Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

Sirkadiyen Saatin Epigenetikle İlişkisi

Relationship between Epigenetics and Circadian Clock

Kezban Kartlaşmış[1], Umut Kökbaş[1], Başak Sanna[1], Mustafa Muhlis Alparslan[1], Levent Kayrın[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

The circadian clock controls the daily rhythmicity of the biochemistry, physiology, and behavior of the organisms. Disruption of circadian rhythms, affects many biological processes within the body and results in different long-term diseases, such as cancer. Circadian regulatory pathways causes rhythmic epigenetic modifications and the formation of circadian epigenomes. Abnormal epigenetic modifications, such as hypermethylation, may be involved in the transformation of normal cells into cancer cells. In this review, some of the circadian genes and regulatory proteins, the current evidence related to the epigenetic modifications that result in circadian disruption and he carcinogenic effects of circadian disruption and its potential role in different human cancers using an epigenetic viewpoint will be reviewed.

Key words: Epigenetic,cancer,circadian clock

ÖZ

Sirkadiyen saat organizmaların biyokimyalarının, fizyolojilerinin ve davranışlarının günlük ritmlerini kontrol eder. Sirkadiyen ritmin bozulması, kanserler de dahil olmak üzere birçok uzun süreli hastalığı ve vücuttaki biyolojik süreçleri etkilemektedir. Sirkadiyen düzenleyici yollar, sirkadiyen epigenomların oluşumuna ve ritmik epigenetik değişikliklere neden olur. Sirkadiyenin bozulmasından dolayı oluşan hipermetilasyon gibi anormal epigenetik modifikasyonlar, normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümüne sebep olabilir. Bu derlemede sirkadiyen genler ve düzenleyici proteinler, sirkadiyen saatin bozulması sonucu oluşan epigenetik değişikliklere ilişkin güncel kanıtlar ve sirkadiyen bozulmanın karsinojenik etkileri ve insanlardaki farklı kanserlerdeki potansiyel rolü tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Epigenetik,kanser,sirkadiyen saat.

Giriş

Sirkadiyen zamanlama sistemi hipotalamusun suprikiazmatik çekirdeğinde bulunan ana saatten oluşur. Saatin diğer parçaları aynı zamanda periferal dokularda, vücut hücrelerinde ve beynin diğer kısımlarında bulunmaktadır. Sirkadiyen zamanlama sistemi olarak anılan sirkadiyen saat, sirkadiyen ritmi üretme ve düzenlemede sorumludur[1]. Birçok canlı organizmada gerçekleşen sirkadiyen ritm 24 saatlik çevresel faktörlerle, fizyolojik ve davranışsal olayları senkronize etmek için üretilen endojen ritmlerdir[1,2].

Sirkadiyen ritmler gen ekspresyonundan davranışa kadar birçok dokuya özel işlemlerde yer alır. Sirkadiyen ritmler tüm hücrelerde sadece dış faktörlerle değil aynı zamanda moleküler saat mekanizmaları ile de düzenlenmektedir. Bu moleküler saatler; birbirine geçmiş transkripsiyonel-translasyonel geribildirim döngüleri tarafından kontrol edilir ve çeşitli metabolik ve çevresel faktörlerle entegre edilmiştir[3]. Moleküler sirkadiyen saatler binlerce dokuya özgü genin günlük ekspresyonunu düzenlemektedir. Çevresel faktörler ve sirkadiyen saat arasındaki uyumsuzluk sirkadiyen bozulum olarak tanımlanır[4]. Sirkadiyen saat ve insan yaşamı ile arasındaki ilişki son iki yüzyılda radikal olarak değişmektedir. Buna ek olarak elektrik ışıklarının gelişimi ve modern yaşam için geleneksel hale gelen yapay ışık sirkadiyen bozulmalara neden olabilir. Sirkadiyen saatin bozulması kanserin de dahil olduğu birçok uzun dönemli hastalığın ortaya çıkmasına yol açar. Gece vardiyası çalışmaları, elektromanyetik dalgalar (EM), düzensiz diyet, yapay ışık gibi melatonin ritimleri değiştirerek biyolojik süreçleri etkileyen birçok çevresel faktör sirkadiyen bozulmayla sonuçlanır[5].

Sirkadiyen ritmin en güçlü senkronizeri olan yapay ışık ritmin bozulmasında en yıkıcı faktördür. Sanayileşmiş dünyada vardiyalı çalışan işçilerin çoğunluğu gece vardiyası çalışmalarından ve zararlı sonuçlarından acı çekmektedir. Transkriptom analizi sayesinde yetersiz uykunun 711 genin up ya da down regüle olmasına yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Yetersiz uykunun da aynı zamanda sirkadiyen ekspresyon paternli genlerin sayısını azalttığı bildirilmiştir. Dahası yetersiz uyku durumundan etkilenen sirkadiyen lokomotor döngü ürünleri bozukluğu (CLOCK), kriptokrom sirkadiyen saat2 (CRY2) ve periyot (PER) ailesi genleri gibi birçok sirkadiyen gen rapor edilmiştir[5,6].Bu derlemede sirkadiyen saatin çalışma mekanizmasında görev alan genleri, düzenleyici protenleri ve bunların epigenetikle ilişkisini açıklayarak sirkadiyen saatin bozulmasıyla oluşan karsinogenezise bağlı olarak farklı kanser türlerinde bu gen ve ürünlerinin etkisini açıklamak amaçlanmaktadır.

Sirkadiyen Genler ve Düzenleyici Proteinler

Sirkadiyen zamanlama sistemi en az 9 gen içeren birbirine bağlı iki moleküler ilmekten oluşmaktadır. Memelilerde beyin ve fare argonot benzer 1 (Bmal1) ve CLOCK, biyolojik işlevleri ve sirkadiyen gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde görev alan 2 ana genlerdir. İlmeklerin birinde (çekirdek ilmek) 2 transkripsiyon faktörü olan CLOCK ve Bmal1'in E-kutularına bağlanır[3,7]. Yüksek ölçüde korunan moleküller arası çinko parmaklar stabilizasyonda yapının içine girer. CLOCK-Bmal1 kompleksi CRY1,CRY2,PER1 ve PER2 gibi hedef genlerin E-kutularına bağlanır ve bunların ekspresyon seviyelerini arttırır. Aksine bu genlerin protein ürünleri CLOCK-BMAL1 aktivitesine zıt yönde etki eder ve bunun sonucunda kendi ekspresyonlarını baskılayarak negatif geribildirim ilmeği oluşturur. Diğer döngüde (2.ilmek) Bmal1, CLOCK ile birlikte transkripsiyonel düzenleyici olarak hareket eder. CLOCK-BMAL1 kompleksi, nükleer reseptör alt ailesi 1 grup D üyesi 1 (NR1DR1) ve rar ilişkili öksüz reseptör A (ROR A) genlerinin E-kutularında bulunan promotorlara bağlanır ve transkripsiyonu aktive eder. NR1DR1 ve RORA 2 nükleer reseptör kodlar ve bunlar sırasıyla REV-ERBα ve RORα. Bu nükleer reseptörler Bmal1 promotorundeki RORE olarak adlandırılan DNA bağlayıcı elemente sahiptir ve bunlar RORE'e bağlanmak için birbirleri ile yarışma içindedir. REV-ERBα, BMAL1 ve CLOCK genlerinin ekspresyonlarını baskılamaktadır oysa RORα BMAL1'in transkripsiyonunu aktive etmektedir. Bu iki nükleer reseptörün periyodik üretimi CLOCK ve BMAL1'in periyodik ekspresyonlarıyla sonuçlanır[8].

Sirkadiyen Epigenetik Modifikasyonlar

Transkripsiyonu ve translasyonu senkronize eden saat sisteminin işleyişi sirkadiyen epigenom oluşturmaktan sorumludur. Sirkadiyen epigenom, farklı düzenleyici yollar aracılığıyla oluşturulan genomun epigenetik içeriği olarak ifade edilir. Bu düzenleme yolları kromatin geçişler ve epigenetik içerikte geridönüşümlü değişiklikler içerir. Birçok bileşen bu düzenleyici yollara katılmaktadır. Örneğin deasetilaz sessiz bilgi düzenleyici 2 homolog 1 (SIRT1) sirkadiyen kontrolde değişiklikleri yansıtan önemli bir faktördür[9]. SIRT1 enzimi sirkadiyen gen ekspresyonunu baskılar ve aynı zamanda ritmik olarak DNA promotorleriyle bağlantılı histon H3 K9/K14 asetilasyonunu da azaltır. Aslında SIRT1 NAD(+) bağımlı deasetilazdır. Koenzim NAD(+) miktarı SIRT1 regülasyonuyla sonuçlanan sirkadiyen dalgalanmaları takip eder. Bunun yanı sıra pek çok sirkadiyen epigenetik değiştiriciler dokuya özgü şekilde işlev görür. Örneğin karaciğerde karışık nesil lösemi 3 (MLL3) olarak ifade edilen histon metiltransferaz

hem doğrudan hem de dolaylı olarak epigenetik olarak hedeflenen yüzden fazla output genin kontrolünü sağlar[9,12].

Saat düzeneği genom boyunca transkripsiyonu kontrol eder ve doku fizyolojisinin zamansal programlanmasında önemli bir faktördür. Ritmik düzenleme, memeli transkriptomunun sirkadiyen organizasyonuna neden olan transkripsiyonel ve translasyonel süreçler ve kromatin yapısını değiştirmede önemli bir faktördür. İnsan kan transkriptom analizi yapılmış ve uykunun desenkronizasyonuyla ritmik transkriptlerin %6.4'ten %1'e düştüğü görülmüştür. Azalan transkriptler, özellikle çekirdek saat genlerinin transkripsiyonunu, translasyonun düzenlenmesini sağlar. Bunun dışında insan periferal kan hücrelerindeki DNA'nın sirkadiyen yolda metile olduğu bildirilmiştir[11].

Saat proteinleri; proteolitik degredasyon, nükleer import/eksport ve kovalent modifikasyonlar gibi farklı süreçlerdeki koordinasyonu sağlar. Epigenetik değişiklikler bu proteinlerin uygun işlevleri için gerekli olan önemli bir faktördür. Buna ek olarak histon fosforilasyonu, asetilasyonu ve metilasyonu gibi epigenetik değişiklikler bu proteinleri kodlamayan genlerin expresyonlarının sirkadiyen ritmlerini düzenlemektedir[13]. Kromatin remodelleme, saat ile kontrol edilen genlerin (CCGs) ve anahtar saat bileşenlerinin ekspresyonlarını düzenleyen en önemli faktör olarak önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Birçok çevresel faktör kromatin remodellemeyi etkilemektedir. Örneğin, ışık uyaranları suprikiazmatik çekirdekte histon H3'ün hızlı fosforilasyonunu sağlar. Geçici olarak ışığa maruz bırakılan fareler suprikiazmatik çekirdek (SCN)'de sirkadiyen genlerin ekspresyonlarının tamamını önemli derecede değiştirmektedir[14,15]. Genom metilasyonu profilleme aracılığıyla, eksternal değişiklikler SCN'de DNA promotorü metilasyon paternlerini etkileyebilir. Bunun sonucunda da SCN'de metiltransferaz inhibitörleri aracılığıyla meydana gelen girişimler periyodların ve epigenetik değişikliklerin baskılanmasına neden olabilir[15].

Saat proteinleri aynı zamanda epigenetik modifikasyonları da içermektedir. Örneğin, CLOCK proteinlerinin intrinsik histon asetil transferaz aktivitesi (HAT) vardır ve BMAL1-CLOCK eşi gibi görev alarak HAT fonksiyonunu arttırır. Dahası CLOCK ve BMAL1'in her ikisi de histon olmayan proteinleri asetiller ve hücre döngüsünü etkileyen çeşitli metabolik yolakları kapsar. Hücre döngüsünün düzenlenmesindeki görevli proteinlerin önemli rol almalarından dolayı bunların downregülasyonu malignite ve tümör oluşumuna neden olabilir. Transkripsiyonel olarak sessiz olan BMAL1'in hipermetilasyonu sonucu CLOCK-BMAL1 kompleksinin oluşumu azalır ve

sonucunda da malignite artar. Buna ek olarak, CLOCK-BMAL1 kompleksi DNA'ya ritmik olarak bağlanması ritmik kromatin modifikasyonu ile sonuçlanır. Aksine CLOCK-BMAL1 kompleksi histon deasetilaz SIRT1 ile bağlantılıdır ve antagonistik olarak histon olmayan çeşitli proteinler deasetilasyona uğrar. CLOCK-BMAL1-SIRT1 kompleksinin oluşumu sonucunda bunların promotorü ile E-kutularını içeren birçok CCGs içeren gen transkripsiyonunun büyük kısmını başlatmaktadır[16,17,18]. Diğer epigenetik işaretler aynı zamanda sirkadiyen transkripsiyon/translasyonu içermektedir. Aktivasyon işareti histon H3, lizin4 (H3K4me3) trimetillemeye uğradığında binlerce genomik bölgenin sirkadiyen paternine sahip olur. Bununla birlikte literatürde birçok proteinin epigenetik modifikasyonu ile sirkadiyen ritm arasındaki senkronizasyona yer verilmiştir[19].

Sirkadiyen Saatin Bozulması ve Karsinogenezis

Sirkadiyen saatin bozulması farklı birçok insan kanserinin gelişmesinde etkilidir. Sirkadiyen ritmin bozulması, hücre proliferasyonunu değiştiren ve onkogenezis ve kanserle sonuçlanan epigenetik modifikasyonlara yol açmaktadır[19,20]. Örneğin melatonin ritminin bozulması karsinogenezisle bağlantılıdır. Epigenetik modifikasyonlar, vardiyalı çalışmadan dolayı sirkadiyen saatin bozulmasına yol açan çevresel değişim sonucunda olabilir. Vardiyali işçilerde yapılan çalışmalarda bu genlerin DNA metilasyonundaki değişiklikler gösterilmiştir. İşçilerin %15-20'sinde dünya çapında vardiyalı çalışma programlarında olduğu rapor edilmiştir. 2007'de Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından vardiyalı çalışmanın insanlarda karsinojenik faktör olabileceği bildirilmiştir. Buna ek olarak gece vardiyasında çalışan kadınlarda meme kanseri çalışmaları, sirkadiyen bozulmanın karsinojenik faktörü olarak kanıt sağlamıştır[21].

Tablo.1. Farklı kanserlerde ekspresyonları bozulan sirkadiyen genler

Kanser Tipi	Genler
Meme Kanseri	CLOCK, CRY2, TIMELESS, PER1, PER2, CRY1, BMAL1
Kronik Myeloid Lösemi	CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, CKIε, BMAL1
Kronik Lenfositik Lösemi	PER1, PER2, BMAL1, Wee1, Cyclin D1, Myc
Over Kanseri	BMAL1
Kolorektal Kanser	BMAL1
Prostat Kanseri	PER1,PER2,PER3,CKIε,CRY1,CRY2,BMAL1,CLOCK,NPAS2
Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri	PER1
Mide Kanseri	PER2, CRY1

Sirkadiyen ritmin senkronizasyonu sadece çekirdek saat genlerinin düzenlenmesinde değil aynı zamanda birçok hücre döngüsü genini içeren çeşitli saatle kontrol edilen genlerin düzenlenmesinde de işlev görür. Saatin işleyişi ve hücre döngüsü, feedback ilmekleri içeren benzer mekanizmalar aracılığıyla kontrol edilmektedir[22,23]. Saatin işleyişi hücre döngüsü düzenleyicileriyle fonksiyonel etkileşim içindedir, böylece saat fonksiyonundaki değişiklikler kontrol edilemeyen hücre döngünün ilerlemesi ve hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Sirkadiyen saat ve hücre metabolizması arasındaki ilişki anormal hücre metabolizmasında sirkadiyen saatin bozulması ile sonuçlanır. Bu anormalliklerin tamamı karsinogenezis süreçlerinde önemli rol oynar ve multi-tümörigenezisle sonuçlanabilir. Hücre döngüsü ve sirkadiyen saat arasındaki bağlantı sirkadiyen ritmin düzenlenmesiyle belirlenir ve hücre döngüsü ile kontrol edilir. Fakat çeşitli kontrol noktalarında hücre döngüsünün düzenlenmesi biyolojik ritmleri etkileyebilir[24].

Saat işleyişinin bozulması ve hücresel osilatörler tümörijenezisde görülmektedir. Saat genlerinin ekspresyonlarının bozulması kanser hastalarında gözlemlenmiştir. Örneğin çekirdek saat geni olan PER1 ve PER2 tümör baskılayıcı gen olarak bilinir ve knockdown edilmesi kanser büyümesinin artmasıyla sonuçlanır bu genlerin aşırı ekspresyonu ise kanser büyümesini azaltmaktadır. CpG adalarında bulunan promotorlerin BMAL1 geninin hipermetilasyonu hematolojik malignitelerde gözlemlenmiştir[25]. Karsinogenezise yol açan bazı protein ve genlerin up ya da downregülasyonu sirkadiyen ritmin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. Uzun serpili element 1 (L1) insersiyonel mutageneze ve DNA çift zincir kırılmaları aracılığıyla genomik kararsızlığa neden olan protein kompleksidir. L1'in upregülasyonu birçok insan malignitesinde rapor edilmiştir. Melatonin reseptör 1 açık okuma çerçeve (ORF1) proteini ve L1 mRNA'sının downregülasyonu ile L1 taşınmasının inhibitörü olarak davranır[26]. Bundan dolayı, çevresel ışık uyaranlarına maruz kalma durumunda melatonin üretiminin düzenlenmesi L1 aracılığıyla gerçekleşir. Bu ilişki nedeniyle ışığa maruz kalmadan dolayı melatonin baskılanır, L1 ile uyarılan genomik kararsızlık artar ve karsinogenezise teşvik edilir. Bunun yanı sıra bazı uzun kodlanmayan RNA'lar_(lncRNA's) doğrudan veya doğrudan olmayan bir şekilde melatonin sentezini değiştirebilir. lncRNA'ların değişiminin sirkadiyen ve çok miktarda olduğu gösterilmiştir[27]. Bu bulgular sirkadiyen bozulmanın sonucunda melatonin ekspresyon seviyelerini tamamen değiştirebileceğini ve bunun sonucunda da belli lncRNA'ların çok fazla değişimiyle birlikte karsinogenezisi teşvik ettiğini göstermektedir[28] .

Meme Kanseri

Epigenetik modifikasyonlar, meme kanserine yatkınlığın artmasında önemli rol almaktadır. Buna ek olarak çevresel faktörlerin (gündüz-gece döngüsü gibi) bozulması ile sonuçlanan epigenetik bozukluklar, meme kanserinin gelişmesini uyarabilir. Saat genleri karsinogenezisle alakalı birçok fonksiyonla ilişkilidir. Nöral PAS domainbirim 2 protein NPAS2, CLOCK, CRY2 ve zamansız sirkadiyen saat (TIMELESS) gibi bazı sirkadiyen genlerin varyantlarının meme kanseri riskiyle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Gece ışığına maruz kalan sıçanlarda insan meme kanseri zenograftlarının ciddi şekilde arttığı gösterilmiştir. Gece ışığına maruz kalanlarda aynı zamanda melatonin seviyeleri de düşer ve bunun sonucunda da östrojen üretimi artar ve östrojen reseptör fonksiyonları değişir. Bu sonuçlar meme kanseri riskinin artmasına yol açmaktadır. 53 meme kanser hücre hattının 37'sinde PER1, PER2, CRY1 ve BMAL1'in promotorlerinde hipermetilasyon varlığı rapor edilmiştir. Bu gözlemler, saat genlerinin deregülasyonu ve karsinojenik etkinin epigenetik mekanizmalar altında gerçekleştiğini göstermektedir[29,30,32].

Lösemi

Gen ve sirkadiyen ritm arasındaki bozukluklar lösemin bazı tiplerinde rapor edilmiştir. Kronik miyeloid löseminin (CML) hem blast krizinde hem de kronik fazında İnsan CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3 ve BMAL1 genlerin ekspresyonlarının down-regüle olduğu kanıtlanmıştır. Buna ek olarak, insan PER3 geninin CpG adalarındaki metilasyonu CML hastalarının tamamında gösterilmiş ve saat genlerinin deregülasyonunun epigenetik temeli belirtilmiştir[31]. Eşit sayıda sağlıklı kontrol ile beraber 37 kronik lenfosittik lösemi (CLL) hastasında 4 sirkadiyen saat geni (PER1, PER2, CLOCK ve BMAL1) ve 3 saat ile kontrol edilen hücre döngüsü geni (Wee1, CyclinD1 ve Myc) ekspresyonları araştırılmıştır. Ayrıca periferal kandaki melatonin seviyeleri ile sirkadiyen bozulma arasındaki ilişkiye araştırılmıştır. Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında CLL hastalarında Myc ve CyclinD1 genlerinin up-regüle olduğu ve PER1, PER2, BMAL1 ve Wee1 genlerinin down-regüle olduğu kanıtlanmıştır. Sirkadiyen saat genlerinin aşırı ekspresyonu hücre proliferasyonu ve apoptoziste rol alan hedef genlerin ekspresyon oranlarıyla bağlantılı olabilir[32,33] .

Over Kanseri

Over kanseri, dünya çapında kadınlarda görülen kanser ölümlerinin 5.önde gelen nedenidir.

28 yaşından daha büyük olan Amerikalı kadınların örneklerinin olduğu bir çalışmada ölümcül over kanser riski ve sirkadiyen bozulma arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Bu çalışmada rotasyonlu iş programı, uykusuzluğun aylık sıklığı ve gece uyku süresi olmak üzere sirkadiyen bozulmanın 3 tipi araştırılmıştır. İzlem süresi boyunca over kanser riski altındaki 1289 kişi ölmüştür. Sonuç olarak bu çalışma ölümcül over kanser riski ile rotasyonlu iş programları arasında ciddi bir ilişki olduğunu fakat uykusuzluk ya da uyku süresi ile önemli bir bağlantı olmadığını göstermiştir[34]. Over kanserinin gelişimi epigenetik modifikasyonlarla da uyarılabilir. Belli genlerin promotorundeki aşırı hipermetilasyon, kanser hücrelerinin belirlenmesinde önemli bir işarettir. Çeşitli over kanser hücre hattında çekirdek saat geni olan BMAL1'in metile olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, BMAL1'in promotorü Lizin 27'de histon H3 üzerinde trimetile olmuştur. BMAL1'in aşırı ekspresyonu hücre büyümesinin inhibisyonu ve sisplatine olan kemosensitiviteyi arttırır ve over kanseri hücrelerinde c-Myc ritmik aktivitesini uyarmaktadır. Sonuç olarak, tümör baskılayıcı gen olan BMAL1 epigenetik olarak over kanser hücrelerinde susturulur[35].

Kolorektal Kanser (CRC)

Karsinojenik faktör olarak bilinen ve tümör oluşumunu da kapsayan rotasyonlu çalışma programları sirkadiyen saatin bozulmasına neden olmaktadır. Vardiyalı çalışmalarda sirkadiyen ritmin bozulması kolorektal neoplastik hastalıkların varlığıyla bağlantılı olarak artmaktadır. Sindirim düzenlenmesinin sirkadiyen saat işleyişine göre gerçekleştiği düşünülürse beslenme yetersizliği gibi sirkadiyen yıkıcı faktörler bu düzenlenmenin bozulmasına ve kanserojen metabolizmanın oluşumuna bunun sonucunda da CRC'e yol açabilir[35,36]. 3 tane CRC hücre hattı olan HTC116, HT29 ve THC8307 kullanılarak CRC hücre proliferasyonu ve BMAL1 ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. BMAL1'in aşırı ekspresyonu CRC hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve aynı zamanda in vitro ve in vivo oxaliplatine CRC sensitivitenin arttığı görülmüştür. Yüksek BMAL1 ekspresyon seviyesine sahip CRC hastalarda düşük BMAL1 ekspresyon seviyeleri olanlara kıyasla daha uzun sağkalım mevcuttur. Spesifik olarak, BMAL1 ATM yolağını etkileyerek G2/M döngüsünün düzenlenmesi üzerine etki eder[37,38].

Prostat Kanseri

Kısa uyku süresi, uykusuzluk ve vardiyalı çalışma programı sirkadiyen ritmi bozan faktörlerden birkaçıdır[39]. Kanser Önleme Çalışması-II grubu bu sirkadiyen yıkıcı faktörlerin erkekler üzerinde

prospektif bir çalışmasını gerçekleştirdi. 8 yıl boyunca yaptıkları çalışmalarda kısa uyku süresi ile prostat kanseri arasında ilişki olduğunu bildirdi. Bu topluluk kısa uyku süresinin prostat kanserinin geç klinik fazında etkilediğini göstermiştir. Uyku bozukluklarının belli özellikleri prostat kanser riskini arttırabilir[40,41,42] .

Akciğer Kanseri

Akciğer fonksiyonlarındaki sirkadiyen ritmin bozulması obstrüktif akciğer kanserli hastalarda gözlemlenmiştir. Çevresel bir faktör olan tütün/sigara içilmesi SIRT1 deasetilaz aracılığıyla BMAL1'in ekspresyonunu değiştirebilir. Bir çalışmada ilerlemiş akciğer kanserli hastaların yaşam kalitesi ve sirkadiyen bozulma arasındaki ilişki belirlenmiş ve 84 hastada davranışsal, hormonal ve/veya ışık bazlı stratejiler sirkadiyen organizasyonu geliştirdiği görülmüştür. Başka bir çalışmada ise histon deasetilasyonu ve DNA metilasyonu aracılığıyla susturulan tümör baskılayan genler üzerinde mikroarray analizi yapılmış ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin (NSCLC) epigenetik temeli araştırılmıştır. Bu çalışmada PER1, akciğer kanserinde tümör baskılayıcı gen adayı olarak sunulmuştur. PER1 ekspresyon seviyeleri NSCLC'li hastalardan alınan hücre hattına kıyasla normal akciğerlerde daha yüksek bulunmuştur. NSCLC hücre hattındaki PER1 ekspresyonu klonojenik yaşam kaybı ve büyümede önemli derecede azalmaktadır. Bu sonuçlar akciğer kanseri oluşumunda sirkadiyen bozulmanın önemini ortaya çıkarmaktadır[43].

Mide Kanseri

24 mide kanseri hastadan alınan kanserli ve kanserli olmayan dokularda bulunan 8 sirkadiyen çekirdek gen (PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, BMAL1, CLOCK ve CKIε) araştırılmıştır. Kanserli olmayan dokulara göre kanserli dokularda PER2 dikkat çekici şekilde upregüle olmaktadır. CRY1 ekspresyonlarının upregülasyonu mide kanserinin klinik evrelerinin gelişimiyle bağlantılıdır. Sonuç olarak sirkadiyen ritmin bozulması mide kanserinin gelişiminde oldukça önemlidir[44,45].

Sonuç

Mevcut literatürlerde sirkadiyen ritmin düzenlenmesinin insan sağlığında önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Sanayileşme ve modern yaşam tarzının sonuçları olarak sirkadiyen saatin bozulması kanser başta olmak üzere uzun süreli birçok hastalığa neden olmaktadır. Yaşam tarzımızı düzenleyen çevresel faktörler ve günlük biyolojik ritmler kansere karşı önleyici faktör

olarak değerlendirilebilir. Kemoterapi ve ilaç kullanımı gibi farklı terapötik süreçler sirkadiyen biyolojik ritimlere göre düzenlenebilir ve kanser tedavisinin etkisi optimize edilebilir. Anormal epigenetik modifikasyonlar epigenetik temelli sirkadiyen bozulmanın karsinojenik etkilerini ve kanser hücrelerini belirlemede önemli bir işarettir. Bazı sirkadiyen genlerin/bileşenlerin epigenetik işlevleri araştırılmış fakat sorunun altındaki epigenetik mekanizmalar tam olarak tanımlanamamıştır. Buna ek olarak bu epigenetik mekanizmaların tanımlanması, kanser gelişimini önleyen ve sirkadiyen ritmi düzenleyen yeni ilaçların üretimine yol açabilir.

Kaynaklar

1. Dunlap J. Molecular bases for circadian clocks, Cell J, 1999;96:271-90.
2. Zhang RY, Mou LJ, Li XM, Li XW, Qin Y. Temporally relationship between renal local clock system and circadian rhythm of the water electrolyte excretion. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2015;37:698-704.
3. Axelrod S, Saez L, Young MW. Studying circadian rhythm and sleep using genetic screens in Drosophila. Methods Enzymol. 2015;551:3-27.
4. Forni D, Pozzoli U, Cagliani R, Tresoldi C, Menozzi G. Genetic adaptation of the human circadian clock to day-length latitudinal variations and relevance for affective disorders. Genome Biol 2014;15:499.
5. Imaizumi T, Kay SA. Photoperiodic control of flowering: not only by coincidence. Trends Plant Sci. 2006;11:550-8.
6. Qiu C. Circadian clock-related genetic risk scores and risk of placental abruption. Placenta. 2015;36:1480-6.
7. Moore RY, Bizu G, Marie D, Mahlet G. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. Annu Rev Med. 1997; 48:253-66.
8. Lee J. Identification of a novel circadian clock modulator controlling BMAL1 expression through a ROR/REV-ERB-response element-dependent mechanism. Biochem Biophys Res Commun. 2016;469:580-6.
9. Chen CY. Effects of aging on circadian patterns of gene expression in the human prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113:206-11.
10. Langen B. Circadian rhythm influences genome-wide transcriptional responses to (131)I in a tissue-specific manner in mice. EJNMMI Res. 2015;5:75.
11. Dong C. Regulation of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1)-induced pro-fibrotic activities by circadian clock gene BMAL1. Respir Res. 2016;17:4.
12. Merrow M, Spoelstra K, Roenneberg T. The circadian cycle: daily rhythms from behaviour to genes. EMBO Rep. 2005;6:930-5.

13. T.Neural activity in the suprachiasmatic circadian clock of nocturnal mice anticipating a daytime meal. Neuroscience. 2015;315:91-103.
14. Bell D, Pedersen J, Cassone VM, Earnest DJ. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms, Nat Rev Genet. 2005;6:544–56.
15. Bell D, Pedersen J, Dunlap C, Loros JJ. Distinct cis-acting elements mediate clock, light, and developmental regulation of the Neurospora crassa eas (ccg-2) gene. Mol Cell Biol. 1996;16:513-21.
16. Dauchy RT. Daytime blue light enhances the nighttime circadian melatonin inhibition of human prostate cancer growth. Comp Med. 2015;65:473-85.
17. Benard V. Seasons, circadian rhythms, sleep and suicidal behaviors vulnerability. Encephale. 2015;41:29-37.
18. Young MW, Kay SA. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. Nat Rev Genet. 2001;2:702-15.
19. Leu HB. Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non-dipper essential hypertension: a genetic association with young-onset hypertension. Hypertens Res. 2015; 38:155-162.
20. Yeim S. Circadian markers and genes in bipolar disorder. Encephale. 2015;41:38-44.
21. Oesch-Bartlomowicz B, Weiss C, Dietrich C, Oesch F. Circadian rhythms and chemical carcinogenesis: potential link: an overview. Mutat Res. 2009;680:83-6.
22. Schulman D. Shining a light on the problem of circadian phase disruption in the critically ill. Crit Care Med. 2016;44:248-9.
23. Banks G, Genetic background influences age-related decline in visual and nonvisual retinal responses, circadian rhythms, and sleep. Neurobiol Aging. 2015;36:380-93.
24. Terauchi K, Kitayama Y, Nishiwaki T. ATPase activity of KaiC determines the basic timing for circadian clock of cyanobacteria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:16377-81.
25. Kageyama H, Kondo T, Iwasaki H. Circadian formation of clock protein complexes by KaiA, KaiB, KaiC, and SasA in cyanobacteria. J Biol Chem. 2003;278:2388-95.
26. Wang ZY, Tobin EM. Constitutive expression of the Circadian Clock Associated 1 (CCA1) gene disrupts circadian rhythms and suppresses its own expression. Cell. 1998;93:1207-17.
27. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties, Annu Rev Physiol. 2009;72:551-77.
28. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. Cell. 2008;134:317-28.
29. Kuo SJ. Disturbance of circadian gene expression in breast cancer. Virchows Arch. 2009;454:467-74.

30. Dai H. The role of polymorphisms in circadian pathway genes in breast tumorigenesis. Breast Cancer Res Treat. 2011;127:531-40.
31. Taniguchi H. Epigenetic inactivation of the circadian clock gene BMAL1 in hematologic malignancies. Cancer Res. 2009;69:8447-54.
32. Zhu Y. Ala394Thr polymorphism in the clock gene NPAS2: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer. 2007;120:432–5.
33. Yang MY. Downregulation of circadian clock genes in chronic myeloid leukemia: alternative methylation pattern of hPER3. Cancer Sci. 2006;97:1298-307.
34. Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. Annu Rev Physiol. 2001;63:647-76.
35. Mazzoccoli G. Clock gene expression levels and relationship with clinical and pathological features in colorectal cancer patients. Chronobiol Int. 2011;28:841-51.
36. Brandi G. Circadian variations of rectal cell proliferation in patients affected by advanced colorectal cancer. Cancer Lett. 2004;208:193-6.
37. Brookes MJ. Modulation of iron transport proteins in human colorectal carcinogenesis. Gut. 2006;55:1449-60.
38. Mostafaie N. Correlated downregulation of estrogen receptor beta and the circadian clock gene Per1 in human colorectal cancer. Mol Carcinog. 2009;48:642-7.
39. Jung-Hynes B, Huang W, Reiter RJ, Ahmad N. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells. J Pineal Res. 2010;49:60-8.
40. Feng Y, Bai X, Yang Q, Wu H, Wang D. Downregulation of 15-lipoxygenase 2 by glucocorticoid receptor in prostate cancer cells. Int J Oncol. 2010;36:1541-9.
41. Jung-Hynes B, Nihal M, Zhong W, Ahmad N. Role of sirtuin histone deacetylase SIRT1 in prostate cancer. J Biol Chem. 2009;284:3823-32.
42. Hevia D. Melatonin uptake in prostate cancer cells: intracellular transport versus simple passive diffusion. J Pineal Res. 2008;45:247-57.
43. Rahn DA.Gamma knife radiosurgery for brain metastasis of nonsmall cell lung cancer: is there a difference in outcome between morning and afternoon treatment? Cancer. 2011;117:414-20.
44. Bugge A, Feng D, Everett L. Rev-erbα and Rev-erbβ coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. Genes Dev. 2012;26:657-67.
45. Honma S. Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. Nature. 2002;419:841–4.

Correspondence Address / Yazışma Adresi
Kezban Kartlaşmış
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Adana, Turkey
e-mail: kzbn.krtlsms@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 07.05.2016
Kabul tarihi/Accepted: 28.07.2016