DÜZCE TIP DERGİSİ
DUZCE MEDICAL JOURNAL

DERLEME / REVIEW

[1] Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

[2] Ömer Faruk HATİPOĞLU

[3] Ertuğrul KAYA

[4] Emine YAYKAŞLI

Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser

Epigenetic Mechanisms and Cancer

ÖZET

İlk defa 1940'ların başında Condrad Hal Waddington tarafından ortaya atılan epigenetik kavramı, DNA dizilimini değiştirmeden gen ifadesini etkileyen kalıtılabilir değişiklikler olarak tanımlanabilir. Yapılan araştırmalarla epigenetik mekanizmaların birçok biyolojik olayda ve kanser gibi hastalıklarda önemli görevler ifa ettiği bulunmuştur. Bu derlemede literatürdeki epigenetik mekanizmalar ve bunların kanserle olan ilişkileri hakkında bilgiler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimer: Epigenetik mekanizmaler, Kanser, Kanser tedavisi

SUMMARY

Epigenetics, proposed by Condrad Hal Waddington at the begining of the 1940 describes heritable changes that affect gene expression without changing DNA sequencing. After researches, it has been found that the epigenetics modifications perform important task in many biological processes and diseases like cancer. In this review we summarize the information in literature related with epigenetic mechanisms and their relationship with cancer.

Key Words: Epigenetic modifications, Cancer, Cancer theraphy

[1] Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Düzce, Türkiye

[2] Pittsburg Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Pittsburg, USA

[3] Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Düzce, Türkiye

[4] Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Düzce, Türkiye

Submitted/Başvuru tarihi: 12.11.2012
Accepted/Kabul tarihi: 30.11.2012
Registration/Kayıt no: 12 11 257

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Kürşat Oğuz YAYKAŞLI, PhD

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 81620 Konuralp, Düzce, Türkiye.
e-posta: kursatyay@yahoo.com

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

1. GİRİŞ

Kanser, kimyasal, UV gibi sebeplerden dolayı hücre bölünme kontrol noktaları zarar gören hücrelerin kontrolsüz bir şekilde aşırı bölünmesiyle karakterize edilen bir hastalıktır. (1). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde birinci, gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci ölüm sebebi olan kanser hastalığı için 2008 yılında 12,7 milyon yeni vaka ve 7,6 milyon ölüm açıklanmıştır. Bu yeni vakaların % 56'sı ve ölümlerin % 64'ü ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür (2). Hücre DNA diziliminde mutasyonlar (nokta mutasyonları, delesyonlar, insersiyonlar, gen füzyonları, kromozomal tekrar düzenlenmeler) insan yaşamı boyunca olmakta ve bu değişiklikler birikmektedir. Bazı durumdalarda da bu mutasyonlar iyi huylu olup somatik mozaizime sebep olur, fakat bazen ise kanser gibi ölümcül hastalıklara sebep olabilmektedir (3). Geleneksel görüş olarak kanser, bu mutasyonların zamanla birikerek, karmaşık ve çok faktörlü mekanizmalar sonucunda normal hücrenin malignant hücresine dönüştürdüğü düşünülmekteydi (4). Epigenetik mekanizmaların açıklığa kavuşturulmasıyla birlikte bu görüş değişip, epigenetik mekanizmalarında kanser etiyolojisinde rol aldıkları bulunmuştur (5, 6).

İnsan DNA'sını oluşturan 3,2 milyar nükleotititin yaklaşık 25.000 gen taşıdığı bilinmektedir (7). Genetik bilgiyi taşıyan DNA, hücre çekirdeğinde histon proteinleriyle birleşerek kromatin yapısını oluşturmaktadır. Kromatinin en küçük fonksiyonel birimi olan nükleosomlar, 147 baz çiftinin ikişer molekül H2a, H2B, H3 ve H4 proteinlerinin etrafını yaklaşık 2 turla sarmasıyla oluşur. Kromatin heterokromatin ve ökromatin olarak iki kısma ayırılabilir. Heterokromatin daha yoğundur ve aktif olmayan genleri içerir. Ökromatin ise kısmen daha gevşektir ve aktif genleri içerirler (8). Kromatinin üç boyutlu yapısı ve üzerindeki değişiklikler genleri aktif ve pasif hale geçmesini etkilediği uzun yıllardan beri bilinmektedir (9). Son yıllarda yapılan

araştırmalarda histon proteinleri üzerinde olan bu posttranslasyonel değişikliklerin tahminlerden çok daha fazla sayıda ve çeşitlilikte olduğunun fark edilmesiyle, bu değişikliklerin fonksiyonu merak konusu olmuştur (10). Böylece epigenomiks çağı başlamıştır. 1940'ların başında Condrad Hal Waddington tarafından ortaya atılan 'Epigenetik' terimi, fenotipi ortaya çıkmasını sağlayan genleri ve bunların ürünleri arasındaki etkileşim olarak tanımlanmıştır (11). Bugünlerde ise epigenetik, gen ifadesindeki değişikliklere sebep olan kalıtılabilir mekanizmaları inceleyen bilim dalı olarak tanımlanmaktadır. DNA diziliminde değişikliklere (mutasyon) sebep olan genotoksik mekanizmaların aksine epigenetik mekanizmalar DNA dizilimini değiştirmeden gen ifade seviyesini düzenlemektedir. Asıl ilginç olan ise epigenetik mekanizmaların tersinir olması yani birey kendi epigenetik profilini değiştirebilmekte ve oluşturduğu epigenetik profili bir sonraki nesle aktarabilmesidir. (12, 13). Organizmalarda meydana gelen X kromozomu inaktivasyonu, genomik baskılama (imprinting), kromozomal kararsızlık (instability), hücre faklılaşması ve gen ifadesi seviyesi gibi olaylar epigenetik mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Bunun yanı sıra gıda, annenin davranışları gibi çevresel faktörler epigenetik mekanizmaları kolayca etkileyebilmektedir (14). Epigenetik mekanizmalar, aynı ortamda büyüyen ve aynı genetik yapıya sahip iki bireyin nasıl farklı fenotiplere sahip olduğunu açıklar (15). Ayrıca kardeş kromatitlerin üzerindeki epigenetik farklılıkların gen ifade düzeylerine farklılıklara sebep olabileceği düşünülmektedir (16).

Kanser hücresinde meydana gelen onkogenler fazla ifade olunması ve tümör baskılayıcı (süpressor) genler ise susmasında genetik değişikliklerin yanısıra epigenetik mekanizmaların etkili olduğunun bilinmesiyle epigenetik üzerine yoğunlaşılmıştır. Hatta epigenetik mekanizmaların, karsinogenezin ilk safhalarında yoğun olarak meydana geldiğinden kanser başlangıcında etkili olduğu düşünülüp, epigenetik temelli kanser tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi yeni hedef haline gelmiştir (17, 18). Yapılan araştırmalar sonucunda epigenetik mekanizmaların prostat (19), tiroid (20), mide (21), beyin (22), akciğer (23), mesane (24), kolon (25), over (26), kolorektal (27), ağız (28), deri (29) ve meme (30) kanserlerinde rol aldığı bulunmuştur. Bunun yanı sıra normal kök hücrelerinin kanser kök hücrelerine özelleşmesinde de etkili olduğu görülmüştür (31). Üzerinde en fazla araştırma yapılmış epigenetik mekanizmlar DNA metillenmesi, histon değişiklikleri ve miRNA (mikro RNA)'dır.

2. DNA METİLLENMESİ VE KANSER

İlk bulunan ve üzerinde en fazla çalışma yapılan epigenetik değişiklik DNA metillenmesidir (32, 33). Sitozin nükleotidinin metillenmesi, gen ifadesi ile direkt bağlı olup birçok ökaryot canlının gelişiminde, normal ve hastalık durumunda büyük rol oynar (34). DNA metilasyonu, S-adenozilmetiyonunda ki (SAM) bir metil (-CH3) grubununun hücre genomundaki bir sitozin nükleotitine kovalent bağıyla eklenerek metilsitozini oluşturması olarak tanımlanabilir. Bu işlem DNA replikasyonu sonrasında enzimatik olarak gerçekleşir (35). Memeli hücrelerde DNA metilasyonu genellikle CpG dinükleotidinde ki sitozinin pirimidin halkasının 5. karbonuna olur (36). CpG adacıkları, genellikle genlerin promotör bölgelerinde bulunan 0,5-3 kb (genellikle 200 baz çiftinden uzun) uzunluğunda ki CpG dinükleotince zengin bölgelerdir (CpG frekansı en az 0,6'dır). Başta housekeeping genler olmak üzere insan DNA'sında bulunan genlerin hemen hemen % 60-70'inde CpG adacıkları vardır (37, 38). CpG adacıkları promotör bölgelerinin yanısıra 3'-bölgelerde ve gen yapısında (ekzonik CpG) bulunabilir (39). Yapılan son araştırmalarda promotör bölgesindeki CpG adacıkları gibi genin yapısında bulunan CpG adacıklarının metilasyonunda transkripsiyonel aktiviteyi etkilediği bulunmuştur (40). 5-Metilsitozin genellikle CpG adacıklarında görülmekte birlikte CpA ve nadir olarak CpT'de de görülebilir. Fakat bunlar somatik hücrelerde görülmez, embriyonik kök hücrelerde görülür (41). DNA metilasyonu, genellikle genetik suskunluğa sebep olmaktadır (42). Fakat bazı durumlar da genin promotör bölgesinin değilde gen yapısının metilasyonunun geni aktifleştirdiği bilinmektedir (43). İnsan genomunda genler arasında bulunan tekrar dizilerinin metilasyonu da görülebilmektedir (44).

DNA'nın metilasyonunu, DNA metiltransferaz (DNMT) enzimleri tarafından metil bağlanma proteinleri yardımıyla (MBD1, MBD2, MBD3 vb.) katalizlenir (45, 46). Şimdiye kadar çok sayıda DNMT (DNMT1p, DNMT1b, DNMT1o, DNMT1p, DNMT2, DNMT3A, DNMT3b, and DNMT3L) tanımlanmıştır (47). Memelilerde en fazla bulunan DNMT1 yarı metillenmiş (bir zincirdeki CpG metillenmiş, diğer zincirdeki ise metillenmemiş) DNA'nın metillenmesinde katalizler (48). Yarı metillenmiş DNA zincirlerini metilasyonunu katalizleyebilmesinin yanı sıra DNMT3A ve DNMT3B'ün başlıca görevi de novo (DNA zincirlerinin her ikiside metillenmemiş) metilasyondur (49, 50). Katalitik aktiviteye sahip olan DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B aksine DNMT3L metiltransferaz aktivitesi göstermezler. DNMT3L,

DNMT3A ve DNMT3B enzimlerinin aktivitesini düzenlemek yoluyla de novo metilasyonunu katalizler (51). DNA metilasyonunu düzenleyen DNMT ve MBD genlerindeki mutasyonlar, meme (52), mide (53) ve akut myeloid lösemi (54) gibi kanserlerin oluşumunda etken olduğu bilinmektedir.

Anormal DNA metilasyon hipermetilasyon, hipometilasyon ve baskılama kaybı (loss of imprinting) olmak üzere üç türü vardır (15). Bunlardan global hipometilasyon, kanserle ilk ilişkilendirilen metilasyon türüdür (55). Genomik global hipometilasyon normalde suskun olan genlerin aktifleştirmek ve kromozomal kararsızlığa (chromosomal instability) sebep olmak suretiyle yoluyla tümör gelişimine sebep olabilir Ayrıca tümör gelişimi boyunca hipometilasyon derecesi artmaktadır (56, 57). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, spesifik genlerin ve/veya global hipometilasyonun meme (58, 59), boyun (60), yumurtalık (59), kolorektal (61), miyeloid lösemi (62), prostat (63, 64) ve mesane (65) gibi kanserlerde rol oynadığı bulunmuştur.

Gen promotör bölgelerinde bulunan CpG adacıklarının hipermetilasyonu ise kanserde en fazla çalışılan epigenetik değişikliktir. Tümör süpressör genler gibi kanser oluşumunda rol alan genlerin CpG adacıkları hipermetillendiğinde, genler inaktif forma geçer ve kanser oluşumuna sebebiyet verebilir (66). Yeni nesil Dizileme (NGS-Next Generation Sequence) gibi yeni yöntemler kullanılarak yapılan araştırmalar sonucunda normalde metillenmemiş durumdaki CpG adacıklarının %5 ilâ %10'unun çeşitli kanser türlerinde anormal metillendiği gösterilmiştir (67). CpG adacıklarının hipermetilasyonu DNMT enzimlerinin aşırı ifade edilmesi suretiyle olmaktadır. Meme (68, 69), over (70) ve mesane (71) gibi kanser türlerinde DNMT enzimlerinin aşırı ifade edildiği rapor edilmiştir. Bu durum DNMT enzimlerini kanser tedavi yöntemi geliştirilmesinde yeni hedef haline getirmiştir. DNMT inhibitörü olarak 5-aza-deoksisitidin (5-aza-deoxycytidine) ve zebularine gibi ajanlar kullanılmaktadır (72). DNMT inhibitörü kullanılarak kullanılarak meme (73), miyeloid lösemi (74) gibi kanserlerde hipermetilasyon sebebiyle susmuş olan genlerin tekrar aktifleştirilebildiği rapor edilmiştir. Bu ajanların yanı sıra antisens oligonükleotit kullanılarak DNTM enzimlerinin inhibe edilmiştir (75).

Bütün bu yapılan araştırmalar sonucunda global hipometilasyon ile spesifik genlerin hipermetilasyon tümörgenesiste olan genel özelikler olduğu kanısına varılmıştır (76, 77). Anormal DNA metilasyonu, kanser ve Fragile X sendromu gibi hastalıkların yanısıra ve çevresel faktörlerin etkisiyle belki yaşlanmada da rol aldığı düşünülmektedir (78).

3. HİSTON DEĞİŞİKLİKLERİ ve KANSER

Kromozomların en küçük yapısal birimi olan kromatinler, histon kuyruklarındaki asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, sumalasyon ve ubikitinasyon gibi translasyonel sonrası (post-translasyonel) değişiklikler tarafından kontrol edilmektedir ve bu değişiklikler trankripsion, DNA tamiri, rekombinasyon gibi olaylarda önemli görevleri ifa etmektedirler (79, 80). Histon değişiklikleri, genellikle histon proteininin elektrostatik yükünü değiştirmek suretiyle histon proteininin 3 boyutlu yapısını değiştirir. Böylece histon değişiklikleri kromozomal fonksiyonları etkiler (81). 1964 yılında Alfrey tarafından ilk defa histon değişikliklerinin gen ifade düzeyini etkilediğinin iddia edilmesinden bu yana (82) yapılan araştırmalar sonucunda eş zamanlı olan histon değişikliklerinin özel bir fonksiyonu ifa etmek için genlerin aktive ve/veya inaktive ettiği hipotezi (histon kod hipotezi) ortaya atılmıştı (83, 84). Bu yaklaşım, histon değişikliklerinin statik yapıda olmadığı ve sinyal iletim yolaklarıyla haberleşerek dinamik bir yapıda olduğunun anlaşılmasıyla birlikte yerini histon krostolk (histone cross-talk) şeklinde revize edildi. Yani meydana gelen bir histon değişikliği, yanındaki veya uzaktaki diğer bir histon protein değişikliğine sebep olmaktadır (85, 86). Bu krostolk mekanizmaların vücudumuzda çok yaygın olarak görüldüğü ve transkripsiyon gibi önemli mekanizmaların yanı sıra kanser gibi hastalıklarda da rol aldığı yapılan araştırmalarca kanıtlanmıştır (87-89). Şimdiye kadar çok fazla sayıda histon değişikliği, çok sayıda kanser türüyle ilişkilendirilmiştir (90). En iyi bilinen histon değişiklikleri; asetilasyon / deasetilasyon ve metilasyon / demetilasyon'dur.

a) Histon asetilasyonu/deasetilasyonu

Hücre, yaşamı boyunca dinamik olarak nükleozomlardaki histon proteinlerinin amino uçlarına asetilasyon/deasetilasyona maruz kalırlar. Histon asetilasyon/deasetilasyonu profili genlerin ifade seviyesini düzenleyerek organizmadaki birçok mekanizmayı etkiler (91, 92). Histon asetilasyonu dinamik bir işlem olup, histon asetiltransferaz (HAT) ve histone deasetiltransferaz (HDAC) enzimleri tarafından katalizlenirler (93). Histon asetilasyonun yanı sıra histon olmayan proteinlerin asetilasyonu da HAT ve HDAC enzimleriyle düzenlenir. Bu asetilasyonlar da sinyal iletişim yolakları (STAT vb.) aracılığıyla gen ifade seviyelerini düzenlemektedir (94, 95). HAT enzimi, asetil koenzim-A' histon proteinini değiştirdiği ispatlanan ilk enzim olup günümüze kadar insanlarda en az 25 HAT, ve 18 HDAC enzimi tanımlanmıştır (96, 97). Histon proteinin lizin aminoasitinden asetillenmesi, histon kuyruğundaki pozitif yükü nötralize ederek kromatin yapısının gevşemesini sağlar. Bu gevşek kromatin

yapısı, transkripsiyon faktörlerin hedef gene ulaşmasını kolaylaştırır. Böylece asetilasyon gen transkripsiyonunu kolaylaştırır. Buna karşılık deasetilasyon ise kromatin yapısını sıkılaştırmak suretiyle transkripsiyonu zorlaştırır (98). Genel olarak HAT enzimleri A ve B olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Tip-A HAT'lar çekirdekte, Tip-B HAT'lar ise sitoplazmada bulunurlar. Tip-B HAT'lar serbest haldeki veya yeni sentezlenmiş histon proteinlerini asetillerler (99, 100).

HDAC enzimleri ise transkripsiyonu baskılayıcı etkisiyle vücudumuzda gerçekleşen çok sayıdaki biyolojik işlemde rol almaktadır. HDAC enzimleri genel olarak 3 olmakla birlikte bazı kaynaklarda 4 sınıfa ayırırlar. 1. Sınıf HDAC'lar HDAC -1, -2, -3 ve -8'den meydana gelirler ve çekirdekte bulunurlar (101-103). HDAC enzimleri tümör baskılayıcı ve spesifik hücre döngüsü genlerini düzenlediğinden, HDAC enzimlerinin aşırı ifadesi hipoasetilasyona yol açarak kansere yol açabilir (101, 105). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda HDAC enzimlerinin gastrointestinal (106), meme (107, 108), mide (109), akciğer (110), lenfoblastik lösemi (111) ve pankreas (112) gibi kanserlerinde rol aldığı bulunmuştur. HDAC enzimlerinin birçok kanser türünde etkin rol almasıyla HDAC enzim inhibe edici ajan çalışmaları hızlanmıştır. HDAC enzim inhibitörleri genelde HDAC enzimlerinin çinko kofaktör aktif bölgesi hedef alınarak tasarlandı. Böylece HDAC enziminin kromatin yapısı değiştirilerek susturulmuş genlerin tekrar aktifleştirilmesi hedeflenmektedir (113, 114). Şimdiye kadar sentezlenmiş HDAC inhibitörleri 4 (Hidroksamik asitler, benzamidler, siklik peptirler ve alifatik asitler) grupa ayrılmıştır (115). Halihazırda yaklaşık 20 farklı inhibitör kanser tedavisi için deneme aşamasında olup, şimdiye kadar T-hücreli lenfoma tedavisi için 2 HDAC inhibitörü (Vorinostat (SAHA) ve Romidepsin (FK-228)) ABD Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylandı (116). Ayrıca vorinostat meme (117) ve prostat (118) gibi kanserler de etkisi üzerine pre-klinik çalışmaları devam etmektedir.

b) Histon metilasyonu/demetilasyonu

Asetilasyon ve fosforilasyonun aksine elektriksel yükü değiştirmeyen metilasyonun şizofreni, diabet ve kanser gibi hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığı yapılan araştırmalarca sabittir. DNA metilasyonu uzun zamanlı gen suskunluğuna sebep olurken, histon metilasyonu kısa zamanlı gen suskunluğuna sebep olur. (119, 120). Kofaktör S-adenosil metiyoninden bir, iki veya üç adet metil grubunu histon proteinlerinin (genellikle H3 ve H4) lizin ve arginin kalıntılarına transferini katalizleyen enzimlere histon metiltransferaz (HMT) denir. HMT enzimleri, histon lizin metiltranferaz (HKMT) ve protein arginin metiltransferaz (PRMT) olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (121, 122). Lizin metilasyonu, heterokromatin oluşumu, X kromozomu inaktivasyonu, genomik kararlılık, kök hücre olgunlaşması, genomik baskılama (imprinting) ve transkripsiyonel düzenleme gibi birçok biyolojik süreçte önemli işlevlerlerde rol alır (123, 124). Bazı lizin metiltransferazlar (H3K4, H3K36, H3K79 vb.) ökromatin bölgedeki genleri aktive ederken, bazıları (H3K9, H3K27 ve H3K20 vb.) ise ökromatin bölgedeki genleri aktive ederler (125). Şimdiye kadar 10 adet PRMT enzimi tanımlanmıştır ve ürettikleri metilargininin türüne göre başlıca 3 sınıfa ayrılırlar. Monometilarginin (MMA), asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve simetrik dimetilarginin (SDMA) olmak üzere 3 farklı tip metillenen arginin vardır. PRMT enzimleri transkripsiyon faktörler (p53, YY1 ve NF-κB vb.) aracılığıyla gen ifade seviyesini düzenler (126-128). Histon proteininden metil grubunun ayrılmasını katalizleyen enzimlere ise histon demetilaz (HDM) denir. HDM enzimleri HMT'lerle birlikte histon metilasyonunu düzenlediklerinden insan vücudunda çok önemli görevler ifâ etmektedir (129). HDM enzimleri yaklaşık 7 sene önce bulunmuştur ve günümüzde genel olarak aktivasyon mekanizmasına göre iki ana sınıfa ayrılırlar (130).

Histon metilasyonun profilinin HMT and HDT enzimleri aracılığıyla değişmesi, yaşlanma ve kanser gibi hastalıklara sebep olmaktadır (131, 132). Yapılan araştırmalarda insan genomu tarafından kodlandığı bilinen yaklaşık 50 HMT enziminden 22 tanesinin insan ve fare modellerinde hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (133). Bir HMT olan ve genellikle genleri inaktif hale geçiren EZH2 enzimi, histon 2-lizin 27 (H3-K27) konumuna üç metil grubunun transferini katalizler (134). EZH2 enzimi meme (135), mesane (136), kolorektal (137), prostat (138), mide (139), lenfoma (140) gibi birçok kanser türüne rol almaktadır. EZH2 enziminin birçok kanser türünde aşırı ifade edilmesi onkogen olma ihtimalini arttırırken, fonksiyon kaybına uğratan mutasyonların olması (loss of function mutation) tümör baskılayıcı gen olma ihtimalini arttırmaktadır. EZH2'nin onkogen mi yoksa tümör baskılayıcı gen mi olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (141, 142). DOT1L (143, 144), MLL (145), NSD1 (146), NSD2 (147) ve NSD 3 (148) gibi diğer HMT enzimlerinin de lösemi (ALL ve/veya AML) kanserinde rol aldığı bildirilmiştir. HMT enzimleri kadar karakterize edilmeyen PRMT enzimlerinin de meme kanseri gibi kanser türlerinde gen ifade seviyelerinin değiştiği

rapor edilmiştir (149). HDT enzimlerinin keşfedilme tarihi HMT enzimlerine göre nispeten daha geç olduğundan yeterli sayıda araştırmaya konu olamamıştır. Genel olarak nörolojik hastalıklarla ve kanserle ilişkilendirilebilmiştir (150). İlk defa 2004 yılında Shi ve arkadaşları tarafından bulunan LSD1 enzimi, en fazla bilinen histon demetilazdır (151). Yapılan araştırmalarda LSD1'in spesifik genlerin ifade düzeyini etkilemesinin (152) yanısıra bir tümör baskılayıcı gen olan p53 gibi histon olmayan proteinlerin gen ifade seviyesini düzenlediği ve global DNA metilasyonundan da sorumlu olduğu bildirilmiştir (153, 154). Ayrıca mesane (155), meme (156, 157) ve prostat (158) gibi kanser türlerinde etkin rol oynadığı belirtilmiştir. Meme kanserinde rol alan diğer histon demetilazlar; PLU-1 (159), JMJD2B 160, 161) ve GASC1 (162)'dir. Bir diğer histon demetilaz ailesi olan Jumonji (JmjC) ilk defa 2006 yılında Tsukada ve arkadaşları tarafından bulundu (163). Bunlar LSD1'den farklı olarak katalitik aktiviteye sahip olan JmjC domainine sahiptirler ve bu domain histon kuyruğundan 3 adet metil grubunun ayrılması tepkimesini katalizler (164).

Normal dokuda ki ve kanserli dokulardaki HMT ve HDM genlerinin ifade seviyelerinin spesifik olduğunun anlaşılmasıyla (165), bu enzimlere yönelik yeni yöntemler (166) ve inhibitörler (167-169) geliştirme çabaları devam etmektedir.

4. miRNA VE KANSER

Protein kodlamayan RNA'ların varlığı uzun yıllardır bilinmesine rağmen (170), miRNA'lar ilk defa 1993 yılında Lee (171) ve arkadaşları tarafından bulunmuş olup bugünkü adını ise ancak 2001 yılında almıştır (172). Transkripsiyon sonrası düzenleyiciler olan miRNA'lar 20-24 nükleotit uzunluğundadır ve spesifik olarak mRNA'lara bağlanarak genellikle gen ifadesini baskılar veya mRNA'yı yıkıma uğratır. Şimdiye kadar insanda 1400'den fazla farklı miRNA tanımlanmıştır (173, 174). miRNA'lar çekirdekte sentezlenip, stoplazmaya transfer olurlar. Stoplazma da hedef mRNA bağlanan miRNA RISC (RNA-induced silencing complex) komleksini oluşturmak suretiyle mRNA gen ifadesini düzenler (175). Bu şekilde miRNA'lar DNA dizilimini değiştirmeden hücre gelişimi, hücre farklılaşması, hücre çoğalması, hücre ölümü, kromozomun yapısı, virüse karşı direnç ve apoptozis gibi biyolojik işlemlerde önemli görevler alırlar. Yapılan biyoinformatik çalışmalar doğrultusunda insan genomunda 45.000'den fazla miRNA hedef bölgesinin olduğu ve genlerin % 60'ından fazlası miRNA'lar tarafından kontrol edildiği tahmin edilmektedir (176, 177). miRNA'ların bazıları onkogen, bazıları ise tümör baskılayıcı gen özelliği gösterdiğinden ve miRNA'ların % 50'sinden daha fazlası kanserle ilişkili genomik bölgededir (178). Meme kanseri üzerine yapılan araştırmalarda; miR-206, mir-17-5p, miR-125a, 125b, miR-200, let-7, miR-34a ve miR-31'in tümör baskılayıcı; miR-21, miR-155, miR-10b ve miR-373'ün ise onkogenik özelik gösterdiği bulunmuştur (179). Bundan dolayı miRNA'ların ifade profilinin değişmesi, kanser başlangıcına ve/veya ilerlemesine sebep olabilmektedir (180, 181). Değişmiş miRNA profili, prostat (182), meme (183-185), akciğer (186) ve kolorektal (187) gibi kanserlerde rapor edilmiştir. Tümör hücrelerinde miRNA profilinin değişme sebepleri arasında epigenetik mekanizmalarda gösterilmektedir (188). Tümör baskılayıcı miRNA'ların ifade düzeyi, DNA metilasyonuyla azalabildiği gibi onkogenik miRNA'ların ifade düzeyi histon asetilasyonuyla artması kanserde görülebilen olaylardır (189, 190). Elde edilen bu veriler kanser etiyolojisini daha karmaşık hale getirmekle birlikte miRNA'ları kanser tedavisi için yeni bir stratejik hedef haline getirmektedir (191, 192). Kanser hücrelerinde genellikle miRNA ifade düzeyi azalmakla birlikte bazı onkogenik miRNA'ların ifade düzeyi artmaktadır. Antagomir kullanılarak bu artan miRNA'ların baskılanması bu stratejilere örnek olarak gösterilebilir (193, 194). Yakın gelecekte miRNA hedefli tedavi yöntemlerin, kullanılan geleneksel kemoterapilerle birlikte kullanılması kanser tedavisi için yeni bir strateji olabilir (195).

SONUÇ

Klasik kalıtım anlayışına göre DNA, kalıtımı sağlayan ve organizmaların biyolojik işlevlerde gereksinim duyduğu proteinleri üretimine karar veren yegâne moleküldür. Fakat insan genom projesinin tamamlanmasıyla birlikte 100.000 olarak tahmin edilen gen sayısının 20.000-25.000 olduğu ve insanların DNA dizilimlerinin % 99,9 oranında aynı olduğu bulunmuştur. Bu % 0,1'ik DNA dizilim farklılığı, insanlar arasında ki fenotipik farklılıkları (tek yumurta ikizleri olsa bile) ve insanların ilaçlara verdiği farklı cevapları açıklamada yetersiz kalmaktaydı. Ayrıca aynı DNA dizilimine sahip hücrelerin, nasıl 200 farklı hücre türüne dönüştüğü gibi konular, bilim adamlarını yeni mekanizmaların arayışına itti. Epigenetik mekanizmaların keşfedilmesiyle birlikte DNA diziliminin yanısıra post-translasyonel epigenetik mekanizmaların da gerek gen ifadesinde gerekse kalıtımda rol aldığı anlaşılmıştır. Epigenetik mekanizmaların dinamik bir yapıda olup çevresel etkilere hızlı bir şekilde cevap

oluşturması, genotip ile çevreyle etkileşim sonrası oluşan fenotip arasındaki boşluğu doldurmaya yardım etmiştir. Ayrıca organizmada ki biyolojik işlevlerde önemli rol oynayan bu epigenetik dengenin bozulması durumunda ise kanser gibi hastalıkların ortaya çıkabildiği ve organizmanın ilaçlara verdiği cevabın oluşturulmasında epigenetik profilin önemli olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bu veriler 'Farmakoepigenetik' olarak adlandırılabilen yeni ve özel bir çalışma alanı ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Umuyoruz bu alanda yapılacak çalışmalar sonucunda kanser gibi ölümcül olabilen hastalıkların tedavisi mümkün olur.

KAYNAKLAR

1. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease, Nature 2009; 461(7267):1071-8.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics, CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.
3. Podlaha O, Riester M, De S, Michor F. Evolution of the cancer genome, Trends Genet 2012; 28(4):155-63.
4. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? Cancer Cell 2012; 22(1):9-20.
5. Chervona Y, Costa M. Histone modifications and cancer: biomarkers of prognosis, Am J Cancer Res. 2012; 2(5):589-97.
6. Pogribny IP, Rusyn I. Environmental toxicants, epigenetics, and cancer, Adv Exp Med Biol. 2013; 754:215-32.
7. Holwerda S, de Laat W. Chromatin loops, gene positioning, and gene expression, Front Genet. 2012; 3:217.
8. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy, Cell 2012; 150(1):12-27.
9. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer, Carcinogenesis 2010; 31(1):27-36.
10. Rando OJ. Combinatorial complexity in chromatin structure and function: revisiting the histone code, Curr Opin Genet Dev 2012; 22(2):148-55.
11. Waddington,C.H. The epigenotype. 1942, Int J Epidemiol 2012; 41(1):10-3.
12. Hassler MR, Egger G. Epigenomics of cancer - emerging new concepts. Biochimie 2012 (Epub ahead of print).
13. Gerhauser C. Cancer Chemoprevention and Nutri-Epigenetics: State of the Art and Future Challenges, Top Curr Chem 2012 [Epub ahead of print]
14. Martín-Subero JI. How epigenomics brings phenotype into being, Pediatr Endocrinol Rev 2011; 9 Suppl 1:506-10.
15. Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics, Curr Opin Genet Dev 2012; 22(1):50-5.
16. Lansdorp PM, Falconer E, Tao J, Brind'amour J, Naumann U. Epigenetic differences between sister chromatids? Ann N Y Acad Sci 2012; 1266(1):1-6.
17. Carone DM, Lawrence JB. Heterochromatin instability in cancer: From the Barr body to satellites and the nuclear periphery, Semin Cancer Biol 2012 [Epub ahead of print]
18. Hatziapostolou M, Iliopoulos D. Epigenetic aberrations during oncogenesis, Cell Mol Life Sci 2011; 68(10):1681-702.
19. Chin SP, Dickinson JL, Holloway AF. Clin Epigenetics. Epigenetic regulation of prostate cancer, 2011; 2(2):151-69.
20. Catalano MG, Fortunati N, Boccuzzi G. Epigenetics modifications and therapeutic prospects in human thyroid cancer, Front Endocrinol (Lausanne) 2012; 3:40.
21. Gigek CO, Chen ES, Calcagno DQ, Wisnieski F, Burbano RR, Smith MA. Epigenetic mechanisms in gastric cancer, Epigenomics 2012; 4(3):279-94.
22. Dubuc AM, Mack S, Unterberger A, Northcott PA, Taylor MD. The epigenetics of brain tumors, Methods Mol Biol 2012; 863:139-53.
23. Liloglou T, Bediaga NG, Brown BR, Field JK, Davies MP. Epigenetic biomarkers in lung cancer, Cancer Lett 2012 [Epub ahead of print]
24. Kim WJ, Kim YJ. Epigenetics of bladder cancer, Methods Mol Biol 2012; 863:111-8.
25. Khare S, Verma M. Epigenetics of colon cancer, Methods Mol Biol 2012; 863:177-85.
26. Seeber LM, Van Diest PJ. Epigenetics in ovarian cancer, Methods Mol Biol 2012; 863:253-69.
27. Rawson JB, Bapat B. Epigenetic biomarkers in colorectal cancer diagnostics, Expert Rev Mol Diagn 2012; 12(5):499-509.
28. Mascolo M, Siano M, Ilardi G, Russo D, Merolla F, De Rosa G, Staibano S. Epigenetic disregulation in oral cancer, Int J Mol Sci 2012; 13(2):2331-53.
29. Greenberg ES, Chong KK, Huynh KT, Tanaka R, Hoon DS. Epigenetic biomarkers in skin cancer, Cancer Lett. 2012 [Epub ahead of print]
30. Stecklein SR, Jensen RA, Pal A. Genetic and epigenetic signatures of breast cancer subtypes, Front Biosci (Elite Ed). 2012; 4:934-49.
31. Vincent A, Van Seuningen I. On the epigenetic origin of cancer stem cells, Biochim Biophys Acta 2012; 1826(1):83-8.
32. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filippini J, Nery JR, Lee L, Ye Z, Ngo QM, Edsall L, Antosiewicz-Bourget J, Stewart R, Ruotti V, Millar AH, Thomson JA, Ren B, Ecker JR. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences, Nature 2009; 462(7271):315-22.
33. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape, Cell 2007; 128(4):635-8.
34. Umer M, Herceg Z. Deciphering the Epigenetic Code: An Overview of DNA methylation Analysis Methods, Antioxid Redox Signal 2012 [Epub ahead of print]
35. Zuo T, Tycko B, Liu TM, Lin JJ, Huang TH. Methods in DNA methylation profiling, Epigenomics 2009; 1(2):331-45.
36. Goel A. DNA methylation-based fecal biomarkers for the noninvasive screening of GI cancers, Future Oncol 2010; 6(3):333-6.
37. Antequera F, Bird A. Number of CpG islands and genes in human and Mouse, Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90(24):11995-9.
38. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease, Nat Biotechnol 2010; 28(10):1057-68.
39. Nguyen C, Liang G, Nguyen TT, Tsao-Wei D, Groshen S, Lübbert M, Zhou JH, Benedict WF, Jones PA. Susceptibility of nonpromoter CpG islands to de novo methylation in normal and neoplastic cells, J Natl Cancer Inst 2001; 93(19):1465-72.
40. Ndlovu MN, Denis H, Fuks F. Exposing the DNA methylome iceberg, Trends Biochem Sci 2011; 36(7):381-7.
41. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer, Adv Genet 2010; 70:27-56.
42. Smallwood SA, Kelsey G. De novo DNA methylation: a germ cell perspective, Trends Genet 2012; 28(1):33-42.

43. Aran D, Toperoff G, Rosenberg M, Hellman A. Replication timing-related and gene body-specific methylation of active human genes, Hum Mol Genet 2011; 20(4):670-80.
44. Li Y, Zhu J, Tian G, Li N, Li Q, Ye M, Zheng H, Yu J, Wu H, Sun J, Zhang H, Chen Q, Luo R, Chen M, He Y, Jin X, Zhang Q, Yu C, Zhou G, Sun J, Huang Y, Zheng H, Cao H, Zhou X, Guo S, Hu X, Li X, Kristiansen K, Bolund L, Xu J, Wang W, Yang H, Wang J, Li R, Beck S, Wang J, Zhang X. The DNA methylome of human peripheral blood mononuclear cells, PLoS Biol 2010; 9:8(11).
45. Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation, Neuron 2007; 53(6):857-69.
46. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators, Trends Biochem Sci 2006; 31(2):89-97.
47. Robertson KD. DNA methylation and chromatin - unraveling the tangled web, Oncogene 2002; 21(35):5361-79.
48. Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components, Curr Med Chem 2010; 17(20):2141-51.
49. Holz-Schietinger C, Reich NO. The inherent processivity of the human de novo methyltransferase 3A (DNMT3A) is enhanced by DNMT3L, J Biol Chem 2010; 285(38):29091-100.
50. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development, Cell 1999; 99(3):247-57.
51. Jurkowska RZ, Rajavelu A, Anspach N, Urbanke C, Jankevicius G, Ragozin S, Nellen W, Jeltsch A. Oligomerization and binding of the Dnmt3a DNA methyltransferase to parallel DNA molecules: heterochromatic localization and role of Dnmt3L, J Biol Chem 2011; 286(27):24200-7.
52. Yang XX, He XQ, Li FX, Wu YS, Gao Y, Li M. Risk-association of DNA methyltransferases polymorphisms with gastric cancer in the southern chinese population, Int J Mol Sci 2012; 13(7):8364-78.
53. Sun MY, Yang XX, Xu WW, Yao GY, Pan HZ, Li M. Association of DNMT1 and DNMT3B polymorphisms with breast cancer risk in Han Chinese women from South China, Genet Mol Res 2012; [Epub ahead of print].
54. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, Kandoth C, Payton JE, Baty J, Welch J, Harris CC, Lichti CF, Townsend RR, Fulton RS, Dooling DJ, Koboldt DC, Schmidt H, Zhang Q, Osborne JR, Lin L, O'Laughlin M, McMichael JF, Delehaunty KD, McGrath SD, Fulton LA, Magrini VJ, Vickery TL, Hundal J, Cook LL, Conyers JJ, Swift GW, Reed JP, Alldredge PA, Wylie T, Walker J, Kalicki J, Watson MA, Heath S, Shannon WD, Varghese N, Nagarajan R, Westervelt P, Tomasson MH, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Mardis ER, Wilson RK. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia, N Engl J Med 2010; 363(25):2424-33.
55. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts, Nature 1983; 301(5895):89-92.
56. Ehrlich M. DNA hypomethylation in cancer cells, Epigenomics 2009; 1(2):239-59.
57. Fraga MF, Herranz M, Espada J, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Erkek E, Bozdogan O, Peinado H, Niveleau A, Mao JH, Balmain A, Cano A, Esteller M. A mouse skin multistage carcinogenesis model reflects the aberrant DNA methylation patterns of human tumors, Cancer Res 2004; 64(16):5527-34.
58. Costa FF, Paixão VA, Cavalher FP, Ribeiro KB, Cunha IW, Rinck JA Jr, O'Hare M, Mackay A, Soares FA, Brentani RR, Camargo AA. SATR-1 hypomethylation is a common and early event in breast cancer, Cancer Genet Cytogenet 2006; 165(2):135-43.
59. Gupta A, Godwin AK, Vanderveer L, Lu A, Liu J. Hypomethylation of the synuclein gamma gene CpG island promotes its aberrant expression in breast carcinoma and ovarian carcinoma, Cancer Res 2003; 63(3):664-73.
60. Badal V, Chuang LS, Tan EH, Badal S, Villa LL, Wheeler CM, Li BF, Bernard HU. CpG methylation of human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancer cell lines and in clinical specimens: genomic hypomethylation correlates with carcinogenic progression, J Virol 2003; 77(11):6227-34.
61. Kim KH, Choi JS, Kim IJ, Ku JL, Park JG. Promoter hypomethylation and reactivation of MAGE-A1 and MAGE-A3 genes in colorectal cancer cell lines and cancer tissues, World J Gastroenterol 2006; 12(35):5651-7.
62. Roman-Gomez J, Jimenez-Velasco A, Agirre X, Cervantes F, Sanchez J, Garate L, Barrios M, Castillejo JA, Navarro G, Colomer D, Prosper F, Heiniger A, Torres A. Promoter hypomethylation of the LINE-1 retrotransposable elements activates sense/antisense transcription and marks the progression of chronic myeloid leukemia, Oncogene 2005; 24(48):7213-23.
63. Bedford MT, van Helden PD. Hypomethylation of DNA in pathological conditions of the human prostate, Cancer Res 1987; 47(20):5274-6.
64. Brothman AR, Swanson G, Maxwell TM, Cui J, Murphy KJ, Herrick J, Speights VO, Isaac J, Rohr LR. Global hypomethylation is common in prostate cancer cells: a quantitative predictor for clinical outcome? Cancer Genet Cytogenet 2005; 156(1):31-6.
65. Seifert HH, Schmiemann V, Mueller M, Kazimirek M, Onofre F, Neuhausen A, Florl AR, Ackermann R, Boecking A, Schulz WA, Grote HJ. In situ detection of global DNA hypomethylation in exfoliative urine cytology of patients with suspected bladder cancer, Exp Mol Pathol 2007; 82(3):292-7.
66. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer, Cell 2007; 128(4):683-92.
67. Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications, Nat Rev Cancer 2011; 11(10):726-34.
68. Girault I, Tozlu S, Lidereau R, Bièche I. Expression analysis of DNA methyltransferases 1, 3A, and 3B in sporadic breast carcinomas, Clin Cancer Res 2003; 9(12):4415-22.
69. Ben Gacem R, Hachana M, Ziadi S, Ben Abdelkarim S, Hidar S, Trimeche M. Clinicopathologic significance of DNA methyltransferase 1, 3a, and 3b overexpression in Tunisian breast cancers, Hum Pathol 2012; 43(10):1731-8.
70. Chen CL, Yan X, Gao YN, Liao QP. Expression of DNA methyltransferase 1, 3A and 3B mRNA in the epithelial ovarian carcinoma, Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2005; 40(11):770-4.
71. Nakagawa T, Kanai Y, Saito Y, Kitamura T, Kakizoe T, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase 1 protein expression in human transitional cell carcinoma of the bladder, J Urol. 2003; 170(6Pt1):2463-6.
72. Gros C, Fahy J, Halby L, Dufau I, Erdmann A, Gregoire JM, Ausseil F, Vispé S, Arimondo PB. DNA methylation inhibitors in cancer: Recent and future approaches, Biochimie 2012; 94(11):2280-96.

73. Billam M, Sobolewski MD, Davidson NE. Effects of a novel DNA methyltransferase inhibitor zebularine on human breast cancer cells, Breast Cancer Res Treat 2010; 120(3):581-92.
74. Flotho C, Claus R, Batz C, Schneider M, Sandrock I, Ihde S, Plass C, Niemeyer CM, Lübbert M. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells, Leukemia 2009; 23(6):1019-28.
75. Yan L, Nass SJ, Smith D, Nelson WG, Herman JG, Davidson NE. Specific inhibition of DNMT1 by antisense oligonucleotides induces re-expression of estrogen receptor-alpha (ER) in ER-negative human breast cancer cell lines, Cancer Biol Ther 2003; 2(5):552-6.
76. Arasaradnam RP, Commane DM, Bradburn D, Mathers JC. A review of dietary factors and its influence on DNA methylation in colorectal carcinogenesis, Epigenetics 2008; 3(4):193-8.
77. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals, Nat Genet. 2003; 33 Suppl:245-54.
78. Cedar H, Bergman Y. Programming of DNA methylation patterns, Annu Rev Biochem 2012; 81:97-117.
79. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms, Nat Rev Genet 2009; 10(5):295-304.
80. Rando OJ. Combinatorial complexity in chromatin structure and function: revisiting the histone code, Curr Opin Genet Dev 2012; 22(2):148-55.
81. Wolffe AP, Hayes JJ. Chromatin disruption and modification, Nucleic Acids Res 1999; 1:27(3):711-20.
82. Allfrey VG, Faulknwe R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis, Proc Natl Acad Sci USA 19664;51:786-94.
83. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code, Science 2001;293(5532):1074-80.
84. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications, Nature 2000; 403(6765):41-5.
85. Verrier L, Vandromme M, Trouche D. Histone demethylases in chromatin cross-talks, Biol Cell 2011; 103(8):381-401.
86. Lee JS, Smith E, Shilatifard A. The language of histone crosstalk, Cell 2010; 142(5):682-5.
87. Zippo A, Serafini R, Rocchigiani M, Pennacchini S, Krepelova A, Oliviero S. Histone crosstalk between H3S10ph and H4K16ac generates a histone code that mediates transcription elongation, Cell 2009; 138(6):1122-36.
88. Suganuma T, Workman JL. Crosstalk among Histone Modifications, Cell. 2008; 135(4):604-7.
89. Ooi L, Wood IC. Chromatin crosstalk in development and disease: lessons from REST, Nat Rev Genet. 2007; 8(7):544-54.
90. Füllgrabe J, Kavanagh E, Joseph B. Histone onco-modifications, Oncogene 2011; 30(31):3391-403.
91. Grunstein M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription, Nature 1997; 389(6649):349-52.
92. Struhl K. Histone acetylation and transcriptional regulatory mechanisms, Genes Dev 1998; 12(5):599-606.
93. Turner BM. Histone acetylation and an epigenetic code, Bioessays 2000; 22(9):836-45.
94. Icardi L, De Bosscher K, Tavernier J. The HAT/HDAC interplay: Multilevel control of STAT signaling, Cytokine Growth Factor Rev 2012 [Epub ahead of print]
95. Masumi A. Histone acetyltransferases as regulators of nonhistone proteins: the role of interferon regulatory factor acetylation on gene transcription, J Biomed Biotechnol 2011; 2011:640610.
96. Bannister AJ, Kouzarides T. The CBP co-activator is a histone acetyltransferase, Nature 1996; 384(6610):641-3.
97. Fu S, Kurzrock R. Development of curcumin as an epigenetic agent, Cancer 2010; 116(20):4670-6.
98. Shahbazian MD, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation, Annu Rev Biochem 2007; 76:75-100.
99. Hodawadekar SC, Marmorstein R. Chemistry of acetyl transfer by histone modifying enzymes: structure, mechanism and implications for effector design, Oncogene 2007; 26(37):5528-40.
100. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications, Cell Res 2011; 21(3):381-95.
101. Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy, Nat Rev Genet 2009; 10(1):32-42.
102. Prince HM, Bishton MJ, Harrison SJ. Clinical studies of histone deacetylase inhibitors. Clin Cancer Res 2009; 15(12):3958-69.
103. Hayakawa T, Nakayama J. Physiological roles of class I HDAC complex and histone demethylase, J Biomed Biotechnol. 2011; 2011:129383.
104. Haberland M, Johnson A, Mokalled MH, Montgomery RL, Olson EN. Genetic dissection of histone deacetylase requirement in tumor cells, Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(19):7751-5.
105. Barneda-Zahonero B, Parra M. Histone deacetylases and cancer Mol Oncol 2012 [Epub ahead of print]
106. Sun WJ, Zhou X, Zheng JH, Lu MD, Nie JY, Yang XJ, Zheng ZQ. Histone acetyltransferases and deacetylases: molecular and clinical implications to gastrointestinal carcinogenesis, Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2012; 44(1):80-91.
107. Krusche CA, Wülfing P, Kersting C, Vloet A, Böcker W, Kiesel L, Beier HM, Alfer J. Histone deacetylase-1 and -3 protein expression in human breast cancer: a tissue microarray analysis. Breast Cancer Res Treat 2005;90(1):15-23.
108. Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, Sugiura H, Omoto Y, Ando Y, Mita K, Hamaguchi M, Hayashi S, Iwase H. HDAC6 expression is correlated with better survival in breast cancer, Clin Cancer Res 2004; 10(20):6962-8.
109. Choi JH, Kwon HJ, Yoon BI, Kim JH, Han SU, Joo HJ, Kim DY. Expression profile of histone deacetylase 1 in gastric cancer tissues, Jpn J Cancer Res 2001; 92(12):1300-4.
110. Jung KH, Noh JH, Kim JK, Eun JW, Bae HJ, Xie HJ, Chang YG, Kim MG, Park H, Lee JY, Nam SW. HDAC2 overexpression confers oncogenic potential to human lung cancer cells by deregulating expression of apoptosis and cell cycle proteins, J Cell Biochem 2012; 113(6):2167-77.
111. Moreno DA, Scrideli CA, Cortez MA, de Paula Queiroz R, Valera ET, da Silva Silveira V, Yunes JA, Brandalise SR, Tone LG. Differential expression of HDAC3, HDAC7 and HDAC9 is associated with prognosis and survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia, Br J Haematol 2010; 150(6):665-73.
112. Ouaïssi M, Sielezneff I, Silvestre R, Sastre B, Bernard JP, Lafontaine JS, Payan MJ, Dahan L, Pirrò N, Seitz JF, Mas E, Lombardo D, Ouaissi A. gh histone deacetylase 7 (HDAC7) expression is significantly associated with adenocarcinomas of the pancreas, Ann Surg Oncol 2008; 15(8):2318-28.
113. Huang Y, Nayak S, Jankowitz R, Davidson NE, Oesterreich S. Epigenetics in breast cancer: what's new? Breast Cancer Res 2011; 13(6):225.

114. Arts J, de Schepper S, Van Emelen K. Histone deacetylase inhibitors: from chromatin remodeling to experimental cancer therapeutics. Curr Med Chem 2003; (22):2343-50.
115. Dokmanovic M, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents, J Cell Biochem 2005; 96(2):293-304.
116. Lee JH, Choy ML, Marks PA. Mechanisms of resistance to histone deacetylase inhibitors, Adv Cancer Res 2012; 116:39-86.
117. Munster PN, Thurn KT, Thomas S, Raha P, Lacevic M, Miller A, Melisko M, Ismail-Khan R, Rugo H, Moasser M, Minton SE. A phase II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat combined with tamoxifen for the treatment of patients with hormone therapy-resistant breast cancer, Br J Cancer 2011; 104(12):1828-35.
118. Sato A, Asano T, Ito K, Asano T. Vorinostat and Bortezomib Synergistically Cause Ubiquitinated Protein Accumulation in Prostate Cancer Cells, J Urol 2012 [Epub ahead of print]
119. Decarlo D, Hadden MK. Oncoepigenomics: Making histone lysine methylation count, Eur J Med Chem 2012; 56:179-94.
120. Vo AT, Millis RM. Epigenetics and breast cancers, Obstet Gynecol Int 2012 (E pub).
121. Wood A, Shilatifard A. Posttranslational modifications of histones by methylation, Adv Protein Chem 2004; 67:201-22.
122. Campagna-Slater V, Mok MW, Nguyen KT, Feher M, Najmanovich R, Schapira M. Structural chemistry of the histone methyltransferases cofactor binding site, J Chem Inf Model 2011; 28;51(3):612-23.
123. Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation, Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6(11):838-49.
124. Sawan C, Herceg Z. Histone modifications and cancer, Adv Genet 2010; 70:57-85.
125. Barski A, Cuddapah S, Cui K, Roh TY, Schones DE, Wang Z, Wei G, Chepelev I, Zhao K. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome, Cell 2007; 129(4):823-37.
126. Bedford MT, Richard S. Arginine methylation an emerging regulator of protein function, Mol Cell 2005; 18(3):263-72.
127. Bedford MT. Arginine methylation at a glance, J Cell Sci 2007; 120(Pt 24):4243-6.
128. Di Lorenzo A, Bedford MT. Histone arginine methylation, FEBS Lett 2011; 585(13):2024-31.
129. Tian X, Fang J. Current perspectives on histone demethylases, Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2007; 39(2):81-8.
130. Mosammaparast N, Shi Y. Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases, Annu Rev Biochem 2010; 79:155-79.
131. Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance, Nat Rev Genet. 2012; 13(5):343-57.
132. Varier RA, Timmers HT. Histone lysine methylation and demethylation pathways in cancer, Biochim Biophys Acta 2011; 1815(1):75-89.
133. Albert M, Helin K. Histone methyltransferases in cancer, Semin Cell Dev Biol 2010; 21(2):209-20.
134. Cao R, Wang L, Wang H, Xia L, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Jones RS, Zhang Y (2002) Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. Science. 2002; 298(5595):1039-43.
135. Kleer CG, Cao Q, Varambally S, Shen R, Ota I, Tomlins SA, Ghosh D, Sewalt RG, Otte AP, Hayes DF, Sabel MS, Livant D, Weiss SJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(20):11606-11.
136. Arisan S, Buyuktuncer ED, Palavan-Unsal N, Caşkurlu T, Cakir OO, Ergenekon E. Increased expression of EZH2, a polycomb group protein, in bladder carcinoma, Urol Int 2005; 75(3):252-7.
137. Mimori K, Ogawa K, Okamoto M, Sudo T, Inoue H, Mori M. Clinical significance of enhancer of zeste homolog 2 expression in colorectal cancer cases, Eur J Surg Oncol 2005; 31(4):376-80.
138. Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG, Ghosh D, Pienta KJ, Sewalt RG, Otte AP, Rubin MA, Chinnaiyan AM. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. Nature 2002; 419(6907):624-9.
139. Watanabe Y, Toyota M, Kondo Y, Suzuki H, Imai T, Ohe-Toyota M, Maruyama R, Nojima M, Sasaki Y, Sekido Y, Hiratsuka H, Shinomura Y, Imai K, Itoh F, Tokino T. PRDM5 identified as a target of epigenetic silencing in colorectal and gastric cancer, Clin Cancer Res 2007; 13(16):4786-94.
140. Visser HP, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, Manders EM, Raaphorst FM, Meijer CJ, Willemze R, Otte AP. The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma, Br J Haematol. 2001; 112(4):950-8.
141. Chase A, Cross NC. Aberrations of EZH2 in cancer, Clin Cancer Res 2011; 17(9):2613-8
142. Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, Knops R, Massop M, Tönnissen ER, van der Heijden A, Scheele TN, Vandenberghe P, de Witte T, van der Reijden BA, Jansen JH. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes, Nat Genet 2010; 42(8):665-7.
143. Krivtsov AV, Feng Z, Lemieux ME, Faber J, Vempati S, Sinha AU, Xia X, Jesneck J, Bracken AP, Silverman LB, Kutok JL, Kung AL, Armstrong SA. H3K79 methylation profiles define murine and human MLL-AF4 leukemias, Cancer Cell 2008; 14(5):355-68.
144. Okada Y, Feng Q, Lin Y, Jiang Q, Li Y, Coffield VM, Su L, Xu G, Zhang Y. hDOT1L links histone methylation to leukemogenesis, Cell 2005; 121(2):167-78.
145. Whitman SP, Hackanson B, Liyanarachchi S, Liu S, Rush LJ, Maharry K, Margeson D, Davuluri R, Wen J, Witte T, Yu L, Liu C, Bloomfield CD, Marcucci G, Plass C, Caligiuri MA. DNA hypermethylation and epigenetic silencing of the tumor suppressor gene, SLC5A8, in acute myeloid leukemia with the MLL partial tandem duplication, Blood 2008; 112(5):2013-6.
146. Jaju RJ, Fidler C, Haas OA, Strickson AJ, Watkins F, Clark K, Cross NC, Cheng JF, Aplan PD, Kearney L, Boultwood J, Wainscoat JS. A novel gene, NSD1, is fused to NUP98 in the t(5;11)(q35;p15.5) in de novo childhood acute myeloid leukemia, Blood 2001; 98(4):1264-7.
147. Kim JY, Kee HJ, Choe NW, Kim SM, Eom GH, Baek HJ, Kook H, Kook H, Seo SB. Multiple-myeloma-related WHSC1/MMSET isoform RE-IIBP is a histone methyltransferase with transcriptional repression activity, Mol Cell Biol 2008; 28(6):2023-34.

148. Rosati R, La Starza R, Veronese A, Aventin A, Schwienbacher C, Vallespi T, Negrini M, Martelli MF, Mecucci C. NUP98 is fused to the NSD3 gene in acute myeloid leukemia associated with t(8;11)(p11.2;p15), Blood 2002; 99(10):3857-60.
149. Le Romancer M, Treilleux I, Leconte N, Robin-Lespinasse Y, Sentis S, Bouchekioua-Bouzaghou K, Goddard S, Gobert-Gosse S, Corbo L. Regulation of estrogen rapid signaling through arginine methylation by PRMT1, Mol Cell 2008; 31(2):212-21.
150. Pedersen MT, Helin K. Histone demethylases in development and disease, Trends Cell Biol. 2010; 20(11):662-71.
151. Shi Y, Lan F, Matson C, Mulligan P, Whetstine JR, Cole PA, Casero RA, Shi Y. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1, Cell 2004; 119(7):941-53.
152. Metzger E, Wissmann M, Yin N, Müller JM, Schneider R, Peters AH, Günther T, Buettner R, Schüle R. LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription, Nature 2005; 437(7057):436-9.
153. Huang J, Sengupta R, Espejo AB, Lee MG, Dorsey JA, Richter M, Opravil S, Shiekhattar R, Bedford MT, Jenuwein T, Berger SL. p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1, Nature 2007; 449(7158):105-8.
154. Wang J, Hevi S, Kurash JK, Lei H, Gay F, Bajko J, Su H, Sun W, Chang H, Xu G, Gaudet F, Li E, Chen T. The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation, Nat Genet 2009; 41(1):125-9.
155. Hayami S, Kelly JD, Cho HS, Yoshimatsu M, Unoki M, Tsunoda T, Field HI, Neal DE, Yamaue H, Ponder BA, Nakamura Y, Hamamoto R. Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers, Int J Cancer 2011; 128(3):574-86.
156. Lim S, Janzer A, Becker A, Zimmer A, Schüle R, Buettner R, Kirfel J. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology, Carcinogenesis 2010; 31(3):512-20.
157. Wang Y, Zhang H, Chen Y, Sun Y, Yang F, Yu W, Liang J, Sun L, Yang X, Shi L, Li R, Li Y, Zhang Y, Li Q, Yi X, Shang Y. LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer, Cell 2009; 138(4):660-72.
158. Rotili D, Mai A. Targeting Histone Demethylases: A New Avenue for the Fight against Cancer, Genes Cancer 2011; 2(6):663-79.
159. Yamane K, Tateishi K, Klose RJ, Fang J, Fabrizio LA, Erdjument-Bromage H, Taylor-Papadimitriou J, Tempst P, Zhang Y. PLU-1 is an H3K4 demethylase involved in transcriptional repression and breast cancer cell proliferation, Mol Cell 2007; 25(6):801-12.
160. Shi L, Sun L, Li Q, Liang J, Yu W, Yi X, Yang X, Li Y, Han X, Zhang Y, Xuan C, Yao Z, Shang Y. Histone demethylase JMJD2B coordinates H3K4/H3K9 methylation and promotes hormonally responsive breast carcinogenesis, Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(18):7541-6.
161. Kawazu M, Saso K, Tong KI, McQuire T, Goto K, Son DO, Wakeham A, Miyagishi M, Mak TW, Okada H. Histone demethylase JMJD2B functions as a co-factor of estrogen receptor in breast cancer proliferation and mammary gland development, PLoS One 2011; 6(3):e17830.
162. Liu G, Bollig-Fischer A, Kreike B, van de Vijver MJ, Abrams J, Ethier SP, Yang ZQ. Genomic amplification and oncogenic properties of the GASC1 histone demethylase gene in breast cancer, Oncogene 2009; 28(50):4491-500.
163. Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, Warren ME, Borchers CH, Tempst P, Zhang Y. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins, Nature 2006; 439(7078):811-6.
164. Agger K, Christensen J, Cloos PA, Helin K. The emerging functions of histone demethylases, Curr Opin Genet Dev 2008; 18(2):159-68.
165. Islam AB, Richter WF, Jacobs LA, Lopez-Bigas N, Benevolenskaya EV. Co-regulation of histone-modifying enzymes in cancer, PLoS One 2011; 6(8):e24023.
166. Gauthier N, Caron M, Pedro L, Arcand M, Blouin J, Labonté A, Normand C, Paquet V, Rodenbrock A, Roy M, Rouleau N, Beaudet L, Padrós J, Rodriguez-Suarez R. Development of homogeneous nonradioactive methyltransferase and demethylase assays targeting histone H3 lysine 4, J Biomol Screen 2012; 17(1):49-58.
167. Spannhoff A, Sippl W, Jung M. Cancer treatment of the future: inhibitors of histone methyltransferases, Int J Biochem Cell Biol 2009; 41(1):4-11.
168. Cha B, Jho EH. Protein arginine methyltransferases (PRMTs) as therapeutic targets, Expert Opin Ther Targets. 2012; 16(7):651-64.
169. Hoffmann I, Roatsch M, Schmitt ML, Carlino L, Pippel M, Sippl W, Jung M. The role of histone demethylases in cancer therapy, Mol Oncol. 2012 [Epub ahead of print]
170. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together, Int J Biochem Cell Biol 2009; 41(1):87-95.
171. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14, Cell 1993; 75(5):843-54.
172. Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA World, Science 2001; 294(5543):797-9.
173. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions, Cell 2009; 136(2):215-33.
174. Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer, Mol Oncol 2012 [Epub ahead of print]
175. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation, Nat Cell Biol 2009; 11(3):228-34.
176. Kusenda B, Mraz M, Mayer J, Pospisilova S. MicroRNA biogenesis, functionality and cancer relevance, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2006; 150(2):205-15.
177. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs, Genome Res 2009; 19(1):92-105.
178. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors, Dev Biol 2007; 302(1):1-12.
179. O'Day E, Lal A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer, Breast Cancer Res 2010; 12(2):201.
180. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers, Nature 2005; 435(7043):834-8.
181. Meltzer PS. Cancer genomics: small RNAs with big impacts. Nature 2005; 435(7043):745-6.

182. Paone A, Galli R, Fabbri M. MicroRNAs as New Characters in the Plot between Epigenetics and Prostate Cancer, Front Genet 2011; 2:62.
183. Davoren PA, McNeill RE, Lowery AJ, Kerin MJ, Miller N. Identification of suitable endogenous control genes for microRNA gene expression analysis in human breast cancer, BMC Mol Biol 2008; 9:76
184. Farazi TA, Horlings HM, Ten Hoeve JJ, Mihailovic A, Halfwerk H, Morozov P, Brown M, Hafner M, Reyal F, van Kouwenhove M, Kreike B, Sie D, Hovestadt V, Wessels LF, van de Vijver MJ, Tuschl T. MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing, Cancer Res 2011; 71(13):4443-53.
185. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer, Cancer Res 2005; 65(16):7065-70.
186. Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, Yatabe Y, Kawahara K, Sekido Y, Takahashi T. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation, Cancer Res 2005; 65(21):9628-32.
187. Goel A, Boland CR. Epigenetics of Colorectal Cancer, Gastroenterology. 2012 [Epub ahead of print]
188. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers, Nat Rev Cancer 2006; 6(11):857-66.
189. Lopez-Serra P, Esteller M. DNA methylation-associated silencing of tumor-suppressor microRNAs in cancer, Oncogene 2012; 31(13):1609-22.
190. Wong KY, Yu L, Chim CS. DNA methylation of tumor suppressor miRNA genes: a lesson from the miR-34 family, Epigenomics 2011; 3(1):83-92.
191. Fabbri E, Brognara E, Borgatti M, Lampronti I, Finotti A, Bianchi N, Sforza S, Tedeschi T, Manicardi A, Marchelli R, Corradini R, Gambari R. MiRNA therapeutics: delivery and biological activity of peptide nucleic acids targeting miRNAs, Epigenomics 2011; 3(6):733-45.
192. Czech MP. MicroRNAs as therapeutic targets, N Engl J Med 2006; 354(11):1194-5.
193. Kasinski AL, Slack FJ. Epigenetics and genetics. MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy, Nat Rev Cancer 2011; 11(12):849-64.
194. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs', Nature 2005; 438(7068):685-9.
195. Kutanzi KR, Yurchenko OV, Beland FA, Checkhun VF, Pogribny IP. MicroRNA-mediated drug resistance in breast cancer, Clin Epigenetics 2011; 2(2):171-185.