

۱- محبوبه جمشیدی، دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی  
 ۲- دکتر امیر هوشنگ نژاده، دکتری علوم آزمایشگاهی  
 و عضو انجمن شیمی کلینیکال آمریکا



## نقش اپی ژنتیک در مکانیسم های ایجاد و درمان سرطان

صورت پایدار بر تنظیم بیان ژن ها تأثیر می گذارد. اگرچه برخی از این تغییرات در طول تکامل جنین پاکسازی می شود، اما در مواردی مشخص شده است که برخی تغییرات اپی ژنتیکی مهم می تواند به نسل های بعد منتقل شده و خطر بروز بیماری هایی مانند سرطان و دیابت را در نسل های بعدی افزایش دهند. [۱][۷] بنابراین، درک ارتباط پیچیده بین اپی ژنتیک و سرطان نه تنها به ما در فهم بهتر مکانیسم های بروز این بیماری کمک می کند، بلکه می تواند به یافتن راهکارهای جدید برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری های مختلف، به ویژه سرطان، منجر شود. این مقاله با بررسی نقش اپی ژنتیک در بروز سرطان، به بررسی مکانیسم های اپی ژنتیکی مرتبط و چالش های موجود در حوزه درمان های مبتنی بر اپی ژنتیک می پردازد. [۶][۱۰]

### نقش متیلاسیون DNA در سرطان

متیلاسیون DNA یک فرایند اپی ژنتیکی است که با اضافه شدن گروه های متیل به سیتوزین در نواحی CpG، بیان ژن ها را تنظیم می کند. در سرطان، دو الگوی اصلی تغییرات متیلاسیون مشاهده می شود:

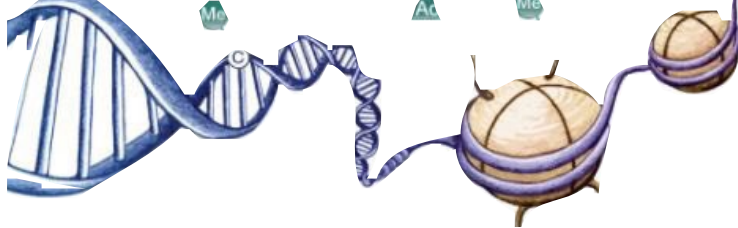
۱- هیپرمتیلاسیون پروموتور ژن های سرکوب کننده تومور: در بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان پستان و کولون، ژن های سرکوب کننده تومور مانند BRCA1 و p16 به دلیل هیپرمتیلاسیون خاموش می شوند، که این موضوع منجر به افزایش تکثیر سلولی و کاهش آپوپتوز می شود. [۲][۶]

۲- هیپومتیلاسیون سراسری: در مراحل اولیه سرطان، کاهش متیلاسیون DNA منجر به افزایش بیان ژن های سرطان زا و

سرطان یکی از پیچیده ترین و چندوجهی ترین بیماری ها در جهان امروز است که عوامل متعددی از جمله عوامل محیطی، ژنتیک و اپی ژنتیک در بروز و پیشرفت آن نقش دارند. اپی ژنتیک به مجموعه تغییرات قابل وراثت در بیان ژن ها اطلاق می شود که بدون تغییر در توالی DNA رخ می دهند. این تغییرات شامل مکانیسم هایی مانند متیلاسیون DNA، تغییرات در هیستون ها و RNA های غیر کدکننده هستند که همه آن ها می توانند به تغییرات گسترده در تنظیم بیان ژن ها منجر شوند. با این حال، آنچه که ارتباط بین اپی ژنتیک و سرطان را پیچیده تر می سازد، این است که این تغییرات در بسیاری از موارد، نه تنها به بروز سرطان منجر می شوند، بلکه به دلیل دینامیک بالای اپی ژنتیک، می توانند به مقاومت به درمان و متاستاز نیز منجر شوند. [۶][۱۰]

در کنار سرطان، اپی ژنتیک در بروز بسیاری از بیماری های دیگر نیز نقش کلیدی ایفا می کند. بیماری هایی مانند آلزایمر، پارکینسون، دیابت نوع ۲ و اختلالات روانی از جمله مواردی هستند که تغییرات اپی ژنتیکی به طور مستقیم در آن ها دخیل بوده و باعث تغییر در الگوی بیان ژن های مرتبط با این بیماری ها می شود. این تغییرات می توانند تحت تأثیر عوامل محیطی مانند رژیم غذایی، استرس و عوامل مضر محیطی ایجاد شوند و به طور طولانی مدت پایدار بمانند. [۱۸]

یکی از مسائل مهم در حوزه اپی ژنتیک، وراثتی بودن برخی از این تغییرات است. برخلاف تصور اولیه که تغییرات اپی ژنتیکی فقط در طول عمر فرد و تحت تأثیر عوامل محیطی رخ می دهد، شواهد نشان می دهد که این تغییرات می توانند از طریق سلول های جنسی (تخمک و اسپرم) به نسل های بعد منتقل شود. مکانیسم های وراثتی شامل متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی است که به



اپی ژنتیک شامل متیلاسیون DNA، تغییرات در هیستون ها و تنظیم ژن ها توسط RNA های غیرکدکننده می تواند مقاومت به داروهای شیمی درمانی هدفمند و ایمنی درمانی را تحت تأثیر قرار دهد. [۲۲] مکانیسم های اپی ژنتیک مقاومت به درمان به شرح زیر است:

۱- **متیلاسیون DNA:** متیلاسیون غیر طبیعی پرموتر ژن های سرکوبگر تومور می تواند باعث خاموشی این ژن ها و در نتیجه کاهش حساسیت به داروهای شیمی درمانی شود. برای مثال، متیلاسیون ژن های سرکوبگر توموری مانند MLH1 و BRCA1 می تواند منجر به مقاومت نسبت به داروهایی مانند سیس پلاتین شود. [۱۷]

۲- **تغییرات در هیستون ها:** تغییرات پس ترجمه ای در هیستون ها شامل اضافه شدن یا حذف گروه های شیمیایی به هیستون ها مانند متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون و غیره می توانند بر دسترسی DNA به ماشین آلات رونویسی تأثیر بگذارند و در نتیجه باعث تغییر در بیان ژن های مرتبط با پاسخ به دارو شوند. هیپر استیله شدن هیستون ها می تواند موجب مقاومت به داروهای خاص مانند مهارکننده های تیروزین کیناز شود. [۱۷]

۳- **RNA های غیرکدکننده:** RNA های کوچک غیرکدکننده مانند miRNA ها می توانند با تنظیم بیان ژن های کلیدی مقاومت به دارو را تحریک کنند. به عنوان مثال، کاهش سطح miR-200 در برخی سلول های سرطانی می تواند منجر به افزایش بیان ژن هایی شود که با مقاومت به ایمنی درمانی ارتباط دارند. [۱۷]

### تأثیر اپی ژنتیک بر مقاومت به انواع درمان های سرطانی

**شیمی درمانی:** شیمی درمانی معمولاً با هدف آسیب رساندن به DNA سلول های سرطانی عمل می کند. تغییرات اپی ژنتیک مانند افزایش متیلاسیون DNA در ژن های مسئول مرگ سلولی (آپوپتوز) می تواند به مقاومت به شیمی درمانی منجر شود. [۱۷] [۲۲]

**ایمنی درمانی:** برخی سلول های سرطانی می توانند با تغییر در بیان ژن های مسئول تعامل با سیستم ایمنی، مانند ژن PD-L1، مقاومت به ایمنی درمانی نشان دهند. این تغییرات اغلب نتیجه مکانیسم های اپی ژنتیک هستند. [۱۷] [۲۲]

**درمان های هدفمند:** داروهای هدفمند که معمولاً روی مسیرهای خاص مولکولی تمرکز دارند، ممکن است به دلیل تغییرات اپی ژنتیک در این مسیرها ناکارآمد شوند. برای مثال، تغییرات اپی ژنتیک در مسیرهای EGFR می تواند به مقاومت به داروهای مهارکننده تیروزین کیناز منجر شود. [۱۷] [۲۲]

### درمان های اپی ژنتیکی در سرطان

درمان های اپی ژنتیکی بر تغییرات برگشت پذیر در تنظیم ژن ها تمرکز دارند که بدون تغییر در توالی DNA رخ می دهند. این تغییرات شامل متیلاسیون DNA، تغییرات در هیستون ها و

ناپایداری ژنومی می شود، به ویژه تکرارهای توالی DNA مانند ترانسپوزون ها ممکن است به دلیل هیپومتیلاسیون، فعال شده و ناپایداری ژنتیکی را افزایش دهند. [۴] [۸]

### تغییرات هیستونی و سرطان

هیستون ها پروتئین هایی هستند که DNA در اطراف آن ها پیچیده می شود تا ساختار فشرده ای به نام کروماتین را تشکیل دهند. این پروتئین ها به تنظیم بیان ژن ها و تراکم DNA درون هسته سلول کمک می کنند. تغییرات شیمیایی در هیستون ها می توانند ساختار کروماتین و در نتیجه بیان ژن ها را تغییر دهند. این تغییرات شامل استیلاسیون، متیلاسیون، و فسفریلاسیون می شوند:

**هیپو استیلاسیون هیستونی:** در بسیاری از سرطان ها، از جمله سرطان ریه و پروستات، کاهش استیلاسیون هیستونی منجر به فشرده شدن کروماتین و خاموشی ژن های سرکوب کننده تومور می شود. [۵]

**متیلاسیون هیستونی:** متیلاسیون هیستون ها می تواند ژن های سرطان را فعال یا ژن های سرکوب کننده تومور را خاموش کند. به عنوان مثال، افزایش متیلاسیون هیستون H3K27 توسط آنزیم EZH2، خاموشی ژن های سرکوب کننده تومور را در سرطان پروستات و پستان تسریع می کند. [۵] [۱۰]

### RNA های غیر کد کننده و سرطان

RNA های غیرکدکننده (ncRNAs)، شامل miRNA و lncRNA ها، به عنوان تنظیم کننده های بیان ژن شناخته شده اند. این RNA ها نقش مهمی در پیشرفت سرطان دارند: miRNA ها می توانند با هدف قرار دادن mRNA های خاص، بیان ژن های سرکوب کننده تومور یا آنکوژن ها را تنظیم کنند. به عنوان مثال، کاهش miR-34 در سرطان های مختلف مانند سرطان کولون منجر به افزایش رشد تومور می شود [۲۳]

lncRNA ها مانند HOTAIR، از طریق تعامل با پروتئین های تنظیم کننده کروماتین، بیان ژن های سرکوب کننده تومور را تغییر می دهند. بیان بالای HOTAIR در سرطان پستان با مهاجرت و تهاجم سلول های سرطانی مرتبط است. [۲۳]

### اپی ژنتیک و مقاومت به درمان های سرطان

مقاومت به درمان های سرطانی یکی از چالش های عمده در درمان سرطان است. تحقیقات نشان می دهند که مقاومت به درمان های سرطانی اغلب نتیجه تغییرات اپی ژنتیک است که می تواند به تغییر در بیان ژن ها بدون تغییر در توالی DNA منجر شود. مکانیسم های

اپی ژنتیکی در محیط میکروی تومور (محیط اطراف تومور در بدن که شامل سلول های سرطانی، سلول های ایمنی، رگ های خونی، مولکول های سیگنال دهنده و مواد خارج سلولی است)، پاسخ سیستم ایمنی را تقویت کنند. [۱۱]

### ۵- چالش ها و آینده درمان های اپی ژنتیکی

در حالی که درمان های اپی ژنتیک نتایج امیدوارکننده ای داشته اند، چالش هایی نظیر ایجاد مقاومت به داروهای اپی ژنتیک و عدم انتخاب پذیری دقیق در برخی موارد وجود دارد. تلاش های جاری بر بهبود طراحی داروهای هدفمندتر و توسعه نشانگرهای زیستی (بیومارکرها) برای انتخاب دقیق بیماران متمرکز است. همچنین، استفاده از درمان های ترکیبی (مانند ترکیب مهارکننده های اپی ژنتیک با شیمی درمانی یا ایمنی درمانی) می تواند کارایی این روش ها را افزایش دهد. [۱۹]

### CRISPR-Cas9 و اپی ژنتیک

CRISPR-Cas9 یک فناوری پیشرفته ویرایش ژن است که از سیستم دفاعی طبیعی باکتری ها الهام گرفته شده است. در این سیستم، پروتئین Cas9 با کمک یک RNA راهنما، بخش های خاصی از DNA را شناسایی کرده و برش می دهد، که این فرآیند امکان اصلاح، حذف یا اضافه کردن توالی های ژنتیکی را فراهم می کند. [۳]

CRISPR-Cas9 در سال های اخیر تحول بزرگی در مطالعه و اصلاح مکانیسم های اپی ژنتیکی ایجاد کرده است. این ابزار که به دلیل دقت و کارایی بالا شناخته شده است، نه تنها در ویرایش مستقیم DNA، بلکه در تغییرات اپی ژنتیک نیز به کار گرفته شده است. از طریق تغییرات اپی ژنتیکی، می توان بیان ژن ها را بدون ایجاد تغییرات در توالی ژنتیکی اصلاح کرد. در اینجا به بررسی کاربردهای CRISPR-Cas9 در اپی ژنتیک می پردازیم.

### ۱- CRISPR-Cas9 به عنوان ابزاری برای ویرایش

#### اپی ژنتیکی

CRISPR-Cas9 معمولاً برای ایجاد برش های دو رشته ای در DNA و ویرایش مستقیم ژن ها به کار می رود. اما در ویرایش اپی ژنتیک، از نسخه غیرفعال Cas9 که به عنوان dCas9 شناخته می شود استفاده می شود. این نسخه Cas9 توانایی برش DNA را ندارد اما می تواند به توالی های هدف متصل شود. با افزودن تغییرات اپی ژنتیکی مانند آنزیم های متیلاسیون یا دمتیلاسیون DNA یا مودی فایرهای هیستون به dCas9، می توان اپی ژنتیک را به صورت هدفمند در یک ژن خاص تنظیم کرد. به عنوان

تنظیمات RNAهای غیرکدکننده هستند. هدف این درمان ها اصلاح الگوهای غیرطبیعی اپی ژنتیکی است که در سرطان ها شایع اند. در ادامه، جدیدترین رویکردها و تحقیقات در این حوزه بررسی شده است.

### ۱- مهارکننده های متیلاسیون DNA

متیلاسیون DNA به ویژه در پروموتور ژن های سرکوبگر تومور باعث خاموشی این ژن ها و پیشرفت سرطان می شود. مهارکننده های متیلاسیون DNA، مانند Decitabine و Azacitidine، از این تغییرات جلوگیری کرده و بیان مجدد ژن های سرکوبگر تومور را تحریک می کنند. این داروها تاکنون در درمان سرطان های خونی مانند لوسمی میلوئیدی حاد (AML) موفق بوده اند. تحقیقات جدید نشان می دهند که ترکیب این داروها با درمان های ایمنی درمانی می تواند اثربخشی بیشتری داشته باشد. [۱۶]

### ۲- مهارکننده های هیستون دی استیلاز

#### (Histone Deacetylase Inhibitors)

مهارکننده های هیستون دی استیلاز که به اختصار HDAC inhibitors یا HDIs نامیده می شوند گروهی از داروها هستند که فعالیت آنزیم هیستون دی استیلاز (HDAC) را مهار می کنند. این آنزیم ها در تغییرات اپی ژنتیکی از طریق حذف گروه های استیل از هیستون ها نقش دارند و مهار آن ها می تواند باعث افزایش استیلاسیون هیستون ها و در نتیجه فعال سازی بیان ژن هایی شود که معمولاً سرکوب شده اند، به ویژه ژن های مرتبط با مهار رشد تومور. [۱۵]

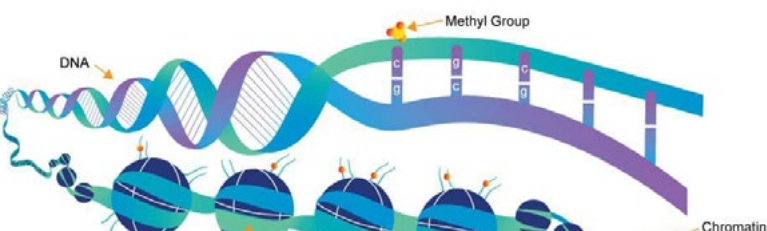
### ۳- مهارکننده های پروتئین های Bromodomain

#### (Bromodomain main and Extra-Terminal motif inhibitors)

مهارکننده های پروتئین های Bromodomain که به اختصار BET inhibitors نامیده می شوند، ترکیباتی هستند که پروتئین های خانواده Bromodomain را که در شناسایی و اتصال به هیستون های استیله نقش دارند، مهار می کنند. پروتئین های Bromodomain با اتصال به هیستون های استیله شده، می توانند به فعال سازی ژن های مرتبط با رشد سلول های سرطانی کمک کنند. مهار این پروتئین ها می تواند بیان ژن های خاصی را که در رشد و بقای تومورها دخیل هستند، کاهش دهد. [۹]

### ۴- ترکیب درمان های اپی ژنتیک با ایمنی درمانی

تحقیقات نشان داده است که ترکیب داروهای اپی ژنتیک با ایمنی درمانی می تواند بهبود پاسخ بیماران به ایمنی درمانی را به دنبال داشته باشد. به عنوان مثال، مهارکننده های متیلاسیون DNA می توانند با کاهش متیلاسیون ژن PD-L1، بیان این مولکول را افزایش داده و سلول های سرطانی را در معرض سیستم ایمنی قرار دهند. همچنین، مهارکننده های HDAC می توانند با تغییرات





مثال، استفاده از dCas9 متصل به آنزیم TET1 (یک دمتیلاز DNA) برای حذف متیلاسیون از نواحی پروموتوری ژن‌ها، منجر به فعال‌سازی ژن‌های سرکوب‌شده در سرطان شده است. [۱۴]

## ۲- کنترل بیان ژن از طریق اپی‌ژنتیک با CRISPR

CRISPR-dCas9 می‌تواند برای تغییرات هیستونی استفاده شود تا به‌طور مستقیم بر دسترسی کروماتین و در نتیجه بر بیان ژن اثر بگذارد. به عنوان مثال، اتصال dCas9 به هیستون استیلازها یا هیستون دی‌استیلازها (HDACs) می‌تواند سطح استیلاسیون هیستون‌ها را تنظیم کند. این روش به‌طور خاص برای تغییر بیان ژن‌هایی که در سرکوب تومورها نقش دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. [۲۰]

## ۳- استفاده از CRISPR برای مطالعه مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک

یکی از کاربردهای مهم CRISPR-Cas9 در اپی‌ژنتیک، مطالعه و درک نقش اپی‌ژنتیک در سرطان‌ها و سایر بیماری‌ها است. CRISPR-Cas9 به محققان این امکان را می‌دهد که به‌صورت هدفمند ژن‌های خاصی را در محیط کروماتینی ویرایش کنند تا تغییرات اپی‌ژنتیک نظیر متیلاسیون یا تغییرات در هیستون‌ها را بررسی کنند. این روش به‌درک دقیق‌تری از چگونگی تأثیر تغییرات اپی‌ژنتیک بر سرطان و دیگر بیماری‌های مزمن منجر شده است. [۲۴]

## ۴- CRISPR-Cas9 برای بازنویسی حافظه اپی‌ژنتیکی

یکی از مفاهیم جدید در اپی‌ژنتیک، «حافظه اپی‌ژنتیکی» است. حافظه اپی‌ژنتیکی به توانایی سلول‌ها برای حفظ تغییرات اپی‌ژنتیکی اشاره دارد که می‌تواند برای مدت طولانی باقی بماند و بر بیان ژن‌ها تأثیر بگذارد. این تغییرات می‌توانند به دلیل عوامل محیطی یا درمانی ایجاد شوند و باعث تغییر در نحوه عملکرد ژن‌ها بدون تغییر در توالی DNA شوند. ابزار CRISPR-dCas9 به عنوان یک روش پیشرفته معرفی شده است که می‌تواند به‌طور خاص بر روی ژن‌های مورد نظر تأثیر بگذارد و بیان آن‌ها را تغییر دهد. این سیستم به محققان اجازه می‌دهد ژن‌های سرکوب‌کننده تومور که در سرطان خاموش شده‌اند را دوباره فعال کنند. این روش می‌تواند به ویژه در درمان سرطان‌هایی که به دارو مقاوم شده‌اند مؤثر باشد. [۱۳]

## ۵- ترکیب CRISPR-Cas9 و داروهای اپی‌ژنتیک

تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که ترکیب CRISPR-Cas9 با داروهای اپی‌ژنتیک مانند مهارکننده‌های HDAC یا مهارکننده‌های متیلاسیون DNA می‌تواند نتایج درمانی را بهبود بخشد. این ترکیب به دلیل اصلاح همزمان ژنتیک و اپی‌ژنتیک سلول‌های سرطانی می‌تواند به کاهش مقاومت به داروهای سرطانی و بهبود کارایی درمان‌ها کمک کند. [۱۲]

## نتیجه‌گیری

تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و RNAهای غیرکدکننده نقش مهمی در فرآیند سرطان‌زایی دارند. با توجه به برگشت‌پذیری این تغییرات، توسعه داروهای اپی‌ژنتیکی به عنوان یک روش نویدبخش در درمان سرطان شناخته می‌شود. همچنین، استفاده از روش‌های پیشرفته‌تر مانند ویرایش ژنومی CRISPR و ترکیب درمان‌های اپی‌ژنتیکی با سایر روش‌های درمانی، می‌تواند منجر به بهبود درمان سرطان در آینده شود.

منابع:

- Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*, 95(2), 115-128.
- Baylin, S. B., & Ohm, J. E. (2006). Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction?. *Nature Reviews Cancer*, 6(2), 107-116.
- Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213), 1258-1266.
- Ehrlich, M. (2009). DNA hypomethylation in cancer cells. *Epigenomics*, 1(2), 239-259.
- Esteller, M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature Reviews Genetics*, 8(4), 286-298.
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148-1159.
- Heard, E., & Martienssen, R. A. (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: Myths and mechanisms. *Cell*, 157(1), 95-109.
- Herman, J. G., & Baylin, S. B. (2003). Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *New England Journal of Medicine*, 349(21), 2042-2054.
- Hewings, D. S., et al. (2021). BET bromodomain inhibitors as epigenetic regulators in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(4), 285-306.
- Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2007). The epigenomics of cancer. *Cell*, 128(4), 683-692.
- Jones, P. A., & Ohtani, H. (2022). Epigenetic therapy in combination with immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. *Cancer Research*, 82(6), 1012-1023.
- Kang, X., et al. (2023). Combining epigenetic therapy with CRISPR-based gene editing for cancer treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(2), 301-315.
- Laufer, B. I., & Singh, S. M. (2021). Strategies for precise epigenome editing using dCas9 fusion proteins in the brain. *Neuroscience Letters*, 750, 135755.
- Liu, X. S., et al. (2022). CRISPR-based epigenome editing in biology and disease. *Nature Reviews Genetics*, 23(4), 269-288.
- Li, Y., et al. (2020). Epigenetic mechanisms and therapies in cancer. *Frontiers in Bioscience*, 25, 1058-1104.
- McCabe, M. T., et al. (2021). Targeting epigenetic regulation in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 21(3), 191-205.
- McDermott, M. S. J., et al. (2021). Epigenetic alterations and drug resistance in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 220, 107720. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107720.
- Millan, M. J. (2013). Epigenetics in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 365-377.
- Parker, J. S., & Topper, M. J. (2023). Overcoming resistance to epigenetic therapies in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(7), 489-511.
- Rothbart, S. B., & Strahl, B. D. (2020). Epigenetic editing with CRISPR-Cas9 systems: Unraveling the complexities of chromatin regulation. *Trends in Biotechnology*, 38(5), 473-484.
- Sharma, S., & Kelly, T. K. (2021). Epigenetic mechanisms of drug resistance in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 21(9), 509-523. DOI: 10.1038/s41568-021-00385-4.
- Suvà, M. L., Riggi, N., & Bernstein, B. E. (2013). Epigenetic reprogramming in cancer. *Science*, 2013 Mar 29;339(6127):1567-70.
- Vojta, A., et al. (2021). Epigenome editing: a step towards a better understanding of gene regulation and cell identity. *Current Opinion in Genetics & Development*, 67, 110-119.