

Epigenetik Mekanizmalar ve Hepatosellüler Karsinoma

Epigenetic Mechanisms and Hepatocellular Carcinoma

¹Rumeysa Doğan, ²Ranan Gülhan Aktaş

¹Yıldız Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul.

²Maltepe Üniversitesi, Kanser ve Kök Hücre Araştırma Merkezi, İstanbul.

İletişim: Rumeysa Doğan, Yıldız Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul. E-posta: rumeysadgn38@gmail.com

ÖZET

Epigenetik mekanizmalar ökaryotik hücrelerde gen ekspresyonunda ve kromatin organizasyonunda kalıtsal değişiklikler sağlamaktadır. Epigenetik mekanizmalardaki değişimler; hepatosellüler karsinoma ve diğer birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır.

Hepatosellüler karsinoma (HCC) hem genetik hem de epigenetik bir hastalıktır ve dünya çapında kanser sebepli ölümler arasında üçüncü sıradadır. Hepatokarsinogenez oldukça kompleks ve çok aşamalı bir süreçten oluşmaktadır. Epigenetik değişiklikler, anormal DNA metilasyonu, posttranslasyonel histon modifikasyonları, anormal kodlanmayan RNA (miRNA, lnc-RNA gibi) ekspresyonu ve kromatinin yeniden modellenmesini içermektedir. Bu mekanizmalar kanser gelişiminde onkogenlerin, tümör baskılayıcı genlerin ve diğer tümörle ilişkili genlerin ekspresyonunu ve yollarının değişimini doğrudan etkilemektedir.

Pek çok kompleks miRNA, lnc-RNA (uzun kodlanmayan RNA) ve piRNA (PIWI proteini ile ilişkili RNA) regülasyon bozukluğu tümör baskılayıcı genleri hedef alarak dramatik bir şekilde hepatokarsinogeneze dahil olmaktadır. Ayrıca bu genlerin promotör hipermetilasyonu ya da posttranslasyonel regülasyon bozuklukları sebebiyle ekspresyonları azalmaktadır.

Hepatokarsinogезде rol alan bu epigenetik mekanizmalar HCC için yeni terapötik yaklaşımlar sunmaktadır. Bu derlemede; hepatosellüler karsinoma oluşumunda etkili epigenetik mekanizmalar konusundaki güncel çalışmaların sonuçları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler Karsinoma (HCC), epigenetik mekanizmalar, miRNA, lnc-RNA, piRNA.

ABSTRACT

Epigenetic mechanisms provide heritable changes in gene expression and chromatin organization in the eukaryotic cells. Abnormal epigenetic mechanisms particularly play a key role in many different diseases, such as hepatocellular carcinoma.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is both genetic and epigenetic disease and is located in the third place in cancer related deaths worldwide. Hepatocarcinogenesis is constituted by a complex, multistep process. Epigenetic changes include aberrant DNA methylation, posttranslational histone modifications, aberrant expression of non-coding RNAs (such as miRNAs, lnc-RNAs) and chromatin remodeling. These mechanisms can affect directly the expression of oncogenes, tumor suppressor genes and other tumor-related genes and alter the pathways in cancer development.

Many complex deregulation of miRNAs, lnc-RNAs (long non-coding RNAs) and piRNAs (PIWI-interacting RNAs) are dramatically involved in hepatocarcinogenesis, which target tumor suppressor genes. Furthermore, down-regulation of these genes in HCC is induced by promoter hypermethylation or posttranslational deregulation.

The role of these epigenetic mechanisms in hepatocarcinogenesis provide new therapeutic approaches for HCC. In this review, the results of recent studies related with epigenetic mechanisms in the development of hepatocellular carcinoma have been summarized.

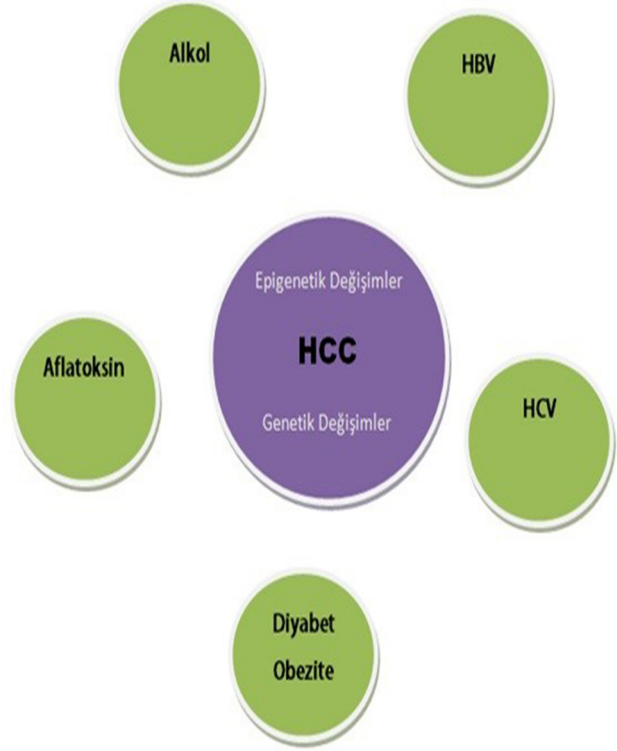
Keywords: Hepatocellular Carcinoma (HCC), epigenetic mechanisms, miRNA, lnc-RNA, piRNA.

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinoma, dünya çapında kanser sebepli ölümler arasında üçüncü sıradadır. Hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) virüsleri, alkol bağımlılığı, aflatoksin maruziyeti, sigara kullanımı, obezite ve diyabet (Şekil 1) bu hastalıkla ilişkisi olduğuna inanılan temel risk faktörleridir. Ayrıca yaşa, cinsiyete, etnik gruplara ve yaşam stiline göre hastalığın insidansı farklılık göstermektedir. Her sene 600,000'den fazla yeni vaka teşhis edilmesine rağmen henüz etkili bir tedavi yöntemi bulunmamıştır (1-3).

Epigenetik; DNA dizisinde bir değişiklik meydana getirmeden genlerin fonksiyonlarına etki eden, tekrardan programlanabilen ve kalıtılabilen bir olaydır. Genom ve yaşam tarzı/çevre etkisi arasında bir arayüz olarak adlandırılmaktadır. Özellikle embriyo gelişimi sırasında etkin bir rol alarak hücrelerin farklılaşmasını sağlamaktadır. Epigenetik mekanizmalar; DNA metilasyonu, kromatinin yeniden modellenmesi, histon modifikasyonu (asetilasyon, arjinin ve lizin aminoasitlerinin metilasyonu ve ubikitinasyon gibi) ve kodlanmayan RNA'ların işlevleri olarak tanımlanmaktadır. Bu süreçler DNA yapısına, DNA-bağlanma proteinlerinin yapısına, RNA ve protein degradasyonuna etki ederek gen fonksiyonunun kontrolünü sağlamaktadır. Anormal işleyiş gösteren epigenetik mekanizmalar özellikle kanser gibi çeşitli hastalıkların oluşumunda önemli bir yer barındırmaktadır (4,5).

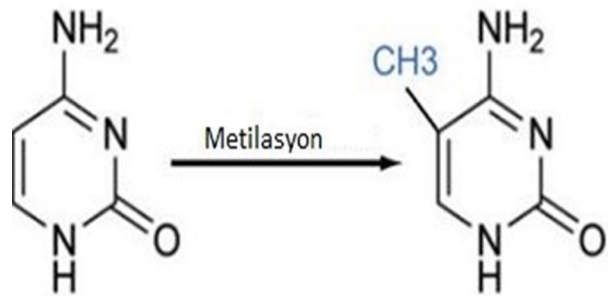
Kanser heterojenitesi dinamik olarak genetik, epigenetik ve hücrel mikroçevre faktörleri tarafından etkilenmektedirler (6). Bu nedenle HCC oluşumu moleküler düzeyde incelendiğinde hem genetik hem de epigenetik faktörlerin hastalığın oluşumunda rol aldıkları gözlemlenmiştir. Hastalığın gelişiminde; birçok tümör baskılayıcı gende (TP53, p16 ve RB gibi), onkogenlerde (c-MYC ve beta-katenin gibi) ve kanserle ilişkili genlerde (E-kaderin ve siklin D1 gibi) somatik mutasyonlar tespit edilmiştir. Fakat ayrıntılı incelemeler yapıldığında sadece sahip olunan mutasyonların bu hastalığın oluşmasında yeterli olmadığı; yaşam biçiminin ve beslenme şeklinin de hastalık mekanizmasını doğrudan etkilediği görülmüştür (7). Özellikle genlerin promotör bölgelerinde meydana gelen hipermetilasyon ya da hipometilasyon, global genomik hipometilasyon, DNA metiltransferaz ve histon modifiye eden enzimlerin hatalı ekspresyonu, histon modifikasyon bozuklukları ve kodlanmayan RNA'ların anormal ekspresyonu HCC'de gözlemlenen epigenetik değişimlerdir (Resim 1) (8).



Resim 1. Hepatosellüler karsinomayı etkileyen bazı risk faktörleri.

DNA METİLYASYONU VE HCC

Epigenetik regülasyonun en iyi anlaşılmiş mekanizmalarından biri, promotör bölgede yer alan özel bir sitozin nükleotidinin metilasyonudur. CpG dinükleotidindeki sitozin kalıntılarının (residue) metilasyonu DNA'da modifikasyona sebep olmakta; böylece DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktörlerini ve proteinleri değiştirmektedir. DNA metilasyonu genlerin promotör bölgelerinde gerçekleşebildiği gibi, genler arası bölgede ve tekrar bölgelerinde de gerçekleşmektedir. Genler arası bölgede gerçekleşen metilasyon sonucu istenilmeyen bölgelerde başlaması muhtemel transkripsiyon önlenir. Tekrar bölgelerindeki metilasyonun amacı ise transpozonların sahip olduğu transpozisyon hareketini durdurmaaktır. Böylelikle istenilmeyen rekombinasyonlara engel olunmaktadır (Resim 2).



Resim 2. DNA bazına metil grubu eklenmesi.

DNA'da bulunan CpG sekanslarındaki sitozin nükleotidlerinin %4-8'i metillenmiş durumdadır (9). Bu işlemi DNA metiltransferaz enzimleri katalizlemektedir. Görevli enzimler metil kaynağı olarak S-adenozilmetiyonini (SAM) kullanmaktadırlar. 3 farklı enzim bu süreçte işlev görmektedir; DNMT 1, DNMT 3a ve DNMT 3b. DNMT 1; hücre bölünmesi sırasında replikasyon aşamasında metilasyonun dengede kalmasında görev alır. Kalıp olarak daha öncesinde yapısında metil grubu taşıyan DNA iplikçisini kullanır. Hücre jenerasyonları arasında epigenetik bilgilerin akışını sağlar (10). DNMT 3a ve DNMT 3b enzimleri ise embriyo gelişimi esnasında de novo (en baştan) metilasyondan sorumludurlar (11). Metilasyon gerçekleştiğinde birçok transkripsiyon faktörü DNA'ya bağlanamamakta ve bu nedenle transkripsiyonel baskılanma gerçekleşmektedir (12). SAM metiyonin adenoziltransferazlar (MAT'ler) tarafından katalizlenen bir reaksiyon sonucu metiyonin ve adenozin trifosfat (ATP) moleküllerinden sentezlenmektedir. SAM'in en çok sentezlendiği yer karaciğerdir. Farelerde yapılan çalışmalarda hepatokarsinogenez sürecinde yüksek oranda SAM uygulamasının erken preneoplastik karaciğer lezyonlarını engellediği tespit edilmiştir. Karaciğere özgü MAT1A, 2 ayrı izoenzim kodlamaktadır: MAT I ve MAT III. MAT2A ise MAT II enzimini kodlamaktadır. MAT2A fetal karaciğerde yüksek oranda eksprese edilirken, MAT1A erişkin karaciğerde yüksek miktarda eksprese edilmektedir. Sirozda ve HCC'de MAT1A ekspresyonundaki düşüş, MAT2A ekspresyonundaki artışla korelasyon göstermektedir. Bu sebeple MAT1A/MAT2A arasındaki oran değişmektedir (13-15).

HCC'de tümör baskılayıcı genler, DNA tamir genleri ve diğer kanserle ilişkili olan genler sıklıkla hipermetilasyona uğramışlardır. Bunlardan bazıları; RASSF1A, p16 INK4A, p15 INK4B, RB1 GSTP1, SOCS1, APC, E-cadherin, Hint1, SOCS3, RIZ1, MGMT, p73'tür ve bu sayı hala artmaktadır. Bu genler, hastalığın gelişiminde önemli rolleri olan hücre proliferasyonu, hücre döngüsü kontrolü, DNA tamiri ve sitokin sinyalizasyonunun susturulması gibi çok farklı sinyal transduksiyon yollarında ve biyolojik regülasyon aktivitelerinde işlev görmektedirler (16).

Kronik HBV, HCV enfeksiyonları ve alkol; HCC için temel risklerden biri olarak görülmektedir (Şekil 1.). Zhong ve arkadaşları, HBV enfeksiyonunun RASSF1A ve GSTP1 genlerinde hipometilasyona neden olduğunu ve bu genlerin ekspresyonunda azalma ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (18). p16 geninin promotörü ise HBV enfeksiyonu ile ilişkili HCC'de büyük çoğunlukta hipermetilasyona uğramaktadır. Alkol ise HCC'de rol alan genleri sıklıkla hipermetilasyona uğratmaktadır. Yapılan çalışmalarda; HCC tanısı konulmuş alkol kullanan hastaların kullanmayan hastalara oranla RASSF1A, GSTP1 ve DOK1 genlerine ait promotörlerin yüksek oranda metile olduğu saptanmıştır (17-19).

Dünya çapında yapılan araştırmalarda aflatoksinin HCC'de p53 tümör baskılayıcı genin promotörünü etkilediği ve hipermetilasyona uğrattığı bulunmuştur. Ayrıca kanserle ilişkili diğer genlerin (RASSF1A, p16, MGMT ve GSTP1) promotör bölgelerindeki metilasyon düzeyi incelendiğinde yüksek düzeyde metilasyon tespit edilmiştir (20).

Global DNA hipometilasyonu; hastalığın oluşumunda hem kodlanmayan tekrar bölgelerinde hem de genlerde; kromozom stabilizasyonunu bozarak ve gen ekspresyon seviyesini artırarak karsinogenezise neden olmaktadır. Hipometilasyon intergenik ve intragenik bölgelerini; özellikle hareketli DNA elementleri (transposable elementleri) etkileyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada tekrarlı DNA elementlerinden Sat2, Alu ve LINE1 hipometilasyona uğradığında hücrelerin hepatokarsinogenez eğilimlerinin arttığı gözlemlenmiştir (21).

Özetlemek gerekirse kanser gelişimiyle doğrudan veya dolaylı yoldan ilişkide olan genler (RASSF1A, p16, CRABP1, GSTP1, CHRNA3, DOK1, SFRP1, GAAD45a, p16 INK4A, p15 INK4B, RB1 GSTP1, SOCS1, APC, E-cadherin, Hint1, SOCS3, RIZ1, MGMT ve p73) hepatokarsinogenez sürecinde anormal metilasyon düzeyleri göstermektedir.

HİSTON MODİFİKASYONLARI VE HCC

Histonlar nükleozom yapılarını oluşturarak DNA'nın etrafına sarılmasını ve paketlenmesini sağlayan proteinlerdir (22). Gen regülasyonunda rol oynamaktadırlar. 5 ana histon ailesi bulunmaktadır: H1/H5, H2A, H2B, H3 ve H4. H2A, H2B, H3 ve H4 kor histon olarak işlev görürken, H1 ve H5 histonları ise nükleozomları birbirine bağlamakta görev almaktadırlar. Histon modifikasyonları kromatin yapısına, gen fonksiyonuna ve ekspresyonuna etki edebilmekte; DNA tamirinde ve replikasyonunda işlev görmektedirler (23,24). Histon modifikasyonları histon proteinlerinin posttranslasyonel modifikasyonları olup; N-terminal kuyruğunda gerçekleşir. Bu modifikasyonlardan şu ana kadar HCC ile ilişkisi keşfedilenler; asetilasyon, metilasyon, ubiqitinyasyon, glikolizasyon, SUMO-lasyon, bütilyondur (25).

Histon kuyruklarındaki asetilasyon işlemi transkripsiyonel aktivasyonu sağlamaktadır. Metilasyon işlemi ise gerçekleştiği yere ya da histon kuyruğuna takılan metil sayısına göre değişmektedir. Histon 3 lizin 4 dimetilasyonu ve trimetilasyonu (H3K34me2 ve H3K4me3), histon 3 lizin 9 monometilasyonu (H3K9me1) kromatin yapının açılmasını ve gen ekspresyonunun aktifleşmesini sağlamaktadır. Histon 3 lizin 27 dimetilasyonu ve trimetilasyonu (H3K27me2 ve H3K27me3), histon 3 lizin 9 dimetilasyonu ve trimetilasyonu (H3K9me2 ve H3K9me3) ise kromatinin ve gen ekspresyonunun inaktif hale gelmesine neden olmaktadır (26). HCC'de histon modifikasyonlarının değiştiği ve bunun sonucunda da hücredeki epigenetik düzeyin bozulduğu saptanmıştır. Anormal histon modifikasyonları sebebiyle hepatokarsinogenez oluşumu hız kazanmaktadır.

HCC'nin erken safhalarında yüksek düzeyde H3K4me3 ekspresyonu gözlemlenmektedir (27). Cai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, HCC'de normal dokulara oranla H3K27me3 ekspresyonunun yüksek düzeyde olduğunu, bunun da vasküler invazyonu artırarak ağır prognoza sebep olduğunu rapor etmişlerdir (28). HCC hücre hatlarında; H3K9 dimetilasyonunun artmasıyla p16 ve RASSF1a genlerinin represyonu arasında ilişki ortaya konulmuştur (29). Farklı bir çalışmada ise; hepatosellüler karsinoma gelişiminde H3K27 trimetilasyonunun artışıyla p16'nın sessizleştiğini gözlemlemişlerdir. Hem promotör aktivasyonunun hem de H3K9'un sessizleştirilmesiyle retinoblastoma proteini gibi tümör baskılayıcı proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonel susturulmaya uğradığı bulunmuştur (30).

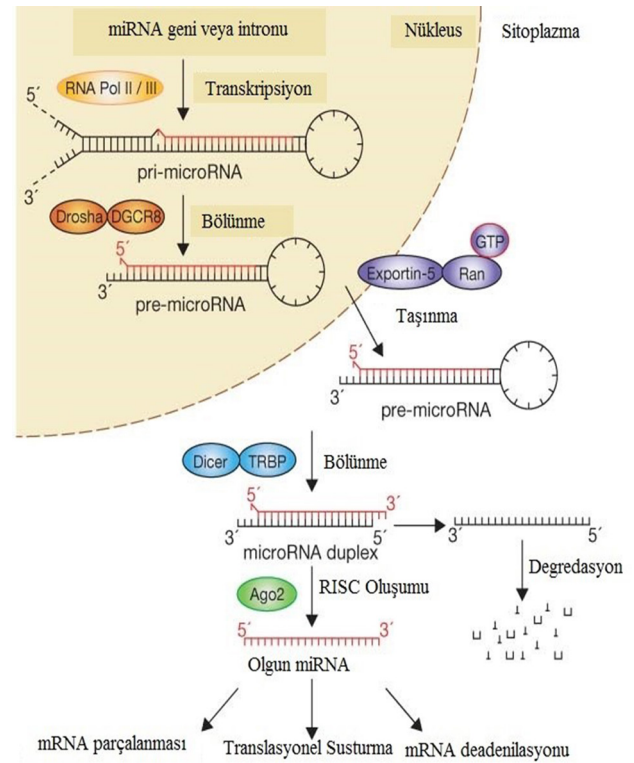
KODLANMAYAN RNA'LAR VE HCC

Kodlanmayan RNA'lar proteine çevrilmezler, fakat bu bir bilgi taşımadıkları ya da fonksiyonları olmadıkları anlamına gelmemektedir. Bu RNA'lar; kromatin yapısının oluşturulması, epigenetik hafıza, transkripsiyon, RNA splicing, editing ve translasyon gibi fizyolojik ve gelişimsel yolların hepsinde görev almaktadırlar. Epigenetik mekanizmalarda en önemli kodlanmayan RNA'lar; miRNA'lar, uzun kodlanmayan RNA'lar ve PIWI proteiniyle ilişkili RNA'lardır (33).

Mikro RNA (miRNA): Mikro RNA'lar tek zincirli, 18-26 nükleotidlik, proteine çevrilmeyen RNA'lardır. miRNA'lar RNA polimeraz II tarafından transkripsiyon başlama noktasından (TSS) transkripsiyona uğrayarak primer transkriptleri (pri-miRNA) oluştururlar. Bu pri-miRNA'ların yapılarındaki 7-metilguanozine şapka (cap) yapısı takılır ve 3'-poliadenilasyona uğrarlar. Daha sonra bu transkriptler Drosha ve kofaktörü Pasha enzimi ile işlemden geçerek pre-miRNA şeklini alırlar. miRNA bu aşamada saç toka yapısı (hairpin) halindedir. pre-miRNA'lar exportin-5 enzimi ile sitozole taşınır ve Dicer enzimi ile kesime uğrarlar. Bundan sonra RNaz III enzimi ile olgun miRNA oluşur. Mikro RNA'lar translasyonu devam eden mRNA dizisiyle komplementer yapı oluşturur ve bu nedenle ribozom translasyon işlemine devam edemez (34). Regülasyon bozukluğu gözlemlenen miRNA'lar kanser başlangıcı ve gelişiminde önemli roller üstlenmektedir. Bu miRNA'lar "oncomir" olarak adlandırılmaktadırlar. Fonksiyonları onkogenlerin fonksiyonlarıyla benzerlik göstermektedir. miRNA ekspresyonu yapılacak genler HCC'de sıklıkla kanserle ilişkili genomik bölgelerde (Heterozigotluğunu kaybetmiş bölgeler, onkogenler ve kırılğan alanlar.) yerleşmişlerdir. miRNA'lar HCC gelişiminde p53, RAS/MAPS, P13K/AKT/mTOR, WNT/β katenin, MET, MYC ve transforme edici büyüme faktörü beta gibi çeşitli yollara dahil olmakta ve işleyişlerini bozmaktadır. miRNA-122 insan karaciğerinde bol bulunmakta ve sıklıkla regülasyon bozukluğuna uğramaktadır. Görevinin tümör baskılayıcı bir özelliği olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkta miktarı azalmaktadır. miR-221 onkogen benzeri mikro RNAlardan biri olup %70-80 oranında HCC'de ekspir-

asyonu artmaktadır. Kanserle ilişkili olan yollara müdahil olduğu gösterilmiştir. Aşırı ekspresyonu büyümede artışa, proliferasyona, invazyona, migrasyona ve apoptozisin baskılanmasına neden olmaktadır. Bunun yanısıra hepatokarsinogenezde miR-26, let-7 üyeleri ve miR-199a-3p ekspresyonu azalırken, miR-21, miR-155, miR-17-5p ve miR-191 ekspresyonu artmaktadır (35)

Histon modifikasyonları dinamik olarak bazı enzimler tarafından katalizlenmektedirler. Bunlar; asetilasyonu katalizleyen histon asetiltransferazlar (HAT), asetil molekülünü yapıdan uzaklaştıran histon deasetilazlar (HDAC), metilasyonu katalizleyen histon metiltransferazlar (HMT) ve metil grubunu yapıdan uzaklaştıran histon demetilazlardır (HDM). Bu histon-modifiye edici enzimler birbirleriyle ve diğer DNA düzenleme mekanizmalarıyla sıkı bir etkileşimdedir (31). HDAC 1,2 ve 3 ekspresyonu normal hücrelerle kıyaslandığında hepatosellüler karsinoma hücrelerinde önemli derecede yüksektir. HDAC enzimleri DNA hasar kontrolünde görev almaktadırlar ve bu nedenle ekspresyonlarındaki deregülasyonlar doğrudan hepatokarsinogenezle ilişkilendirilmektedir (32).



Resim 3. miRNA biyogenezini (Winter J ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanmıştır(40).

Uzun-Kodlanmayan RNA'lar (lnc-RNA): Uzun kodlanmayan RNA'lar DNA, RNA ya da protein molekülleri ile etkileşimde olup, gen ekspresyonuna etki ederler. 200 nükleotidten büyüktürler. Gene özgü transkripsiyonu düzenlemektedirler. En çok çalışılmış olanı Xist olup X kromozomu inaktivasyonunu sağlamaktadır. HOTAIR lnc-RNA ise Hox

genlerinden biri olan HOXD kompleksinin ekspresyonunu engeller. Pek çok kanser türünde lnc-RNA ekspresyonunun anormal düzeylerde olduğu saptanmıştır (36).

PIWI proteini ile ilişkili RNA (pi-RNA): piRNA'lar, PIWI proteinleriyle bir araya gelerek ribonükleoprotein yapısı oluşturmaktadırlar. Transkripsiyonları transpozonlar üzerinden yapılmaktadır. Sitozole taşınıp kesime uğrayarak PIWI proteinlerine yüklenirler. Yüklenme sonrasında tekrardan nükleusa dönerek transpozonların susturulmasını sağlamaktadırlar.

Hepatosellüler karsinoma gibi pek çok kanser türünde tümör baskılayıcı genlerden transkribe olan mRNA'lar piRNA'ların aşırı ekspresyonu sebebiyle degradasyona ve inhibisyona uğrarlar. Düşük seviyede ekspresyonları ise onkogenlerin transkripsiyonunun artmasına neden olmaktadır. Ayrıca hareketli DNA elementlerinin (transposable element) susturulmasında yaşanan hatalar retrotranspozonların mutajenik etkiler göstermesine ve genomik stabilizasyonun bozulmasına neden olmaktadır. piRNA/PIWI'nin ektopik ekspresyon oranları daha agresif kanser fenotipleri ortaya çıkarmaktadır (37).

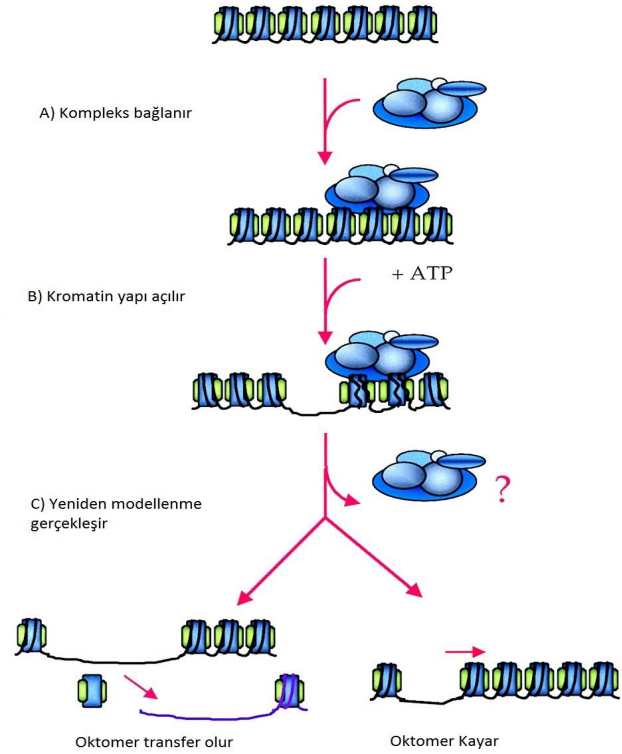


Resim 4. Kanser oluşumunda etkili farklı mekanizmalar ile lnc-RNA'nın ilişkisi. M.A. Parasramka ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanmıştır (36).

KROMATİNİN YENİDEN MODELLENMESİ

Ökaryotik genomlar nükleusta yüksek düzeyde paketlenmiş halde bulunurlar. Kromatin transkripsiyon gibi nükleer süreçlere bariyer oluşturmaktadır. Transkripsiyonun gerçekleşebilmesi için kromatin yapısının açılması gerekmektedir. Bu olay kromatinin yeniden düzenlenmesi olarak adlandırılır. Bu süreçte görev alan kompleksler, kromozom organizasyonunda nükleozomların daha sıkı paketlenmesini ya da daha gevşek hal almasını sağlar. Negatif yüklü DNA ve pozitif yüklü histonlar arasındaki bağlantıyı ayırırlar. İşlev gören 3 farklı me-

kanizma bulunmaktadır. SWI/SNF, ISWI ve CHD. Hepsi farklı histon kuyruğu modifikasyonuna sahiptir ve görevlerini ATP'yi hidroliz ederek yaparlar. Bunlardan hepatosellüler karsinoma ile en çok ilişkilendirilen SWI/SNF kompleksidir. Bu yapı büyük bir multiprotein kompleksi olup; BRG1 ya da Brahma (BRM) katalitik ATPazlarından oluşturmaktadırlar. SWI/SNF kompleksinde gerçekleşen anormal değişiklikler (BRG1, BAF250a ve BAF47'de gerçekleşen mutasyonlar) hepatokarsinogenezle ilişkilendirilmektedirler (38).



Resim 5. Kromatinin yeniden modellenmesi (Vignali M. ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanmıştır (41)

SONUÇ

Epigenetik, moleküler biyoloji araştırmalarında hızla gelişmekte olan alanlardan biridir. Epigenetik değişikliklerden olan DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kodlanmayan RNA'ların ekspresyonlarındaki değişiklikler ve kromatin yapısının yeniden modellenmesi, hastalıklarla ilişkili mekanizmalarda önemli değişikliklere sebep olmaktadır.

Yapılan geniş çaplı araştırmalarda hepatokarsinogenezde kanser oluşumunun öncesinden ilerlemiş metastaz aşamasına kadar hatalı epigenetik değişimlerin varlığı kanıtlanmıştır. Bu alanda elde edilen gelişmeler HCC patogenezi oluştur- an epigenetik mekanizmaların daha ayrıntılı araştırılarak aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır. Hepatokarsinogenez esnasında epigenetik değişimlerin artan birikimleri HCC tespitinde özgün birer biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (39). Hastalığın prognozunda önemli etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Epigenetik mekanizmaların daha ayrıntılı araştırılması, HCC'de erken tanı ve tedavide önemli gelişmeler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999;353:1253–1257.
2. Center MM, Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2362–2368
3. Herath N.I, Leggett B.A, MacDonald G.A. Review of genetic and epigenetic alterations in hepatocarcinogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;15–21.
4. Vaissiere T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat. Res.* 2008;659:40–48.
5. Frau M, Feo F.C, Feo F, Pascale R.M. New insights on the role of epigenetic alterations in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2014;1:65–83.
6. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell* 2012;22:9–20.
7. Calvisi D.F, Ladu S, Gorden A, Farina M, Lee J.S, Conner E.A, Schroeder I, Factor V.M, Thorgeirsson S.S. Mechanistic and prognostic significance of aberrant methylation in the molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Invest.* 2007;117:2713–2722.
8. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2005;25:16–27.
9. Bird AP. The relationship of DNA methylation to cancer. *Cancer Surv.* 1996;28:87–101.
10. Bestor TH, Ingram VM. Two DNA methyltransferases from murine erythroleukemia cells: purification, sequence specificity, and mode of interaction with DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80(18):5559–5563.
11. 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):247–257.
12. Bell AC, Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene. *Nature.* 2000;405(6785):482–485.
13. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem.* 1990;1(5):228–237.
14. Pascale RM, Simile MM, De Miglio MR. Chemoprevention by S-adenosyl-L-methionine of rat liver carcinogenesis initiated by 1,2-dimethylhydrazine and promoted by orotic acid. *Carcinogenesis.* 1995;16(2):427–430.
15. Lu SC, Mato JM. Role of methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcohol-associated liver cancer. *Alcohol.* 2005;35(3):227–234.
16. Yang B, Guo M, Herman JG, Clark DP. Aberrant promoter methylation profiles of tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 2003;163:1101–1107.
17. Jicai Z, Zongtao Y, Jun L, Haiping L, Jianmin W, Lihua H. Persistent infection of hepatitis B virus is involved in high rate of p16 methylation in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2006;45:530–536.
18. Zhong S, Tang MW, Yeo W, Liu C, Lo YM, Johnson PJ. Silencing of GSTP1 gene by CpG island DNA hypermethylation in HBV-associated hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2002;8:1087–1092.
19. Lambert MP, Paliwal A, Vaissiere T, Chemin I, Zoulim F, Tommasino M. Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. *J Hepatol* 2011;54:705–715.
20. Zhang YJ, Ahsan H, Chen Y, Lunn RM, Wang LY, Chen SY. High frequency of promoter hypermethylation of the RASSF1A and p16 genes and its relationship to aflatoxin B1-DNA adducts level in human hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinogenesis* 2002;35:85–92.
21. Lin CH, Hsieh SY, Sheen IS, Lee WC, Chen TC, Shyu WC. Genome-wide hypomethylation in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Res* 2001;61:4238–4243.
22. Allis C.D, Jenuwein T, Reinberg D, Caparros M.L Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2007.
23. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002;3:415–428.
24. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693–705.
25. Herceg Z, Paliwal A. Epigenetic mechanisms in hepatocellular carcinoma: how environmental factors influence the epigenome. *Mutat Res* 2011;727:55–61.
26. Schneider R, Grosschedl R. Dynamics and interplay of nuclear architecture, genome organization, and gene expression. *Genes Dev* 2007;21:3027–3043.
27. He C, Xu J, Zhang J, Xie D, Ye H, Xiao Z. High expression of trimethylated histone H3 lysine 4 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2012;43:1425–1435.
28. Cai MY, Hou JH, Rao HL, Luo RZ, Li M, Pei XQ. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients. *Mol Med* 2011;17:12–20.
29. Kondo Y, Shen L, Suzuki S, Kurokawa T, Masuko K, Tanaka Y. Alterations of DNA methylation and histone modifications contribute to gene silencing in hepatocellular carcinomas. *Hepatol Res* 2007;37: 974–983.
30. Sistayanarain A, Tsuneyama K, Zheng H, Takahashi H, Nomoto K, Cheng C. Expression of Aurora-B kinase and phosphorylated histone H3 in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2006;26:3585–3593.
31. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010;31: 27–36.
32. Hamamoto R, Furukawa Y, Morita M, Iimura Y, Silva FP, Li M. SMYD3 encodes a histone methyltransferase in-

- volved in the proliferation of cancer cells. *Nat Cell Biol* 2004;6:731–740 112.
33. Mattick J.S, and Makunin I.V. Non-coding RNA. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15 (1):17-29.
 34. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281–297.
 35. Negrini M, Gramantieri L, Sabbioni S, Croce CM. microRNA involvement in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2011;11:500–521.
 36. Parasramka M.A, Maji S, Matsuda A, Yan I.K, Patel T. Long non-coding RNAs as novel targets for therapy in hepatocellular carcinoma. *Pharmacology & Therapeutics.* 2016;161:67–78.
 37. Kevin W. Ng, Anderson C, Erin A. Marshall, Brenda C. Minatel, Katey S. S. Enfield, Heather L. Sapruff, Wan L. Lam and Victor D. Martinez. Piwi-interacting RNAs in cancer: emerging functions and clinical utility. *Molecular Cancer* 2016;15:5.
 38. Endo M, Yasui K, Zen Y, Gen Y, Zen K, Tsuji K, Dohi O, Mitsuyoshi H, Tanaka S, Taniwaki M, Nakanuma Y, Aii S, Yoshikawa Alterations of the SWI/SNF chromatin remodeling subunit-BRG1 and BRMin hepatocellular carcinoma. *Liver International* ISSN 2013;1478-3223.
 39. Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ, Breton CV, Mack TM, Siegmund KD . Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure response relationships. *Hum Genet* 2012;131: 1565–1589.
 40. Winter J, Jung S, Keller S, Richard I, Diederichs G, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation *Nature Cell Biology* 2009;11: 228 – 234.
 41. Vignali M, Hassan A.H, Neely K.E, Workman J.L. ATP-Dependent Chromatin-Remodeling Complexes. *Mol. Cell. Biol.* 2000;20:1899-1910.