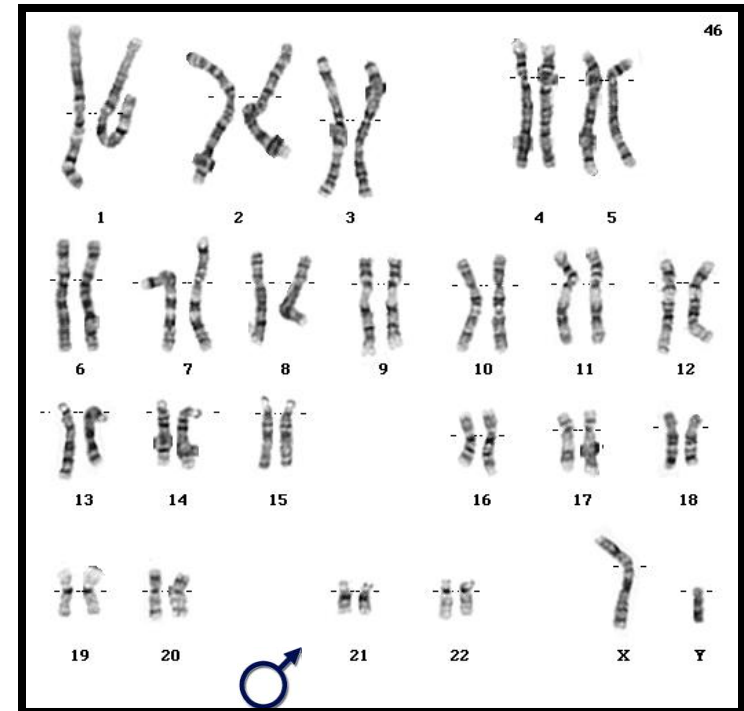
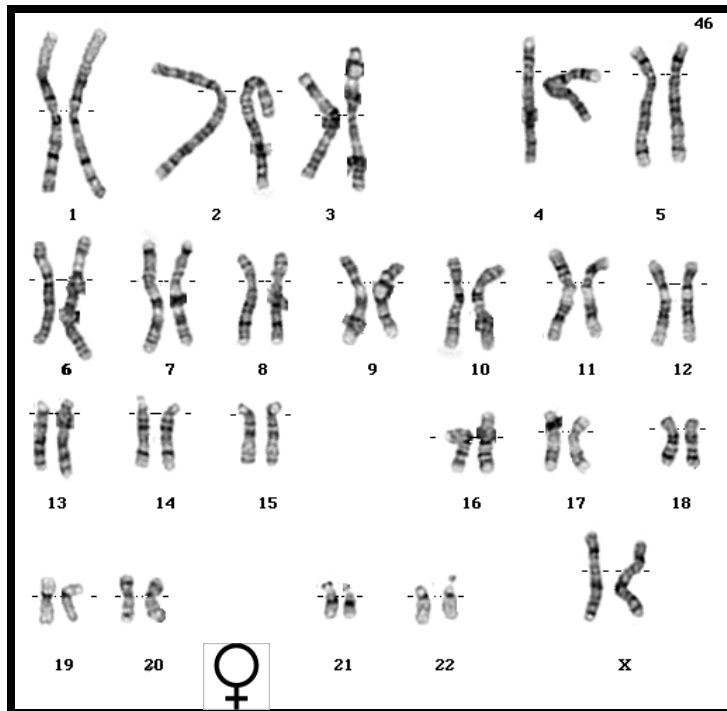


Epigenetik ve Kanser

Tayfun ÖZÇELİK
Bilkent Üniversitesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
tozcelik@fen.bilkent.edu.tr



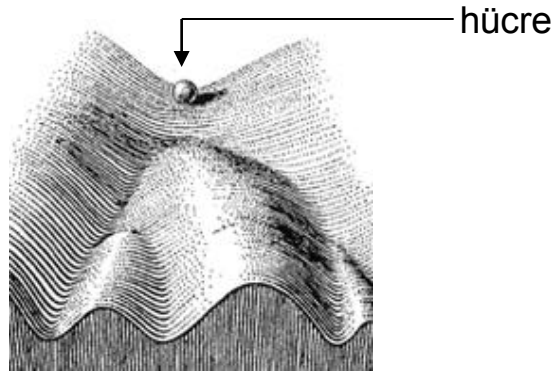




Conrad Waddington (1905-1975)

**Edinburgh Üniversitesi
Embriyoloji ve Genetik Profesörü**

Epigenetik terimini ilk kullanan bilim insanıdır: Waddington CH (1942). Endeavour 1, 18-20.



Epigenetik Manzara



Gelişen hücre farklı yollara sapabilir ve buna bağlı olarak kaderi değişir.

Epigenetiğin tanımı:

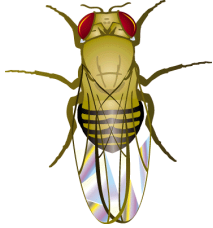
Genler ve ürünleri arasındaki ilişkilerin nedensel özelliklerini ve ortaya çıkan fenotipi inceleyen bilim dalı.

Biyolojik olayları moleküler düzeyde inceleyemediğimiz dönemde pek çok garip hücresel olay epigenetik olarak sınıflandırılmıştır:



a) Mısır'da paramutasyon:

Bir genin bir allelinde meydana gelen genetik değişikliğin normal alleli kalıtsal olarak etkilemesi.



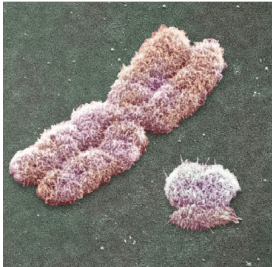
b) Meyve sineğinde Drozofila'da konumsal renklilik (*position effect variegation*):

Kromatin yapısının gen anlatımını etkilemesi.



c) Memelilerde genetik imleme:

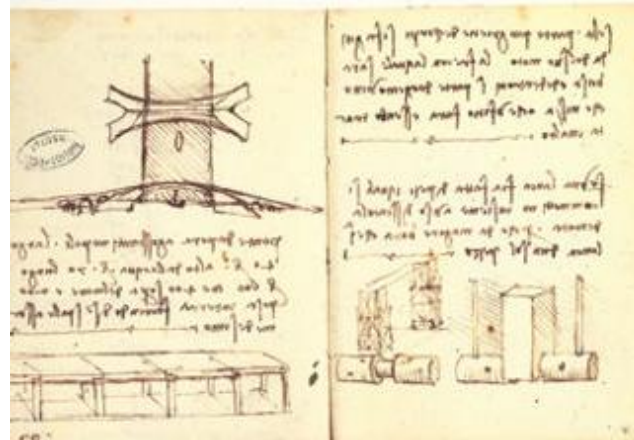
Bir genin anlatımının anne veya babadan kalıtılmasına bağlı olarak gerçekleşmesi.



d) Memelilerde X-kromozomu inaktivasyonu:

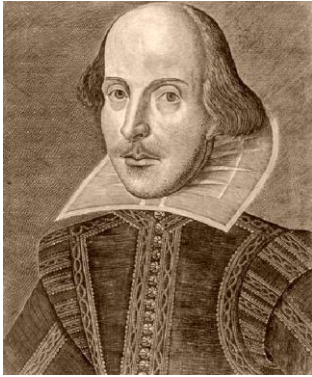
Somatik bir hücrede tek bir X-kromozomundan gen anlatımı yapılmasını sağlayan ve mozaicism kavramına yol açan düzenleme.

GENOTİP



FENOTİP

DNA'nın dizisini değiştirmeden fenotipe yansımısını değiştirmek.



William Shakespeare
1564-1616

tobeornottobe

to be or not to be



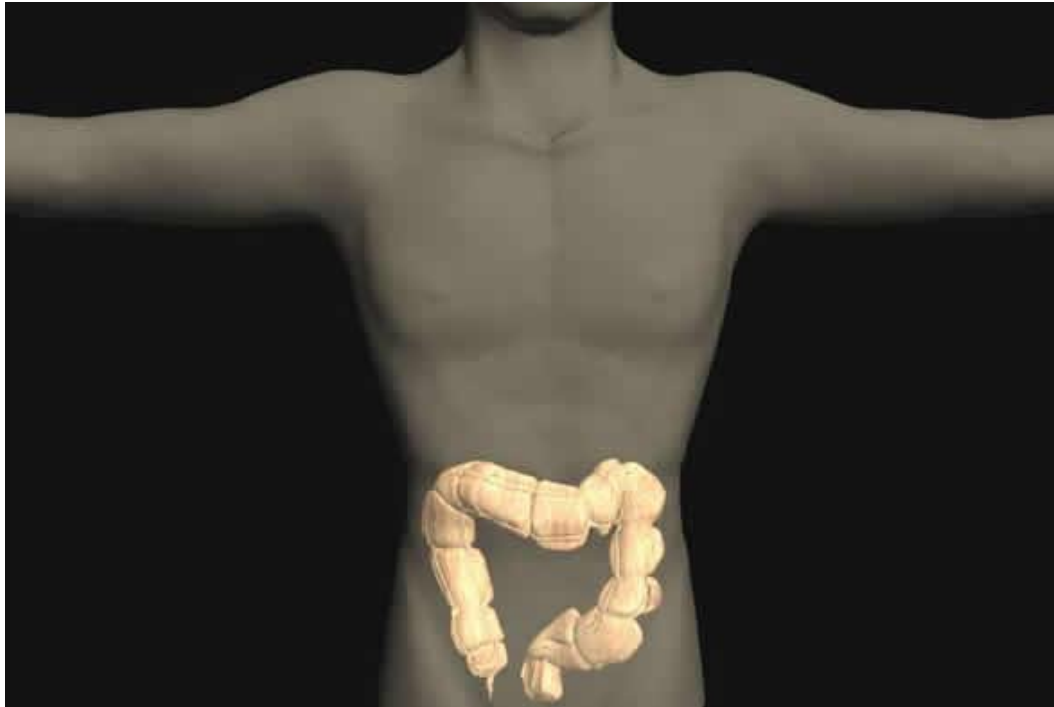
Hamlet

IMPOSSIBLE



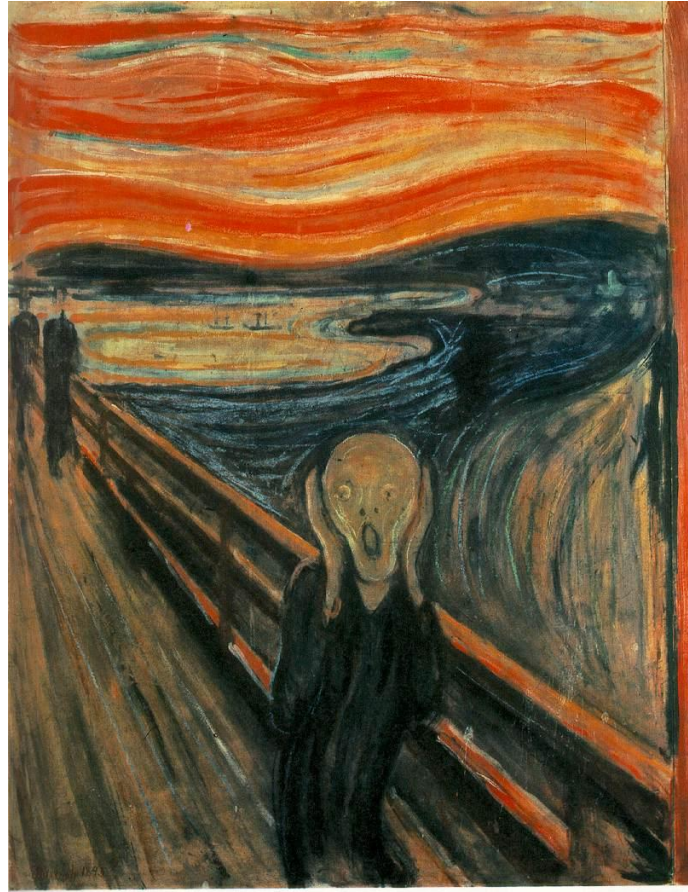
I'm POSSIBLE

Tenyalar bağırsakta yaşar.



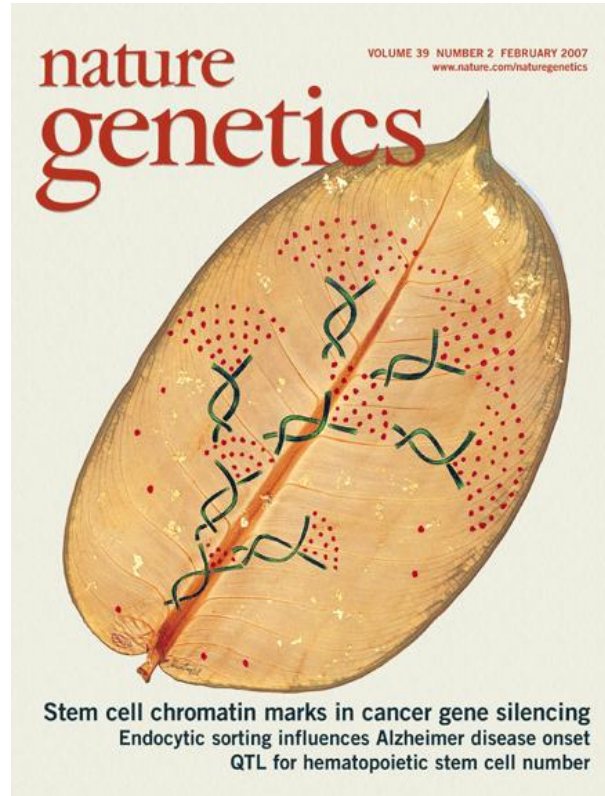
Tenyalar bağırsakta yaşar, **bağırmazakta.**

- a) Mısır - paramutasyon
- b) Drozofila - konumsal renklilik
- c) Memeli - genetik imleme

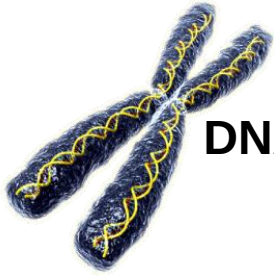


Epigenetik:

Gen anlatımı veya hücre fenotipine etkisi kalıcı ve bir sonraki nesile aktarılabilecek nitelikte olan ama Watson-Crick modeline göre DNA baz dizisi üzerinde değişiklik yapmayan biyolojik olayları inceleyen bilim dalına verilen isim.



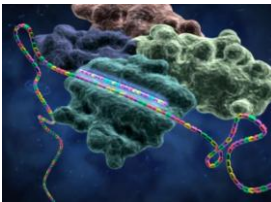
Epigenetik düzenlemenin ana oyuncularını:



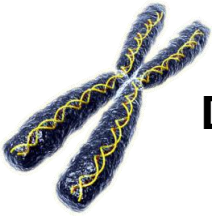
DNA metilasyonu



Kromatin yapılanması



Kodlamayan RNA



DNA metilasyonu

En iyi incelenmiş mekanizmadır.

CpG ikili nükleotidlerini içerir.

Genomda CpG adaları olarak düzenlenmiştir.

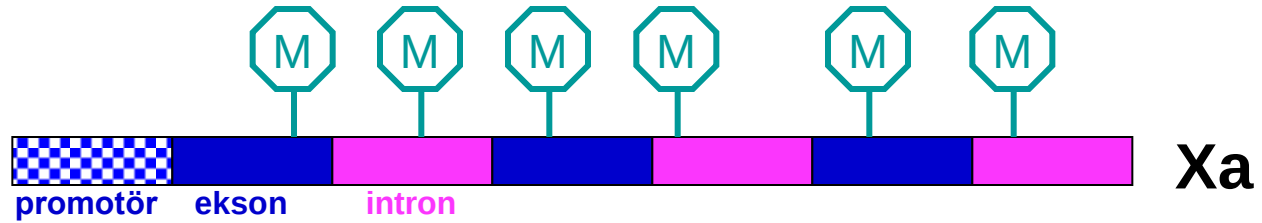
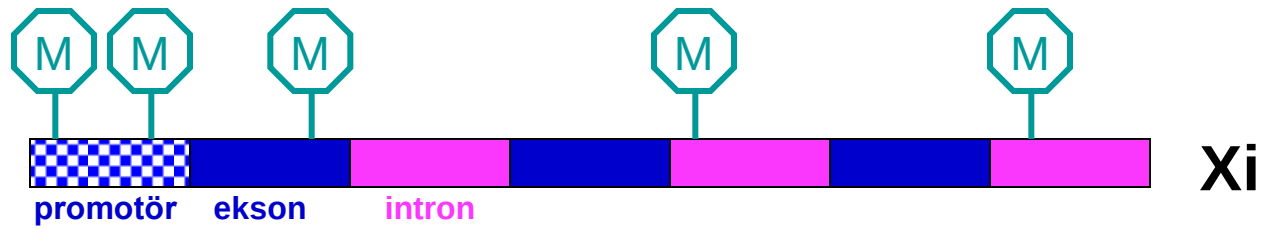
Yazılımın baskılanmasından sorumludur.

DNMT (de novo / maintenance DNA methyl transferases) genleri aracılığı ile metil grubu eklenir.

Bazı en temel biyolojik olaylarda kanıtlanmış bir mekanizmadır:

- X-kromozomu inaktivasyonu
- Genomik imleme
- Tekrarlayan ve sentromerik DNA dizilerinin susturulması

X-kromozomu inaktivasyonu



Kromatin yapılanması

Histon proteinlerindeki kovalan değişimleri içerir.

Asetilasyon ve fosforilasyon ana protein değişimi mekanizmalarıdır.

Bazı katalitik enzimler [Su(var)3-9] histon proteinlerine (H3K9) metil grubu ekler.

Kovalan olmayan mekanizmalar da vardır ve *kromatin yeniden modellenmesi* olarak adlandırılır.

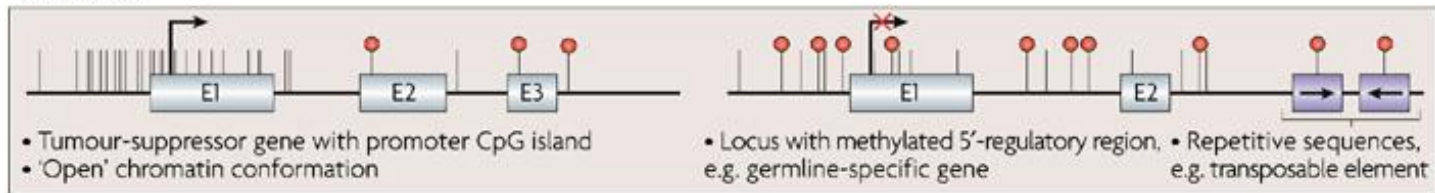
Histon-DNA etkileşiminin ATP-bağımlı mekanizmalarla değiştirilmesi.

H3.3 ve H2AZ gibi proteinlerin farklı formlarının şaperonlarla etkileşimi.

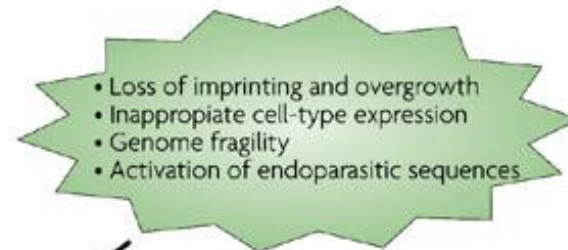
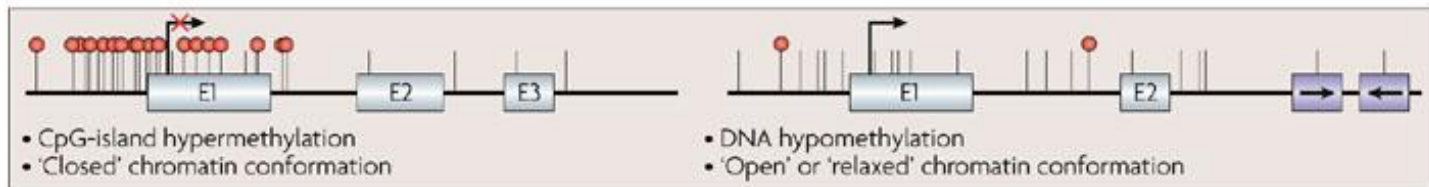
Nkleozom yeniden modellenmesi.



Normal cell

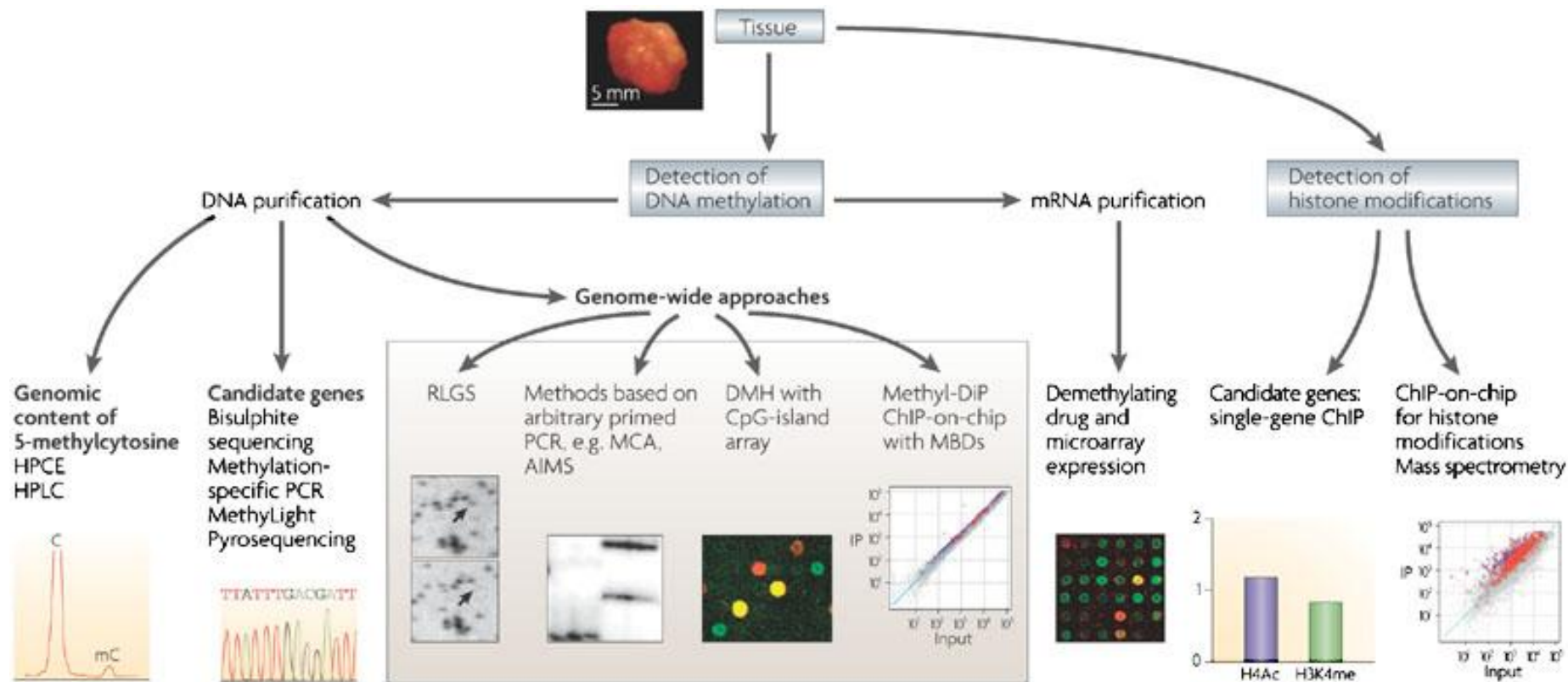


Cancer cell

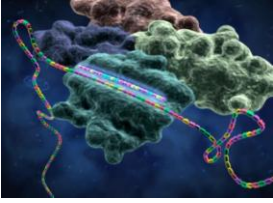


| Unmethylated CpG • Methylated CpG

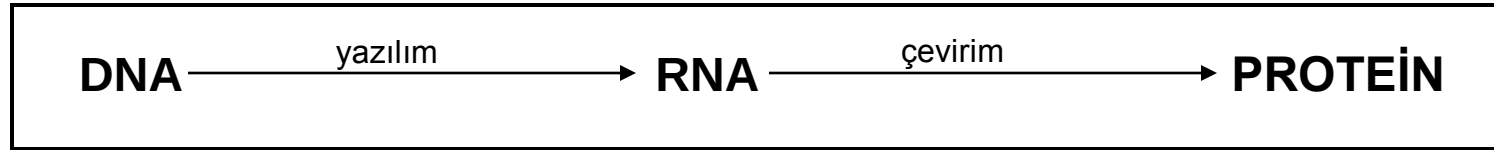
Tumorigenesis



Nature Reviews | Genetics



Kodlamayan RNA



XIST ile X-inaktivasyonu ilişkisi.

RNA interferansı → **RNAi**. Hem genlerin hem de tekrarlayan DNA'nın yazılım ve çevirim sonrası denetlendiği gösterilmiştir.

Petunya deneyeleri



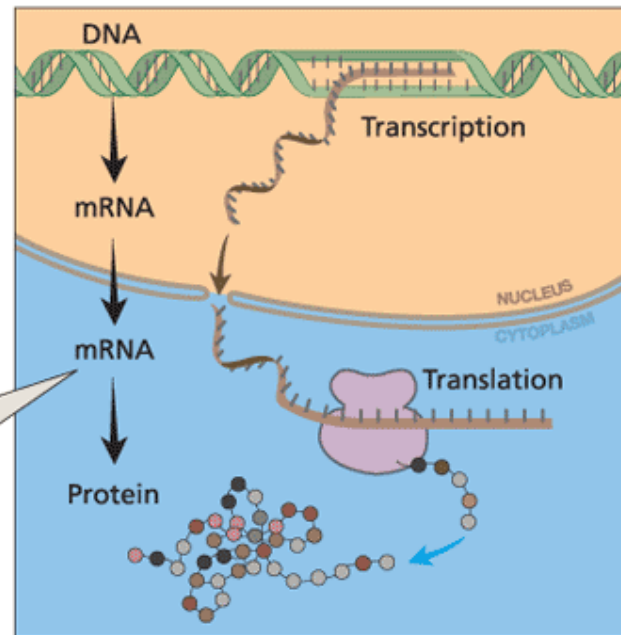
The central dogma

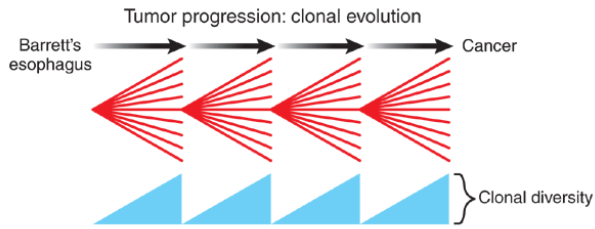
The genetic information in double-stranded DNA is transcribed into single-stranded messenger RNA (mRNA) in the cell nucleus and subsequently translated into protein in the cytoplasm.

~~mRNA~~

RNA interference

The mRNA is destroyed before it is translated into protein.





Kanserin moleküler temelleri

Genetik değişiklikler:

- “heterozigozite kaybı”
- tümör baskılayıcı genler
- onkogenler
- genom oynaklığı
- yapısal/sayısal kromozom bozuklukları

Epigenetik değişiklikler:

- gen anlatımının susturulması
- kök hücresi gelişimi ve farklılaşmasında etkin olan yol ağlarında gelişen temel bozukluklar

DNMT'ler

DNA metilasyonu



Gen anlatımının susturulması

Nükleozom modellemesi

NURF'ler

Histon değişimleri

HDAC'ler/HMT'ler

Polycomb kompleksi proteinleri

Prostat kanserleri

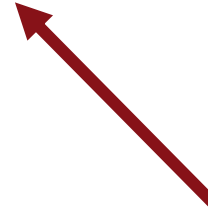


Tümör Heterojenitesi: *Kanser Kök Hücresi Hipotezi*



Kolon kanserleri

Yanlış eşleşmenin onarımı



Meme kanserleri

Çift sarmal kırıkları onarımı

Gene	Function	Location	Tumour type	Consequences
MLH1	DNA mismatch repair	3p21.3	Colon, endometrium, stomach	Frameshift mutations
BRCA1	DNA repair, transcription	17q21	Breast, ovary	Double-strand breaks?
p16 ^{INK4a}	Cyclin-dependent kinase inhibitor	9p21	Multiple types	Entrance in cell cycle
p14 ^{ARF}	MDM2 inhibitor	9p21	Colon, stomach, kidney	Degradation of p53
p15 ^{INK4b}	Cyclin-dependent kinase inhibitor	9p21	Leukaemia	Entrance into cell cycle
MGMT	DNA repair of O6-alkyl-guanine	10q26	Multiple types	Mutations, chemosensitivity
GSTP1	Conjugation to glutathione	11q13	Prostate, breast, kidney	Adduct accumulation?
p73	p53 homologue	1p36	Lymphoma	Unknown
LKB1/STK11	Serine-threonine kinase	19p13.3	Colon, breast, lung	Unknown
ER	Oestrogen receptor	6q25.1	Breast	Hormone insensitivity
PR	Progesterone receptor	11q22	Breast	Hormone insensitivity
AR	Androgen receptor	Xq11	Prostate	Hormone insensitivity
PRLR	Prolactin receptor	5p13-p12	Breast	Hormone insensitivity
TSHR	Thyroid-stimulating hormone receptor	14q31	Thyroid	Hormone insensitivity
RARβ2	Retinoic acid receptor-β2	3p24	Colon, lung, head and neck	Vitamin insensitivity?
CRBP1	Retinol-binding protein	3q21-q22	Colon, stomach, lymphoma	Vitamin insensitivity?
RASSF1A	Ras effector homologue	3p21.3	Multiple types	Unknown
NORE1A	Ras effector homologue	1q32	Lung	Unknown
VHL	Ubiquitin ligase component	3p25	Kidney, haemangioblastoma	Loss of hypoxic response?
Rb	Cell-cycle inhibitor	13q14	Retinoblastoma	Entrance into cell cycle
THBS1	Thrombospondin-1, Anti-angiogenic	15q15	Glioma	Neovascularization
CDH1	E cadherin, cell adhesion	16q22.1	Breast, stomach, Leukaemia	Dissemination
CDH13	H cadherin, cell adhesion	16q24	Breast, lung	Dissemination?
FAT	Cadherin, tumour suppressor	4q34-35	Colon	Dissemination?
HIC1	Transcription factor	17p13.3	Multiple types	Unknown
APC	Inhibitor of β-catenin	5q21	Aerodigestive tract	Activation β-catenin route
SFRP1	Secreted frizzled-related protein 1	8p12-p11	Colon	Activation Wnt signalling
DKK1	Extracellular Wnt inhibitor	10q11.2	Colon	Activation Wnt signalling
WIF1	Wnt inhibitory factor	12q14.3	Colon, lung	Activation Wnt signalling
COX2	Cyclooxygenase-2	1q25	Colon, stomach	Anti-inflammatory resistance?
SOCS1	Inhibitor of JAK-STAT pathway	16p13.13	Liver, mieloma	JAK2 activation
SOCS3	Inhibitor of JAK-STAT pathway	17q25	Lung	JAK2 activation
GATA4	Transcription factor	8p23-p22	Colon, stomach	Silencing of target genes
GATA5	Transcription factor	20q13	Colon, stomach	Silencing of target genes
ID4	Transcription factor	6p22-p21.3	Leukaemia, stomach	Unknown
SRBC	BRCA1-binding protein	1p15	Breast, lung	Unknown
SYK	Tyrosine kinase	9q22	Breast	Unknown
RIZ1	Histone/protein methyltransferase	1p36	Breast, liver	Aberrant gene expression?
DAPK	Pro-apoptotic	9q34.1	Lymphoma, lung, colon	Resistance to apoptosis
TMS1	Pro-apoptotic	16p11	Breast	Resistance to apoptosis
IGFBP3	Growth-factor-binding protein	7p14-p12	Lung, skin	Resistance to apoptosis
TPEF/HPP1	Transmembrane protein	2q33	Colon, bladder	Unknown
SLC5A8	Sodium transporter	12q23	Glioma, colon	Unknown
HOXA9	Homeobox protein	7p15-p14	Neuroblastoma	Unknown
EXT1	Heparan sulphate synthesis	8q24	Leukaemia, skin	Cellular detachment
Lamin A/C	Nuclear intermediate filament	1q21.2	Lymphoma, leukaemia	Unknown
WRN	DNA repair	8p12-p11.2	Colon, stomach, sarcoma	DNA breakage, chemosensitivity

Gene	Alteration	Tumour type
DNA methyltransferases		
DNMT1	Overexpression	Multiple types
DNMT3b	Overexpression	Multiple types
Methyl-CpG-binding proteins		
MeCP2	Overexpression, rare mutations	Multiple types
MBD1	Overexpression, rare mutations	Multiple types
MBD2	Overexpression, rare mutations	Multiple types
MBD3	Overexpression, rare mutations	Multiple types
MBD4	Inactivating mutations in MSI+	Colon, stomach, endometrium
Histone acetyltransferases		
p300	Mutations in MSI+	Colon, stomach, endometrium
CBP	Mutations, translocations, deletions	Colon, stomach, endometrium, lung, leukaemia
pCAF	Rare mutations	Colon
MOZ	Translocations	Haematological malignancies
MORF	Translocations	Haematological malignancies, leiomyomata
Histone deacetylases		
HDAC1	Aberrant expression	Multiple types
HDAC2	Aberrant expression, mutations in MSI+	Multiple types
Histone methyltransferases		
MLL1	Translocation	Haematological malignancies
MLL2	Gene amplification	Glioma, pancreas
MLL3	Deletion	Leukaemia
NSD1	Translocation	Leukaemia
EZH2	Gene amplification, overexpression	Multiple types
RIZ1	CpG-island hypermethylation	Multiple types
Histone demethylase		
GASC1	Gene amplification	Squamous cell carcinoma

MSI+, microsatellite instable tumours.



Epigenetik tedavi stratejileri

