

# KANSERDE DEĞİŞMİŞ DNA METİLYASYONUNUN KLİNİK ETKİLERİ

# 28.

## BÖLÜM

Ferhat EYİLER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

1940'ların başlarında, geleneksel genetiğin tam olarak açıklayamadığı fenomenleri tanımlamak üzere "epigenetik" kelimesi tanımlanmıştır. Conrad Waddington isimli İngiliz bilim insanı, epigenetiği "genleri ve fenotipi oluşturan elemanlar arasındaki sebbsel etkileşimleri araştıran bilim dalı" olarak tanımlamıştır<sup>(1)</sup>. Bugünün dünyasında ise epigenetik, DNA sıralanma düzeninde herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı halde genin düzenlenmesinde farklılıklara sebep olan etmenleri araştırmaktadır.<sup>(2)</sup> Epigenetik mekanizmalar gen yapısında değişikliğe neden olmazlar ancak genin aktif olup olmayacağını belirlerler. Bu mekanizmalar memelilerde normal gelişim ve doku spesifik ekspresyonunun devamlılığı için gereklidir. Doku spesifik epigenetik mekanizmalar değişkendir, sadece gelişim döneminde değil hayat boyunca özel hücreyel olaylara uyarlanmaktadır. İdentik genoma sahip hücre ve organizmaların nasıl farklı fenotipe sahip olduklarını açıklamak epigenetik ile mümkün olmaktadır<sup>(3)</sup>.

Epigenetik düzenlemelerin bozulması çeşitli hastalıkların gelişmesinde etken olmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan kanser genetik ve epigenetik değişikliklerin tek başına veya birlikte birikimi ile oluşmaktadır. Bu süreç, çok fazla adım içeren kompleks bir durumdur.

Kanser gelişiminde

- 1) Onkogenlerin aktivasyonu,
- 2) Tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı,

hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve metastatik özellikler kazanmasına neden olmaktadır. Epigenetik düzenlemedeki defektler kanserde erken evrelerde oluşmaktadır. Böylece genlerin işlevi değişmekte, bu da malign dönüşüme neden olmaktadır. Böylelikle kanser ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır<sup>(4)</sup>.

Kanser gelişiminde -Epigenetik mekanizmalar- başlıca şunlardır:

- a) DNA metilasyonu,
- b) Histon modifikasyonları ve
- c) Kodlamayan RNA (ncRNA) olmak üzere üç tipte sınıflanmaktadır<sup>(5)</sup>.

Biz bu bölümde değişen DNA metilasyonunun klinik etkileri üzerinde duracağız.

### DNA METİLYASYONU

DNA metilasyonu normal gelişim için hayati önem taşır. Genomik baskı, X kromozomunun inaktivasyonu, tekrarlayan eleman transkripsiyonunun ve transpozisyonunun baskılanması ve kanser dahil olmak üzere farklı hastalıkların oluşumunda çok önemli rol oynar<sup>(6)</sup>. Metilasyon tipik olarak DNA'nın Sitozin-fosfat-Guanin(CpG) bölgelerine bir metil(CH3) grubunun bağlanması ile gerçekleşir. DNA metiltransferaz(DNMT) enzimi bu reaksiyonu indükler. Sitozin (C) bazının pirimidin halkasının 5 numaralı karbonuna Metil(CH3) grubu bağlanır. Burada metil vericisi olarak S-adenozil-Lmetiyonin (SAM) görev yapar. Böylece 5-metil sitozin(5mC) oluşur. Sito-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ferhateyiler@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-3088-7840

DNA Metil Transferaz (DNMT) inhibitörü olarak kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar bulunmaktadır.

- Hidralazin; DNMT1 inhibitörü olarak, lösemi, meme kanseri, mesane kanseri, serviks kanseri ve prostat kanserinde,
- Mitramisin A; DNMT1 inhibitörü olarak, akciğer kanserinde, - Olsalazin; DNMT(hepsi) inhibitörü olarak, serviks kanserinde
- Prokain; DNMT1 ve DNMT3A inhibitörü olarak, meme kanseri, hepatosellüler karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, mide kanserinde kullanımları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır<sup>(60)</sup>.

## SONUÇ

Epigenetik, DNA sıralanma düzeninde herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı halde genin düzenlenmesinde farklılıklara sebep olan etmenleri araştırmaktadır. Epigenetik düzenlemelerin bozulması çeşitli hastalıkların gelişmesinde etken olmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan kanser genetik ve epigenetik değişikliklerin tek başına veya birlikte birikimi ile oluşmaktadır. Bu süreç, çok fazla adım içeren kompleks bir durumdur. Epigenetik mekanizmaların en başında da DNA metilasyonu gelmektedir.

Bu konu 1980'lerden beri bilim dünyasında yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. İlk kez 1983 yılında kanser hücre genomlarının normal hücrelere göre hipometile olduğu bulunmuştur. Böylece DNA metilasyonu ile kanser ilişkisi ortaya konmuştur. DNA hipermetilasyonu kanserde erken tanı amacı ile kullanılabilir. Çünkü karsinogenezin erken evrelerinde oluşmaktadır. Çeşitli doku ve vücut sıvılarında metilasyon saptanabilir. Dokularda taze veya parafine gömülü belirlenebilir. Vücut sıvılarında; kan, idrar, tükürük, gaita, bronşial sıvı, mide sıvısı vs saptanabilir<sup>(49)</sup>. Klinikte DNA metilasyonu kemoterapi ilaçlarına cevabi değerlendirmek için kullanılabilir bir belirteçtir<sup>(50)</sup>. Metilasyon normal hücrelerde nadir görüldüğü ve mutasyonların aksine geri dönüşümlü olduğu için kanser tedavisinde de gündeme gelmiştir.

Hematolojik maliniteler başta olmak üzere solid tümörlerde hipometile-edici ilaçlar kullanım alanı bulmaktadır. Yaygın bir kullanımdan söz etmek mümkün değildir. Bu gruptaki ilaçların

klinik kullanımı tolere edilebilir düzeydedir. Hipometile-edici ilaçlar histon de-asetilaz kompleks (HDAC) inhibitörleri ile kombine kullanılabilir. Yeni geliştirilmeye çalışan oldukça fazla ajan bulunmaktadır. Bu ajanlar daha önce kanser dışı hastalıklarda kullanım alanı bulmuştur. Klinik kullanım açısından sonuçlarının olgunlaştırılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Choi JD, Lee JS. Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics and Informatics* 2013;11(4):164-173.
2. Seo, J. Y, Park, Y. J, Yi Y. A et al. Epigenetics: general characteristics and implications for oral health. *Restorative Dentistry ve Endodontics*, 2015; 40(1), 14-22.
3. Sawan C., Vaissiere T, Murr R, Herczeg Z. Epi-genetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutat Res* 2008; 642(1-2):1-13
4. Gürel Ç, Nursal A.F, Yiğit Serbülenç. Epigenetik ve Kanser. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics* 2016; 2(1):45-51
5. Blair L.P, Yan Q. Epigenetic mechanisms in commonly occurring cancers. *DNA Cell Biol* 2012; 31 (Supp1): 49-61
6. Jin B., Li Y., Robertson K.D. DNA Methylation: Superior or Subordinate in the Epigenetic Hierarchy? *Genes Cancer*. 2011;2:607-617.
7. Tucker, K. Methylated Cytosine and the Brain. *Neuron*, 2001; 30(3), 649-652
8. Sayin DB. Methylation and cancer: Review. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2008;28:513-24.
9. Vineis P, Chatziioannou A, Cunliffe VT, et al. Epigenetic memory in response to environmental stressors. *FASEB J* 2017; 31:2241.
10. Denis H, Ndlovu MN, Fuks F. Regulation of mammalian DNA methyltransferases: a route to new mechanisms. *EMBO reports* 2011; 12: 647-56.
11. Robertson, K.D., Uzvolgyi, E., Liang, G. Et al. The human DNA methyltransferases (DNMTs) 1, 3a and 3b: coordinate mRNA expression in normal tissues and overexpression in tumors. *Nucleic Acids Res* 1999; Jun 1;27(11):2291-8.
12. Chen T, Li E. Structure and function of eukaryotic DNA methyltransferases. *Curr Top Dev Biol*. 2004;60:55-89.
13. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a019133.
14. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 2013;14:204-20.
15. Gupta R, Nagarajan A, Wajapeyee N. Advances in genome-wide DNA methylation analysis. *BioTechniques* 2010; 49: 3-13.
16. Clark SJ, Harrison J, Paul CL, et al. High sensitivity mapping of methylated cytosines. *Nucl Acids Res* 1994; 22: 2990-7.
17. Shen L, Waterland RA. Methods of DNA methylation analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 576-81.

18. Parry L, Clarke AR. The roles of the methyl-CpG binding proteins in cancer. *Genes & cancer*. 2011; 2:618-30.
19. Wade PA. Methyl CpG-binding proteins and transcriptional repression. *Bioessays*. 2001;23:1131-7.
20. Kaymak A: Farklı kanserlerin hücre hatlarında demetilasyon oluşturulması ile tümör süpresör ve stamp ailesi gen ifade değişikliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012
21. Gürel C, Peynircioğlu B.B. DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2016(2):61-68
22. Widschwendter M, Jiang G, Woods C, et al. DNA hypomethylation and ovarian cancer biology. *Cancer Res* 2004; 64: 4472-80.
23. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006; 7:21.
24. Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 597-610
25. Choi JD, Lee JS. Interplay between epigenetics and genetics in cancer. *Genomics Inform* 2013;11(4):164-73.
26. Qu Y, Dang S, Hou P. Gene methylation in gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2013;424:53-65.
27. Costello JF, Frühwald MC, Smiraqlia DJ, et al. Aberrant CpG island methylation has a non-random and tumor type specific patterns. *Nat Genet* 2000; 25: 132-8
28. Özbayer, C. Et Al. Effects of genetic variations in the genes encoding NOD1 and NOD2 on type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2017; 42:98-102
29. Çelik S: Kronik miyeloid lösemili hastalarda dap kinaz geninin metilasyon analizleri. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü; 2007
30. Garzon R, Liu S, Fabbri M, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood*. 2009; 113:6411-8.
31. Tang M, Xu W, Wang Q, et al. Potential of DNMT and its epigenetic regulation for lung cancer therapy. *Current genomics*. 2009; 10:336-52.
32. Belinsky SA, Klinge DM, Stidley CA et al. Inhibition of DNA methylation and histone deacetylation prevents murine lung cancer. *Cancer Res*. 2003;63:7089-93.
33. Lin X, Nelson WG. Methyl-CpG-binding domain protein-2 mediates transcriptional repression associated with hypermethylated GSTP1 CpG islands in MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Res*. 2003; 63:498- 504.
34. Ballestar E, Paz MF, Valle L, et al. Methyl-CpG binding proteins identify novel sites of epigenetic inactivation in human cancer. *The EMBO journal*. 2003; 22:6335-45.
35. Kanai Y, Ushijima S, Kondo Y, et al. DNA methyltransferase expression and DNA methylation of CPG islands and peri-centromeric satellite regions in human colorectal and stomach cancers. *Int J Cancer*. 2001; 91:205-12.
36. Lin RK, Hsu HS, Chang JW, et al. Alteration of DNA methyltransferases contributes to 5' CpG methylation and poor prognosis in lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 55:205-13.
37. Kim H, Kwon YM, Kim JS, et al. Elevated mRNA levels of DNA methyltransferase-1 as an independent prognostic factor in primary nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2006; 107:1042-9.
38. Shen H, Wang L, Spitz MR, et al. A novel polymorphism in human cytosine DNAmethyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer. *Cancer Res*. 2002; 62:4992-5.
39. Liu Z, Wang L, Wang L-E, et al. Polymorphisms of the DNMT3B gene and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: A case-control study. *Cancer Lett*. 2008; 268:158-65.
40. Sandhu R, Rivenbark AG, Coleman WB. Enhancement of chemotherapeutic efficacy in hypermethylator breast cancer cells through targeted and pharmacologic inhibition of DNMT3b. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131:385-99.
41. Chen MF, Lu MS, Lin PY, et al. The role of DNA methyltransferase 3b in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2012; 118:4074-89
42. Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E, et al. DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:1118.
43. Belinsky SA, Liechty KC, Gentry FD, et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort. *Cancer Res* 2006; 66:3338.
44. Kersting M, Friedl C, Kraus A, et al. Differential frequencies of p16(INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol* 2000; 18:3221.
45. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360:765.
46. Gusyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options. *Semin Cancer Biol* 2018; 51:50.
47. Amankulor NM, Kim Y, Arora S, et al. Mutant IDH1 regulates the tumor-associated immune system in gliomas. *Genes Dev* 2017; 31:774.
48. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343:1350.
49. Mikeska T, Craig JM. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond. *Genes (Basel)*2014;5(3):821-64.
50. Hattori N, Ushijima T. Compendium of aberrant DNA methylation and histone modifications in cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;455(1-2):3-9.
51. Subramaniam D, Thombre R, Dhar A, Anant S. DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Front Oncol* 2014;4:80
52. Lewandowska J, Bartoszek A. DNA methylation in cancer development, diagnosis and therapy--multiple opportunities for genotoxic agents to act as methylome disruptors or remediators. *Mutagenesis* 2011;26(4):475-87
53. Oki Y, Jelinek J, Shen L, Kantarjian HM, Issa JP. Induction of hypomethylation and molecular response after decitabine therapy in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* (2008) 111(4):2382-4
54. sai HC, Li H, Van Neste L, Cai Y, Robert C, Rassool FV, et al. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells. *Cancer Cell* (2012) 21(3):430-46.

55. Gardin C, Dombret H. Hypomethylating agents as a therapy for AML. *Curr Hematol Malig Rep* (2017) 12(1):1–10.
56. Qin T, Castoro R, El Ahdab S, Jelinek J, Wang X, Si J, et al. Mechanisms of resistance to decitabine in the myelodysplastic syndrome. *PLoS One* (2011) 6(8):e23372.
57. Prebet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* (2011) 29(24):3322–7.
58. Issa JJ, Roboz G, Rizzieri D, Jabbour E, Stock W, O'Connell C, et al. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol* (2015) September; 16 (9): 1099-1110.
59. Cameron EE, Bachman KE, Myohanen S, et al. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet*(1999) 21:103-7
60. Moreire-Silva Camilo V, Gaspor V et al. Repurposing old drugs into new epigenetic inhibitors: promising candidates for cancer treatment. *Pharmaceutics* (2020) May; 12(5): 410