

اپی ژنتیک به عنوان پیوندی میان محیط و سرطان: مروری بر مکانیسم‌ها و پیامدها

عسل هاشمی دهقی^{۱*}، آیناز ابراهیمی^۲

۱- دبیرستان فرزنانگان ۲ دوره اول، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، تهران zghadiri7592@gmail.com

۲- دبیرستان فرزنانگان ۲ دوره اول، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، تهران
aynazebrahimi2022@gmail.com

چکیده

اپی ژنتیک به عنوان سازوکاری کلیدی در تنظیم بیان ژن بدون ایجاد تغییر در توالی DNA، پلی میان ژنوم و محیط ایجاد می‌کند و نقش تعیین‌کننده‌ای در بروز بیماری‌های پیچیده به‌ویژه سرطان، دارد. هدف از این مقاله مروری، بررسی جامع تأثیر عوامل محیطی بر تغییرات اپی ژنتیکی و تبیین ارتباط این تغییرات با آغاز و پیشرفت سرطان بود. در این مطالعه، نقش آلاینده‌های شیمیایی، فلزات سنگین، ترکیبات آلی، پرتوهای یونیزان، استرس اکسیداتیو، رژیم غذایی، ریزمغذی‌ها، سبک زندگی و عوامل روانی - اجتماعی در القای تغییرات اپی ژنتیکی بررسی شد. همچنین، مکانیسم‌های مولکولی درگیر، شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، RNAهای غیرکدکننده و تنظیم فعالیت آنزیم‌های DNMT، HDAC، HAT و TET، مورد تحلیل قرار گرفتند. یافته‌ها نشان داد که مواجهه با عوامل محیطی می‌تواند موجب بازآرایی پایدار اما برگشت‌پذیر ساختار کروماتین شود و از طریق تغییر در مسیرهای پیام‌رسانی سلولی و اختلال در تعامل با سامانه‌های ترمیم DNA، زمینه بی‌ثباتی ژنومی و خاموشی ژن‌های سرکوبگر تومور را فراهم آورد. شواهد موجود بیانگر آن بود که بسیاری از تغییرات اپی ژنتیکی پیش از بروز جهش‌های ژنتیکی رخ می‌دهند و به عنوان رویدادهای آغازین در فرایند سرطان‌زایی عمل می‌کنند. همچنین مشخص شد که هر تومور دارای امضای اپی ژنتیکی اختصاصی است که می‌تواند به عنوان یک بیومارکر ارزشمند در تشخیص، پیش‌آگهی و پایش بیماری مورد استفاده قرار گیرد. بررسی مطالعات نشان داد که برگشت‌پذیری نسبی تغییرات اپی ژنتیکی، امکان بهره‌گیری از داروهای اپی ژنتیکی و راهبردهای درمانی ترکیبی را به منظور بازفعال‌سازی ژن‌های خاموش‌شده و افزایش حساسیت تومورها به درمان فراهم می‌سازد. در مجموع، نتایج این مطالعه نشان داد که سرطان حاصل برهم‌کنش پویا و چندلایه میان ژنوم و محیط است و درک جامع پاتوژنز آن بدون توجه به سازوکارهای اپی ژنتیکی امکان‌پذیر نیست. شناسایی دقیق مکانیسم‌های اپی ژنتیکی القاشده توسط عوامل محیطی می‌تواند مبنایی علمی برای توسعه راهبردهای پیشگیرانه، تشخیص زودهنگام و طراحی درمان‌های شخصی‌سازی‌شده مبتنی بر امضای اپی ژنتیکی فراهم سازد.

کلمات کلیدی: اپی ژنتیک، عوامل محیطی، سرطان، خاموشی ژن‌های سرکوبگر تومور، بیومارکرهای مولکولی، باز برنامه ریزی اپی ژنوم

۱. مقدمه

تغییرات اپی ژنتیکی به عنوان پلی میان ژن ها و محیط، نقش حیاتی در شکل گیری فنوتیپ و بروز بیماری های پیچیده ای مانند سرطان ایفا می کنند. اگرچه مطالعه ژنوم انسان چشم اندازی ارزشمند برای درک رابطه ی میان ژنوتیپ و فنوتیپ فراهم کرده است، اما شواهد پژوهشی نشان می دهد که حتی دوقلوهای همسان با ساختار ژنتیکی یکسان نیز می توانند فنوتیپ های متفاوتی از خود نشان دهند. این پدیده بیانگر آن است که عواملی فراتر از توالی DNA، به ویژه تغییرات اپی ژنتیکی و اثرات محیطی، در شکل گیری فنوتیپ و توسعه بیماری ها نقش تعیین کننده ایفا می کنند [1]. اپی ژنتیک نخستین بار در سال ۱۹۴۲ توسط کنراد وادینگتون^۱ معرفی شد تا فرآیندهایی را توصیف کند که طی آن ها، ژنوتیپ با مجموعه ای از تغییرات برنامه ریزی شده و قابل انتقال، به فنوتیپ تبدیل می شود. دهه های بعد، پژوهشگران برجسته ای همچون رودولف جانیش^۲ و آزل برد^۳، داوسون و کوزاریدس^۴ و نیز جونز و بایلین^۵ با مطالعات گسترده، نقش مهمی در گسترش اپی ژنتیک ایفا کردند. دستاوردهای این پژوهش ها درک ما از سازوکارهای مولکولی بیماری های پیچیده، به ویژه سرطان، را به طور چشمگیری بهبود بخشیده است [2, 3]. اپی ژنتیک به مطالعه تغییرات پایدار و قابل انتقال در بیان ژن ها بدون تغییر در توالی DNA تعریف می شود که از طریق مکانیسم هایی مانند متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، بازسازی کروماتین و تنظیم توسط RNA های غیرکدکننده اعمال می شوند [3]. برخلاف نمایه ژنتیکی که نسبتاً ثابت است، نمایه اپی ژنتیکی برگشت پذیر و تحت تأثیر عوامل محیطی است و می تواند در پاسخ به رژیم غذایی، آلاینده های صنعتی، فلزات سنگین، دود سیگار، الکل و تابش ها تغییر یابد [4]. این ویژگی اهمیت اپی ژنتیک را به عنوان حلقه ارتباطی میان ژنتیک و محیط برجسته می کند و توضیح دهنده اثرات عوامل محیطی بر بیان ژن ها و بروز بیماری ها است [5, 6]. مطالعات طولی نشان داده اند که الگوهای اپی ژنتیکی دوقلوهای همسان با افزایش سن متفاوت می شوند و نقش محیط در تغییرات اپی ژنتیکی را برجسته می کنند. تفاوت های متیلاسیون DNA در دوقلوهای همسان و ناهمسان نیز ضرورت بررسی دقیق این تغییرات را نشان می دهد. آزمایش های انجام شده بر روی حیوانات ایزوژنیک نیز نقش عوامل تصادفی و محیطی را در بروز تغییرات اپی ژنتیکی تأیید کرده اند. این مطالعات نشان می دهند که حتی در شرایط محیطی کنترل شده و یکسان، تفاوت های جزئی در محیط های سلولی می تواند به تغییرات اپی ژنتیکی منجر شود. نتایج تحقیقات اخیر نشان داده اند که مواجهه با عوامل محیطی مختلف از جمله بیسفنول (BPA)، دود سیگار، الگوهای تغذیه ای و پرتوها می تواند تغییرات اپی ژنتیکی قابل توجهی ایجاد کند که در فرآیندهای رشد، تکوین و آغاز تومورزایی نقش دارند. این تغییرات با اثرگذاری بر مسیرهای سیگنالینگ تکوینی نظیر هجهاگ^۶ و ونت^۷، موجب بیان نابجای ژن ها شده و در نهایت می توانند به سرطان زایی منتهی می شود [7, 8]. شواهد نشان می دهد که تغییرات اپی ژنتیکی می توانند پیش از وقوع جهش های ژنتیکی، به عنوان عوامل مؤثر در آغاز سرطان عمل کنند. این یافته اهمیت بررسی دقیق تر مکانیسم های اپی ژنتیکی را در مسیرهای تومورزایی برجسته می سازد. در میان این مکانیسم ها، متیلاسیون DNA یکی از پرکاربردترین و قابل اعتمادترین نشانگرهای اپی ژنتیکی محسوب می شود که نه تنها در تشخیص و

1- Conrad Waddington

2- Rudolf Jaenisch

3- Adrian Bird

4- Dawson and Kouzarides

5- Jones and Baylin

6- Hedgehog

7- Wnt

پیش‌بینی پیامدهای بالینی سرطان‌ها کاربرد دارد، بلکه به دلیل قابلیت برگشت‌پذیری ذاتی، هدفی امیدبخش برای توسعه داروهای اصلاح‌کننده اپی‌ژنتیکی محسوب می‌گردد [7]. مطالعات اپیدمیولوژیک و ژنومیک نشان داده‌اند که حدود ۲۰٪ از سرطان‌ها با جهش‌هایی در ژن‌های تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیکی، به‌ویژه کمپلکس SWI/SNF همراه هستند که نقش مهمی در بازآرایی کروماتین و آغاز فرآیند تومورزایی دارند [9]. علاوه بر این، آسیب‌های بافتی همراه با جهش‌های پیش‌سرطانی از جمله جهش‌های فعال‌کننده در ژن *KRAS* می‌توانند با تغییر در ساختار کروماتین و القای الگوهای اپی‌ژنتیکی نامناسب، فرآیند تومورزایی را تسریع کنند. مطالعات اخیر نقش عوامل محیطی، رژیم غذایی، سبک زندگی، مواجهه با آلاینده‌ها و استرس‌های بافتی را در ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکی و آغاز فرآیندهای سرطان بررسی کرده‌اند و افق‌های جدیدی برای توسعه روش‌های پیشگیرانه و درمان‌های هدفمند فراهم آورده‌اند [8]. این یافته‌ها تأکید می‌کنند که درک تغییرات اپی‌ژنتیکی نه تنها برای توضیح فرآیندهای زیستی بلکه برای طراحی داروهای جدید و تشخیص زودهنگام سرطان ضروری است. با توجه به حساسیت اپی‌ژنتیک نسبت به عوامل محیطی و قابلیت برگشت‌پذیری تغییرات، شناسایی دقیق مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ دخیل در القای این تغییرات از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این مطالعه، تأثیر عوامل محیطی متنوع از جمله رژیم غذایی، آلاینده‌های صنعتی، فلزات سنگین و ترکیبات شیمیایی سمی بر وضعیت اپی‌ژنتیکی سلول‌ها به‌صورت جامع بررسی و تحلیل شده است. یافته‌های این پژوهش می‌تواند به درک عمیق‌تری از نقش تغییرات اپی‌ژنتیکی در مراحل اولیه آغاز و پیشرفت سرطان دست یابد و ضمن تأکید بر پتانسیل درمانی برگشت‌پذیری این تغییرات، زمینه‌ساز توسعه راهبردهای پیشگیرانه، روش‌های تشخیص زودهنگام و درمان‌های هدفمند مبتنی بر اپی‌ژنتیک شود. روشن‌سازی مکانیسم‌های مولکولی القاشده توسط مواجهه طولانی‌مدت با آلاینده‌ها و سبک‌های زندگی ناسالم، پایه‌های علمی لازم برای طراحی مداخلات دقیق‌تر در سطح فردی و جمعی را فراهم می‌کند. در نهایت، گسترش این دانش نه تنها به ارتقای سلامت عمومی و کاهش بار بیماری‌های مزمن منجر می‌شود، بلکه افق‌های نوینی را برای پیاده‌سازی پزشکی دقیق^۱ و تقویت همکاری‌های میان‌رشته‌ای در حوزه‌های زیست‌فناوری، بهداشت محیط و علوم اجتماعی گشوده می‌سازد.

۲. یافته‌ها:

اپی‌ژنتیک به مطالعه تغییرات قابل توارث در بیان ژن اطلاق می‌شود که بدون ایجاد تغییر در توالی DNA رخ می‌دهند. برخلاف ژنتیک کلاسیک که بر تغییرات توالی DNA تمرکز دارد، اپی‌ژنتیک بررسی می‌کند که چگونه فعالیت ژن‌ها می‌تواند از طریق اصلاحات شیمیایی روشن یا خاموش شود. تمایزهای کلیدی شامل موارد زیر است:

- برگشت‌پذیری تغییرات
- امکان تعدیل بیان ژن بدون وقوع جهش‌های ژنتیکی
- تأثیر عوامل محیطی بر فعالیت ژن‌ها
- توارث الگوهای بیان ژن در نسل‌های متوالی سلولی

مطالعات پیشین نشان می‌دهد که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی شامل فرآیندهایی نظیر متیلاسیون DNA بوده و می‌توانند در فواصل ژنتیکی غیرمنتظره عمل کنند. همچنین، اپی‌ژنتیک چارچوبی مفهومی برای درک تنظیم ژن‌ها در طی تکوین فراهم می‌آورد که فراتر از وراثت ژنتیکی سنتی است [10].

۲-۱. مکانیسم‌های اصلی اپی‌ژنتیک

۲-۱-۱. متیلاسیون DNA: یکی از سازوکارهای کلیدی اپی‌ژنتیکی است که طی آن یک گروه متیل به سیتوزین موجود در DNA اضافه می‌شود و نقش بنیادی در تنظیم بیان ژن و فرایندهای سلولی ایفا می‌کند. متیلاسیون DNA در عملکردهای حیاتی سلولی از جمله توسعه جنینی، تنظیم رونویسی و پایداری کروموزومی نقش دارد. مطالعه مور و همکاران (۲۰۱۳) نیز این موضوع را تأیید کرده و نشان می‌دهد که این فرایند از طریق جذب پروتئین‌های سرکوبگر بیان ژن یا جلوگیری از اتصال فاکتورهای رونویسی موجب تنظیم بیان ژن می‌شود. شواهد موجود، گسترده و بسیار قوی‌اند و در طی سال‌ها و حوزه‌های مختلف پژوهشی تأیید شده‌اند. به‌ویژه باید توجه داشت که اختلال در الگوهای متیلاسیون DNA با بیماری‌هایی مانند سرطان مرتبط است که اهمیت زیستی و پزشکی آن را دوچندان می‌کند [11].

۲-۱-۲. تغییرات هیستونی: تغییرات شیمیایی کووالانسی هستند که روی پروتئین‌های هیستون اعمال می‌شوند و نقش بسیار مهمی در تنظیم ساختار کروماتین و بیان ژن دارند. این تغییرات شامل متیلاسیون، فسفریلاسیون، استیلاسیون، یوبیکوئیتیلیلاسیون، سومویلاسیون، گلیکوزیلاسیون و ADP-ریبوزیلاسیون هستند. دُم‌های پروتئین‌های هیستون که از نوکلئوزوم‌ها بیرون زده‌اند، ساختاری بسیار پویا دارند و این تغییرات مانند یک کد هیستونی پیچیده عمل می‌کنند که عملکرد کروماتین را کنترل می‌کند [12]. شواهد متعدد پژوهشی نشان می‌دهند که این تغییرات فرایندهای حیاتی سلولی شامل فعال‌سازی رونویسی، بسته‌بندی کروموزوم‌ها، میتوز، میوز، آپوپتوز و آسیب و ترمیم DNA را تنظیم می‌کنند. همچنین اختلال در این تغییرات هیستونی به طور مستقیم با بیماری‌هایی مانند سرطان، اختلالات نورودژنراتیو و بیماری‌های خودایمنی مرتبط است.

۲-۱-۳. بازآرایی یا بازسازی کروماتین^۱: بازآرایی کروماتین یکی از مکانیسم‌های اصلی تنظیم اپی‌ژنتیکی است که از طریق تغییر موقعیت، تراکم یا ترکیب نوکلئوزوم‌ها، میزان دسترسی فاکتورهای رونویسی و سایر پروتئین‌های تنظیمی به DNA را کنترل می‌کند. این فرایند عمدتاً توسط کمپلکس‌های وابسته به ATP مانند SWI/SNF، ISWI، CHD و INO80 انجام می‌شود که با جابه‌جایی، حذف یا بازآرایی نوکلئوزوم‌ها، ساختار کروماتین را از حالت متراکم به حالت باز یا بالعکس تغییر می‌دهند. در نتیجه، بازآرایی کروماتین نقش مهمی در تنظیم بیان ژن، همانندسازی DNA، ترمیم آسیب‌های ژنتیکی و حفظ هویت سلولی ایفا می‌کند. اختلال در عملکرد کمپلکس‌های بازآرایی‌کننده کروماتین نیز با بروز بسیاری از سرطان‌ها و سایر بیماری‌های انسانی مرتبط شناخته شده است [13].

۲-۱-۴. RNA های غیر کدکننده (ncRNAs): گروه متنوعی از مولکول‌های RNA هستند که پروتئین تولید نمی‌کنند، اما نقش‌های تنظیمی بسیار مهمی در فرایندهای سلولی ایفا می‌کنند و دیدگاه سنتی که RNA را صرفاً الگوی تولید پروتئین

1- Chromatin Remodeling

می دانست به چالش می کشند. شواهد مربوط به اهمیت ncRNA ها گسترده و در حال افزایش است به طوری که مطالعات پیشین چندین دسته از ncRNA ها را شناسایی کرده اند، از جمله RNA های تنظیمی که از طریق سازوکارهایی مانند کنترل اپی ژنتیکی، تداخل RNA و خاموشی ژن بیان ژن را تنظیم می کنند [14, 15]. ncRNA ها در بیماری هایی مانند سرطان، بیماری های قلبی-عروقی و اختلالات عصبی نقش دارند. کنترل اپی ژنتیکی برای فرایندهایی مانند رشد و تکامل سلولی، تکثیر، تنظیم متابولیک و عملکرد سیستم ایمنی حیاتی است. نکته قابل توجه این است که اختلال در تنظیمات اپی ژنتیکی با پیشرفت بیماری ها، به ویژه سرطان، مرتبط است. امری که نشان می دهد این سازوکارها نه تنها نقش تنظیمی دارند، بلکه می توانند به طور بالقوه پاتوژنیک نیز باشند.

۲-۲. نقش عوامل محیطی در ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی

فلزات سنگین می توانند با ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی قابل توجه، از طریق دستکاری مستقیم متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و بیان RNA های غیرکدکننده، بدون ایجاد تغییر در توالی پایه ای DNA، اثرگذار باشند. فلزاتی مانند کادمیوم، نیکل، جیوه، آرسنیک، سرب و کروم می توانند با اختلال در برنامه ریزی مجدد اپی ژنتیکی، فرایندهای تکوینی را دچار نابسامانی کنند. آلاینده های سمی محیطی با تغییر ویژگی های تنظیمی اپی ژنتیکی، از طریق اتصال به عناصر پاسخ دهنده به فلزات در پروموتور ژن ها، بیان ژن را تحت تأثیر قرار می دهند. شواهد ارائه شده حوزه های پژوهشی متعددی از جمله تکوین سلول های بنیادی، اختلالات عصبی و تحقیقات سرطان را در بر می گیرد [16]. نکته حیاتی آن است که مواجهه های کم سطح نیز ممکن است پیامدهای اپی ژنتیکی معناداری به همراه داشته باشند. ترکیبات آلی و آلودگی هوا می توانند از طریق چندین سازوکار مولکولی موجب بروز تغییرات اپی ژنتیکی قابل توجهی شوند، به طوری که ذرات معلق^۲ نقش محوری در تغییرات اپی ژنوم ایفا می کنند. شواهد نشان می دهد که ذرات معلق، به عنوان مخلوطی بسیار پیچیده از ترکیبات آلی و معدنی، قادر به ایجاد اختلال در تنظیمات اپی ژنتیکی هستند. همچنین، آلاینده های هوایی نظیر ذرات معلق، کربن سیاه^۳ و بنزن به عنوان عواملی شناخته شده اند که می توانند نشانگرهای اپی ژنتیکی را تغییر دهند [17].

از نظر سازوکار مولکولی، این ترکیبات از طریق تغییر در مسیرهای تنظیمی زیر موجب القای اصلاحات اپی ژنتیکی می شوند:

- تغییرات در متیلاسیون DNA
- تغییرات هیستونی
- تغییر در بیان microRNA ها
- سیگنال دهی گونه های فعال اکسیژن میتوکندریایی^۴

این اصلاحات اپی ژنتیکی در برخی موارد می توانند در نسل های بعدی نیز پایدار باقی بمانند که نشان دهنده ی وجود سازوکار وراثت اپی ژنتیکی بین نسلی است. طبق شواهد مواجهه با انواع مختلف مواد شیمیایی نیز باعث تغییرات اپی ژنتیکی می شود. مطالعه سینگ و لی (۲۰۱۲) نمونه های مشخصی ارائه کرد، مانند بیسفنول که باعث کاهش متیلاسیون CpG و

1- Metal Response Elements

2- Particulate Matter; PM

3- Black Carbon

4- Mitochondrial Reactive Oxygen Species

تغییر در تری متیلاسیون هیستون H3 می شود [18]. این شواهد از مدل های پژوهشی متنوع به دست آمده است، شامل مطالعات آزمایشگاهی بر روی کشت سلولی و بافت های جدا شده^۱، مطالعات حیوانی و مطالعات انسانی نشان دادند که تقریباً ۲۴ درصد از بیماری ها ممکن است ناشی از مواجهه با عوامل محیطی باشند که به طور بالقوه از طریق این مکانیزم های اپی ژنتیکی میانجی گری می شوند. با این حال، پژوهشگران تأکید دارند که برای تعیین روابط علیت بین مواجهه با مواد شیمیایی خاص و پیامدهای بلندمدت سلامت، نیاز به مطالعات طولی و جامع تر وجود دارد [19].

۲-۱-۲. عوامل فیزیکی

پرتو یونیزان از طریق مکانیسم های مولکولی متعدد موجب تغییرات اپی ژنتیکی قابل توجهی می شود و بیان ژن ها را به طور بنیادی تغییر می دهد، بدون آنکه توالی DNA را دستکاری کند. شواهد نشان می دهند که پرتو یونیزان تغییرات پیچیده اپی ژنتیکی از جمله متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی و تغییرات میکرو RNA را القا می کند [20]. این تغییرات می توانند در نسل های سلولی پایدار بمانند و به طور بالقوه عملکرد سلولی، توسعه سرطان و حتی اثرات فرادمانی را تحت تأثیر قرار دهند. مکانیزم های کلیدی شامل موارد زیر هستند:

- کاهش فعالیت متیل ترانسفرازها
- ایجاد هیپومتیلاسیون جهانی DNA
- تغییر ساختار کروماتین
- اختلال در شبکه های بیان ژنی

اگرچه مطالعات متعددی این اثرات را تأیید کرده اند، پیامدهای بلندمدت دقیق هنوز به طور کامل درک نشده اند. تحقیقات نشان می دهند که تغییرات اپی ژنتیکی القا شده توسط تابش صرفاً اتفاقی نیستند، بلکه ممکن است برای درک اثرات بیولوژیکی تابش بنیادی باشند. استرس اکسیداتیو و دما از تنظیم کننده های قوی تغییرات اپی ژنتیکی هستند و بیان ژن را از طریق مکانیسم های مولکولی متعدد به طور مستقیم تغییر می دهند. رادیکال های آزاد ناشی از استرس اکسیداتیو می توانند با ایجاد اختلال در متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و ساختار کروماتین، تنظیم کننده های اپی ژنتیکی را دچار تغییر کنند. استرس دمایی باعث ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی می شود که می توانند هم برگشت پذیر و هم ارثی باشند و به ارگانیزم ها امکان سازگاری با تغییرات محیطی را می دهند [21]. شواهد در سیستم های زیستی مختلف مشاهده شده است. از بیماری های انسانی مانند سرطان و اختلالات نورودژنراتیو تا پاسخ های استرسی گیاهان. به طور خاص، استرس اکسیداتیو می تواند گونه های فعال اکسیژن تولید کند که مستقیماً DNA را آسیب می زنند و ماشین آلات اپی ژنتیکی را مختل می کنند [22].

1- In vitro

۲-۲-۲. رژیم غذایی و مواد مغذی

فولات، ویتامین B12، کولین و متیونین ریزمغذی‌های حیاتی هستند که چرخه متیلاسیون را از طریق مسیرهای متابولیک پیچیده و جبران‌کننده به‌طور دینامیک تنظیم می‌کنند. این ریزمغذی‌ها گروه‌های متیل موردنیاز برای تولید S-آدنوزیل‌متیونین (SAM)، اهداکننده اصلی متیل در سلول، را فراهم می‌کنند. زمانی که یکی از این ریزمغذی‌ها کمبود داشته باشد، بدن با افزایش استفاده از منابع متیل جایگزین جبران می‌کند. به‌عنوان مثال، کمبود کولین می‌تواند منجر به کاهش ۳۱-۴۰ درصد فولات کبد و کاهش ۵۰ درصد سطح SAM شود. این ریزمغذی‌ها تأثیر حیاتی بر متیلاسیون DNA دارند و کمبودهای غذایی می‌توانند باعث هیپومتیلاسیون جهانی DNA شوند [23]. مهم است که اثرات آن‌ها یکسان نیست. تغییرات متیلاسیون می‌تواند خاص نوع سلول و مرحله تحول آن باشد. شواهد نشان‌دهنده یک سیستم متابولیک تطبیقی و دقیق است که در آن این ریزمغذی‌ها به‌طور هم‌افزا برای حفظ فرآیندهای متیلاسیون عمل می‌کنند. کورکومین و رزوراترول ترکیبات گیاهی قوی هستند که می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مولکولی متعدد تغییرات اپی‌ژنتیکی قابل توجهی ایجاد کنند. این ترکیبات با هدف قرار دادن فرآیندهای آنزیمی کلیدی، اثرات قابل توجهی بر تنظیم اپی‌ژنتیکی نشان می‌دهند [24]. به‌طور خاص، آن‌ها می‌توانند:

۱. DNA متیل ترانسفرازها^۱ را مهار کنند
۲. استیلاسیون هیستون را از طریق هیستون استیل ترانسفرازها^۲ و هیستون دهیدروژنازها^۳ تغییر دهند
۳. بیان میکروRNA ها را تعدیل کنند

شواهد به‌ویژه در تحقیقات سرطان قوی هستند، به‌طوری که این ترکیبات می‌توانند تغییرات اپی‌ژنتیکی نابجای مرتبط با فعال‌سازی آنکوژن‌ها را بازگردانند. در حالی که امیدوارکننده هستند، تحقیقات نشان می‌دهد که برای توسعه کامل این ترکیبات به‌عنوان استراتژی‌های درمانی، بررسی‌های بالینی بیشتری مورد نیاز است [25]. رژیم غذایی غربی باعث ایجاد الگوهای اپی‌ژنتیکی پیش‌سرطانی پایدار می‌شود که از طریق تغییرات بنیادی در چشم‌انداز کروماتین، خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهند. مطالعات متعددی شواهد قوی برای این مکانیسم ارائه می‌دهند. مطالعه سائیز و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد که رژیم غذایی پرچرب تغییرات اپی‌ژنتیکی پایدار در سلول‌های بنیادی روده ایجاد می‌کند، به‌طوری که این تغییرات حتی پس از توقف رژیم غذایی نیز باقی می‌مانند [26]. این تغییرات با ژن‌های مرتبط با متابولیسم چربی و غنی از موتیف‌های اتصال PPAR مرتبط هستند. مطالعه کرات کرامر^۴ و همکاران (۲۰۱۶) نیز تأیید کرد که رژیم‌های غذایی نوع غربی از تغییرات کروماتینی وابسته به میکروبیوتای طبیعی جلوگیری می‌کنند [27]. البته چاقی ناشی از رژیم غذایی منجر به تغییرات هیستونی می‌شود که مشخصه مراحل اولیه پیشرفت سرطان است. شواهد ارائه‌شده در چندین مطالعه با یافته‌های سازگار نشان می‌دهند که ارتباط محکمی بین رژیم غذایی غربی و برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی پیش‌سرطانی وجود دارد.

1- DNMT
 2- HAT
 3- HDAC
 4- Krautkramer

۲-۲-۳. سبک زندگی

دود تنباکو باعث افزایش قابل توجه متیلاسیون ژن‌های سرکوب‌کننده تومور می‌شود، به‌طوری که شواهد قوی نشان می‌دهند سیگار کشیدن باعث هیپرمتیلاسیون نابجای پروموتور ژن‌ها می‌شود و می‌تواند مکانیزم‌های حیاتی پیشگیری از سرطان را سرکوب کند. مطالعه دیپ و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که متیلاسیون ژن p16 در سیگاری‌ها ۳۸ درصد است، در حالی که در غیرسیگاری‌ها کمتر است و نشان دادند که سیگار کشیدن تأثیر قابل توجهی بر سطح متیلاسیون ژن‌های خاص دارد و برخی ژن‌ها نسبت به دیگران حساس‌تر هستند [28]. شروع سیگار کشیدن قبل از ۱۸ سالگی به طور قابل توجهی خطر متیلاسیون ژن را افزایش می‌دهد. در حالی که شواهد مستقیم برای P12 موجود نبود، تحقیقات به طور مداوم نشان می‌دهند که دود تنباکو می‌تواند ژن‌های سرکوب‌کننده تومور را به‌صورت اپی‌ژنتیکی تغییر دهد و احتمال حساسیت به سرطان را افزایش دهد. مصرف الکل به‌طور مداوم باعث تغییرات قابل توجه در استیلاسیون هیستون در انواع بافت‌ها می‌شود، به‌ویژه شواهد قوی برای استیلاسیون انتخابی در لیزین ۹ هیستون وجود دارد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که مواجهه با الکل استیلاسیون هیستون را از طریق مکانیسم‌های پیچیده افزایش می‌دهد. اتانول باعث افزایش استیلاسیون H3K9 تا ۸ برابر به‌صورت وابسته به دوز در هپاتوسیت‌ها می‌شود. همچنین اتانول فعالیت هیستون استیل ترانسفراز را در قشر پیش‌پیشانی نوجوانان افزایش می‌دهد و استیلاسیون پروموتورهای ژنی خاص را تقویت می‌کند [29]. شواهد در زمینه‌های متنوعی مشاهده شده است، از جمله مغزکبد و حتی توسعه جنینی. علاوه بر این متابولیسم الکل متابولیت‌هایی تولید می‌کند که مستقیماً بر آنزیم‌های تغییرات کروماتین تأثیر می‌گذارند. قدرت شواهد قوی است و یافته‌ها در مطالعات متعدد و انواع بافت‌ها سازگار هستند، اگرچه تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های جامع مورد نیاز است.

۲-۲-۴. استرس روانی و فاکتورهای روان اجتماعی

استرس مزمن باعث ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکی قابل توجه در ژن‌های محور HPA می‌شود، به‌ویژه ژن‌هایی که با التهاب مرتبط هستند، و این تغییرات ممکن است پیامدهای طولانی‌مدتی برای عملکرد ایمنی و حساسیت به بیماری داشته باشند. مواجهه با استرس باعث تغییرات اپی‌ژنتیکی پایدار در ژن‌های مرتبط با محور HPA می‌شود. این تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند تا بزرگسالی ادامه یابند و عملکرد محور HPA و سازگاری عصبی را تغییر دهند. همچنین این تغییرات یک مکانیزم مولکولی کلیدی هستند که حساسیت فردی به اختلالات مرتبط با استرس را تعیین می‌کنند. ترومای اوایل زندگی، از طریق تغییرات پایدار در متیلاسیون DNA که می‌تواند بیان ژن را در طول عمر فرد و به‌طور بالقوه در میان نسل‌ها تغییر دهد، اپی‌ژنوم را به صورت بنیادی بازسازی می‌کند. مطالعات متعددی شواهد مستحکمی برای این مکانیسم ارائه می‌دهند. تعداد ۳۶۲ پروموتور با متیلاسیون متفاوت^۱ را در افراد دارای سابقه سوء رفتار در دوران کودکی شناسایی کردند که از این میان، ۲۴۸ مورد هایپرمتیلاسیون (بیش‌متیلاسیون) و ۱۱۴ مورد هایپومتیلاسیون (کم‌متیلاسیون) را نشان دادند. اپی‌ژنوم در هر دو دوره پیش از تولد و پس از تولد، به‌شدت نسبت به مواجهه‌های محیطی واکنش‌پذیر است. این اصلاحات اپی‌ژنتیکی می‌توانند بر پلاستیسیته (انعطاف‌پذیری) سلولی/عصبی و پاسخ‌گویی به استرس تأثیر گذاشته و حساسیت نسبت به اختلالات روان‌پزشکی و رفتاری را افزایش دهند [30]. به طور تعیین‌کننده‌ای، مطالعه برنز و همکاران (۲۰۱۷) خاطرنشان می‌کند که عوامل فردی

1- Differentially Methylated Promoters

مانند ژنتیک، جنسیت و سن می‌توانند این پیامدهای اپی‌ژنتیکی را تعدیل کنند^۱، که این امر نشان‌دهنده یک پاسخ بیولوژیکی پیچیده و ظریف به ناملایمات اوایل زندگی است [31].

۲-۳. تغییرات اپی‌ژنتیکی القاشده و مکانیسم‌های مولکولی

تغییرات اپی‌ژنتیکی القاشده به مجموعه‌ای از اصلاحات پایدار اما برگشت‌پذیر در ساختار کروماتین اطلاق می‌شود که بدون ایجاد تغییر در توالی DNA، الگوهای بیان ژن را تنظیم می‌کنند و می‌توانند در نسل‌های سلولی بعدی نیز حفظ شوند. مفهوم اپی‌ژنتیک در ابتدا برای توضیح پدیده‌هایی مطرح شد که ژنتیک کلاسیک قادر به تبیین آن‌ها نبود، اما پیشرفت‌های اخیر نشان داده‌اند که این تغییرات نقش کلیدی در پاسخ سلول به محرک‌های محیطی دارند و به‌عنوان پلی میان ژنوم نسبتاً ثابت و محیط پویا عمل می‌کنند [24, 30]. این تغییرات از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ سلولی آغاز می‌شوند و به تنظیم مستقیم ساختار کروماتین و فعالیت ماشین‌های رونویسی منجر می‌گردند. در نتیجه، سلول می‌تواند الگوهای بیان ژن خود را متناسب با شرایط محیطی بازتنظیم کند و این بازتنظیم حتی پس از حذف عامل محرک نیز پایدار باقی بماند.

۲-۳-۱. نقش عوامل محیطی در القای تغییرات اپی‌ژنتیکی

عوامل محیطی از جمله آلاینده‌های شیمیایی، فلزات سنگین، ترکیبات غذایی، هورمون‌ها، استرس روانی، تابش و داروها از مهم‌ترین محرک‌های تغییرات اپی‌ژنتیکی محسوب می‌شوند. این عوامل از طریق مسیرهای سیگنالینگ مانند MAPK، NF- κ B، PI3K/AKT و Wnt پیام‌های محیطی را به هسته منتقل کرده و فعالیت آنزیم‌های اپی‌ژنتیکی را تنظیم می‌کنند. پیامد این فرآیندها، بازآرایی کروماتین و تغییر پایدار در الگوهای بیان ژن است [17, 32]. پایداری این تغییرات توضیح می‌دهد که چرا تجربیات محیطی، مانند رژیم غذایی یا استرس مزمن، می‌توانند اثرات بلندمدتی بر سلامت داشته باشند. در این چارچوب، محیط صرفاً باعث فعال یا خاموش شدن ژن‌ها نمی‌شود، بلکه نحوه خوانده شدن ژنوم را تغییر می‌دهد و مسیر تکوین سلولی، عملکرد فیزیولوژیک و استعداد بیماری‌زایی را بازتعریف می‌کند (جدول ۱).

جدول ۱: عوامل محیطی، مسیرهای سیگنالینگ و تغییرات اپی‌ژنتیکی القاشده

عامل محیطی	مسیر سیگنالینگ غالب	آنزیم / مکانیسم اپی‌ژنتیکی	پیامد نهایی
استرس روانی	MAPK/ NF-Kb	DNMT, HDAC	خاموشی ژن‌های تنظیم‌کننده
فلزات سنگین	PI3K/AKT	DNMT, TET	تغییر الگوی متیلاسیون
رژیم غذایی	Wnt/AMPK	HAT, HDAC	بازآرایی کروماتین
تابش	DNA damage pathways	HDAC/H2AX-P	پایداری تغییرات

۲-۳-۲. نقش آنزیم‌های DNMT، HDAC، HAT و TET در مکانیسم‌های اپی ژنتیکی

آنزیم‌های اپی ژنتیکی هسته اصلی تنظیم بیان ژن را تشکیل می‌دهند. DNMT ها مسئول متیلاسیون DNA هستند و این فرآیند معمولاً با خاموشی ژن‌ها همراه است. DNMT1 الگوهای متیلاسیون را در طول تقسیم سلولی حفظ می‌کند، در حالی که DNMT3A و DNMT3B متیلاسیون de novo را برقرار می‌سازند [33]. در سطح هیستونی، HDAC ها با حذف گروه‌های استیل موجب فشرده شدن کروماتین و مهار رونویسی می‌شوند، در حالی که HAT ها با افزودن گروه‌های استیل ساختار کروماتین را باز کرده و بیان ژن را تسهیل می‌کنند. HDAC ها به‌ویژه در پاسخ به استرس، التهاب و آسیب DNA فعال می‌شوند و می‌توانند در خاموشی ژن‌های سرکوبگر تومور نقش داشته باشند [34]. در مقابل، آنزیم‌های TET با آغاز فرآیند دمتیلاسیون فعال DNA از تجمع متیلاسیون نابجا جلوگیری می‌کنند و اختلال در عملکرد آن‌ها به‌ویژه در سرطان‌های خون گزارش شده است [35]. به جدول ۲ مراجعه شود.

جدول ۲: آنزیم‌های کلیدی اپی ژنتیکی و نقش عملکردی آن‌ها در بازآرایی کروماتین و تنظیم بیان ژن

ارتباط با بیماری	پیامد بیان ژن	اثر بر کروماتین	عملکرد اصلی	آنزیم
سرطان	خاموشی پایدار	فشرده	حفظ متیلاسیون	DNMT1
بدخیمی‌ها	خاموشی ژن	فشرده	متیلاسیون جدید	DNMT3A/B
سرطان	سرکوب ژن	فشرده	حذف استیل	HDAC
پاسخ به محیط	فعال سازی ژن	باز	افزودن استیل	HAT
لوسمی	فعال سازی	باز	دمتیلاسیون	TET

۲-۴. تعامل میان مسیرهای اپی ژنتیک و مسیرهای آسیب DNA

اصلاحات اپی ژنتیکی نقش مهمی در پاسخ سلول به آسیب DNA ایفا می‌کنند، زیرا دسترسی ماشین‌های ترمیم به DNA آسیب دیده مستلزم بازآرایی کروماتین است. این بازآرایی از طریق تغییرات هیستونی نظیر استیلاسیون، متیلاسیون و فسفریلاسیون انجام می‌شود [36]. فسفریلاسیون H2AX یکی از نخستین پاسخ‌های سلولی به آسیب DNA است و برای جذب پروتئین‌های ترمیمی اهمیت حیاتی دارد [34]. در صورت اختلال در این تنظیمات، هیپومتیلاسیون گسترده DNA می‌تواند منجر به فعال سازی عناصر تکراری و بی‌ثباتی ژنومی شود. پدیده‌ای که یکی از ویژگی‌های اصلی سلول‌های سرطانی محسوب می‌شود [37]. بنابراین، اپی ژنتیک نقش دوگانه‌ای در تنظیم بیان ژن و حفظ پایداری ژنومی ایفا می‌کند.

۵-۲. ارتباط تغییرات اپیژنتیکی با سرطان

شواهد فزاینده نشان می‌دهند که سرطان تنها نتیجه تجمع جهش‌های ژنتیکی نیست، بلکه تغییرات اپیژنتیکی نیز نقش اساسی در آغاز و پیشرفت آن دارند. بسیاری از رویدادهای اولیه سرطان‌زایی از طریق متیلاسیون نابجای پروموتور ژن‌های سرکوبگر تومور رخ می‌دهند و این تغییرات می‌توانند سال‌ها پیش از ظهور بالینی تومور ایجاد شوند [33, 38]. علاوه بر این، هر نوع سرطان دارای الگوی خاصی از تغییرات اپیژنتیکی است که به‌عنوان امضای اپیژنتیکی شناخته می‌شود و می‌تواند در تشخیص و درمان مورد استفاده قرار گیرد [39].

۵-۲-۱. اپیژنتیک در شروع سرطان

در مراحل اولیه سرطان، خاموشی اپیژنتیکی ژن‌های سرکوبگر تومور مانند $p16^{INK4a}$ ، BRCA1 و MLH1 کنترل چرخه سلولی، ترمیم DNA و آپوپتوز را مختل می‌کند و سلول را به سمت تکثیر کنترل نشده سوق می‌دهد [38]. هم‌زمان، هیپومتیلاسیون جهانی DNA موجب بی‌ثباتی ژنومی شده و سلول را برای تجمع تغییرات ثانویه مستعدتر می‌سازد.

۵-۲-۲. اپیژنتیک در پیشرفت و متاستاز سرطان

با پیشرفت سرطان، تنظیمات اپیژنتیکی نقش تعیین‌کننده‌ای در فرآیندهایی مانند EMT، تهاجم، متاستاز و آنژیوژنز ایفا می‌کنند. خاموشی ژن E-cadherin و فعال‌سازی فاکتورهای EMT از طریق تغییرات اپیژنتیکی، سلول‌های سرطانی را قادر می‌سازد ویژگی‌های مهاجرتی و تهاجمی کسب کنند [40]. همچنین، افزایش استیلاسیون هیستون‌ها در پروموتور VEGF موجب تقویت رگ‌زایی و رشد تومور می‌شود [39].

۲-۶. بازگشت‌پذیری تغییرات اپیژنتیکی و چشم‌اندازهای درمانی

یکی از ویژگی‌های متمایز تغییرات اپیژنتیکی، بازگشت‌پذیری آن‌هاست که این تغییرات را به اهداف جذابی برای درمان تبدیل کرده است. مهارکننده‌های DNMT مانند Azacitidine و Decitabine با کاهش متیلاسیون نابجا موجب فعال‌سازی مجدد ژن‌های خاموش شده می‌شوند، در حالی که مهارکننده‌های HDAC مانند Vorinostat و Romidepsin با افزایش استیلاسیون هیستون‌ها ساختار کروماتین را باز می‌کنند [33, 34, 39]. این رویکردها نه تنها به‌صورت مستقل مؤثرند، بلکه می‌توانند حساسیت سلول‌های سرطانی به سایر درمان‌ها را افزایش دهند.

۲-۷. داروهای اپیژنتیکی و مکانیسم اثر آن‌ها

داروهای اپیژنتیکی مستقیماً ساختار کروماتین و الگوهای بیان ژن را هدف قرار می‌دهند. این داروها با اصلاح تنظیمات اپیژنتیکی می‌توانند مسیر بیماری را تغییر دهند و در برخی سرطان‌ها نتایج بالینی امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند. علاوه بر این، اصلاح تغییرات اپیژنتیکی می‌تواند مقاومت دارویی را کاهش داده و اثربخشی شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی را افزایش دهد [35, 39].

۲-۷-۱. نقش اپی ژنتیک در درمان ترکیبی و غلبه بر مقاومت دارویی

بسیاری از مقاومت‌های دارویی ناشی از تغییرات اپی ژنتیکی هستند. برای مثال، متیلاسیون ژن MGMT با مقاومت به Temozolomide مرتبط است و مهارکننده‌های DNMT می‌توانند این مقاومت را کاهش دهند [39]. از سوی دیگر، داروهای اپی ژنتیکی با فعال‌سازی ژن‌های ارائه آنتی ژن می‌توانند پاسخ به ایمونوتراپی را تقویت کنند [40].

۲-۷-۲. درمان‌های شخصی‌سازی شده مبتنی بر امضای اپی ژنتیکی

ترکیب داده‌های ژنتیکی و اپی ژنتیکی امکان طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده را فراهم می‌کند. امضاهای اپی ژنتیکی می‌توانند پیش‌آگهی بیماری و پاسخ به درمان را پیش‌بینی کنند و مسیر انتخاب درمان بهینه را هموار سازند [41]. در آینده، استفاده از فناوری‌های ویرایش اپی ژنتیکی می‌تواند اصلاح دقیق و هدفمند تغییرات اپی ژنتیکی را بدون تغییر توالی DNA ممکن سازد.

۲-۸. چالش‌ها و چشم اندازه‌های آینده

یکی از چالش‌های بنیادین در مطالعات اپی ژنتیکی سرطان، تمایز میان رابطه‌ی علی و همبستگی است. اگرچه مطالعات متعدد نشان داده‌اند که تغییرات اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون نابجای پروموتور ژن‌های سرکوبگر تومور از رویدادهای اولیه سرطان‌زایی هستند، اما همچنان مشخص نیست که همه‌ی این تغییرات نقش آغازگر دارند یا بخشی از آن‌ها پیامد بی‌ثباتی ژنومی و تکثیر کنترل‌نشده سلول‌های سرطانی‌اند [33, 38]. این مسئله تفسیر داده‌های اپی ژنتیکی و شناسایی تغییرات راننده سرطان را با چالش مواجه می‌کند. چالش مهم دیگر، ناهمگنی اپی ژنتیکی درون توموری است. همانطور که جونز و بیلین (۲۰۰۷) اشاره می‌کنند، هیپومتیلاسیون گسترده و تغییرات کروماتینی می‌توانند منجر به بی‌ثباتی ژنومی شوند و در نتیجه، جمعیت‌های سلولی متنوعی با الگوهای اپی ژنتیکی متفاوت در یک تومور ایجاد شود [37]. این ناهمگنی موجب کاهش دقت پیش‌بینی پاسخ به درمان و افزایش احتمال بروز مقاومت دارویی می‌شود. با وجود تأکید بر بازگشت‌پذیری تغییرات اپی ژنتیکی، پایداری این تغییرات در شرایط بالینی همچنان یک محدودیت مهم محسوب می‌شود. مطالعه آلیس و جنوین (۲۰۱۶) نشان داد که اگرچه اصلاحات هیستونی و متیلاسیون DNA قابل تغییر هستند، اما برخی الگوهای اپی ژنتیکی می‌توانند حتی پس از حذف عامل محرک یا مداخله درمانی حفظ شوند [34]. این موضوع اثربخشی پایدار درمان‌های اپی ژنتیکی را با عدم قطعیت مواجه می‌کند. از سوی دیگر، غیرانتخابی بودن داروهای اپی ژنتیکی یکی از چالش‌های بالینی اساسی است. مهارکننده‌های DNMT و HDAC اغلب به صورت گسترده بر ژنوم اثر می‌گذارند و می‌توانند باعث فعال‌سازی یا خاموشی ناخواسته ژن‌ها شوند [34, 39]. این اثرات خارج‌هدف، خطر بروز عوارض جانبی و تغییرات غیرقابل پیش‌بینی در شبکه‌های تنظیمی سلول را افزایش می‌دهد. در نهایت، پیچیدگی تعامل عوامل محیطی با اپی ژنتیک یک چالش مفهومی و تجربی محسوب می‌شود. مطالعات [17, 31] نشان داده‌اند که عوامل محیطی می‌توانند تغییرات اپی ژنتیکی پایدار ایجاد کنند، اما ماهیت تجمعی، وابسته به زمان و چندعاملی این مواجهات، تحلیل دقیق اثر هر عامل را در مطالعات انسانی دشوار می‌سازد. یکی از مهم‌ترین چشم‌اندازهای آینده، توسعه روش‌های دقیق‌تر برای بررسی ناهمگنی اپی ژنتیکی تومورها است. مطالعه داوسون (۲۰۱۲) نشان داد که کنترل فرآیندهایی مانند EMT به شدت وابسته به تنظیمات اپی ژنتیکی است، و بررسی این تغییرات

در سطح دقیق تر می‌تواند به شناسایی سلول‌های مسئول تهاجم و متاستاز کمک کند [40]. نکته دیگر حرکت به سوی ویرایش هدفمند اپی‌ژنتیکی است. آلیس و جنوین (۲۰۱۶) بیان داشتند که برخلاف داروهای اپی‌ژنتیکی کلاسیک، فناوری‌های نوین می‌توانند اصلاحات اپی‌ژنتیکی را در نواحی ژنومی مشخص اعمال کنند، بدون آنکه توالی DNA تغییر کند. این رویکرد می‌تواند اثرات خارج‌هدف را کاهش داده و درمان‌های ایمن‌تر و مؤثرتری فراهم کند. ادغام داده‌های اپی‌ژنتیکی با اطلاعات ژنتیکی و ترنسکریپتومی نیز یکی از مسیرهای کلیدی آینده است. فاینبرگ (۲۰۰۸) طی پژوهشی بیان کرد که ترکیب داده‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌تواند پیش‌آگهی بیماری را دقیق‌تر کند و امکان طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده را افزایش دهد [41]. در حوزه تشخیص و پایش بیماری، توسعه بیومارکرهای اپی‌ژنتیکی غیرتهاجمی چشم‌انداز بسیار مهمی محسوب می‌شود. مطالعه استلر (۲۰۱۰) نشان داد که بررسی متیلاسیون DNA و microRNA های در گردش در بیوپسی مایع می‌تواند برای تشخیص زودهنگام و پایش پاسخ به درمان در انواع سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرد [39]. در نهایت، اپی‌ژنتیک می‌تواند پایه‌ی علمی پزشکی پیشگیرانه و فردمحور در آینده باشد. شناسایی امضاهای اپی‌ژنتیکی پرخطر پیش از بروز سرطان این امکان را فراهم می‌کند که مداخلات محیطی، تغذیه‌ای و درمانی به‌صورت هدفمند طراحی شوند و مسیر سرطان‌زایی در مراحل اولیه مهار گردد [39, 41].

۳. نتیجه‌گیری

مطالعات نشان می‌دهد که اپی‌ژنتیک به‌عنوان حلقه واسط میان ژنوم و محیط، نقشی بنیادین در آغاز، پیشرفت و تداوم سرطان ایفا می‌کند. شواهد حاکی از آن است که عوامل محیطی متنوع از آلاینده‌های شیمیایی و فلزات سنگین گرفته تا رژیم غذایی، سبک زندگی، استرس روانی و پرتوهای یونیزان قادرند از طریق بازآرایی الگوهای متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و تنظیم RNA های غیرکدکننده، نقشه‌ی خوانش ژنوم را بازنویسی کنند. این بازنویسی نه‌تنها بیان ژن‌ها را در کوتاه‌مدت تغییر می‌دهد، بلکه می‌تواند الگوهای پایدار و حتی بین‌نسلی ایجاد کند که زمینه‌ساز بی‌ثباتی ژنومی و تومورزایی هستند. بررسی مکانیسم‌های مولکولی نشان داد که مسیرهای سیگنالینگ حساس به محیط، با تنظیم فعالیت آنزیم‌هایی نظیر DNMT، HDAC، HAT و TET ها، ساختار کروماتین را طوری تغییر می‌دهند که خاموشی ژن‌های سرکوبگر تومور و فعال‌سازی مسیرهای پرولیفراتیو تسهیل می‌شود. از سوی دیگر، اختلال تعامل میان تنظیمات اپی‌ژنتیکی و مسیرهای ترمیم آسیب DNA، بستر مناسبی برای انباشت ناپایداری ژنتیکی فراهم می‌کند. این هم‌افزایی میان تغییرات اپی‌ژنتیکی و آسیب‌های ژنومی نشان می‌دهد که سرطان صرفاً پیامد جهش‌های تصادفی نیست، بلکه حاصل برهم‌کنش پویا و مستمر میان ژنوم و محیط است. از مهم‌ترین دستاوردهای این پژوهش، تبیین این نکته است که تغییرات اپی‌ژنتیکی اغلب پیش از جهش‌های ژنتیکی رخ می‌دهند و می‌توانند به‌عنوان رویدادهای آغازین سرطان‌زایی عمل کنند. همچنین، وجود امضاهای اپی‌ژنتیکی اختصاصی برای هر تومور، ظرفیت ارزشمندی برای تشخیص زودهنگام، پیش‌آگهی دقیق‌تر و طراحی درمان‌های هدفمند فراهم می‌سازد. ویژگی برگشت‌پذیری نسبی این تغییرات، چشم‌انداز نوینی برای مداخلات درمانی ایجاد کرده است. به‌گونه‌ای که داروهای اپی‌ژنتیکی و راهبردهای درمان ترکیبی می‌توانند با بازفعال‌سازی ژن‌های خاموش‌شده و افزایش حساسیت تومورها به شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی، اثربخشی درمان را بهبود بخشند.

یافته‌های این مقاله مروری حاکی از آن است که درک سرطان بدون در نظر گرفتن بعد اپی‌ژنتیکی آن ناقص خواهد بود. محیط علاوه بر عامل خارجی، یک تنظیم‌کننده برنامه بیان ژنی است. بنابراین، پیشگیری مؤثر از سرطان مستلزم توجه هم‌زمان به کنترل عوامل محیطی، اصلاح سبک زندگی و توسعه رویکردهای پزشکی دقیق مبتنی بر امضای اپی‌ژنتیکی هر فرد است. پژوهش‌های آینده‌نگر و چند رشته‌ای در این حوزه می‌تواند به طراحی مداخلات پیشگیرانه هدفمند، توسعه بیومارکرهای حساس‌تر و ارتقای درمان‌های شخصی‌سازی‌شده منجر شود و در نهایت بار جهانی سرطان را کاهش دهد.

۴. قدردانی

بدین وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از سرکار خانم زهرا عرفانی مقدم، استاد راهنمای ارجمند، ابراز می‌داریم. راهنمایی‌های دقیق، دلسوزی‌های بی‌دریغ و پیگیری‌های مسئولانه ایشان در تمامی مراحل این پژوهش، نه تنها مسیر تحقیق را برای ما هموار ساخت، بلکه درس‌های ارزشمندی از تعهد و اخلاق حرفه‌ای به ما آموخت که همواره چراغ راه ما خواهد بود. در واقع، حمایت‌های بی‌شائبه ایشان، فراتر از انتقال صرف دانش، بستری فراهم آورد تا ما با نگاهی ژرف‌تر و روحیه‌ای نقادانه به مسائل بنگریم. دانش و منش علمی ایشان، الهام‌بخش ما در مسیر پرچالش پژوهش بوده و بذل اشتیاق به تحقیق را در وجودمان شکوفا ساخته است. بی‌شک، بخش بزرگی از دستاوردهای این پژوهش مرهون بینش عمیق و هدایت‌های خردمندانه ایشان است که همواره در یاد ما باقی خواهد ماند.

مراجع

1. La Torre, A., Lo Vecchio, F. and Greco, A. (2023), "Epigenetic mechanisms of aging and aging-associated diseases," *Cells*, 12 (8), pp 1163.
2. Perera, B.P.U. and Silvestre, F. (2023), "Environmental epigenomes," *Epigenomes*, 7 (3), pp 21.
3. Cao, J. and Yan, Q. (2020), "Cancer epigenetics, tumor immunity, and immunotherapy," *Trends Cancer*, 6 (7), pp 580–592.
4. Aguilera, O., Fernández, A.F., Muñoz, A. and Fraga, M.F. (2010), "Epigenetics and environment: a complex relationship," *J Appl Physiol (1985)*, 109 (1), pp 243–251.
5. Wilson, A.S., Power, B.E. and Molloy, P.L. (2007), "DNA hypomethylation and human diseases," *Biochim Biophys Acta*, 1775 (1), pp 138–162.
6. Tulsyan, S., Aftab, M., Sisodiya, S., Khan, A., Chikara, A., Tanwar, P., et al. (2022), "Molecular basis of epigenetic regulation in cancer diagnosis and treatment," *Front Genet*, 13, pp 885635.



7. Herceg, Z. (2016), "Epigenetic mechanisms as an interface between the environment and genome," In: Tollefsbol, T. (ed.), *Epigenetics*, Springer, New York, pp 3–15.
8. Wils, L.J. and Bijlsma, M.F. (2018), "Epigenetic regulation of the Hedgehog and Wnt pathways in cancer," *Crit Rev Oncol Hematol*, 121, pp 23–44.
9. Butera, A., Melino, G. and Amelio, I. (2021), "Epigenetic "drivers" of cancer," *J Mol Biol*, 433 (15), pp 167094.
10. Feinberg, A.P. (2001), "Cancer epigenetics takes center stage," *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (2), pp 392–394.
11. Moore, L.D., Le, T. and Fan, G. (2013), "DNA methylation and its basic function," *Neuropsychopharmacology*, 38 (1), pp 23–38.
12. Munshi, A., Shafi, G., Aliya, N. and Jyothy, A. (2009), "Histone modifications dictate specific biological readouts," *J Genet Genomics*, 36 (2), pp 75–88.
13. Eustermann, S., Patel, A.B., Hopfner, K.P., He, Y. and Korber, P. (2024), "Energy-driven genome regulation by ATP-dependent chromatin remodellers," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25 (4), pp 309–332.
14. Mattick, J.S. and Makunin, I.V. (2006), "Non-coding RNA," *Hum Mol Genet*, 15 (Spec No 1), pp R17–R29.
15. Hombach, S. and Kretz, M. (2016), "Non-coding RNAs: classification, biology and functioning," *Adv Exp Med Biol*, 937, pp 3–17.
16. Kim, N., Filipovic, D., Bhattacharya, S. and Cuddapah, S. (2024), "Epigenetic toxicity of heavy metals: implications for embryonic stem cells," *Environ Int*, 193, pp 109084.
17. Baccarelli, A.A. and Bollati, V. (2009), "Epigenetics and environmental chemicals," *Curr Opin Pediatr*, 21 (2), pp 243–251.
18. Singh, S. and Li, S.L. (2012), "Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates," *Int J Mol Sci*, 13 (8), pp 10143–10153.
19. Qin, T., Zhang, X., Guo, T., Yang, T., Gao, Y., Hao, W., et al. (2021), "Epigenetic alteration shaped by the environmental chemical bisphenol A," *Front Genet*, 11, pp 618966.
20. Belli, M. and Tabocchini, M.A. (2020), "Ionizing radiation induced epigenetic modifications and their relevance to radiation protection," *Int J Mol Sci*, 21 (17), pp 5993.
21. García-Giménez, J.L., Garcés, C., Romá-Mateo, C. and Pallardó, F.V. (2021), "Oxidative stress-mediated alterations in histone post-translational modifications," *Free Radic Biol Med*, 169, pp 260–273.



22. Rubio, K., Hernández-Cruz, E.Y., Rogel-Ayala, D.G., Sarvari, P., Isidoro, C., Barreto, G., et al. (2023), "Nutriepigenomics in environmental-associated oxidative stress," **Antioxidants (Basel)**, 12 (3), pp 771.
23. Davis, C.D. and Uthus, E.O. (2004), "DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions," **Exp Biol Med (Maywood)**, 229 (10), pp 988–995.
24. Huang, Z., Huang, Q., Ji, L., Wang, Y., Qi, X., Liu, L., et al. (2016), "Epigenetic regulation of active Chinese herbal components for cancer prevention and treatment: a follow-up review," **Pharmacol Res**, 114, pp 1–12.
25. Reuter, S., Gupta, S.C., Park, B., Goel, A. and Aggarwal, B.B. (2011), "Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds," **Genes Nutr**, 6 (2), pp 93–108.
26. Saiz, D.R., Hartley-McDermott, T., Barrera-Millan, Y., Castro-Ochoa, K.F., Shukla, A., Torel, M., et al. (2024), "Abstract 1247: PPARsing epigenetic memory in intestinal stem cells: high-fat diet and oncogenic susceptibility," **Cancer Res**, 84 (6 Suppl), pp 1247.
27. Krautkramer, K.A., Kreznar, J.H., Romano, K.A., Vivas, E.I., Barrett-Wilt, G.A., Rabaglia, M.E., et al. (2016), "Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues," **Mol Cell**, 64 (5), pp 982–992.
28. Deep, J.S., Sidhu, S., Chandel, A., Thapliyal, S. and Garg, C. (2012), "Aberrant methylation in promoters of GSTP1, p16, p14, and RASSF1A genes in smokers of North India," **ISRN Mol Biol**, 2012, pp 247631.
29. Pascual, M., Couto, B.R., Alfonso-Loeches, S., Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M. and Guerri, C. (2012), "Changes in histone acetylation in the prefrontal cortex of ethanol-exposed adolescent rats are associated with ethanol-induced place conditioning," **Neuropharmacology**, 62 (7), pp 2309–2319.
30. Zhou, A. and Ryan, J. (2023), "Biological embedding of early-life adversity and a scoping review of the evidence for intergenerational epigenetic transmission of stress and trauma in humans," **Genes (Basel)**, 14 (8), pp 1639.
31. Burns, S.B., Szyszkowicz, J.K., Luheshi, G.N., Lutz, P.E. and Turecki, G. (2018), "Plasticity of the epigenome during early-life stress," **Semin Cell Dev Biol**, 77, pp 115–132.
32. Park, P.H., Miller, R. and Shukla, S.D. (2003), "Acetylation of histone H3 at lysine 9 by ethanol in rat hepatocytes," **Biochem Biophys Res Commun**, 306 (2), pp 501–504.
33. Robertson, K.D. (2005), "DNA methylation and human disease," **Nat Rev Genet**, 6 (8), pp 597–610.
34. Allis, C.D. and Jenuwein, T. (2016), "The molecular hallmarks of epigenetic control," **Nat Rev Genet**, 17 (8), pp 487–500.
35. Baylin, S.B. and Jones, P.A. (2011), "A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications," **Nat Rev Cancer**, 11 (10), pp 726–734.



36. Egger, G., Liang, G., Aparicio, A. and Jones, P.A. (2004), "Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy," **Nature**, 429 (6990), pp 457–463.
37. Jones, P.A. and Baylin, S.B. (2007), "The epigenomics of cancer," **Cell**, 128 (4), pp 683–692.
38. Jones, P.A. and Baylin, S.B. (2002), "The fundamental role of epigenetic events in cancer," **Nat Rev Genet**, 3 (6), pp 415–428.
39. Esteller, M. (2010), "Epigenetics in cancer," **Carcinogenesis**, 31 (1), pp 27–36.
40. Dawson, M.A. and Kouzarides, T. (2012), "Cancer epigenetics: from mechanism to therapy," **Cell**, 150 (1), pp 12–27.
41. Feinberg, A.P. (2008), "Epigenetics at the epicenter of modern medicine," **JAMA**, 299 (11), pp 1345–1350.