

مقاله آموزشی

فرایند اپی ژنتیک در ایجاد سرطان

کامران قائدی*، محبوبه میری، منوچهر توسلی

چکیده

اپی ژنتیک به فرایندی گفته می شود که بدون اثر بر توالی اصلی DNA، الگوهای بیان ژن را تغییر می دهد. در تومورها، تغییرات اپی ژنتیک اغلب به خاموشی نابه جای ژن ها منجر می شود. خاموشی رونویسی نتیجه هماهنگی دو تغییر در ساختار کروماتین است که عبارتند از هیپرمتیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی. بنابراین تغییرات اپی ژنتیک نتیجه این دو فرایند است. درک بهتر فرایند اپی ژنتیک که سبب مهار رونویسی می شود، به محققان امکان می دهد تا عوامل جدیدی را برای درمان مولکولی هدفمند سرطان شناسایی کنند. واژه های کلیدی: اپی ژنتیک؛ سرطان؛ خاموشی ژن؛ متیلاسیون DNA

مقدمه

اپی ژنتیک^۱ اصطلاحی در زیست شناسی است که امروزه به تغییراتی هم چون اصلاحات DNA و کروماتین اطلاق می شود. این تغییرات توالی اصلی DNA را متأثر نمی سازند، اما درسراسر چرخه های تقسیم سلولی پایدار می مانند و به ارث می رسند (۱). برخلاف تغییرات و جهش هایی که بر توالی اصلی DNA اثر می کنند، تغییرات اپی ژنتیک برگشت پذیر هستند.

تغییرات نابه جای اپی ژنتیک، مانند هیپرمتیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی که عامل خاموشی اپی ژنتیک ژن های سرکوبگر تومور هستند، اصطلاحاً اپی موتاسیون^۲ نامیده می شوند و از عوامل مهم سرطان زایی در انسان به شمار می روند. برگشت پذیری اپی موتاسیون ها توسط مهارکننده های مولکولی کوچک، راه کارهای جدیدی را برای استفاده از این مولکول ها در درمان سرطان فراهم می کند (۲). در این مقاله، ضمن آشنایی با مسیرهای اپی ژنتیک که در خاموشی ژن ها نقش دارند، به بررسی عملکرد آنها در تومورزایی پرداخته می شود.

* کامران قائدی، Ph.D

اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک گروه سلولهای بنیادی پژوهشگاه رویان، پایگاه تحقیقاتی اصفهان تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۳۲۴۷۹
E.mail: kamranghaedi@yahoo.com

سرطان و خاموشی ژن^۳

تغییرات اپی ژنتیک در تومورها اغلب به شکل خاموشی نابه جای ژن ها است. خاموشی روند رونویسی نتیجه هماهنگی دو تغییر در ساختار کروماتین است که عبارتند از هیپرمتیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی. در واقع، در سایر فرایندهای اپی ژنتیک، مانند غیرفعال سازی کروموزوم X و مهرگذاری ژنی، نیز نقش اصلی بر عهده این دو رخداد است. به همین دلیل، گاهی اپی ژنتیک را با این فرایندها مترادف می دانند (۳). خاموشی اپی ژنتیک، نسبت به جهش های ژنی، روند مهم تری برای غیرفعال کردن برخی ژن ها است. نمونه این ژن ها hMLH1، یکی از ژن های دخیل در روند ترمیم جفت باز اشتباه^۴ در سرطان تک گیر کلون، است. نمونه دیگر متیلاسیون ژن ای-کادهرین^۵ است که به غیرفعال شدن رونویسی آن منجر می شود. این تغییر در متاستاز و تهاجم سلول های سرطانی پستان نقش مهمی دارد (۲).

هیپرمتیلاسیون DNA

متیلاسیون DNA یک روند قطعی مرتبط با تنظیم اپی ژنتیک است. تغییرات در الگوی متیلاسیون DNA ممکن است کاهشی (هیپومتیلاسیون)

1. Epigenetic
3. Gene Silencing
5. E-cadherin

2. Epimutation
4. Mismatch Repair