

Derleme

Epigenetik Mekanizmalar ve Kansere Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar

Müzeyyen İzmirli

Özet

Bu derlemede, genel epigenetik mekanizmalar, tümör oluşumundaki epigenetik mekanizmalar, epigenetik ve kanser tedavisi ile kansere yönelik biyomarkırlar tartışılmıştır. Gen ekspresyonundaki farklılıkları inceleyen epigenetik, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatin şekillenmesi gibi mekanizmaları içermektedir. Genetik ve epigenetik olayların birbiri ile etkileşimi neticesinde canlı organizmalardaki biyolojik fonksiyonlar düzenli bir şekilde devam etmektedir. Genetik bozukluklar, epigenetik mekanizmalarda rol alan proteinlerdeki aksaklıklar veya bu iki sistem arasındaki dengenin bozulması işleyen yapının bozulmasına, kanserin, nörolojik hastalıkların ve otoimmün hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, hedefe yönelik farmakolojik bileşiklerin oluşturulması ve epigenetik biyomarkırların geliştirilmesi gittikçe önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Epigenetik, Kansere, DNA metilasyonu, Histon modifikasyonu.

Epigenetik; genotipik değişikliklerden kaynaklanmayan gen ekspresyonundaki farklılıkları inceleyen bilim dalıdır (1-2). Bu olayın moleküler temeli karmaşık bir olaydır ve belli genlerin aktivasyonunun ne zaman ve nasıl olacağını belirler. Tüm bu süreç, iyi bir müzik dinletisinin ortaya çıkması için, doğru zamanda doğru enstrümanların çalmasını sağlayan bir orkestra şefine benzetilebilir. Bu süreç içerisinde erişkinlerde hücre yenilenmesi, gen imprinting'i, X kromozom inaktivasyonu gibi olaylar gerçekleşmekte (3-4) iken sürecin bozulması kanser, otoimmün ve nörolojik hastalıklar gibi sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5-8).

Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik mekanizmalar doğrudan ve dolaylı olarak gen ifadesini kontrol eden mekanizmalar olarak ikiye ayrılır.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD İstanbul, Türkiye.

Yazışma Adresi: Müzeyyen İZMİRLİ PhD.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. İstanbul.

Vatan Caddesi, 34093 Fatih-İstanbul/Türkiye.

Tel: 90 212 453 17 00

Fax: 902125332326

E-mail: muzeyyenizmirli@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 11.06.2012

Makalenin Kabul Tarihi: 17.07.2012

1. Dolaylı Yoldan Gen İfadesini Kontrol Eden Mekanizmalar: Post-transkripsiyonel mekanizmaları özellikle de nonkoding RNA'nın (siRNA, miRNA vb.) mRNA'yı etkileyerek protein sentezini engellemesini içerir (2).

2. Doğrudan Gen İfadesini Kontrol Eden Mekanizmalar: Bu mekanizmalar da kromatin ve DNA düzeyindeki modifikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır:

2.1. Kromatin Modifikasyonları: Kromatin düzeyindeki modifikasyonları da kovalent ve nonkovalent olmak üzere ikiye ayırabiliriz (9). Genlerin sessizleşmesine neden olurlar. Bu da geni inaktive edici bir mutasyon veya delesyon gibi genetik bir mekanizmayla eşdeğerdir.

2.1.1. Histon Modifikasyonları: Histon modifikasyonları, kromatin ile ilişkili proteinler ile de etkileşerek, genin transkripsiyon aşamasının düzenlenmesini sağlayan faktörlerdir (9). Asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, s-nitrosilasyon, ubikitinasyon ve de sumolasyon kovalent histon modifikasyonları grubunda yer alan mekanizmalardır.

Asetilasyon: Histon deasetilaz 1 proteininin lizin rezidüsüne asetil gruplarının bağlanması olarak tanımlanabilir (9). Asetilasyonu taklit edebilecek mutasyonların oluşması posttranslasyonel modifikasyonları ve deasetilaz aktiviteyi etkilemektedir (4).

Metilasyon: Histon metiltransferaz enzimleri tarafından histon proteinlerinde bulunan amino

asitlere 1, 2 veya 3 tane metil grubu (tri metilasyon) eklenmesi olayıdır. Bir genin ifade edilip edilmeyeceğini o geni açık veya kapalı konuma (switch on- switch off) getiren olay, bu ve benzeri modifikasyonlardır. Açık/Kapalı gen setleri bulunduğu hücre tipine göre farklılık gösterir. Histon 3 kuyruğundaki metilasyonun epigenetik düzenlemede çok önemli bir rolü vardır. Histon 3 lizin 4 (H3K4) tri-metilasyonu ökaryotlarda promotör bölgelerini belirler (1).

Fosforilasyon: Histon deasetilazlara geri dönüşümlü olarak fosfat gruplarının bağlanmasıdır. Fosfatlar histon deasetilazlara serin, treonin ve tirozin rezidülerinden bağlanır. Fosforilasyon, protein kinazlar (PK) ve protein fosfatazlar (PP) tarafından gerçekleştirilen bir reaksiyondur (10).

S-nitrasilasyon: Histon deasetilazlara sistein rezidüsünden nitrosil (NO) grubunun eklenmesi olayıdır. Bu olay katalitik aktiviteyi etkiler ve bunun neticesinde kromatinden korepresörlerin ayrılmasına neden olur (11).

Ubukitinasyon: Ubukitin (Ub) lizin rezidüsü ile bağlanabilen küçük bir proteindir. Üç aşamalı bir enzimatik reaksiyonun oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonlar, E1, E2, E3 enzimleri tarafından gerçekleştirilir ve neticesinde, proteinler proteosom yolağına girerek degrade olur (12).

Sumolasyon: SUMO (small ubiquitin-like modifier) 1, 2, 3 proteinlerinin ubukitin ile birleşmesi olayıdır. Ubukutine benzer bir protein olan SUMO proteinleri lizin rezidülerinden proteinlere bağlanır ve bu olay neticesinde protein degradasyonu engellenir (13).

2.1.2. Nonkovalent Histon Modifikasyonları: Kromozom içi ya da kromozomlar arası etkileşimler, histon takasları, kromatin tamiri, nonkodung RNA (siRNA, miRNA) ile etkileşim nonkovalent histon modifikasyonları olarak sayılabilir (4).

2.2. DNA Modifikasyonları: DNA düzeyindeki modifikasyonların en bilinen ve en işlevsel olanı DNA metilasyonudur (14). Omurgalılarda tipik olarak CpG bölgelerine DNA metiltransferaz enzimi ile bir metil grubunun bağlanması neticesinde gerçekleşir. Metil grubu DNA'nın sitozin bazının pirimidin halkasının 5 numaralı karbonuna eklenir. Metil vericisi olarak S-Adenozil Metiyonin (SAM) görev yapar. Erişkin somatik dokularda DNA metilasyonu tipik olarak CG dinükleotit dizilerinde meydana gelir. CpG dışı metilasyon embriyonik kök hücrelerde hâkimdir (4,14). Metilasyon DNA'nın inaktive olmasına neden olarak protein ekspresyonunu engelleyen bir sistemdir (15).

Epigenetik ve Kanser

1. DNA Metilasyonu, Kromatin Düzenlenmesi ve Kanser: DNA metilasyonu, kanser mekanizmasının tetiğinin çekilmesinde, ilerlemesinde ve metastaz yapmasındaki süreçte etkili olan bir epigenetik mekanizmadır. Global DNA hipometilasyonu ve promotör DNA hipermetilasyonu (6,16-18) olmak üzere kanserde iki şekilde etkili olmaktadır.

Global DNA metilasyonunun azalması özellikle prostat, baş-boyun, hepataselüler ve beyin kanseri oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Pre-invasiv kolon poliplerinin erken safhalarında da bu değişiklik söz konusudur. Genlerin promotör bölgelerinin hipermetilasyonunun kanserle olan ilişkisi ise promotör bölgelerinde bulunan CpG adalarının hipermetile olması şeklinde belirtilmiştir (19-21).

Kanser sürecini etkileyen diğer bir epigenetik mekanizma kromatin modifikasyonudur. Hücre döngüsü sırasında gen ekspresyonunun kaderini belirleyen proteinler kromatin düzenlenmesinde görev alan proteinlerdir (22). Asetilasyon, metilasyon, nitrasilasyon, ubukitinasyon, fosforilasyon ve sumolasyon gibi histon modifikasyonları, genlerin transkripsiyon aşamasını düzenleyen parametrelerdir. Bunlar kromatin düzenlenmesinde rol alan polycomb ve trithorax gibi proteinlerle etkileşerek gen ekspresyonunun düzenlenmesinde de görev alırlar (23). Kanser hücresine dönüşecek olan bir hücre çevresel etkenler ile farklılaşmaya başladığı zaman aktif ve inaktif olan epigenetik işaretler arasındaki dengenin bozulması kromatin yapısının da bozulmasına neden olur. Bu durum tümörün başlaması ve ilerlemesi ile sonuçlanır (16).

2. Epigenetik ve Kanser Kliniğinde

Epigenetik Uygulamalar: Kanserde hastalığın erken teşhisi, prognoz tahmin edilmesi ve tedavi sürecinin belirlenmesi oldukça zahmetli ve zor bir süreçtir. Genetik mutasyonlar, polimorfizmler, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunu içeren epigenetik varyasyonlar farmakolojik olarak önemli olaylardır. Kanserinin erken teşhisinde CpG adalarındaki DNA hipermetilasyonu kullanılabilir bir biomarkırdır. Serum, tükürük, dışkı gibi materyallerde bazı genlerdeki DNA'nın hipermetile olması bu parametrenin etkin ve yaygın olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Diğer taraftan bazı genlerin hipermetilasyonu ise kanser hakkında hiçbir bilgi vermemektedir. Dolayısı ile en anlamlı sonuç verecek olan genin metilasyonuna bakarak değerlendirme yapmak daha anlamlı olacaktır (9).

Epigenetik mekanizmalar hastalığın teşhisinde birer biomarkır gibi kullanılabilir gibi tedavi sürecinde de kullanılabilir. Buna örnek, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik farklılıkların hedef alınarak kanser tedavisinde etkili bir strateji izlenebileceği gösterilebilir. DNA metilasyonunun kontrolü pek çok protein tarafından gerçekleştirilmektedir (24) Bu proteinlerin bir kısmı üzerinde yeni ilaçların geliştirilmesi için çalışılmaktadır. Bunlardan en bilineni “azasitidin” ve “desitabin”dir. Bu bileşikler günümüzde en fazla hematolojik kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (25). Her iki bileşik, yapısal olarak sitozin nükleotidine benzemektedir ve DNA metil transferazların inhibisyonunu sağlamaktadır (26).

Epigenetik mekanizmalardan ilham alınarak geliştirilmiş bir diğer tedavi aracı histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleridir (27-28). “Varinostat” ve “Romidepsin” gibi HDAC inhibitörleri antikanser etkisinden dolayı kanser tedavisinde kullanılan bileşiklerdir.

Sonuç

Epigenetik mekanizmalar, kanser ve kansere yönelik biyomarkırların bulunması zor ve karmaşık bir süreçtir. Sağlıklı bir protein ürünü meydana gelinceye kadar replikasyon, transkripsiyon ve translasyon aşamalarını geçmekle beraber, bu aşamaların ne zaman, nerede, nasıl, ne kadar olacağına cevabı epigenetik içerisinde saklıdır. Bu sorulara verilecek tam bir cevapla ve buna yönelik oluşturulmuş bir biyomarkırla kanserin ve diğer hastalıkların teşhis, takip ve tedavisi mümkün olacaktır.

Epigenetic Mechanisms and Epigenetic Approaches to Cancer Therapy

Abstract

In this review, it is argued that some topics are common epigenetic mechanisms, epigenetic mechanism in tumor genesis, epigenetic-cancer therapy and cancer oriented biomarkers. Epigenetic which analyzes differences in gene expression, consists of DNA methylation, histone modification, and chromatin modeling. In living organisms, biological function continues steadily with interaction of genetic and epigenetic mechanisms. Genetic aberrations, epigenetic protein alterations or spoiling balance between two systems degenerate working system. This aspect causes diseases such as cancer, neurological and autoimmune diseases. Finally, considering all these, creating pharmacological compounds to target oriented and

developing epigenetic biomarkers has become increasingly important.

Key words: *Epigenetic, Cancer, DNA methylation, Histone modification*

Kaynaklar

1. Martin C, Zhang Y. Mechanisms of epigenetic inheritance. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(3):266-272.
2. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics* 2006; 1(2):76-80.
3. Meissner A, Mikkelsen TS, Gu H, Wernig M, Hanna J, Sivachenko A, et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature* 2008; 454(7205):766-770.
4. Bond DM, Finnegan EJ. Passing the message on: inheritance of epigenetic traits. *Trends Plant Sci* 2007; 12(5):211-216.
5. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 2010; 28(10):1057-1068.
6. Herman JG, Baylin SB. Gene Silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; 349(21):2042-2054.
7. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3(6):415-428.
8. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 128(4):683-692.
9. Segre CV, Chiocca S. Regulating the regulators: The Post-Translational Code of Class I HDAC1 and HDAC2. *J Biomed Biotech* 2011;doi: 10.1155/2011/690848
10. Ford J, Ahmed S, Allison S, Jiang M, Milner J. JNK2-dependent regulation of SIRT1 protein. Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, Lerin C, Kim SH, Mostoslavsky R, Alt FW, Wu Z, Puigserver P. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *EMBO J* 2007; 26(7):1913-1923.
11. Nott A, Watson PM, Robinson JD, Crepaldi L, Riccio A. S-Nitrosylation of histone deacetylase 2 induces chromatin remodelling in neurons. *Nature* 2008; 455(7211):411-415.
12. Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67:425-479.
13. Yang Y, Fu W, Chen J, Olashaw N, Zhang X, Nicosia SV, et al. SIRT1 sumoylation regulates its deacetylase activity and cellular response to genotoxic stress. *Nat Cell Biol* 2007; 9(11):1253-1262.
14. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr* 2007; 27:363-388.

15. Cummings MR, ve Klug, WS. Genetik, 6. baskı, Palme Yayın, Ankara, 816. 2002.
16. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(2):143-153.
17. Ehrlich M. DNA methylation in cancer: to much, but also too little. *Oncogene* 2002; 21(35):5400-5413.
18. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(11):1148-1159.
19. Kim YI, Giuliano A, Hatch KD, Schneider A, Nour MA, Dallal GE, et al. Global DNA hypomethylation increases progressively in cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer* 1994; 74(3):893-899.
20. Lin CH, Hsieh SY, Sheen IS, Lee WC, Chen TC, Shyu WC, et al. Genome-wide hypomethylation in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer res* 2001; 61(10):4238-4243.
21. Bedford MT, van Helden PD. Hypomethylation of DNA in pathological conditions of the human prostate. *Cancer Res* 1987; 47(20):5274-5276.
22. Schuettengruber B, Chourrout D, Vervoort M, Leblanc B, Cavalli G. Genome Regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell* 2007; 128(4):735-745.
23. Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Research* 2011; 21(3):502-507.
24. Issa JP, Kantarjian HM. Targeting DNA methylation. *Clin Cancer Res* 2009; 15(12):3938-3946.
25. Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, Mannari R, Thomas D, Faderl S, et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood* 2004; 103(5):1635-1640.
26. Jones PA, Taylor SM. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell* 1980; 20(1):85-93.
27. Stimson L, Wood V, Khan O, Fotheringham S, La Thangue NB. HDAC inhibitor-based therapies and haematological malignancy. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1293-1302.
28. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final Results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(29):4485-4491.