

# ONKOGENEZDE EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

# 30.

## BÖLÜM

Serdar İLERİ<sup>1</sup>  
Ziya KALKAN<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Epigenetik değişiklikler DNA sekansını değiştirmeden gen ekspresyonundaki değişiklikleri ifade eder. Kalıtsal değişiklikler olup geniş kapsamlıdır. Epigenetik değişikliklerin normal hücre gelişiminde etkileri olmakla birlikte kanser gelişiminde ve tedavisinde de etkileri mevcuttur(1). Vücuttaki her çekirdekli hücre organizmanın tüm genomunu taşıyan ve DNA'nın kodlayan ve kodlamayan bölgelerini içeren aynı DNA sekansını içerir. Aynı genetik koda sahip olmalarına rağmen farklı dokulardan hücreler çok farklı davranırlar. Bu farklılıklar genom dizisindeki farklılıklarla açıklanamakta, hücreye özgü fenotip oluşturmak için hangi genlerin ifade edildiğini belirleyen ek düzenleme ile ifade edilmektedir. Genomik diziyi değiştirmeden genlerin ekspresyonunu artıran veya azaltan epigenetik düzenleme hücre tipine özgü varyasyonda katkıda bulunur(2).

Tipik olarak epigenetik değişiklikler küçük bir yan zincirin (metil grubu, asetil grubu) bir DNA bazına veya bir histon proteinine bağlanmasını veya çıkarılmasını içerir. Bu değişiklikler, genlerin ve diğer DNA elemanlarının ekspresyonunu ve düzenlenmesini tahmin edilebilir bir şekilde değiştirir ancak histon modifikasyonun özellikle spesifik çıkarımları içeriğe bağlı olabilir. Bunlar histon kodu olarak adlandırılır(3,4).

## EPİGENETİK İLE İLGİLİ TEMEL KAVRAMLAR

**A. Epigenom:** Epigenom tüm vücuttaki hücrelerdeki epigenetik kodun toplamından oluşur. Genomun tüm hücre tiplerinde sabit iken epigenom hücreden hücreye değişkenlik göstermektedir. Ek olarak her ikisi de kalıtsal olsa da epigenom yeniden programlanabilir de genom yeniden programlanamaz. Epigenomun yeniden programlanması normal gelişim aşamalarında çevresel maruziyetlere yanıt olarak, edinilmiş hastalık durumunda ve epigenetik düzenleyicileri hedefleyen ilaçlara yanıt olarak gerçekleşebilir(5).

**B. Epigenetik Modifikasyon:** Epigenetik modifikasyon (epigenetik değişim, epigenetik işaret), birincil DNA sekansını etkilemeyen DNA veya kromatinde kimyasal bir değişikliktir. Tanımların çoğu, bu değişikliklerin bir hücreden diğer hücreye kalıtsal geçiş olduğunu belirtir. Genomik dizideki değişikliklerin aksine, epigenetik değişiklikler tersine çevrilebilir.

**C. Epigenetik Düzenleme:** Epigenetik düzenleme, epigenetik modifikasyonlarla gen ifadesinin düzenlenmesini ifade eder. Değişiklikler, transkripsiyon faktörlerinin, DNA polimerazın, küçük RNA'ların ve diğer faktörlerin DNA ile fiziksel olarak etkileşime girmesinin ne kadar kolay olduğunu gösterir. Modifikasyonlar doğrudan DNA üzerinde olduğunda, genellikle etkilenen genin (yani *cis*- düzenleyici elemanlar) hızlandı-

<sup>1</sup> Ar. Gör., Dicle Üniversitesi T.F. Tıbbi Onkoloji B.D. dr\_serdar1982@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-3739-3528

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi T.F. Tıbbi Onkoloji B.D. zyklkn7221@gmail.com ORCID iD: 0000-0001-7858-8180

## EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLERİN TERAPÖTİK KULLANIMI

Epigenom, kanser ve diğer durumlarda terapötik bir hedefdir. Genetik değişikliklerden farklı olan epigenetik değişiklikleri hedeflemenin avantajlarından biri, yeniden programlama için daha büyük bir potansiyele dönüşen epigenetik işaretlerin tersine çevrilebilirliğidir(12). Epigenetik işaretleri oluşturan veya kaldıran enzimleri hedefleyen ilaçlara ek olarak, yaygın olarak epigenetik olmayan mekanizmalarla hareket ettiği bilinen ilaçlar da bir epigenetik bileşene sahip olabilir. Örnek olarak, glukokortikoid etki mekanizmasına ilişkin bazı çalışmalar ayrı ayrı tartışıldığı gibi inflamasyonun bastırılmasına kısmen histon deasetilaz 'nın aracılık edebileceğini göstermiştir.

### İlaç Sınıfları

**A.Hipometile edici ajanlar:**DNA metiltransferazları (DNMT'ler) inhibe eden ilaçlar, azalmış DNA metilasyonuna neden olur. Örnekler arasında nükleosit analogları, 5-azasitidin ve desitabin yer alır. Bu ilaçlar replikasyon sırasında DNA'ya dahil edildiğinden özellikle daha yüksek dozlarda uygulandıklarında, DNA hasarı tepkisini de tetikleyebilirler.

**B.Histon deasetilaz inhibitörleri:**Modifiye edilen lizine bağlı olarak baskılayıcı veya aktive edici olabilen histon metilasyonunun aksine, histon asetilasyonu her zaman aktive olur. Histon deasetilazları (HDAC'ler) inhibe eden ilaçlar, artmış histon asetilasyonuna neden olarak gen ekspresyonunda artışa neden olur(12).

**1. Romidepsin (depsipeptid):***Chromobacterium violaceum'* un bakteriyel fermentasyonundan izole edilen doğal bir ürün HDAC inhibitörüdür. Romidepsin, T hücreli lenfomaların tedavisinde kullanılır(12).

**2. Panobinostat ve vorinostat:**Hidroksamik asitten türetilen HDAC inhibitörleridir. Panobinostat ve vorinostat, multipl miyelom ve kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılır(22).

## KAYNAKÇA

1. Paluch BE, Naqash AR, Brumberger Z, et al. Epigenetics: A primer for clinicians. *Blood Review* 2016; 30:285.
2. Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *Lancet* 2018; 392:777.
3. Füllgrabe J, Kavanagh E, Joseph B. Histone onco-modifications. *Oncogene* 2011; 30:3391.
4. Turner BM. Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays* 2000; 22:836.
5. Feinberg AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *N Engl J Med* 2018; 378:1323.
6. Jones PA, Issa JP, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet* 2016; 17:630.
7. Hunter P. The silence of genes. Is genomic imprinting the software of evolution or just a battle ground for gender conflict? *EMBO Rep* 2007; 8:441.
8. Short RV. An introduction to mammalian interspecific hybrids. *J Hered* 1997; 88:355.
9. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 2009; 23:781.
10. Vineis P, Chatziioannou A, Cunliffe VT, et al. Epigenetic memory in response to environmental stressors. *FASEB J* 2017; 31:2241.
11. Langemeijer SM, Aslanyan MG, Jansen JH. TET proteins in malignant hematopoiesis. *Cell Cycle* 2009; 8:4044.
12. Zagni C, Floresta G, Monciino G, Rescifina A. The Search for Potent, Small-Molecule HDACs in Cancer Treatment: A Decade After Vorinostat. *Med Res Rev* 2017; 37:1373.
13. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006; 7:21.
14. Bates SE. Epigenetic Therapies for Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:650.
15. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation of ras oncogenes in primary human cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 111:47.
16. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010; 18:553.
17. Bullinger L, Ehrlich M, Döhner K, et al. Quantitative DNA methylation predicts survival in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 115:636.
18. 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.
19. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360:765.
20. Amankulor NM, Kim Y, Arora S, et al. Mutant IDH1 regulates the tumor-associated immune system in gliomas. *Genes Dev* 2017; 31:774.
21. Seligson DB, Horvath S, Shi T, et al. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature* 2005; 435:1262.
22. Richon VM, Emiliani S, Verdin E, et al. A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:3003.