

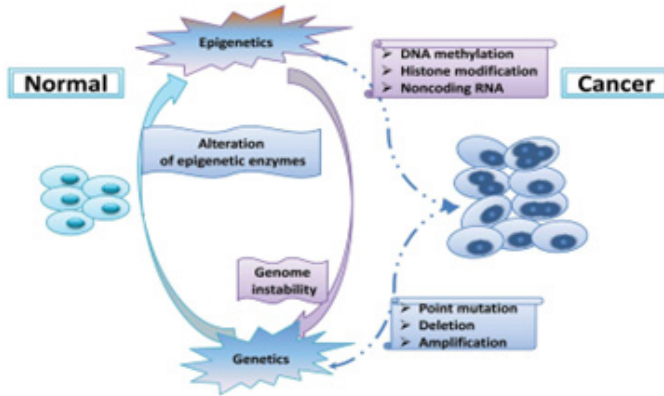
BÖLÜM 3

EPİGENETİK VE KANSER EPİGENOMUNDA EPİ-miRNA'LARIN ROLÜ

Venhar GÜRBÜZ¹

EPİGENETİK

1942 yılında Conrad Hal Waddington, gelişimsel çevre ve fenotip oluşumuna neden olan genom arasındaki dinamik etkileşimleri açıklamak için “epigenetik” terimini kullanmıştır (1). Epigenetik en basit anlamıyla, genotipte herhangi bir değişiklik olmaksızın fenotipte meydana gelen kalıtsal değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (2). Epigenetik ve genetik değişikliklerin uzun zamandır karsinogenezde yer alan iki ayrı mekanizma olduğu düşünülmektedir. Genetik ve epigenetik değişimlerin her ikisinde, anormal gen ekspresyonu içerir. Genetik değişiklikler nispeten daha basittir. Tümör baskılayıcılar (TS) veya onkogenlerin mutasyonu, fonksiyon kaybı veya kazanımı ve anormal ifadenme gibi değişimlere neden olabilirler. Kanser giden epigenetik yol ise, o kadar basit değildir. DNA metilasyonu, histon varyantları ve modifikasyonları, nükleozom yeniden modellemesinin yanı sıra küçük kodlamayan RNA'ları içeren kromatin yapı tarafından belirlenir (3). Epigenetik ve genetik değişiklikler arasındaki farklılıklar Şekil 1'de özetlenmiştir (4).



Şekil 1. Epigenetik ve genetik değişiklikler (4)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., venhargurbuz@karabuk.edu.tr

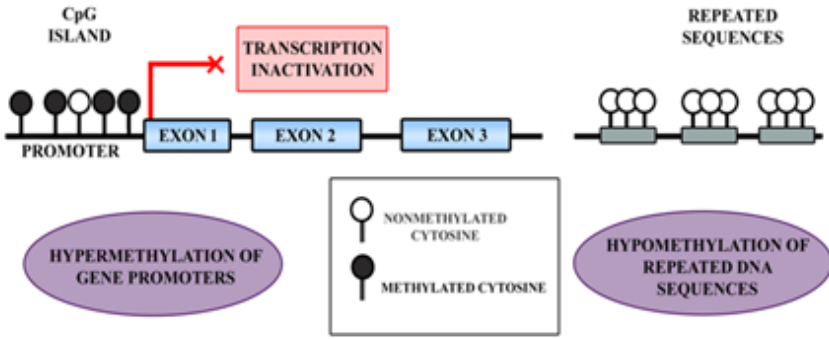
Mevcutta bulunan epigenetik araştırmalarının çoğu, DNA ve histon proteinlerinin kovalent ve kovalent olmayan modifikasyonları ve bu modifikasyonların genel kromatin yapıyı nasıl etkilediği üzerinde yoğunlaşmıştır (5). DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları geri döndürülebilir epigenetik mekanizmalardır ve bu özelliklerinden dolayı oldukça önem kazanmışlardır.

Ökaryotik hücrelerde, genomik DNA'nın yoğun bir şekilde paketlenmesi gerekir, ancak transkripsiyon, replikasyon ve DNA onarımı gibi temel işlemler için de erişilebilir olmalıdır (6). Bu sebeple, kromatin yapıyı ve epigenetik mekanizmaları düzenleyen modifikasyonlar vardır. Mutasyonların aksine, epigenetik modifikasyonlar tersine çevrilebilmektedir. Başlıca epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon proteinlerinin modifikasyonu, mikroRNA'ların (miRNA) neden olduğu gen ekspresyonundaki modifikasyon ve kromatin remodeling değişiklikler bulunur (7). Bu modifikasyonlar, memeli genomunda bulunan farklı hücrelerde, gelişim aşamasında veya kanser dahil çeşitli hastalıklarda gen ekspresyonunu modüle ederek ortaklaşa 'Epigenetik kodu' oluştururlar (4). Epigenetik değişiklikler tümör gelişiminde önemli rol oynar ve kanser türlerine özgü olabilmektedirler (7). İnsan tümörlerinde tanımlanan ilk epigenetik değişiklik, 1983'te DNA metilasyonunun kaybı olmuştur. Öte yandan, kanserde histonların translyasyon sonrası modifikasyonlarında da anormal bir model tanımlanmış ve bunun karsinogenez sırasında tüm genomun yeniden yapılandırılmasına yol açtığı bulunmuştur (8).

DNA METİLYASYONU

DNA metilasyonu, kromatinin en iyi karakterize edilen kimyasal modifikasyonudur (5). Gen ifadesinin düzenlenmesi, kromatin stabilitesi, genomik imprinting, DNA onarımı, rekombinasyonu ve replikasyonunda önemli rollere sahiptir (7, 9). Memeli genomunda, DNA metilasyonunun oluşumu, CpG dinükleotit dizilerinde, bir metil grubunun sitozinin C5 pozisyonuna transferini içeren ve sonucunda 5-metilsitozin oluşumunu sağlayan epigenetik bir mekanizmadır. Bu süreç DNA Metiltransferaz (DNMT) ailesi tarafından katalize edilmektedir. CpG adacıkları, gen promotörlerinin yakınında bulunan bölgelerdir. Bu bölgelerin metilasyonu veya demetilasyonu, transkripsiyonun inhibisyonu ya da aktivasyonu ile sonuçlanabilmektedir (7). DNA Metilasyon sürecinde, metil vericisi olarak S-adenil metionin (SAM) kullanılır (10). Ökaryotlarda DNA Metiltransferaz ailesi DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L'yi içeren beş üyeden oluşur (11). Memeli genomunda DNA metilasyon profili, DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B tarafından gerçekleştirilir (9, 12) ve metilasyon sürecinde farklı işlevlere sahiptir-

ler. DNMT1, genomdaki metilasyonun sürdürülebilmesi için gerekli iken, DNMT3A ve DNMT3B, embriyogenez esnasında de novo metilasyondan sorumludur. Yapılan pek çok çalışma, DNMT ailesinde ortaya çıkan kusurların tümör transformasyonu ve ilerlemede rol oynadığını ve sonucunda tümöröjeniz ile ilişkili olduğunu göstermektedir (9). Tümör baskılayıcı genlerde, CpG adacıklarının hipermetile olması, kanser hücrelerinde yaygındır ve transkripsiyonel inaktivasyona neden olur. Bu durum, kanser hücrelerinin tanımlanan ayırt edici özelliklerine katkı sağlar. Kanser hücresinin genomu, tekrarlayan sekanslarda ise global hipometilasyona uğramaktadır. Yani CpG adaları hipermetile olurken, kanser hücresi genomları tekrar bölgelerinde global hipometilasyona uğramaktadır (13). Kanser hücrelerinde DNA metilasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir (14).

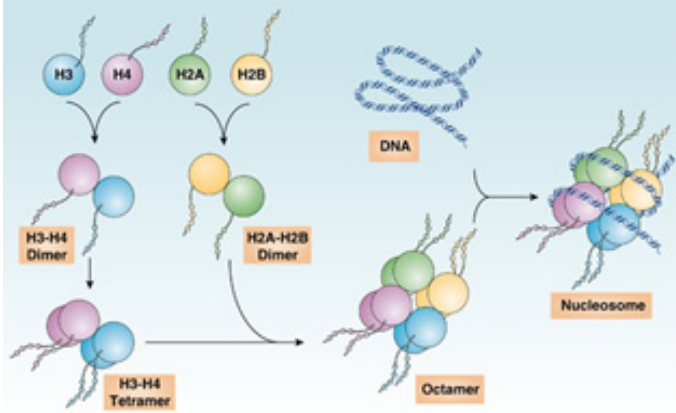


Şekil 2. Kanser hücrelerinde DNA metilasyonu (14)

HİSTON MODİFİKASYONLARI

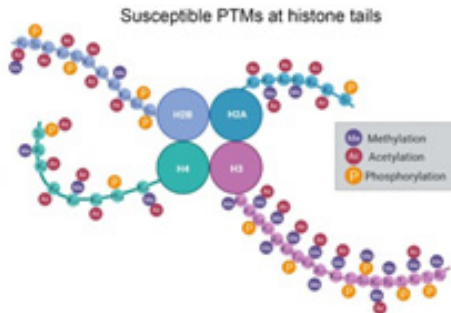
Ökaryotik çekirdekte DNA, kromatin yapı olarak sıkıştırılmaktadır. Kromatinin temel birimi nükleozom olarak kabul edilir. Her bir nükleozomun, bir nükleozom çekirdeği (kor), bağlayıcı DNA ve çoğu durumda bir bağlayıcı histondan oluştuğu kabul edilir (15). Histonlar, N- ve C- terminal uçlarında bulunan amino asitler aracılığıyla, modifiye olabilen ve yüksek oranda korunmuş proteinlerdir (7). Yapılarına ve işlevlerine göre, histon gen ailesi iki ana gruba ayrılmıştır. Çekirdek histonlar (H2A, H2B, H3 ve H4) ve bağlayıcı histonlar (H1) (16). H2A, H2B, H3 ve H4 histon proteinlerinin ikişer kopya bulunduğu yapı histon oktameri olarak adlandırılır. Oktamer, 147 baz çifti (bç) uzunluğunda DNA molekülünü etrafına çevreler ve nükleozomal çekirdek partikülü ismini alır. Bu çekirdek partikülleri, kısa bir bağlayıcı (linker) DNA dizisi ile bağlanır ve ip üzerindeki boncuk benzeri bir yapı oluşturur. Bağlayıcı histon H1, DNA giriş ve çıkış bölgelerinin etrafındaki

nükleozomal çekirdek partikülüne bağlanır (4, 6, 15). Nükleozomal yapı Şekil 3'te şematize edilmiştir (17).



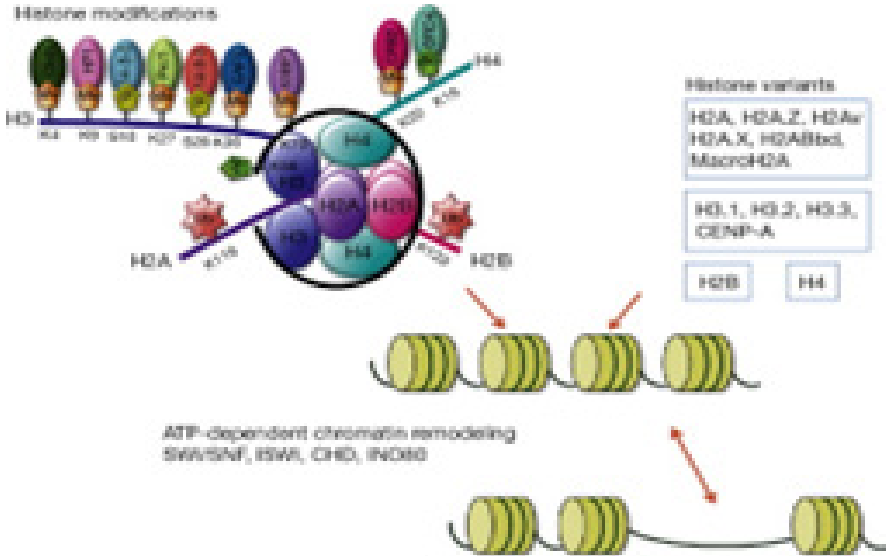
Şekil 3. Nükleozomal yapı organizasyonu (17)

Kromatin yapısını değiştirmek için histonlarda kovalent ve kovalent olmayan değişiklikler meydana gelir (18). Histonların N-terminal uçları nükleozom çekirdeğinden dışarı çıkar ve amino asitler kolaylıkla kovalent modifikasyona uğrayabilir (4). Histon asetilasyonu, metilasyonu, fosforilasyonu, ubikuitinilasyonu, sumolasyonu, adenosin difosfat (ADP) ribosilasyonu, deaminasyonu, propiyonilasyonu ve butirilasyonu gibi kimyasal modifikasyonların, histon proteinlerinin histon olmayan proteinlerle etkileşimini ve genel kromatin yapısını etkilediği bilinmektedir (12). Histon modifikasyon sürecindeki sapmalar, insan kanserlerinde, fonksiyon kazanımı/kaybı, over-ekspresyon, promotör hipermetilasyonu, kromozomal translokasyon veya histon değiştirici enzimlerin mutasyonlarına neden olabilir (19). Kovalent histon modifikasyonları Şekil 3'te verilmiştir (20).



Şekil 3. Histon kuyruklarının post-translasyonel modifikasyonu (PTM) (20)

Kovalent olmayan histon modifikasyonları arasında histon varyantları ve ATP bağımlı kromatin değiştiriciler yer almaktadır (18). ATP'ye bağlı kromatin yeniden modelleme komplekslerinin, histon-DNA etkileşimlerini değiştirerek, nükleozomları kaydırarak veya çıkararak kromatin erişilebilirliğini değiştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca, genellikle kendi modifikasyon paternlerini taşıyan H3.3 ve H2A.Z gibi histon varyantları özel şaperon ve değişim mekanizmaları ile kromozomal alanlar içinde değiştirilir (5).



Şekil 4. Histon modifikasyonları arasındaki etkileşim (21)

mikroRNA'lar

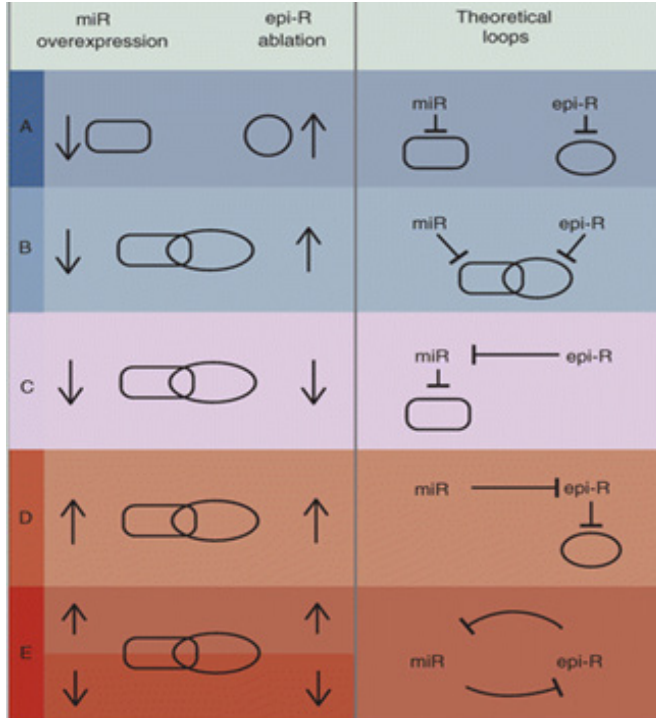
miRNA'lar, endojen, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda, kısa, evrimsel olarak korunmuş, kodlamayan RNA'lar olarak bilinir. Hedef mRNA'nın 3' transle olmayan bölgelerine (3'UTR) kısmen veya tam eşleşme sağlayarak, ya transkripsiyonel susturma yaparlar veya hedef mRNA'nın degrade edilmesini sağlarlar (4).

miRNA'lar, primer miRNA (pri-miRNA) olarak adlandırılan uzun primer transkriptlerinden iki aşamalı bir kesimlenme işlemi sonucunda üretilirler. miRNA genlerinin çoğu çekirdek içerisinde RNA polimeraz II (Pol II) tarafından eksprese edilir ve pri-miRNA'lar elde edilir. Pri-miRNA, RNAaz III endonükleaz olan Drosha enzimi ve onun kofaktörü DiGeorge kritik sendrom bölgesi 8 (DGC-R8)'den oluşan bir mikro-prosesör tarafından kesilir ve 65-75 nükleotid'lik prekürsör miRNA (pre-miRNA) olarak adlandırılan öncüleri oluşturur. Kesimden

sonra oluşan pre-miRNA eksportin-5 ile stoplazmaya taşınır. Sitoplazmik Rnaz III endonükleaz Dicer ile kesilerek yaklaşık 22 nükleotid' lik çift iplikli yapılar oluşur. Kısa ömürlü olan bu çift iplikli yapıdan komplementer zincir uzaklaştırılır. Diğer zincir olgun miRNA olarak kalır. Oluşan olgun miRNA, miRNA kaynaklı susturma kompleksine (miRISC) alınır. Dizinin komplementerlik durumuna göre miRISC'i hedef mRNA'lara yönlendirir (22).

Karsinogenez sürecinde rol oynayan miRNA'lar, onkogenik miRNA'lar (onco-miR) ve tümör baskılayıcı miRNA'lar (tümör süpressör miR- TS-miR) olarak adlandırılmaktadır. Normal ve kanser dokuları karşılaştırıldığında, onco-miR'ler, kanser hücrelerinde up-regüle olurken, tümör baskılayıcı miR'ler down-regüle olur (23). Son yıllarda ortaya çıkan bilimsel veriler, epigenetik düzenleyicilerin ve miRNA'ların birçok biyolojik süreçte birbirini etkileyebileceğini ortaya koymuştur. miRNA'ların kendisi de epigenetik düzenleyici olarak hareket eder (8). Bu da epi-miRNA'lar olarak isimlendirilen yeni bir miRNA sınıfının oluşmasına neden olmuştur. Yani, kendileri epigenetik düzenleyici olmalarına rağmen, epigenetik mekanizmada yer alan enzimleri yada fonksiyonel protein komplekslerini direk olarak hedefleyerek DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunu kontrol edebilirler. Örneğin miR-29 (ilk gösterilen epi-miRNA) DNMT3A ve DNMT-3B'yi doğrudan ve DNMT1'i dolaylı olarak hedeflediği gösterilmiştir. Yine miR-200a'nın global histon H3 asetilasyon seviyesini düzenleyebildiği yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (24).

Bu bağlamda, epigenetik düzenleme ancak epigenetik düzenleyiciler (epi-R) ve miRNA'lar dikkate alınarak anlaşılabilir. Reale ve arkadaşlarının yapmış olduğu önemli bir çalışmada, miR over-ekspresyonu, epigenetik düzenleyici ablasyonu veya kromatin immünopresipitasyon deneyleri kullanılarak, miR ve epigenetik düzenleyiciler arasında oluşan ağ tasvir edilmeye çalışılmıştır (Şekil 4). epigenetik düzenleyiciler arasında yer alan doğrulanmış miRNA'lar, epi-miR olarak adlandırılmıştır (25).



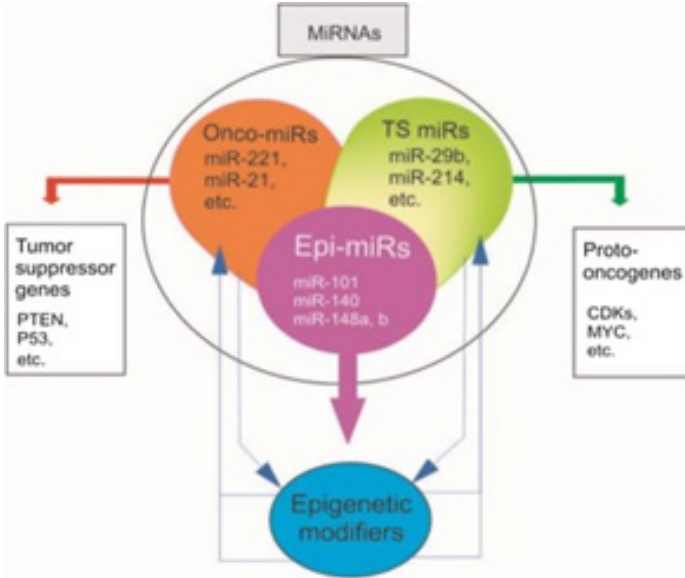
Şekil 4. miRNA'lar ve epigenetik düzenleyiciler arasındaki ağıın şematik görünümü. (A)'da, miR ve epi-R etkileşime girmez ve farklı gen kümelerini düzenler, (B)'de, örtüşen bir gen dizisini baskılar, (C)'de epi-R, miR'yi bastırır, (D)'de miR, epi-R'yi bastırır, (E)'de, hem (C) hem de (D)'deki durum aynı miR ve aynı epigenetik yol için gözlemlenebilir. Yukarı işaret eden oklar, up-regülasyonu, aşağı işaret eden oklar, down-regülasyonu göstermektedir (25)

Epi-miRNA'lar

Bugüne kadar, DNA metilasyonu, histonların modifikasyonu ve şu anda insan kanseri patogeneğinde kilit oyuncular olarak kabul edilen en son keşfedilen epi-miRNA'lar dahil olmak üzere tümör oluşumunda bir dizi epigenetik etkileşim yer almıştır (26). Yakın zamanda bulunan bilimsel veriler, miRNA'ların epigenetik, epitranskriptik ve epiproteomik seviyelerde metilasyon baskısının kontrolündeki belirleyici rolünü ortaya çıkarmış ve epi-miRNA veya epi-miR olarak adlandırılan yeni düzenleyici alt sınıfın oluşmasına yol açmıştır (27).

Epi-miRNA'lar, epigenetik düzenleyiciler içinde yer alan enzimleri baskılayan yeni miRNA sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. İlk tanımlanan epi-miR, miR 29'dur. Akciğer kanserinde DNMT3A ve 3B üzerinde doğrudan etkisi olduğu gösterilmiştir. Epigenetik düzenleyiciler, onko-miR veya TS-miR'leri, up-regüle veya down-regüle edebilirler. Ayrıca bu moleküllerin geri besleme döngülerinden etki-

lenebilirler. Öte yandan, epi-miR'ler de, bu düzenleyicileri doğrudan veya dolaylı yollarla da düzenleyebilmektedir (Şekil 5). Bu etkilerinden dolayı, epi-miR'ler tüm gen ekspresyon düzenleme sistemini etkileyebilir. Bu durum, özellikle kanserlerde umut verici terapötik ajanlar olarak ilgi görmelerini sağlamaktadır (28). Genetik değişikliklerin aksine, epigenetik değişikliklerin geri dönüşümlü olmaları onları, yeni terapötik yaklaşımlar geliştirme açısından son derece önemli kılar (29). Karsinogenez sürecinde, tümör gelişimi, progresyonu, onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin düzensizliği zorunlu basamaklardandır. Kanser hücrelerinde bu sistemlerin yeniden yapılandırılması, kanser tedavisinde terapötik bir strateji olarak kabul edilir. Epi-miRNA ekspresyonunun restorasyonu ile de, tümör baskılayıcı genlerin yeniden düzenlenmesi, hücre proliferasyonu, invazyonu ve göçünün baskılanması, hücre apoptozunun indüklenmesi ve kemoterapiye duyarlılık dahil olmak üzere tümör hücrelerinin malign kapasitesini inhibe etmesi sağlanır (30).



Şekil 5. Epigenetik düzenleyiciler arasındaki etkileşimin şematik gösterimi (28)

Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, epi-miRNA'lar, DNMT'ları, histon deasetilaz'ları (HDAC) veya polycomb genleri gibi anahtar epigenetik efektörleri hedef alır. En çok çalışılan epi-miRNA'lar, epigenetik hedefleri ile birlikte Tablo 1'de belirtilmiştir (31).

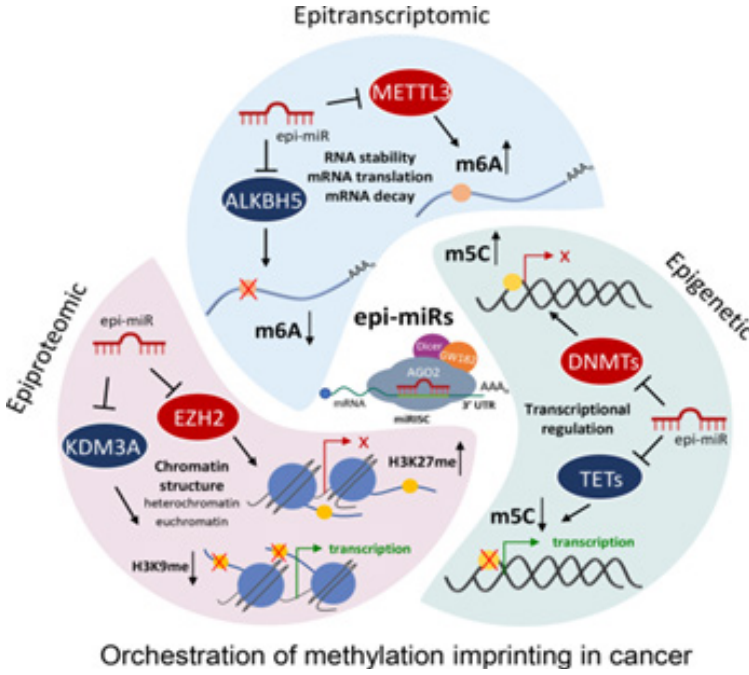
Tablo 1. Kanser ilişkili epi-miRNA'lar ve hedefleri (25)

epi-miRNA	Epigenetic target(s)	Cancer	Reference
miR-29a/b/c	DNMT3A, DNMT3B	AML, MM, NSCLC	[28, 42, 81]
miR-148a/b	DNMT1	GC, HC	[46, 184, 185]
miR-152	DNMT1	GC, BC, OC, NB	[46, 186, 187]
miR-217	DNMT3A	CML	[188]
miR-1741 miR-16c miR-222 miR-1632	DNMT3A DNMT3B	OC	[47]
miR-185	DNMT1	TN-BC, OC	[189, 190]
miR-140	DNMT1	HC	[190]
miR-342	DNMT1	CC	[191]
miR-143	DNMT3A	CML	[192]
miR-199a-3p	DNMT3A	TC	[193]
miR-9*	HDAC4 HDAC5	WM	[74]
miR-34a	HDAC1 HDAC7	BC	[79]
miR-874	HDAC1	HN	[194]
miR-520h	HDAC1	GC	[195]
miR-449a	HDAC1	PC	[196]
miR-145	HDAC2	HC	[197]
miR-206	HDAC4	GC	[198]
miR-200a	HDAC4	HC	[199]
miR-200b	SUZ12	BC	[200]
miR-101	EZH2	Endometrial cancer	[52]
miR-101	EZH2	GC	[201]
miR-26a, miR-214, miR-32	EZH2	Oral cancer GC	[55] [202] [203]
miR-15a/miR-16	Bmi-1	OC	[58]
miR-203	Bmi-1	EC	[59]
miR-200c	Bmi-1	Melanoma	[63]
miR-128	Bmi-1	BC	[61]
miR-26a, miR-31, miR-203	MMSET	PC	[68]

Abbreviations: AML, Acute Myeloid Leukemia; BC, Breast Cancer; CML, Chronic Myeloid Leukemia; EC, Esophageal Cancer; GC, Gastric Cancer; HC, Hepatocellular Carcinoma; HN, Head and Neck Cancer; MM, Multiple Myeloma; NB, Neuroblastoma; NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer; OC, Ovarian Cancer; PC, Prostate Cancer; TN-BC, Triple Negative Breast Cancer.

Epi-miRNA'lar DNA metilasyonunu, kritik metilasyonla ilişkili proteinleri hedefleyerek veya DNMT'ları hedefleyerek düzenleyebilirken; DNA metilasyonu, tümör süpresör miRNA'lar veya onko-miR'lerin promotörü ile ilişkili CpG adalarının hipermetilasyonu veya hipometilasyonu yoluyla miRNA ekspresyonunu düzenleyebilmektedir. Epi-miRNA'lar ve DNA metilasyonu arasındaki bu karşılıklı

düzenleme, kanser teşhisi ve prognozu için potansiyel biyobelirteçler sağlamaktadır (29). Metilasyon profilinde yer alan SAM, DNA, RNA ve protein metilasyonunda epigenomik, epitranskriptomik ve epiproteomik hücrel düzenlenmeyi sağlar (Şekil 6) (27).



Şekil 6. Kanser başlangıç ve ilerleme sürecinde, epigenetik, epitranskriptomik ve epiproteomik olarak metilasyon baskısının düzenlenmesinde epi-miRNA'lar (27)

Epi-miRNA ve histon modifikasyonunun karşılıklı düzenlenmesine bir kaç örnek verecek olursak; RBP2 olarak bilinen H3K4 demetilaz, miR-21 seviyesini azaltabilmektedir. miR-224'ün over-ekspresyonu, hepatoselüler karsinomda H3K9 ve H3K14 asetilasyonu ile düzenlenmektedir. H3K27me3'ün induksiyonu ve histon asetilasyonu, miR-31 seviyesinde azalmaya neden olur. Kronik lenfositik lösemide miR-15a, miR-16 ve miR-29b'nin down-regülasyonuna HDAC'ler aracılık eder (32).

SONUÇ

miRNA'lar epigenetik düzenleyiciler içerisinde yer alan bir kodlamayan RNA sınıfıdır. Kendileri epigenetik düzenleyici olmasına rağmen, epigenetik olarak düzenlenebilmektedir. Bu tür miRNA'lar epi-miRNA olarak adlandırılmaktadır.

DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'lar arasındaki mevcut çift yönlü düzenleme, epigenetiği karsinogenezin temel basamağı yapmıştır. Bu basamaklardaki çift yönlü epigenetik ağın açığa çıkarılması, tümör başlangıcı ve ilerlemesi hakkında daha fazla bilgiye ulaşmamıza yardımcı olur. Sonucunda da diagnostik, prognostik ve prediktif etkileri kliniğe yansıtılabilir.

KAYNAKÇA

1. Tronick E, Hunter RG. Waddington, Dynamic Systems, and Epigenetics. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2016; 10. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00107.
2. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, et al. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLOS Genetics*. 2018; 14 (6): e1007362. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007362.
3. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell*. 2012; 22 (1): 9-20. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.06.008.
4. Chen QW, Zhu XY, Li YY, et al. Epigenetic regulation and cancer (Review). *Oncology reports*. 2014; 31 (2): 523-32. DOI: 10.3892/or.2013.2913.
5. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. *Cell*. 2007; 128 (4): 635-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.006>.
6. Hergeth SP, Schneider R. The H1 linker histones: multifunctional proteins beyond the nucleosomal core particle. *EMBO reports*. 2015; 16 (11): 1439-53. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201540749>.
7. Nowacka-Zawisza M, Wiśnik E. DNA methylation and histone modifications as epigenetic regulation in prostate cancer (Review). *Oncology reports*. 2017; 38 (5): 2587-96. DOI: 10.3892/or.2017.5972.
8. Pajares MJ, Alemany-Cosme E, Goñi S, et al. Epigenetic Regulation of microRNAs in Cancer: Shortening the Distance from Bench to Bedside. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (14): 7350.
9. Zhang W, Xu J. DNA methyltransferases and their roles in tumorigenesis. *Biomarker Research*. 2017; 5 (1):1. DOI: 10.1186/s40364-017-0081-z.
10. Moore LD, Le T, Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38 (1): 23-38. DOI: 10.1038/npp.2012.112.
11. Margot JB, Ehrenhofer-Murray AE, Leonhardt H. Interactions within the mammalian DNA methyltransferase family. *BMC Molecular Biology*. 2003; 4: 7. DOI: 10.1186/1471-2199-4-7.
12. Gujar H, Weisenberger DJ, Liang G. The Roles of Human DNA Methyltransferases and Their Isoforms in Shaping the Epigenome. *Genes (Basel)*. 2019; 10 (2): 172. DOI: 10.3390/genes10020172.
13. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature Reviews Genetics*. 2007; 8 (4): 286-98. DOI: 10.1038/nrg2005.
14. Zmarzły N, Morawiec E, Skubis-Sikora A, et al. DNA methylation: gene expression regulation. *Folia Biologica et Oecologica*. 2016; 12: 1-10. DOI: 10.1515/fobio-2016-0001.
15. Cutter AR, Hayes JJ. A brief review of nucleosome structure. *FEBS Letters*. 2015; 589 (20 Pt A): 2914-22. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.05.016.
16. Zlatanova J, Bishop T, Victor J-M, et al. The Nucleosome Family: Dynamic and Growing. *Structure (London, England : 1993)*. 2009; 17: 160-71. DOI: 10.1016/j.str.2008.12.016.
17. Chen R, Kang R, Fan XG, et al. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death & Disease*. 2014; 5 (8): e1370. DOI: 10.1038/cddis.2014.337.
18. Gangisetty O. Impact of epigenetics in aging and age related neurodegenerative diseases. *Frontiers in Bioscience*. 2018; 23: 1445-64. DOI: 10.2741/4654.
19. Zhao Z, Shilatifard A. Epigenetic modifications of histones in cancer. *Genome Biology*. 2019; 20

- (1): 245. DOI: 10.1186/s13059-019-1870-5.
20. Torres-Perez JV, Irfan J, Febrianto MR, et al. Histone post-translational modifications as potential therapeutic targets for pain management. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2021; 42 (11): 897-911. DOI: 10.1016/j.tips.2021.08.002.
 21. Hong EJE, Peterson CL. Regulation of Chromatin Dynamics. In: Lennarz WJ, Lane MD, editors. *Encyclopedia of Biological Chemistry (Second Edition)*. Waltham: Academic Press; 2013. p. 59-66.
 22. Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2015; 15 (6): 321-33. DOI: 10.1038/nrc3932.
 23. Banno K, Iida M, Yanokura M, et al. MicroRNA in Cervical Cancer: OncomiRs and Tumor Suppressor miRs in Diagnosis and Treatment. *The Scientific World Journal*. 2014; 2014:178075. DOI: 10.1155/2014/178075.
 24. Dai E, Yu X, Zhang Y, et al. EpimiR: a database of curated mutual regulation between miRNAs and epigenetic modifications. *Database (Oxford)*. 2014;2014:bau023. DOI: 10.1093/database/bau023.
 25. Reale E, Taverna D, Cantini L, et al. Investigating the epi-miRNome: identification of epi-miRNAs using transfection experiments. *Epigenomics*. 2019;11(14):1581-99. DOI: 10.2217/epi-2019-0050.
 26. Teng Y, Zuo X, Hou M, et al. A Double-Negative Feedback Interaction between MicroRNA-29b and DNMT3A/3B Contributes to Ovarian Cancer Progression. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(6):2341-52. DOI: 10.1159/000447926.
 27. Papadimitriou MA, Panoutsopoulou K, Pilala KM, et al. Epi-miRNAs: Modern mediators of methylation status in human cancers. *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*, 2022; e1735. DOI: <https://doi.org/10.1002/wrna.1735>.
 28. Memari F, Joneidi Z, Taheri B, et al. Epigenetics and Epi-miRNAs: Potential markers/therapeutics in leukemia. *Biomedicine Pharmacotherapy*. 2018;106:1668-77. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.133.
 29. Wang S, Wu W, Claret FX. Mutual regulation of microRNAs and DNA methylation in human cancers. *Epigenetics*. 2017;12(3):187-97. DOI: 10.1080/15592294.2016.1273308.
 30. Karimzadeh MR, Pourdavoud P, Ehtesham N, et al. Regulation of DNA methylation machinery by epi-miRNAs in human cancer: emerging new targets in cancer therapy. *Cancer Gene Therapy*. 2021;28(3-4):157-74. DOI: 10.1038/s41417-020-00210-7.
 31. Amodio N, Bellizzi D, Leotta M, et al. miR-29b induces SOCS-1 expression by promoter demethylation and negatively regulates migration of multiple myeloma and endothelial cells. *Cell Cycle*. 2013;12(23):3650-62. DOI: 10.4161/cc.26585.
 32. Mortazavi D, Sohrabi B, Mosallaei M, et al. Epi-miRNAs: Regulators of the Histone Modification Machinery in Human Cancer. *Journal of Oncology*. 2022; 2022: 4889807. DOI: 10.1155/2022/4889807.