلف برای کشف دیگر مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و ارتباط آنها با یکدیگر و همچنین با بروز و یا پیشرفت بیماری‌های مختلف خصوصا سرطان ادامه دارد.

References

1- Waddington CH. The epigenotype. Endeavour. 1942; 1: 18–20.
2- Waddington CH. The Epigenetics of birds. Cambridge University Press. 1953.
3- Hall BK. In search of evolutionary developmental mechanisms: the 30-year gap between 1944 and 1974. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 15 January 2004; 302 (1): 5-18.
4- Álvarez-Buylla ER, Chaos Á, Aldana M, Benítez M, Cortes-Poza Y, et al. Floral Morphogenesis: Stochastic Explorations of a Gene Network Epigenetic Landscape. PLoS ONE2008; 3 (11): 36265.
5- Holliday R. DNA Methylation and Epigenetic Inheritance. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. 1990; 326 (1235): 329–338.
6- Riggs AD, Russo VEA, Martienssen RA. Epigenetic mechanisms of gene regulation. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1996.
7- NIH Roadmap Epigenomics Project Overview.
8- Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A, Kouzarides, Shiekhattar, Shilatifard. An operational definition of epigenetics. Genes Dev. 2009; 23 (7): 781–3.
9- Portela A and Esteller A. Epigenetic modifications and human disease. Nature biotechnology 2010; 28.
10- Esteller, M. Epigenetics in evolution and disease. Lancet. 2008; 372: S90-S96.
11- Straussman, R. et al. Developmental programming of CpG island methylation profiles in the human genome. Nat. Struct. Mol. Biol. 2009; 16: 564-571.
12- Reik, W, Lewis, A. Co-evolution of X-chromosome inactivation and imprinting in mammals. Nat. Rev. Genet. 2005; 6: 403-410.
13- Lopez-Serra L, Esteller, M. Proteins that bind methylated DNA and human cancer: reading the wrong words. Br. J. Cancer. 2008; 98: 1881–1885.
14- Thomson J.P. et al. CpG islands influence chromatin structure via the CpG-binding protein Cfp1. Nature. 2010;

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

464: 1082-1086.
15- Irizarry R A. et al. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hyper-methylation at conserved tissue-specific CpG island shores. Nat. Genet. 2009; 41: 178-186.
16- Hellman A. & Chess A. Gene body-specific methylation on the active X chromosome. Science 2007; 315: 1141-1143.
17- Lister R. et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. Nature 2009; 462: 315–322.
18- Laurent L. et al. Dynamic changes in the human methylome during differentiation. Genome Res. 2010; 20: 320-331.
19- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell. 2007; 128: 693-705.
20- Rando O.J. & Chang H.Y. Genome-wide views of chromatin structure. Annu. Rev. Biochem. 2009; 78: 245-271.
21- 55. Huertas D, Sendra R. & Munoz P. Chromatin dynamics coupled to DNA repair. Epigenetics. 2009; 4: 31-42.
22- Li B, Carey, M. & workman J L. The role of chromatin during transcription. Cell. 2007;128: 707-719.
23- Ooi S K. et al. DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. Nature. 2007; 448: 714–717.
24- Fuks F. et al. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. J. Biol. Chem. 2003; 278: 4035–4040.
25- Chi P, Allis, C D. & wang G G. Covalent histone modifications–miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. Nat. Rev. Cancer. 2010; 10: 457-469.
26- Schones D E. et al. Dynamic regulation of nucleosome positioning in the human genome. Cell. 2008; 132: 887–898.
27- Cairns B R. The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. Nature. 2009; 461: 193–198.
28- Getun LV WU ZMK, Khalil A.M. & Bois P.R. Nucleosome occupancy landscape and dynamics at mouse recombination hotspots. EMBO Rep. 2010; 11: 555-560.
29- Zilberman D, Coleman-Derr D, Ballinger T & Henikoff S. Histone H2A.Z and DNA methylation are mutually antagonistic chromatin marks. Nature. 2008; 456: 125-129.
30- Yoo A S, Staahl B T, Chen L & Crabtree, G R. MicroRNA-mediated switching of chromatin-remodelling complexes in neural development. Nature. 2009; 460: 642-646.
31- Goelz S E, Vogelstein B, Hamilton S R & Feinberg A P. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. Science. 1985; 228: 187-190.
32- Wilson A S, Power B E & Molloy P L. DNA hypomethylation and human diseases. Biochim. Biophys. Acta. 2007; 1775: 138-162.
33- Futscher B W. et al. Aberrant methylation of the maspin promoter is an early event in human breast cancer. Neoplasia. 2004; 6: 380-389.
34- Esteller M. Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome. Hum. Mol. Genet. 2007; 1: 50-59.
35- Li M. et al. Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples. Nat. Biotechnol. 2009; 27: 858–863.
36- Doi A. et al. Differential methylation of tissue- and cancer-specific CpG island shores distinguishes human induced pluripotent stem cells, embryonic stem cells and fibroblasts. Nat. Genet. 2009; 41: 1350-1353.
37- Lujambio A. et al. Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. Cancer Res. 2007; 67: 1424-1429.
38- Lujambio A. et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. Proc.Natl.Acad.Sci.USA. 2008; 105: 13556-13561.
39- Di Croce L. et al. Methyltransferase recruitment and DNA hypermethylation of target promoters by an oncogenic transcription factor. Science. 2002; 295: 1079-1082.
40- Frigola J. et al. Epigenetic remodeling in colorectal cancer results in coordinate gene suppression across an entire chromosome band. Nat. Genet. 2006; 38: 540-549.
41- Miremadi A, Oestergaard M Z, Pharoah P D, & Caldas C. Cancer genetics of epigenetic genes.Hum.Mol.Genet. 2007; 1: 28.
42- Fraga M F. et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. Nat. Genet. 2005; 37: 391-400.
43- Vaquero A, Sternglanz R, & Reinberg D. NAD+-dependent deacetylation of H4 lysine 16 by class III HDACs. Oncogene 2007; 26: 5505-5520.
44- Espada J. et al. Epigenetic disruption of ribosomal RNA genes and nucleolar architecture in DNA methyltransferase1 (Dnmt1) deficientcells. Nucleic Acids Res. 2007; 35: 2191-2198.
45- Noonan E.J. et al. miR-449a targets HDAC-1 and induces growth arrest in prostate cancer. Oncogene. 2009; 28: 1714-1724.
46- Kondo Y. et al. Alterations of DNA methylation and histone modifications contribute to gene silencing in hepatocellular carcinomas. Hepatol. Res. 2007; 37: 974-983.
47- Dalgliesh G L. et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. Nature 2010; 463: 360-363.
48- Wang P. et al. Global analysis of H3K4 methylation defines MLL family member targets and points to a role for MLL1-mediated H3K4 methylation in the regulation of transcriptional initiation by RNA polymerase II. Mol. Cell. Biol. 2009; 29: 6074-6085.
49- Shi Y. Histone lysine demethylases: emerging roles in development, physiology and disease. Nat. Rev. Genet. 2007; 8: 829-833.
50- Anders H. Lund and Maarten van Lohuizen. Epigenetics and cancer. Genes. Dev. 2004; 18: 2315-2335.
51- Naidu S R, Love L M, Imbalzano A N, Grossman S R, &

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]

Androphy E J. The Swl/ SNF chromatin remodeling subunit BRG;1 is a critical regulator of p53 necessary for proliferation of malignant cells. Oncogene 2009; 28: 2492-2501.

52- Lin J C. et al. Role of nucleosomal occupancy in the epigenetic silencing of the MLH1 CpG island. Cancer Cell 2007; 12: 432-444.

53- Mulero-Navarro S, & Esteller M. Chromatin remodeling factor CHD5 is silenced by promoter CpG island hypermethylation in human cancer. Epigenetics 2008; 3: 210-215.

54- Sporn J C. et al. Histone macroH2A isoforms predict the risk of lung cancer recurrence. Oncogene 2009; 28: 3423-3428.

55- Bartel D P. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116: 281-297.

56- Plath K, Mlynarczyk-Evans S, Nusinow D A, and Panning B. Xist RNA and the mechanism of X chromosome inactivation. Annu. Rev. Genet. 2002; 36: 233-278.

57- Rougeulle C and Heard E. Antisense RNA in imprinting: Spreading silence through air. Trends Genet. 2002; 18: 434-437.

58- Tufarelli C, Stanley J A, Garrick D, Sharpe, J A, Ayyub H, Wood W G, and Higgs, D R. Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease. Nat. Genet. 2003; 34: 157-165.

59- Lewis B P, Shih, L H, Jones-Rhoades M W, Bartel D P, and Burge C B. Prediction of mammalian microRNA targets. Cell 2003; 115: 787-798.

60- Tam W, Hughes, S H, Hayward WS , and Besmer P. Avian bic, a gene isolated from a common retroviral site in avian leukosis virus-induced lymphomas that encodes a noncoding RNA, cooperates with c-myc in lymphomagenesis and erythroleukemogenesis. J. Virol. 2002; 76: 4275-4286.

61- Calin G A, Dumitru C D, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc. Natl. Acad. Sci. 2002; 99: 15524–15529.

62- Calin G A, Sevignani C, Dumitru C D, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers.Proc. Natl. Acad. Sci. 2004; 101: 2999-3004.

63- Jones PA, Baylin S B. The epigenomics of cancer. Cell 2007; 128: 683-92.

64- Issa JP. DNA methylation as a therapeutic target in cancer. Clin Cancer Res 2007; 13: 1634-7

65- Gal-Yam EN, Saito Y, Egger G, Jones PA. Cancer epigenetics: modifications, screening, and therapy. Annu Rev Med 2008; 59: 267-80.

66- Candelaria M, Gallardo-Rincon D, Arce C, et al. A phase II study of epigenetic therapy with hydralazine and magnesium valproate to overcome chemotherapy resistance in refractory solid tumors. Ann Oncol 2007;18: 1529-38.

67- Jabbour E, Issa JP, Garcia-Manero G, Kantarjian H. Evolution of decitabine development: accomplishments, ongoing investigations, and future strategies. Cancer 2008 ;112: 2341-51

68- Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 769-84.

69- Johnstone RW, Licht JD. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: is transcription the primary target? Cancer Cell 2003; 4: 13-8.

70- Johnstone RW, Ruefli A A, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. Cell 2002; 108: 153-64.

71- Leigh Ellis, Peter W. Atadja and Ricky W. Johnstone. Epigenetics in cancer: Targeting chromatin modifications Mol Cancer Ther 2009; 8: 1409-1420.

72- Greiner D, Bonaldi T, Eskeland R, Roemer E, Imhof A. Identification of a specific inhibitor of the histone methyltransferase SU (VAR) 3–9. Nat Chem Biol 2005; 1: 143-5.

73- Isham CR, Tibodeau JD, Jin W, Xu R, Timm MM, Bible KC. Chaetocin: a promising new antimyeloma agent with in vitro and in vivo activity mediated via imposition of oxidative stress. Blood 2007; 109: 2579-88.

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-10-27]