

# اپیژنتیک، پلی میان مبارزه با عفونت و سرطان

---

تهیه شده در مجموعه ایمونولوژی تودی

## تغییرات اپی ژنتیک در سرطان

این موضوع که انباشت انواعی از جهش های ژنتیکی در نهایت باعث ایجاد سرطان می شوند به خوبی شناخته شده است. مطالعات با استفاده از ژنتیک معکوس تاثیر چشمگیر عملکردی این جهش را نشان داده است. به این منظور جهش های انکوژنیک در جوندگانی نظیر موش ها القا می شوند و میزان ایجاد و گسترش انواعی از سرطان های انسانی در موش های مذکور گزارش می گردد. مطالعات فراوانی نشان می دهد که علاوه بر جهش های ژنتیکی تغییرات اپی ژنتیکی نیز نقش مهمی در ایجاد و حفظ سلول های سرطانی ایفا می نمایند. به طرز جالب الگوی تغییرات اپی ژنتیکی سلول های سرطانی کاملاً با این تغییرات در سلول های سالم متفاوت می باشند. انواعی از تغییرات اپی ژنتیکی نظیر متیلاسیون نا بجای DNA و تغییرات هیستونی غیرطبیعی در انواع مختلفی از سرطان ها وجود دارند. تغییرات اپی ژنتیکی در سرطان ها برای نخستین بار در کاهش سطح متیلاسیون DNA گزارش گردید. به طور مشخص توالی های تکراری خاص ژنومی که در سلول های سالم و غیر سرطانی متیله شده هستند در سلول های سرطانی کمتر متیله شده می باشند. این میزان کمتر از متیله شدن با ناپایداری ژنومی در ارتباط می باشد. سلول های بنیادی جنینی ( ESCs ) دارای نقص در آنزیم  $Dnmt^1$ ، به عنوان یک متیل ترانسفراز، کاهش میزان متیلاسیون کل ژنومی را نشان می دهد، و به این ترتیب ناپایداری کروموزومی، و در نهایت افزایش میزان بروز جهش های مختلف را از خود نشان می دهند. علاوه بر این افزایش، کاهش در متیلاسیون کل ژنوم از طریق استفاده از ال هایپومورف آنزیم  $Dnmt^1$  در موش ها افزایش ناپایداری کروموزومی را به دنبال داشته است. علاوه بر این گسترش لنفوم لنفوسیت های T<sup>2</sup> و همچنین ایجاد سارکوم در در موش هایی با زمینه ژنتیکی دارای جهش ترکیبی  $Nf^1/p^{53}$  در مقایسه با موش های نرمال از نظر متیلاسیون مشاهده و گزارش گردید. در مجموع این مطالعات نشان دهنده ی این نکته می باشند که، کاهش متیلاسیون DNA کل ژنوم از طریق ناپایدار نمودن ژنومی باعث افزایش در گسترش سرطان می گردد. برخلاف گزارشات فوق مبنی بر اثرات هایپومتیلاسیون در افزایش ایجاد و گسترش سرطان، ارتباط کاهش میزان متیلاسیون DNA با سرکوب گسترش سرطان در سایر زمینه ها گزارش گردیده است. به عنوان نمونه کاهش متیلاسیون افزایش یافته DNA از طریق جهش هتروزیگوت  $Dnmt^1$  به همراه درمان با 5 آزا 2 دئوکسی سیتیدین توانست به طور موثری گسترش سرطان روده در مدل موشی  $Apc^{min/+}$  را سرکوب نماید. علاوه بر این، اثرات متضاد کاهش در متیلاسیون DNA در مدل های موشی یکسان  $Apc^{min/+}$  اثبات شده است، برای مثال کاهش متیلاسیون DNA در موشی  $Apc^{min/+}$  باعث سرکوب تومورهای ماکروسکوپی کولون<sup>4</sup> گردید، اما در عین حال گسترش ضایعات اولیه میکروسکوپی ( میکروآدنوموس<sup>5</sup> ) در کولون را افزایش داد و باعث القای تومورهای کبدی گردید. میکروآدنوموس ها در موش های  $Apc^{min/+}$  هایپومتیله، اکثراً حذف هتروزیگوسیته<sup>6</sup> ( LOH ) در لوکوس APC را نشان می دهند که این یافته ها حمایت کننده ی گزارشات مبنی بر این است که کاهش متیلاسیون DNA از طریق افزایش ناپایداری کروموزومی باعث افزایش شکل گیری میکروآدنوموس می گردد. به طور متضادی مطالعه ای نشان داده است که سرکوب تومورزایی کولون وابسته به هایپومتیلاسیون DNA از طریق القای تمایز در سلول های سرطانی کولون اعمال می گردد. این القای تمایز از طریق افزایش بیان ژن های  $Cdx^1$  و  $Cdx^2$  صورت می پذیرد. این دو فاکتورهای نسخه برداری کلیدی در فرایند تمایز روده ای به شمار می روند و به دنبال کاهش در متیلاسیون DNA و افزایش بیانشان تمایز سلول های سرطانی به شدت افزایش می یابد که این تمایز باعث کاهش تومورزایی آن ها می گردد. تمامی این مطالعات نشان می دهند که تغییرات در متیلاسیون DNA بر اساس زمینه ی سلولی و مرحله ی ایجاد تومور به صورت متفاوتی عمل می کند. همچنین گزارش شده است که حذف شرطی  $Dnmt^3b$  یکی دیگر از آنزیم های متیل ترانسفراز، ( *de novo* ) باعث مهار گسترش سرطان کولون می شود، در حالی که افزایش بیان القایی این آنزیم باعث گسترش سرطان کولون می گردد. این موضوع نشان می دهد متیلاسیون DNA

---

<sup>1</sup>  $Dnmt^1$  hypomorphic alleles

<sup>2</sup> T-cell lymphoma

<sup>3</sup>  $Nf^1/p^{53}$  compound mutant background

<sup>4</sup> macroscopic colon

<sup>5</sup> tumors

<sup>6</sup> microadenomas

<sup>6</sup> loss of heterogeneity

از نوع *de novo*<sup>۷</sup> در ارتقاء تومورزایی خصوصا در مراحل اولیه نقش کلیدی را ایفا می نماید. اما مکانیسم های دقیق در مورد اینکه چگونه متیلاسیون *de novo* باعث ارتقاء تومورزایی می گردد هنوز به طور دقیق مشخص نشده است. انتظار می رود اختلال در متیلاسیون *de novo* باعث بروز هایپرمتیلاسیون گردد. به طرز قابل توجهی هایپرمتیلاسیون در جزایر غنی از سیتوزین و گوانوزین<sup>۸</sup> (CPG) موجود در پروموتور ژن های سرکوبگر تومور<sup>۹</sup> نظیر APC, p16<sup>ink4A</sup>, BRCA1 و RB مشاهده شده است. بنابراین به علت کاهش بیان این ژن های سرکوبگر که اساسا ضد ایجاد سرطان عمل می کنند تنظیم چرخه سلولای دچار اختلال می گردد و در نهایت بهه گسترش تومورها منتهی خواهد شد (۱۶-۱۸). در حال حاضر اجماع نظر در مورد این موضوع وجود دارد که هایپرمتیلاسیون DNA در انواع مختلفی از سرطان ها از طریق خاموشی نابه جای ژن های سرکوبگر توموری باعث گسترش سرطان می شود. تغییرات اپی ژنتیکی غیر طبیعی به طور مشابه در نواحی متیله شونده تمایزی<sup>۱۰</sup> (DMRs) در ژن های ایمپرینت شده<sup>۱۱</sup> نیز مشاهده شده است که بر اساس الگوی وابسته به والدین بیان می شوند (توضیح مترجم: DMR توالی های ژنومی هستند که وضعیت متیلاسیون آن ها در نمونه های بیولوژیک مختلف متفاوت می باشد. این نمونه های بیولوژیک متنوع ممکن است سلول/بافت های مختلف از یک فرد و نوع سلول/بافت یکسان ولی در زمان های مختلف و یا سلول/بافت از افراد مختلف و یا حتی ال های مختلف در یک سلول واحد باشند. انواع مختلفی از DMR ها وجود دارد که مهمترین آن ها عبارت اند از: DMR اختصاصی بافتی (tDMR), DMR اختصاصی سرطان (cDMR), DMR مرحله تکاملی (dDMRs), DMR اختصاصی برنامه ریزی مجدد سلولی (rDMR), DMR اختصاصی ال ها (AMR), DMR های اختصاصی سن (aDMR) (توضیح مترجم: ایمپرینت شدن ژنومی یک مکانیسم اپی ژنتیکی است که باعث خاموش شدن یکی از آللهای والدین میشود. این پدیده که در طی گامت سازی اتفاق می افتد منجر به بیان متفاوت دو آلل از یک ژن در سلولهای سوماتیک فرزندان میشود. بیان اساسی همچنین میتواند در همه ی سلولها یا در بافتهای خاص و یا مراحل مختلف رشد و نمو اتفاق بیفتد. ایمپرینت شدن ژنومی نقش مهمی در پستانداران دارد و سبب انتقال مواد مغذی از طریق مادر برای جنین میشود این ژنها همچنین بر روی رشد جنین در رحم و بر روی رفتار نوزادان پس از تولد تأثیر دارند به طوری که اختلال در بیان این ژنها باعث ایجاد اختلالاتی در رشد می شود و سندرم های مختلفی را به وجود میآورد). از میان ژن های ایمپرینت شده هایپرمتیلاسیون در لوکوس IGF2-H19<sup>۹</sup> اکثرا در انواعی از سرطان های دوران کودکی از جمله تومور ویلمز<sup>۱۲</sup> یا نفروبلاستوم و تومور رابدوئید<sup>۱۳</sup> (نوعی تومور بدخیم مغزی) ، هیپاتوبلاستوم<sup>۱۴</sup> مشاهده گردیده است. هایپرمتیلاسیون DMR H19<sup>۹</sup> باعث بیان دواللی<sup>۱۵</sup> IGF2 می گردد. در حالی که در شرایط نرمال قاعدتا تنها یکی از ال ها بایست بیان شود. بیان مناسب از IGF2 در بافت های نرمال برای برقراری تعادل میان فرایندهای تکثیر و تمایز سلول های بنیادی/پیشساز<sup>۱۶</sup> بافتی ضروری است، این موضوع نشان دهنده ی ارتباط تنگناک افزایش بیان IGF2 با ایجاد و گسترش سرطان می باشد چرا که هر دو فرایند تمایزی و تکثیر سلولی در سرطان دچار اختلال می گردد. بیماران مبتلا به سندروم بک ویث وایدمن<sup>۱۷</sup> که در بافت های آن ها بیان دواللی از ژن IGF2 وجود دارد، در معرض خطر ابتلا به انواع متفاوتی از تومورهای سرطانی و غیرسرطانی، به ویژه شکلی از سرطان کلیه به نام تومور ویلمز قرار دارند. این موضوع ارتباط بین اختلال تنظیم اپی ژنتیکی و افزایش ریسک سرطان را به خوبی نشان می دهد. سندروم بک ویث وایدمن اختلالی است که بسیاری از بخش های بدن را تحت تأثیر قرار می دهد. این اختلال به عنوان سندرم رشد بیش از حد طبقه بندی میشود و نوزادان مبتلا به طور قابل توجهی بزرگتر از نوزادان طبیعی می باشند و در دوران کودکی اغلب از هم سالان خود، بلندتر هستند. سرعت رشد این کودکان در حدود هشت سالگی آهسته شده و بزرگسالان مبتلا به طور غیر طبیعی، بلند قد نمی باشند. ممکن است در بعضی از این کودکان مبتلا به سندرم بک ویث وایدمن،

<sup>۷</sup> de novo DNA methylation

<sup>۸</sup> CpG islands

<sup>۹</sup> tumor suppressor genes

<sup>۱۰</sup> differentially methylated regions

<sup>۱۱</sup> imprinted genes

<sup>۱۲</sup> Wilms' tumor

<sup>۱۳</sup> rhabdoid tumor

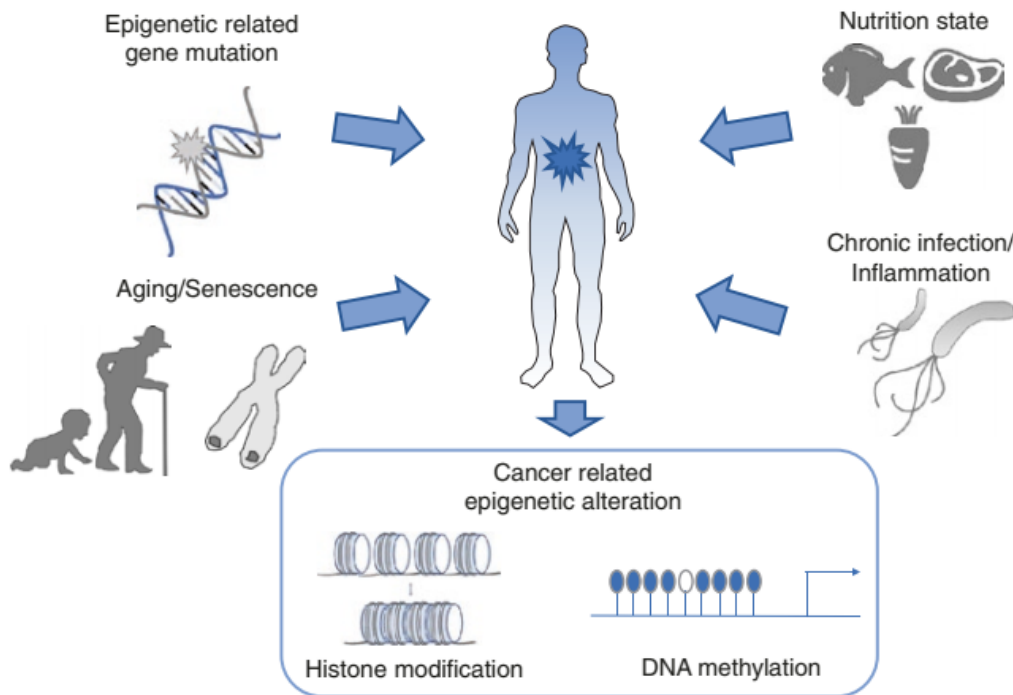
<sup>۱۴</sup> hepatoblastoma

<sup>۱۵</sup> biallelic expression

<sup>۱۶</sup> tissue stem/progenitor cells

<sup>۱۷</sup> Beckwith- Weidman

قسمت های مشخصی در یک سمت بدن و یا در سمت دیگر به صورت غیرطبیعی رشد کرده و بزرگ شود و باعث ایجاد ظاهر نامتقارن و ناهموار گردد. این الگوی رشد غیرمعمول که همی هایپرپلازی نام دارد، معمولاً در طی زمان، کمتر بروز می کند.



### علل تغییرات اپی ژنتیک در سرطان ها

- ✓ جهش های ژنتیکی در ژن های مرتبط با اپی ژنتیک
- ✓ تغذیه
- ✓ افزایش سن و پیری
- ✓ عفونت و التهاب مزمن

### عفونت و التهاب مزمن از طریق تغییرات اپی ژنتیکی باعث افزایش ریسک ابتلا به سرطان می شوند

عفونت و التهاب مزمن باعث افزایش ریسک ابتلا به سرطان و در عین حال کمک به گسترش آن می شود. عفونت هلیکوباکتر پیلوری، که ارتباط تنگانی با سرطان معده دارد، مشخص شده است که در انسان و همینطور جوندگانی نظیر موش، باعث متیلاسیون غیر طبیعی DNA در جزایر غنی از سیتوزین انواعی از ژن ها نظیر  $p16^{ink4A}$  که یک ژن سرکوبگر تومور است، می گردد. علاوه بر این التهاب مزمن در افراد مبتلا به کولیت اولسراتیو و مری بارت، به دلیل افزایش میزان متیلاسیون جزایر غنی از سیتوزین و گوانین ژن های  $p16^{ink4A}$  و  $RUNX3$  باعث افزایش خطر ابتلای این افراد به بیماری سرطان می گردد. همچنین مشخص شده است که گونه های فعال اکسیژن<sup>۱۸</sup> (ROS) مولکول های سیگنالینگ کلیدی در پاتوژنز بیماری های التهابی می باشند. نکته قابل توجه این است که ROS و سیتوکین ها باعث اختلالات اپی ژنتیکی می

<sup>۱۸</sup> reactive oxygen species

شوند. آسیب ناشی از ROS وارد شده به DNA و کروماتین باعث فراخوانی کمپلکس پروتئینی خاموش کننده<sup>۱۹</sup> می گردد. این کمپلکس از اجزایی نظیر DNMT<sup>۱</sup> و DNMT<sup>۳</sup> و پروتئین مرتبط با پلی کامب<sup>۲۰</sup> تشکیل شده است. این کمپلکس القاکننده ی اختلالات متیلاسیون جزایر غنی از سیتوزین و گوانین و تغییر در پروفایل بیان ژنی می گردد. نکته جالب توجه این می باشد که تغییرات اپی ژنتیکی مشابه با موارد ذکر شده در سلول های سرطانی نیز مشاهده شده است، این مشاهدات نقش تغییرات اپی ژنتیکی مرتبط با عوامل محیطی در ایجاد و گسترش سرطان را مطرح می کنند

---

<sup>۱۹</sup> silencing protein complex

<sup>۲۰</sup> polycomb-related proteins