www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 64, No.4 P: 3416-3426
Sep-Nov 2021

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۴، شماره ۴
مهر-آبان ۱۴۰۰، صفحه ۳۴۲۶-۳۴۱۶

مقاله مروری

خاموش شدن ژن به روش اپی ژنتیک در شروع و پیشرفت سرطان کولورکتال

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۸- تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۰۷/۱۸

فریدون کاوسی[1*]
معصومه سنایی[1]

[1] *مرکز تحقیقات بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران*
Email: kavoosifraidoon@gmail.com

خلاصه

مقدمه: سرطان کولورکتال (colorectal cancer, CRC)، سومین سرطان شاخته شده و چهارمین علت منجر به مرگ در دنیاست. این بیماری حاصل مراحل مختلفی است که باعث انباشته شدن تعدیلات ژنتیک و اپی ژنتیک در ژن‌های سرکوب کننده سرطان و ژن‌های سرطان زا می‌شود. تعدیلات اپی ژنتیک، یک نقش اساسی در تنظیم نسخه برداری و بیان ژن بازی می کنند. این تعدیلات شامل متیلاسیون DNA در نواحی پروموتر (promoter) ژن، تعدیلات هیستون و مداخلات RNA غیر کدشونده (non-coding RNA) است. تعدیلات هیستون و متیلاسیون DNA یک ترکیب دخیل در خاموش شدن ژن‌ها هستند که منجر به تومورزایی می‌شوند. متیلاسیون DNA، بوسیله آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز (DNA methyltransferases, DNMTs) که گروه متیل را به اس-آدنوزین متیونین به منظور الگوی متیلاسیون ژنومی و خاموش شدن ژن منتقل می کنند، انجام می‌شود. در این تحقیق، ما در باره اطلاعات رایج در حال رشد مربوط به مداخله هایپرمتیلاسیون چندین ژن سرکوب کننده سرطان و مکانسیم مولکولی آن‌ها در سرطان کولورکتال بحث می کنیم.

روش کار: برای این مقاله مروری، مطالعات قابل قبول با استفاده از PubMed, SCOPUS, NCBI و Ovid database و با انتخاب کلمات کلیدی لازم از فهرست MeSH بدست آمد.

نتایج: ما دریافتیم که آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز می‌توانند باعث متیلاسیون ژن‌های سرکوب کننده سرطان و در نتیجه القاء سرطان گردند.

نتیجه‌گیری: کاهش بیان ژن‌های سرکوب کننده سرطان باعث القاء سرطان می گردد.

کلمات کلیدی: اپی ژنتیک، متیلاسیون، بیان ژن، سرطان کولورکتال

مقدمه

سرطان کولورکتال (colorectal cancer, CRC)، سومین سرطان شاخته شده و چهارمین علت منجر به مرگ در دنیاست. بعلت در معرض قرار گرفتن با عوامل خطرهای مختلف (various risk factors)، این سرطان تنوع جغرافیایی زیادی دارد. اگرچه این سرطان، بیماری کشورهای پیشرفته است اما میزان شیوع آن در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است (۱).

اصطلاح سرطان کولورکتال به روند آهسته‌ای اطلاق می‌شود که به صورت رشد یک تومور در لایه پوششی (مخاط) راست روده (rectum) یا کولون (colon) آغاز می‌شود. این روند رشد غیرطبیعی، به عنوان یک پولیپ (polyp)، در نهایت سرطانی شده و می‌تواند تشکیل یک تومور در دیواره رکتوم یا کولون دهد و نهایتاً به داخل عروق خونی و لنفی رشد کرده و به بافت‌های دیگر دست اندازی (metastasis) کند (۲). سالانه، بیش از یک میلیون نفر در جهان به این نوع سرطان مبتلا می‌شوند (۳). تکامل و توسعه این سرطان منوط به همکاری یکسری تغییرات ژنتیک و اپی ژنتیک است. تغییرات اپی ژنتیک برخلاف تغییرات ژنتیک قابل برگشت بوده و این تغییرات، توالی DNA را تغییر نمی‌دهند.

همچنان که ذکر شد این بیماری حاصل مراحل مختلفی است که باعث انباشته شدن تعدیلات ژنتیک و اپی ژنتیک در ژن-های سرکوب کننده سرطان (tumor suppressor genes, TSGs) و ژن‌های سرطان زا می‌شود. تعدیلات اپی ژنتیک، یک نقش اساسی در تنظیم نسخه برداری و بیان ژن بازی می‌کنند. این تعدیلات شامل متیلاسیون DNA در نواحی پروموتر (promoter) ژن، تعدیلات هیستون و مداخلات RNA غیر کدشونده (non-coding RNA) است (۴).

خاموش شدن ژن‌های سرکوب کننده سرطان به روش اپی ژنتیک، یک مکانیسم کاملا شناخته شده برای خاموش شدن این ژن‌ها، در سرطان کولورکتال است. تعدیلات هیستون و متیلاسیون DNA یک ترکیب دخیل در خاموش شدن ژن‌ها هستند که منجر به تومورزایی می‌شود. متیلاسیون DNA در ژن‌های سرکوب کننده سرطان که در آغاز مرحله تومورزایی ایجاد می‌شود بر انواع سرطان‌ها از قبیل سرطان کولورکتال تاثیر می‌گذارد (۵). بنابراین متیلاسیون DNA در حفظ ساختار هسته‌ای که برای عملکرد واقعی هسته مورد نیاز است دخیل است. نواحی متیله شده DNA، نواحی وسیع‌تری از ژنوم را به خود اختصاص داده و می‌تواند بعنوان یک ساختار ممانعت کننده برای روند نسخه برداری عمل کند (۶). تغییرات ژنومی که در سرطان کولورکتال رخ می‌دهد شامل متیلاسیون DNA (methylation) ، تعدیلات هیستون (histone modification) و تغییر در الگوی میکرو RNA ها (miRNA) است. به این مجموعه تغییرات، تغییرات اپی ژنتیک می‌گویند (۷). تقریباً نیمی از ژن‌های کدکننده پروتئین در ژنوم انسانی حاوی نواحی CPG (CPG island) در ناحیه پروموتر ژن (Promoter region) هستند. متیلاسیون بیش از حد (هایپرمتیلاسیون) و نابجای این ناحیه باعث سرکوب نسخه برداری ژن‌های سرکوب کننده سرطان و خاموش شدن این ژن‌ها می‌شود (۸).

متیلاسیون DNA، بوسیله آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز(DNA methyltransferases, DNMTs) که گروه متیل را به اس-آدنوزین متیونین به منظور الگوی متیلاسیون ژنومی و خاموش شدن ژن منتقل می‌کنند انجام می-شود. آنزیم‌های متیل ترانس فراز که تا به امروز شناخته شده‌اند شامل DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b و DNMT3L می باشد که عملکردهای مشابه و متفاوتی دارند (۹).

در مجموع، آنزیم‌های دخیل در تغییرات اپی ژنتیک شامل DNA متیل ترانس فراز (DNA methyltransferases, DNMTs)، هیستون دِاستیلاز (histone deacetylase,

(HDAC)، هیستون استیلاز (histone acetylase, HAC) و هیستون متیل ترانس فراز (histone methytransferaze, HMT) است (۱۰-۱۲). همچنان‌که ذکر شد متیلاسیون یکسری ژن‌های سرکوب کننده سرطان از قبیل p16INK4A, p15INK4B, p21/Waf1/Cip1, p27/Kip1, p73و p14ARF باعث خاموش شدن ژن و القاء سرطان می‌گردد (۱۳). رد پای متیلاسیون در سرطان اکثر بافت‌ها دیده می‌شود گزارشات زیادی مبنی بر متیلاسیون ۸ ژن سرکوب کننده توموری در سرطان تیروئید وجود دارد که این ژن‌ها شامل RASSF1, TSHR, PTEN, SLC5A, DAPK, P16, RARβ2 و CDH1 می‌باشد (۱۴). گزارشات مشابهی در خصوص ژن‌های سرکوب کننده سرطان در سرطان معده وجود دارد. تعدادی از این ژن‌ها که عدم بیان آن‌ها بعلت متیلاسیون باعث ایجاد سرطان معده می‌گردد عبارتند از hMLM1, p14, p15, p16, GSTP1, RASSF1, COX-2, APC, CDH1, CDH4, DAP-K, THBS1, TIMP-3, RARβ, MGMT, CHFR, DCC, RUNX3, TSLC1 و 14-3-3 sigma (۱۵). از دیگر ژن ها که عدم بیان آن‌ها بعلت متیلاسیون باعث ایجاد سرطان پستان می‌شود می‌توان ژن‌های APC, BIN1, BMP6, BRCA1, CST6, ESR-b, GSTP1, P16, P21 و TIMP3 را نام برد (۱۶). در سرطان تخمدان نیز عدم بیان ژن‌های CDKN2B, CDH13 و RASSF1 بعلت متیلاسیون گزارش شده است (۱۷). در مجمو ۷۱۶ ژن سرکوب کننده توموری در انسان، ۶۲۸ ژن در موش، و ۵۶۷ ژن در رت شناخته شده است که متیلاسیون آن‌ها می‌تواند باعث ایجاد سرطان گردد (۱۸).

خوشبختانه تغییرات متیلاسیون بوسیله داروهای دِمتیله کننده قابل برگشت است و این داروها می‌توانند باعث بیان مجدد ژن‌های سرکوب کننده سرطانی خاموش شده شوند. اخیراً ما اثر داروهای دِمتیله کننده بر روی فعالیت آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز و همچنین ژن‌های سرکوب کننده سرطانی p21, p27 و p57 مورد بررسی قرار دادیم (۱۹-۲۳). در این تحقیق، ما درباره اطلاعات رایج در حال رشد مربوط به مداخله هایپرمتیلاسیون چندین ژن سرکوب کننده سرطان و مکانسیم مولکولی آن‌ها در سرطان کولورکتال بحث خواهیم کرد.

تنظیم چرخه سلولی یوکاریوت‌ها Regulation of the eukaryotic cell cycle

تنظیم چرخه سلولی در سلول های یوکاریوت شامل مکانیسم‌هایی است که از تقسیم سلولی ناخواسته و غیرقابل کنترل جلوگیری می‌کند. موارد غیرقابل کنترل تقسیم سلولی می‌تواند باعث ایجاد سرطان شود (۲۴). مکانیسم‌های مولکولی که چرخه سلولی را کنترل می‌کنند تقریباً غیرقابل برگشت هستند. این مکانیسم‌ها، عبور از یک قسمت به قسمت دیگر یا از یک مرحله به مرحله دیگر چرخه سلولی را کنترل می‌کنند. این قسمت‌ها شامل:

۱- مکانیسم‌هایی برای کنترل زمان وقایع به گونه‌ای که هر فرایند خاص در یک زمان مناسب انجام شود.

۲- کنترل برای اطمینان از انجام وقایع متوالی و غیرقابل برگشت.

۳- سیستم پشتیبان برای اطمینان از عملکرد صحیح چرخه سلولی.

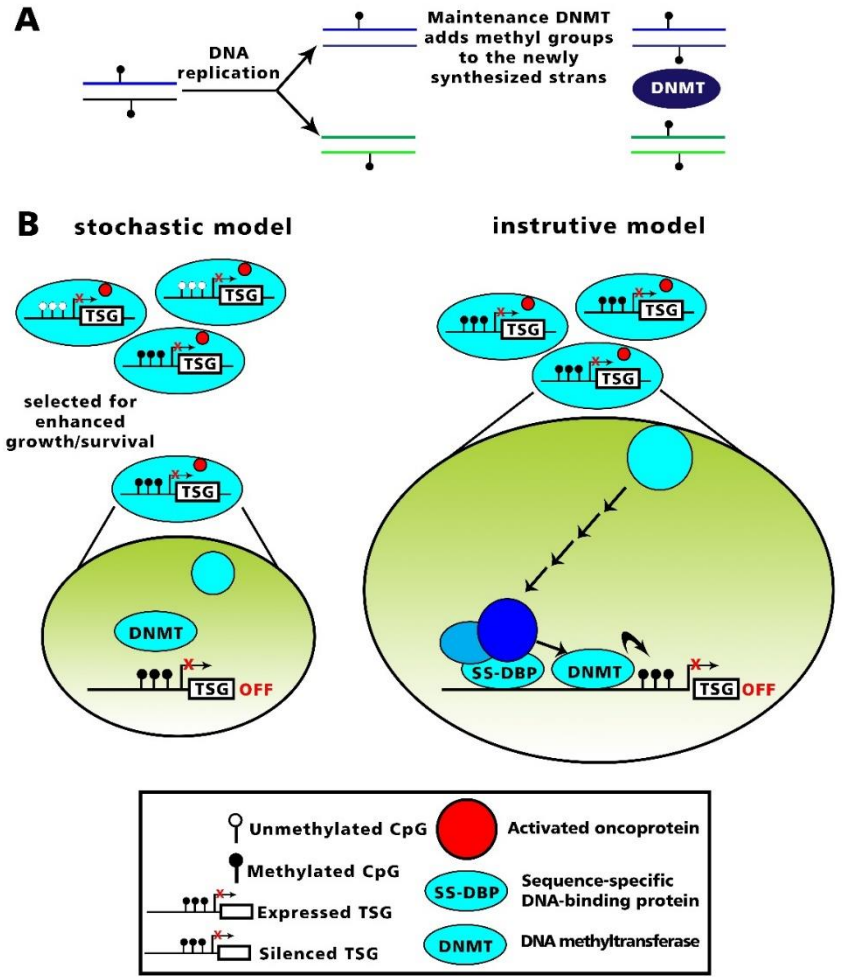
۴- کنترل سیستم تطابق در مواقعی که حوادث چرخه سلولی با توجه به شرایط محیطی و نوع سلول تغییر کند.

بیشتر کنترل پیشرفت چرخه سلولی در نقاط خاصی به نام نقاط وارسی (checkpoint) انجام می‌شود. تعداد زیادی از این نقاط در چرخه سلولی وجود دارد که مهمترین آن‌ها عبارتند از:

۱-آنهایی که در مرحله G_1 (G_1 phase) عمل می‌کنند.

۲-آنهایی که در مرحله G_2 (G_2 phase) اثرگذار هستند (۲۵ و ۲۶).

یکسری از ژن‌های سرکوب کننده تومور، فعالیت‌های وسیع سلولی از قبیل پاسخ‌های نقاط وارسی چرخه سلولی (cell cycle checkpoint response)، تعیین و ترمیم آسیب DNA، تجزیه پروتئین، تمایز و مهاجرت سلولی، و آنژیوژنز تومور (tumor angiogenesis) را به عهده دارند (۲۷). همچنان که ذکر شد متیلاسیون ژن‌های سرکوب کننده تومور باعث خاموش شدن این ژن‌ها و سرطانی شدن سلول می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱.

A . مدل ساختاری متیلاسیون ژن‌های سرکوب کننده تومور. هر دو نوار DNA در نواحی CPG متیله می‌شوند.

حالت A، نمونه‌ای از جزایر CPG در یک ژن سرکوب کننده توموری در حالت طبیعی را نشان می‌دهد. همچنانکه مشاهده می‌شود آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز (DNA methyl transferase) باعث متیلاسیون ناحیه پروموتر ژن نشده است بنابراین در صورت مناسب و مهیا بودن شرایط (وجود فاکتورهای مناسب نسخه برداری و ساختار مناسب DNA) این ژن می‌تواند بیان شود.

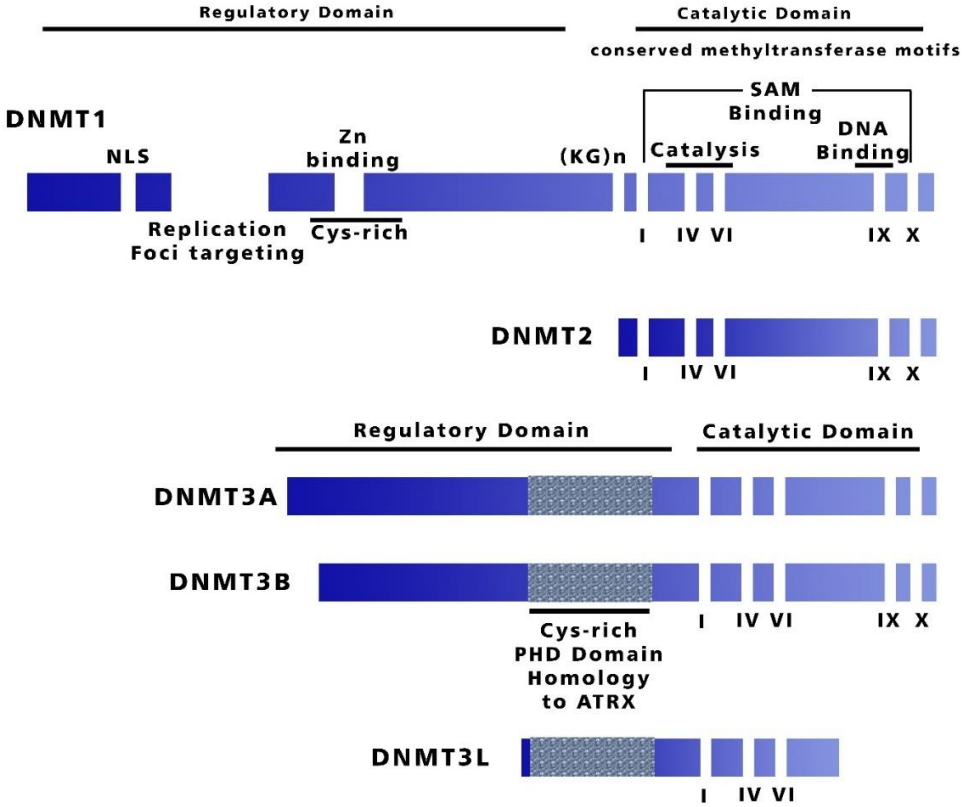
B. نحوه غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب کننده سرطان (TSGs) توسط آنزیم DNA متیل ترانس فراز (DNMT).

حالت B ، نمونه از متیلاسیون جزایر CPG در ناحیه پروموتر یک ژن سرکوب کننده توموری است که توسط آنزیم DNA متیل ترانس فراز صورت گرفته است. این اتفاق باعث متراکم شدن DNA و عدم امکان دسترسی فاکتورهای نسخه برداری به ژن مورد نظر شده در نتیجه ژن مربوطه به اصطلاح خاموش شده و امکان بیان نمی‌یابد.

متیلاسیون DNA و سرطان کولورکتال

DNA methylation and colorectal cancer

الگوی متیلاسیون DNA در پستانداران با دخالت سه گروه مستقل از آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز (DNA methyltransferases) انجام می‌شود که شامل DNA متیل ترانس فراز یک ($DNMT_1$)، DNA متیل ترانس فراز سه آ (DNMT 3a) و DNA متیل ترانس فراز سه ب (DNMT 3b) می‌باشد (شکل۲). چهارمین DNA متیل ترانس فراز تحت عنوان DNA متیل ترانس فراز دو (DNMT2) شناسایی شده است اما فعالیت کاتالیزوری این آنزیم هنوز شناخته نشده است (۲۸). گزارش شده است که دو نوع متیلاسیون در سلول‌های سرطانی سرطان کولورکتال مشاهده می‌شود یکی نوع A که متیلاسیون وابسته به سن است و دیگری نوع C که مخصوص سرطان است (۲۹). افزایش فعالیت آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز ($DNMT_1$, DNMT3a, DNMT3b) در رده‌های مختلف سلولی سرطان کولورکتال از قبیل HCT_{116}, LS 180, HT, $CaCo_2$, 29/219 و SW 742 گزارش شده است (۳۰).



شکل ۲. ساختار DNA متیل ترانس فرازهای شناخته شده و پروتئین‌های شبیه DNMT. آنزیم‌های DNMT1, 3a, and 3b به دو قسمت تنظیمی و کاتالیزوری تقسیم می‌شوند.

مهار کننده‌های کینازهای وابسته به سیکلین Cyclin dependent kinase inhibitors

یکی از عوامل پیشرفت چرخه سلولی کینازهای وابسته به سیکلین (cyclin dependent kinase, CDKs) هستند که بوسیله سیکین فعال و بوسیله مهارکننده‌های کینازهای وابسته به سیکلین مهار می‌شوند.

این مهارکننده‌ها به صورت منفی، چرخه سلولی را تنظیم می-کنند. این مهارکننده‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند یک گروه، خانواده‌ای به نام INK_4 که شامل ژن‌های p15INK4B, p16INK4A, p181NK4C and p19INK4D است و یک گروه شامل خانواده Cip / kip که حاوی ژن‌های p21WAF1/CIP1, p27KIP1 and p57KIP2 می-باشد. متیلاسیون این آنزیم‌ها می‌توانند باعث القاء سرطان شود (۳۱). متیلاسیون یک سری ژن‌ها در سرطان کولورکتال غالب‌تر و یک سری ژن‌ها نقش کمتری دارند که ذیل در دو قسمت شرح داده می‌شود.

الف: ژن‌های غالب در سرطان کولورکتال

۱. ژن p14INK4A

ژن P_{14} به عنوان یک ژن سرکوب کننده توموری، نقش اساسی در سرطان کولورکتال بازی می‌کند. گزارش شده است که متیلاسیون این ژن در بیش از یک چهارم سرطان های کولورکتال رؤیت شده است. این گزارش خاطر نشان می‌سازد که متیلاسیون این ژن از طریق فعالیت $DNMT_1$ در این نوع سرطان انجام می‌شود (۳۲). تحقیقات دیگری گزارش کرده است که تغییرات مسیر $P_{53}/MDM_2/P_{14}$ در حین سرطان کولورکتال اتفاق می‌افتد و ژن P_{14} از طریق اثر بر سطح DMM_2 باعث افزایش غلظت پروتئین P_{53} و دیگر پروتئین-های ضروری برای تقسیم سلولی و آپوپتوز می‌شود. بنابراین عدم بیان ژن P_{14} به علت متیلاسیون باعث ایجاد این سرطان می-گردد (۳۳). تحقیقات آزمایشگاهی نشان داده است که متیلاسیون این ژن باعث ایجاد سرطان کولورکتال در رده سلولی SW_{48}, PKO, DLD-1, LOVO می‌گردد. همین تحقیق متیلاسیون ژن P_{16} را همزمان با P_{14} در رده‌های سلولی مزبور گزارش می‌کند (۳۴). مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال حاصل از متیلاسیون P_{14}، دارای طول عمر کمتری هستند (۳۵).

۲.ژن p15INK4B

از متیلاسیون ژن P_{15} به عنوان یک فاکتور تشخیصی برای سرطان کولورکتال استفاده می‌شد (۳۶). دیگر تحقیقات، متیلاسیون این ژن را در سرطان کولورکتال گزارش کرده‌اند (۳۷). گزارشات پاتولوژیک نیز حاکی از متیلاسیون ژن P_{15} در سرطان کولورکتال است (۳۸).

۳.ژن p16INK4A

بررسی های پاتولوژیک و کلینیکی حاکی از متیلاسیون ژن P_{16} در سرطان کولورکتال است (۳۹). مطالعات ایمونوهیستوشیمی کاهش بیان این ژن در سلول‌های سرطانی کولورکتال تأیید کرده است (۴۰). مطالعات مشابهی نشان داده است که کاهش بیان P_{16} به علت افزایش متیلاسیون باعث افزایش بیان ژن Bmi-1 در سرطان کولورکتال می‌شود (۴۱). بعضی از محققین گزارش کرده‌اند که خاموش شدن کامل ژن P_{16} به علت متیلاسیون منوط به خاموش شدن ژن P_{14} است و در سرطان‌های کولورکتال این دو ژن با هم متیله و خاموش می‌شوند (۴۲). مطالعات بالینی نشان داده‌اند که افزایش متیلاسیون ژن P_{16} همراه با افزایش اندازه تومورهای کولورکتال است و بیماران با متیلاسیون بیشتر، دارای عود بیشتر و بقاء کمتر هستند (۴۳). مطالعات پاتولوژیک نیز مؤید متیلاسیون این ژن در سرطان مزبور است (۴۴). مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که متیلاسیون ژنP_{16} در سرطان‌های کولورکتال عود کننده، از سرطان‌های اولیه کولورکتال بیشتر است (۴۵). گزارشاتی وجود دارد که متیلاسیون این ژن گرچه باعث سرطان کولون می‌شود اما بر روی اثر تهاجمی آن نقشی ندارد. این گزارش بیان می‌کند که سرعت تهاجم سرطان‌های کولورکتال که بعلت متیلاسیون ژن P_{14} و P_{16} ایجاد شده‌اند با سرطان‌هایی که فاقد متیلاسیون هستند تفاوتی ندارد (۴۶).

٤.ژن های p181NK4C and p19INK4D

همچنان که ذکر شد ژن‌های مهارکننده کینازهای وابسته به سیکلین شامل دو خانواده هستند که شامل خانواده Ink4 (Ink4

family) و خانواده Cip/Kip (Cip/Kip family) است. خانواده INK_4 حاوی ژن‌های p16Ink4a, p14Ink4a, p15Ink4b, p18Ink4c و p19Ink4d و خانواده Cip/Kip حاوی ژن‌های p21Cip1, p27Kip1 و p57Kip2 است (۴۷). با بررسی انجام شده شواهدی مبنی بر متیلاسیون ژن های P_{18} و P_{19} در سرطان کولورکتال یافت نشد.

۵.ژن های p21WAF1/CIP1, p27KIP1 and p57KIP2

خانواده CIP/KIP حاوی ژن‌های p21Cip1, p27Kip1 و p57Kip2 است. همچنان که شرح داده شده این ژن‌ها مهارکننده های آنزیم‌های کینازهای وابسته به سیکلین هستند. متیلاسیون این ژن‌ها، می‌تواند باعث القاء سرطان شود. تحقیقات قبلی ما نشان داد که متیلاسیون هر سه ژن در سرطان کولورکتال رده سلولی SW 480 اتفاق می‌افتد. همین گزارش مکانیسم مولکولی متیلاسیون این ژن‌ها را در این رده سلولی افزایش فعالیت آنزیم DNA متیل ترانس فراز یک می‌داند (۲۰). بعضی از محققین عدم متیلاسیون ژن P_{21} در سرطان کولورکتال رده سلولی HT-29 و Colo-320 و SW 1116 گزارش کرده‌اند (۴۸). محققین دیگر نشان داده‌اند که متیلاسیون ژن P_{21} باعث ایجاد سرطان کولورکتال در رده‌های سلولی Colo-320 و SW 1116 می‌شود (۴۹).

ژن P_{53}

تحقیقات آزمایشگاهی، متیلاسیون ژن P_{53} (exon 5-8) را در سرطان کولورکتال گزارش کرده‌اند (۵۰). دیگر تحقیقات نشان داده‌اند که سرطان کولورکتال در رده سلولی SW116, Colo-320 به علت افزایش فعالیت آنزیم DNA میتل ترانس فراز یک ایجاد می‌گردد (۴۹). گزارشات مشابهی، افزایش فعالیت این آنزیم را در سرطان کولورکتال رده سلولی Caco2, colo-320, DID_1, HCT 116, HT2, LoVo, RKO, SW 48, SW480 نشان می‌دهد (۵۱). مطالعات بالینی، متیلاسیون این ژن را به عنوان معیار مناسب تشخیصی برای سرطان کولورکتال گزارش کرده‌اند (۵۲).

ب. ژن‌هایی که در سرطان کولورکتال کمتر معمول هستند

علاوه بر ژن‌هایی که ذکر شد یکسری دیگر از ژن‌ها در سرطان کولورکتال دخیل هستند که سهم این ژن‌ها نسبت به ژن‌های مزبور کمتر است. تحقیقات نشان داده است که متیلاسیون ژن‌های hMLH1, RARB, APC, MGMT, Cyclin A, RARB, APC, MGMT, Cyclin A_1, CDX_1, $MyoD_1$, COX_2, WT-1 در سرطان کولورکتال دخیل هستند (۵۳ و ۵۴). از دیگر ژن‌های مورد گزارش، ژن‌های CXX_1, $DNFA_5$, HBA_1, RBP_4 در رده‌های سلولی LoVo , SW 480, RKO, SW 48, HT-2, DLD_1 می‌باشد (۵۵). دیگر مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که متیلاسیون ژن‌های $UCHL_1$, TBX_5, ZIC_1 می‌تواند علت سرطان کولورکتال باشد (۵۶). گزارشات بالینی نشان داده‌اند که متیلاسیون ژن‌های $SFRP_2$, HIC_1, MGMT, $DAPK_1$ نیز می‌تواند باعث ایجاد سرطان کولورکتال شود (۵۷). در جدول شماره یک نام ژن-هایی که متیلاسیون آن‌ها سهم در سرطان کولورکتال دارد و آن-هایی که سهم کمتری دارند ذکر شده است.

جدول ۱. ژن‌های گزارش شده در سرطان کولورکتال

ژن های غالب در سرطان کولورکتال	
نام ژن	رفرنس
P_{14}	۳۲
P_{16}	۳۴، ۳۹ و ۴۰
P_{15}	۳۶-۳۸
p21Cip1, p27Kip1 و p57Kip2	۲۰
P_{21}	۴۸ و ۴۹
P_{53}	۵۰-۵۲
ژن های کمتر معمول در سرطان کولورکتال	
hMLH1, RARB, APC, MGMT, Cyclin A, RARB, APC, MGMT, Cyclin A1, CDX1, MyoD1, COX2, و WT-1	۵۳ و ۵۴
CXX_1, $DNFA_5$, HBA_1, RBP_4	۵۵
$UCHL_1$, TBX_5, ZIC_1	۵۶
$SFRP_2$, HIC_1, MGMT, $DAPK_1$	۵۷

نتیجه گیری

تغییرات اپی ژنتیک شامل تغییراتی است که بدون تغییر در توالی و ساختار DNA می‌توانند باعث خاموش شدن ژن‌ها شوند. یکی از این تغییرات متیلاسیون ناحیه پروموتر ژن است که باعث فشرده شدن DNA و عدم امکان نسخه برداری می‌گردد. متیلاسیون، توسط آنزیم‌های DNA متیل ترانس فراز انجام می شود. افزایش فعالیت این آنزیم‌ها در ژن های سرکوب کننده سرطان باعث القاء سرطان می‌گردد. با توجه به مقاله مزبور نقش متیلاسیون تعدادی از ژن های سرکوب کننده سرطان، در سرطان کولورکتال بارز و مشخص است.

تشکر و قدردانی

این مقاله با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جهرم انجام شد. بدینوسیله از همکاری معاونت و مدیریت محترم و همچنین پرسنل گرامی معاونت پژوهشی تشکر و تقدیر می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

با توجه به اینکه مقاله مروری است نیاز به رضایت از فرد یا موسسه خاصی نداشت.

منابع مالی

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جهرم.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

هر دو نویسنده در طراحی، انجام،تالیف، تحلیل و تایید نهایی مقاله مشارکت داشتند.

References

1. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi REM, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. Updates Surg 2016; 68(1):7-11.
2. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. International journal of molecular epidemiology and genetics 2016;7(3):105-111.
3. Migliore L, Migheli F, Spisni R, Coppedè F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. BioMed Research International 2011;5: 1-19
4. Migheli F, Migliore L. Epigenetics of colorectal cancer. Clin Genet 2012;81(4):312-318.
5.Matsubara N. Epigenetic regulation and colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2012;55(1):96-104.
6. Espada J, Esteller M. DNA methylation and the functional organization of the nuclear compartment. Seminars in cell & developmental biology. 21. Elsevier; 2010:238-246.
7. Jia Y, Guo M. Epigenetic changes in colorectal cancer. Chin J Cancer 2013;32(1):21-28.
8. Samowitz WS. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. The Journal of molecular diagnostics: JMD 2007;9(3):281-289.
9. Agrawal A, Murphy RF, Agrawal DK. DNA methylation in breast and colorectal cancers. Mod Pathol 2007;20(7):711-721
10. Jair K-W, Bachman KE, Suzuki H, Ting AH, Rhee I, Yen R-WC, et al. De novo CpG island methylation in human cancer cells. Cancer Res 2006;66(2):682-692.
11. Copeland RA, Olhava EJ, Scott MP. Targeting epigenetic enzymes for drug discovery. Curr Opin Chem Biol 2010;14(4):505-510.
12. Marks PA, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nature Reviews Cancer 2001;1(3):194-202.
13. Kawamata N, Inagaki N, Mizumura S, Sugimoto Kj, Sakajiri S, Ohyanagi-Hara M, et al. Methylation status analysis of cell cycle regulatory genes (p16INK4A, p15INK4B, p21Waf1/Cip1, p27Kip1 and p73) in natural killer cell disorders. Eur J Haematol 2005;74(5):424-429.
14. Khatami F, Larijani B, Heshmat R, Keshtkar A, Mohammadamoli M, Teimoori-Toolabi L, et al. Meta-analysis of promoter methylation in eight tumor-suppressor genes and its association with the risk of thyroid cancer. PloS one. 2017;12(9): 0184892.
15. Hu X-T, He C. Recent progress in the study of methylated tumor suppressor genes in gastric cancer. Chinese Journal of Cancer. 2013;32(1):31-41.
16. Radpour R, Barekati Z, Kohler C, Lv Q, Bürki N, Diesch C, et al. Hypermethylation of tumor suppressor genes involved in critical regulatory pathways for developing a blood-based test in breast cancer. PloS one. 2011;6(1):16080.

17. Ozdemir F, Altinisik J, Karateke A, Coksuer H, Buyru N. Methylation of tumor suppressor genes in ovarian cancer. Experimental and therapeutic medicine. 2012;4(6):1092-1096.
18. Zhao M, Sun J, Zhao Z. TSGene: a web resource for tumor suppressor genes. Nucleic acids research. 2013;41(D1): 970-976
19. Sanaei M, Kavoosi F. Effects of 5-aza-2ˈ-deoxycytidine and Valproic Acid on Epigenetic-modifying DNMT1 Gene Expression, Apoptosis Induction and Cell Viability in Hepatocellular Carcinoma WCH-17 cell line. Iranian Journal of Pediatric Hematology & Oncology 2019.
20. Sanaei M, Kavoosi F. Effect of 5-aza-2'-deoxycytidine in comparison to valproic acid and trichostatin A on histone deacetylase 1, DNA methyltransferase 1, and CIP/KIP family (p21, p27, and p57) genes expression, cell growth inhibition, and apoptosis induction in colon cancer SW480 cell line. Advanced biomedical research 2019;8: 52.
21. Sanaei M, Kavoosi F. Effect of DNA methyltransferase in comparison to and in combination with histone deacetylase inhibitors on hepatocellular carcinoma HepG2 cell line. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP 2019;20(4):1119.
22. Sanaei M, Kavoosi F, Valiani A, Ghobadifar MA. Effect of genistein on apoptosis and proliferation of hepatocellular Carcinoma Hepa1-6 Cell Line. Int J Prev Med 2018;9: 12.
23. Sanaei M, Kavoosi F, Roustazadeh A, Golestan F. Effect of genistein in comparison with trichostatin a on reactivation of DNMTs genes in hepatocellular carcinoma. Journal of clinical and translational hepatology 2018;6(2):141.
24. Velez AMA, Howard MS. Tumor-suppressor genes, cell cycle regulatory checkpoints, and the skin. N Am J Med Sci 2015;7(5):176.
25. Cooper S. Checkpoints and restriction points in bacteria and eukaryotic cells. Bioessays 2006;28(10):1035-1039.
26. Molin S, Grgic M, Ruzicka T, Herzinger T. Silencing of the cell cycle checkpoint gene 14-3-3σ in basal cell carcinomas correlates with reduced expression of IKK-α. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(8):1113-1116.
27. Sherr CJ. Principles of tumor suppression. Cell 2004;116(2):235-46.
28. Robertson KD. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. Oncogene 2001;20(24):3139-3155.
29. Mojarad EN, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. Gastroenterology and hepatology from bed to bench 2013;6(3):120.
30. Sarabi MM, Naghibalhossaini F. Association of DNA methyltransferases expression with global and gene-specific DNA methylation in colorectal cancer cells. Cell Biochem Funct 2015;33(7):427-33.
31. Komata T, Kanzawa T, Takeuchi H, Germano I, Schreiber M, Kondo Y, et al. Antitumour effect of cyclin-dependent kinase inhibitors (p16 INK4A, p18 INK4C, p19 INK4D, p21 WAF1/CIP1 and p27 KIP1) on malignant glioma cells. Br J Cancer 2003;88(8):1277-1280.
32.Jubb A, Bell S, Quirke P. Methylation and colorectal cancer. The Journal of pathology 2001;195(1):111-134.
33. Zhou Z, Zhang H, Lai J, Diao D, Li W, Dang C, et al. Relationships between p14ARF gene methylation and clinicopathological features of colorectal cancer: a meta-analysis. PLoS One 2016;11(3): 1-8.
34. Esteller M, Tortola S, Toyota M, Capella G, Peinado MA, Baylin SB, et al. Hypermethylation-associated inactivation of p14ARF is independent of p16INK4a methylation and p53 mutational status. Cancer Res 2000;60(1):129-133.
35. Nilsson TK, Löf-Öhlin ZM, Sun X-F. DNA methylation of the p14ARF, RASSF1A and APC1A genes as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients. Int J Oncol 2013;42(1):127-133.
36. Ishiguro A, Takahata T, Saito M, Yoshiya G, Tamura Y, Sasaki M, et al. Influence of methylated p15 INK4b and p16 INK4a genes on clinicopathological features in colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2006;21(8):1334-1339.
37. Coppedè F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. World journal of gastroenterology: WJG 2014;20(4):943.
38. Gagliardi G, Biricotti M, Failli A, Orsini G, Consolini R, Migheli F, et al, Spinelli C, Spisni R. Colorectal carcinoma and folate. Ann Ital Chir 2013; 84:123-131.
39. Chen Y-Z, Liu D, Zhao Y-X, Wang H-T, Gao Y, Chen Y. Relationships between p16 gene promoter methylation and clinicopathologic features of colorectal cancer: A meta-analysis of 27 cohort studies. DNA Cell Biol 2014;33(10):729-738.
40. Kim BN, Yamamoto H, Ikeda K, Damdinsuren B, Sugita Y, Ngan CY, et al. Methylation and expression of p16INK4 tumor suppressor gene in primary colorectal cancer tissues. Int J Oncol 2005; 26(5):1217-1226.
41. Kim JH, Yoon SY, Kim C-N, Joo JH, Moon SK, Choe IS, et al. The Bmi-1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16INK4a/p14ARF proteins. Cancer Lett 2004; 203(2):217-224.
42. Burri N, Shaw P, Bouzourene H, Sordat I, Sordat B, Gillet M, et al. Methylation silencing and mutations of the p14 ARF and p16 INK4a genes in colon cancer. Lab Invest 2001; 81 (2): 217-229.
43. Mitomi H, Fukui N, Tanaka N, Kanazawa H, Saito T, Matsuoka T, et al. Aberrant p16 INK4a methylation is a frequent event in colorectal cancers: prognostic value and relation to mRNA expression and immunoreactivity. J Cancer Res Clin Oncol 2010; 136(2):323.

44. Esteller M, Gonzalez S, Risques R, Marcuello E, Mangues R, Germa J, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. J Clin Oncol 2001;19(2):299-304.
45. Nakayama H, Hibi K, Takase T, Yamazaki T, Kasai Y, Ito K, et al. Molecular detection of p16 promoter methylation in the serum of recurrent colorectal cancer patients. Int J Cancer 2003;105(4):491-493.
46. Hibi K, Nakayama H, Koike M, Kasai Y, Ito K, Akiyama S, et al. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. Jap J Cancer Res 2002;93(8):883-887.
47. Quereda V, Porlan E, Cañamero M, Dubus P, Malumbres M. An essential role for Ink4 and Cip/Kip cell-cycle inhibitors in preventing replicative stress. Cell Death Differ 2016;23(3):430-441.
48. Fang J-Y, Lu J, Chen Y-X, Yang L. Effects of DNA methylation on expression of tumor suppressor genes and proto-oncogene in human colon cancer cell lines. World J Gastroenterol 2003;9(9):1976.
49. Fang JY, Chen YX, Juan L, Rong L, Li Y, Zhu HY, Gu WQ, et al. Epigenetic modification regulates both expression of tumor-associated genes and cell cycle progressing in human colon cancer cell lines: Colo-320 and SW1116. Cell Res 2004;14(3):217-226.
50. Zeng H, Yan L, Cheng W-H, Uthus EO. Dietary selenomethionine increases exon-specific DNA methylation of the p53 gene in rat liver and colon mucosa. The Journal of nutrition 2011;141(8):1464-1468.
51. Suzuki H, Igarashi S, Nojima M, Maruyama R, Yamamoto E, Kai M, et al. IGFBP7 is a p53-responsive gene specifically silenced in colorectal cancer with CpG island methylator phenotype. Carcinogenesis 2010;31(3):342-349.
52. Lam K, Pan K, Linnekamp JF, Medema JP, Kandimalla R. DNA methylation based biomarkers in colorectal cancer: a systematic review. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer 2016;1866(1):106-120.
53. Esteller M, Fraga MF, Guo M, Garcia-Foncillas J, Hedenfalk I, Godwin AK, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. Hum Mol Genet 2001;10(26):3001-3007.
54. Xu X-L, Yu J, Zhang H-Y, Sun M-H, Gu J, Du X, et al. Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis. World journal of gastroenterology: WJG 2004;10(23):3441.
55. Kim M, Chang X, Yamashita K, Nagpal J, Baek J, Wu G, et al. Aberrant promoter methylation and tumor suppressive activity of the DFNA5 gene in colorectal carcinoma. Oncogene 2008;27(25):3624-3634.
56. Gan L, Chen S, Zhong J, Wang X, Lam EK, Liu X, et al. ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation, and functions as a tumor suppressor gene in colorectal cancer. PLoS One 2011;6(2): 17-24.
57. Bagci B, Sari M, Karadayi K, Turan M, Ozdemir O, Bagci G. KRAS, BRAF oncogene mutations and tissue specific promoter hypermethylation of tumor suppressor SFRP2, DAPK1, MGMT, HIC1 and p16 genes in colorectal cancer patients. Cancer Biomark 2016;17(2):133-143.

Review Article

Development of a structural model of quality of life of heart patients based on the Center for Health Control and Disease Perception with the mediating role of mood dysphoria and cognitive flexibility

Received: 30/08/2021 - Accepted: 10/10/2021

Fraidoon Kavoosi[1*]
Masumeh Sanaei[1]

[1] *Research center for non-communicable diseases, Jahrom University of medical sciences, Jahrom, Iran*

Email:
kavoosifraidoon@gmail.com

Abstract

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed cancer and the fourth cause of cancer death worldwide. It develops through multiple steps that results from the progressive accumulation of mutations and epigenetic modifications in tumor suppressor genes (TSGs) and oncogenes. Epigenetic modifications play a fundamental role in the regulation and transcription of gene expression. These modifications involve DNA methylation of promoter regions, histone modifications, and non-coding RNAs (ncRNAs) interventions. Histone modification and DNA methylation are involved in a complex network to maintain gene silencing lead to tumorigenesis. DNA methylation is methylated by DNA methyltransferases (DNMTs), which transfer the methyl group from *S*-adenosylmethionine (SAM) to generate patterns of genomic methylation that silence genes. In this review, we discuss the current and fast-growing knowledge about the contribution of the hypermethylation of several TSGs toward an understanding of molecular mechanisms of CRC.

Material and Methods: For this review article, the eligible studies were obtained by searching PubMed, SCOPUS, NCBI, and Ovid database with the MeSH terms combined with free terms.

Results: We found evidence that DNA methyltransferases can induce DNA methylation in tumor suppressor genes (TSGs) resulting in cancer induction.

Conclusion: As a result, paying attention to the psychological dimensions and characteristics of patients with heart disease can bring a better understanding of this disease for patients and increase the quality of life.

Keywords: The downregulation of TSGs expression might be responsible in promoting cancer induction.