بررسی تغییرات بیان ژن هیستون داستیلاز ۱ (HDAC1) در بیماران مبتلا به سرطان پروستات

نادیا میرزایی[۱]، فاطمه شاکرمی[۱]، فرزام عجمیان[۱*]، علی حمیدی مدنی[۲]، محمدمهدی سوهانی[۱]

۱) گروه زیست شناسی،دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲) گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

تاریخ دریافت: ۹٤/٤/۲۹ **تاریخ پذیرش: ۹٤/۱۰/۱۵**

چکیده

مقدمه: تغییرات اپی ژنتیکی نقشی کلیدی در پاتوفیزیولوژی سرطان پروستات دارند. تغییرات اپی‌ژنتیکی به ویژه هیپرمتیلاسیون DNA و داستیلاسیون هیستون، نقش مهمی در کاهش بیان ژن های حفاظتی علیه سرطان پروستات دارا می باشند. هیستون داستیلازها یک خانواده بزرگ از آنزیم هایی هستند که به عنوان تنظیم کننده های کلیدی در استیلاسیون هیستون های هسته ای شناخته می شوند. HDAC ها نقش بزرگی در شروع و پیشرفت سرطان پروستات دارند که بر اساس اعمال تغییراتی است که در سطح کروماتین ایجاد می کنند. با توجه به وقوع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سرطان ها از جمله سرطان پروستات، نقش آنزیم های HDAC در ایجاد سرطان ها و با توجه به عدم بررسی بروز ژن های مولد این آنزیم ها در جمعیت ایرانی، در این مطالعه به مقایسه میزان بیان ژن مولد آنزیم هیستون داستیلاز ۱ در بیماران مبتلا به سرطان پروستات و نمونه های هایپرپلازی خوش خیم پروستات خواهیم پرداخت.

مواد و روش ها: در این تحقیق مورد–شاهدی، پس از استخراج RNA از ۴۰ نمونه، شامل ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۲۰ فرد سالم، بیان ژن هیستون داستیلاز ۱ در سرطان پروستات انسان با استفاده از تکنیک RT-PCR مطالعه شد.

یافته های پژوهش: بر اساس آزمون T و تست لوین در حالت واریانس های برابر و نابرابر با ۹۵ درصد اطمینان می توان گفت بین افراد سالم و بیمار از نظر میزان بیان ژن HDAC1 تفاوت محسوس و معنی داری(۳/۸ برابر) مشاهده گردید.

بحث و نتیجه گیری: این نتایج حاکی است که بیان ژن HDAC1 می تواند به عنوان مارکر پیش آگهی برای پیشرفت سرطان پروستات در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: اپی ژنتیک، سرطان پروستات، مدیفیکاسیون هیستون ها، بیان ژن، هیستون داستیلازها(HDAC)

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی،دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

Email: ajamian@guilan.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]

مقدمه

سرطان پروستات، در واقع حضور سلول های سرطانی در این عضو، به دلیل افزایش سطح آندروژن از بیضه ها و غدد فوق کلیوی است که موجب انسداد در دستگاه ادراری می شود(۱). در کشورهای توسعه یافته سرطان پروستات دومین سرطان رایج(پس از سرطان پوست) و دومین سرطان مرگ آور(پس از سرطان ریه) در مردان است. بیشترین فراوانی سرطان پروستات در آفریقا و کمترین میزان آن در جمعیت آسیایی دیده می شود. سرطان پروستات یک بیماری ناهمگن است، علت آن به نظر می رسد مربوط به طیف پیچیده ای از عوامل خطر، از جمله الگوهای شیوه زندگی، عوامل ژنتیکی و تغییرات اپی ژنتیک باشد(۲). چندین مطالعه تجمع خانوادگی از سرطان پروستات را نشان داده اند. دلیل اصلی برای این تجمع به ارث بردن ژن های درگیر است. با این حال شکل گیری تومور محدود به تغییرات ژنتیکی نبوده و تغییرات اپی ژنتیک نیز در این امر دخیل هستند. علم اپی ژنتیک به مطالعه تغییرات ارثی قابل برگشت در عملکرد و بیان ژن ها، بدون تغییر در توالی نوکلئوتیدی آن ها می پردازد. این تغییرات توالی اصلی DNA را متاثر نمی سازند اما در سراسر چرخه های تقسیم سلولی پایدار مانده و به ارث می رسند. تاکنون مسیرهای اپی ژنتیکی متعددی شناسایی شده اند که قادرند بدون ایجاد تغییر در توالی DNA، بیان ژن ها را به صورت پایدار تغییر دهند. از جمله این مسیرها می توان به متیلاسیون جزایر CpG در DNA و تغییرات هیستون ها از جمله استیلاسون آن ها اشاره کرد. تغییرات هیستون های اصلی دارای اهمیت اساسی در کنفورماسیون تغییرات کروماتین می باشند. سطح استیلاسیون بر فعالیت رونویسی تاثیر می گذارد، استیلاسیون موجب باز شدن کروماتین می شود و اجازه دسترسی مکانیسم رونویسی را به پروموتور می دهد. استیلاسیون کروماتین موجب فعال شدن رونویسی می شود در حالی که داستیلاسیون موجب خاموشی ژن می شود(۳). تغییرات هیستون ها، به خصوص استیلاسیون و داستیلاسیون نیروی محرکه اصلی برای تنظیمات اپی ژنتیکی ژن ها محسوب می شوند. هیستون‌داستیلاز(HDAC) و هیستون استیل ترانسفراز(HAT) دو آنزیم کلیدی مسئول این تغییرات برگشت پذیر می باشند. هیستون‌داستیلازها(HDAC) شامل گروهی از آنزیم ها هستند که مسئول حذف گروه های استیل از N–ε استیل، اسید آمینه لیزین می باشند و عمدتاً هیستون ها، پروتئین های هدف آن ها می باشند. در پستانداران در کل، ۱۸ نوع هیستون داستیلاز شناسایی شده است که در چهار کلاس طبقه بندی شده اند که شامل کلاس I (HDACs1-3 & 8) و کلاس II(HDACs4, 7, 9, 10) و کلاس III (Sirt1-Sirt7) و کلاس IV (HDAC11) می باشد(۳). HDAC1 بخشی از یک کمپلکس Co-receptor Transcription می باشد که روی تنظیم رونویسی ژن های سرکوبگر تومور اثر می گذارد. در بسیاری از موارد، بیان بیش از حد HDAC1 در سرطان های پروستات و معده و هم چنین در مهار بیان P53 و VHL (Von HiPPel–Lindau) گزارش شده است(۴). با توجه به وقوع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سرطان ها از جمله سرطان پروستات و نقش آنزیم های HDAC در ایجاد سرطان ها و با توجه به عدم بررسی بروز ژن های مولد این آنزیم ها در جمعیت ایرانی، هدف از این مطالعه، مقایسه میزان بروز ژن مولد آنزیم هیستون داستیلاز ۱ در بیماران مبتلا به سرطان پروستات و نمونه های هایپرپلازی خوش خیم پروستات(BPH) در بیماران بستری در بخش ارولوژی مرکز آموزشی درمانی رازی و بیمارستان آریا شهر رشت است.

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد–شاهدی، ۴۰ نمونه بافتی پروستات(۲۰ بافت تومور و۲۰ بافت BPH) مورد بررسی قرار گرفت. نمونه گیری با همکاری مرکز آموزشی درمانی رازی و بیمارستان آریا شهر رشت صورت گرفت. پس از اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران، بررسی های پاتولوژیکی و کلینیکی لازم(آزمایش تعیین سطح رسمی PSA، معاینه دیجیتال مقعدی و بیوپسی و جراحی پروستات) جهت تایید دو گروه BPH و تومور پروستات انجام شد و اطلاعات لازم برای هر بیمار فراهم گردید. هیچ یک از بیماران شامل این تحقیق

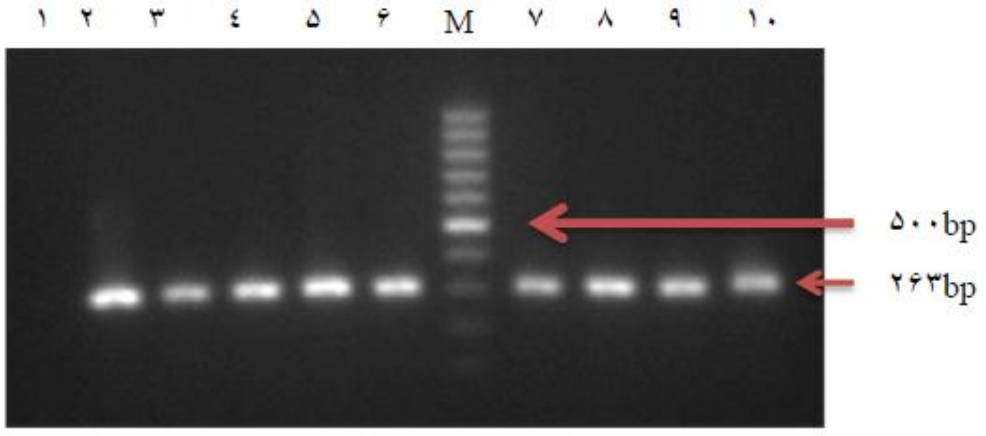
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]

قبلاً تحت درمان های جانبی، شیمی درمانی، رادیوتراپی یا هورمون تراپی قرار نگرفته بودند. بیماران در محدوده سنی ۴۸ تا ۸۱ قرار داشتند. نمونه های بافتی بعد از جراحی رادیکال پروستاتکتومی برش داده شده و بررسی های پاتولوژیکی در هر برش انجام شد. در مورد نمونه های توموری، تنها برش هایی که حداقل واجد ۸۰ درصد سلول های توموری بودند مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه بافت پروستات بیماران سرطانی و غیر سرطانی به سرعت در نیتروژن مایع ذخیره و برای نگه داری طولانی مدت به فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد منتقل گردید.

پس از آن Total RNA نمونه بافتی به وسیله Trizol استخراج و غلظت آن به وسیله اسپکتروفتومتری تعیین و کیفیت آن نیز با استفاده از ژل آگارز سنجیده شد. برای ساخت Complementary DNA (cDNA) (در حجم ۲۰ میکرولیتر) ۲ میکروگرم RNA حاصل برداشته شده و cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA ساخت شرکت فرمنتاز، طبق پروتکل کیت ساخته شد.

جهت انجام Real Time PCR از دستگاه Real Time PCR مدل CFX 96 و SYBR-Green Master Mix (Applied Biosystems) استفاده شد. طبق دستورالعمل کیت مربوطه تهیه مخلوط واکنش با استفاده از SYBR Green و پرایمرهای اختصاصی، مستقیم-معکوس F-5′ TGGCCATCCTGGAACTGCTA3′ R-5′ CATGACCGGCTTGAAAATGG3′ (طراحی شده با استفاده از نرم افزار الیگو)، cDNA و آب مقطر استریل دو بار تقطیر صورت گرفت. لازم به ذکر است که تمام آزمایشات انجام شده بر روی نمونه های مورد آزمایش به وسیله پرایمر House Keeping Gene که ژن های 18s و GAPDH (به عنوان کنترل مثبت) انجام شد. سپس محصولات PCR جهت بررسی وجود یا عدم وجود این ژن توسط آگارز ۰/۲ بررسی و از ژل عکسبرداری شد(شکل شماره ۱).



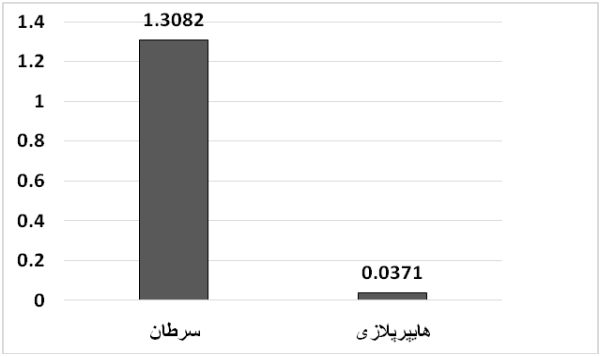
شکل شماره ۱. ژل آگارز ۲ درصد مربوط به الکتروفورز محصولات PCR ژن هیستون داستیلاز ۱ مربوط به cDNA سنتز شده از بافت پروستات مارکر bp۱۰۰. قطعه تکثیر شده دارای طول ۲۶۳ جفت نوکلئوتید می باشد. ردیف M نشان دهنده مارکر bp DNA۱۰۰ است. ردیف ۱ و ۲ به ترتیب واجد نمونه های کنترل منفی(بدون cDNA) و مثبت(حاوی محصولات ژن GAPDH) هستند و ردیف های ٦-۳ مربوط به نمونه cDNA سنتز شده از بافت سرطانی می باشد و هم چنین ردیف های ۱۰-۷ مربوط به نمونه cDNA سنتز شده از بافت کنترل(یعنی هایپرپلازی پروستاتBPH) می باشد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]

یافته های پژوهش

مراحل مختلف آزمایشات در تکنیک Real-Time PCR بر روی بافت های سرطانی و کنترل پروستات با ۳ بار تکرار انجام شد و سپس آنالیزهای آماری مربوطه با استفاده از آزمون T-test و تست لوین در SPSS صورت گرفت و نمودارهای مربوط به تغییرات بیان ژن هیستون داستیلاز ۱ در برنامه Excel رسم شد(شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲. بیان HDAC1 mRNA در نمونه های سرطانی و هایپرپلازی
(تعداد نمونه های هایپرپلازی: ۲۰ و تعداد نمونه های بیمار: ۲۰)

در این مطالعه اندازه گیری بیان ژن هیستون داستیلاز در بافت پروستات سرطانی صورت گرفت که با نرمال سازی داده ها به وسیله میزان بیان ژن GAPDH و 18s در نمونه ها به میزان نسبی به بیان ژن مورد نظر دست یافتیم. بر اساس آزمون T و تست لوین در حالت واریانس های برابر و نابرابر با ۹۵ درصد اطمینان می توان گفت بین افراد سالم و بیمار از نظر میزان بیان ژن HDAC1 تفاوت محسوس و سطح معنی داری طبق آزمون OR (۳/۸ برابر) مشاهده گردید.

بحث و نتیجه گیری

در این تحقیق به بررسی تغییرات بیان ژن هیستون داستیلاز ۱ در بیماران مبتلا به سرطان پروستات پرداخته شد. بر اساس دیدگاه های سنتی، سرطان از تغییرات ژنتیکی مانند موتاسیون(جهش)، حذف، بازآرایی و هم چنین تکثیر ژن ناشی می شود و منجر به ناهنجاری در بیان ژن های سرکوب گر تومورژن های سرطانی می شود. شواهد بسیار زیادی حاکی از آن است که علاوه بر تغییرات به وجود آمده در ترتیب و توالی DNA، تغییرات اپی ژنتیکی نیز در آغاز سرطان و پیشرفت آن دخیل هستند. کنترل پیشرفت چرخه سلولی، بقای سلول و تمایز آن از مهم ترین نقش های آنزیم های هیستون داستیلاز می باشد. نتایج زیادی، هیستون داستیلازها را به عنوان عامل های اولیه اجرای تغییرات در بیان ژن ها توصیف کرده اند(۵). هیستون داستیلازها می توانند بر وضعیت اپی ژنتیکی یک سلول تاثیر بگذارند و بنا بر این الگوی بیان ژن را حتی بدون جهش های وارده به ژنوم تغییر دهند(۶). مکانیسم مهمی که دسترسی توالی های DNA کروموزومی را برای رونویسی تنظیم می کند، تعدیل ساختار کروماتین به لحاظ فشردگی به وسیله استیلاسیون هیستون است. طی این مکانیسم، انتهای آمین هیستون های نوکلئوزوم در معرض استیلاسیون کنترل شده هیستون استیل‌ترانسفرازها(HATs) قرار می گیرد. استیلاسیون لیزین در دم هیستون به وسیله هیستون استیل ترانسفرازها موجب relaxation کروماتین شده و سبب دسترسی فاکتورهای رونویسی به توالی های پروموتر DNA می گردد. از طرف دیگر، داستیلاسیون هیستون به وسیله هیستون داستیلازها (HDACs) سبب فشردگی کروماتین و متعاقباً سرکوبی بیان ژن می شود. هیستون داستیلازهای پستانداران نقش دائمی را در تنظیم رونویسی ژن، رشد،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]

بقا و تکثیر سلول بازی می کنند و فعالیت و بیان نا به جای آن ها می تواند منجر به بروز فعالیت های نئوپلاستیک سلولی و ایجاد سرطان شود. علاوه بر هیستون ها، پروتئین های غیرهیستونی از جمله بسیاری از فاکتورهای رونویسی(به عنوان مثال سرکوب‌گر توموری p53)، α–توبولین، پروتئین شوک گرمایی ۹۰(Hsp90) و پروتئین های متنوع سیگنالینگ از اهداف دیگر این آنزیم ها می باشند که نشان دهنده عملکرد پیچیده هیستون داستیلازها در بسیاری از فرآیندهای سلولی است(۷). اولسون و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که N–ترمینال هیستون داستیلاز ۴، ۵ و ۷ به طور اختصاصی با فاکتور رونویسی میوژنیک MEF2 میان کنش داده و سبب سرکوب آن می گردند. MEF2 یک نقش ضروری را به عنوان فاکتور رونویسی متصل شونده به DNA در تمایز ماهیچه بازی می کند. زمانی که MEF2 با هیستون داستیلاز ۴، ۵ یا ۷ ارتباط پیدا می کند، عملکرد MEF2 به عنوان یک فاکتور رونویسی مهار می شود و بنا بر این تمایز سلول ماهیچه بلوکه می گردد. فسفریلاسیون هیستون داستیلاز ۴، ۵ و ۷ به وسیله پروتئین کلسیم–کالمدولین کیناز سبب جدایی کمپلکس MEF2- HDAC و به دنبال آن فعال شدن MEF2 می شود. متعاقباً انتقال هیستون داستیلاز(همراه با فاکتور خروج سلولی CRM1) به بیرون از هسته می تواند اتفاق افتد که این خود نوع دیگری از تنظیم فعالیت هیستون داستیلاز را نشان می دهد(۸،۹). مطالعات نشان داده اند که بیان چندین کانال کلسیمی در قلب جنین از لحاظ رونویسی به وسیله فاکتور silencer factorneuron- (NRSF)restrictive از طریق به کارگیری کلاس I و II هیستون داستیلازها تنظیم می شود. یک NRSF موتانت منفی غالب، که قادر به اتصال به رپرسورها نمی باشد، منجر به فعال سازی برنامه جنینی ژن، arrhythmogenesis و مرگ ناگهانی می شود(۱۰). مطالعات نشان داده اند که بیان چندین کانال کلسیمی در قلب جنین از لحاظ رونویسی به وسیله فاکتور silencer factorneuron-restrictive(NRSF) از طریق به کارگیری کلاس I و II هیستون داستیلازها تنظیم می شود. یک NRSF موتانت منفی غالب، که قادر به اتصال به رپرسورها نمی باشد، منجر به فعال سازی برنامه جنینی ژن، arrhythmogenesis و مرگ ناگهانی می شود(۱۱). بنا بر این فقدان هیستون – داستیلاز ۱ و ۲ منجر به عدم سرکوبی NRSF و دیگر فاکتورهای رونویسی شده و در نهایت باعث فعالیت ناقص رونویسی از ژن هایی که در فلاکس کلسیمی و انقباض پذیری درگیر هستند می شود و مرگ ناگهانی و آریتمی قلبی را به دنبال دارد. مونتگومری و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که یک الل تیپ وحشی از هر ژن هیستون داستیلاز ۱ یا ۲ برای تکامل نرمال قلب کافی است، اگر چه حذف تمام الل های هیستون داستیلاز ۱ یا ۲ منجر به مرگ جنین همراه با آریتمی قلبی، upregulation ژن هایی که پروتئین های قابل انقباض ویژه ماهیچه اسکلتی و کانال های کلسیمی را در قلب کد می کنند، می شود(۱۲). مسیر اپی ژنتیک انکوژنز، صرف نظر از اهمیت آن در پژوهش های زیست شناختی سرطان، می تواند مارکرهای با ارزشی را جهت تشخیص بدخیمی ها، سیر پیشرفت بیماری و حداقل بیماری باقی مانده و نیز روند پاسخ به درمان فراهم سازد و از آن جایی که داستیلاسیون هیستون ها به شکل بالقوه توسط مهارکننده های فارماکولوژیک برگشت پذیر هستند، این تغییرات اپی ژنتیک اهداف درمانی جدید احتمالی در بدخیمی های هماتوپوئیتیک به شمار می روند. به علاوه کارآزمایی های بالینی با به کارگیری اهداف درمانی اپی ژنتیک، نتایج امیدوار کننده ای را در مورد لوسمی ها و سندروم های میلودیسپلاستیک به دست داده اند. بیان ناهنجار HDAC1,2,3,6 در انواع مختلف تومورها مشاهده شده است و موش های جهش یافته HDAC2، رشد توموری کاهش یافته ای را نشان می دهند. به علاوه، اپی ژنوم تغییر شکل یافته سلول های نئوپلاستیک، هیپواستیلاسیون خاص هیستون را نیز در بر می گیرد. در ضمن این یافته ها پایه منطقی بازداری مدنظر آنزیم های HDAC را فراهم می آورند. درمان با HDACi، سطح عمومی استیلاسیون را بالا می برد که در نهایت منجر به متوقف کردن چرخه سلولی، مرگ سلولی یا تمایز و جدایی نهایی سلول های تغییر شکل یافته می‌شود. تنوع قابل توجهی در پاسخ بیان

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]

ژنی به HDACi وابسته به رده سلولی و کلاس ساختمانی دارو نشان داده شده است و از آن جا که درمان HDACi به طور بالقوه بر کل نسخه برداری تاثیر می گذارد، جالب توجه است که بازداری کلی HDAC، بیان درصد نسبتاً کمی از ژن ها را تغییر می دهد. در حال حاضر، چندین HDACi با ساختار متمایز در کلینیک ها برای درمان غده های سرطانی سفت و هماتولوژیک وجود دارد که از آن ها، هیدروکسامات زولینزا(وورینوستات،SAHA) اخیراً برای درمان لنفوم پوستی سلول-T مورد تایید قرار گرفته است. HDACi تاثیرات زیست شناختی چند اثری مانند بازداری رگ زایی، القای خودخوری(autophagy) و مرگ سلولی را نشان می - دهد. HDACi به عنوان عامل منفرد در داده های پیش بالینی و بالینی نتایج جزئی از خود نشان داده است ولی در واقع خود فاقد اثر اختصاصی است. از این رو HDACi در راهبردهای ترکیبی با سایر درمان های استاندارد یا سایر درمان های شیمی درمانی و درمان - های مورد نظر دیگر امیدوارکننده است. رشد و پیشرفت سرطان می تواند از اختلال در عملکرد و بیان ژن و از ترکیب ناهنجاری های ژنتیک و اپی ژنتیک ناشی شود. چنان که اشاره شده یکی از شایع ترین ناهنجاری های اپی ژنتیک و هدف اولیه برای درمان، تغییر بیان و یا موقعیت سلولی هیستون داستیلازها(HDACs) در هر دو غده های بدخیم جامد و هماتولوژیک می باشد و بازدارنده های هیستون داستیلاز(HDACi) دسته جدیدی از عوامل شیمی درمانی را نشان می دهند که پروتئین های هیستونی و غیرهیستونی را مورد هدف قرار می دهند. بازدارنده های هیستون د- استیلاز(HDACi)، دسته جدیدی از عوامل آنتی نئوپلاستیک با فعالیت ضدتوموری پیش بالینی در هر دو شرایط in.vitro و in.vivo در یک طیف گسترده - ای از بدخیمی قرار دارند. بر اساس این یافته های بالینی، در سال های اخیر HDACi مرحله سریعی از گسترش روش های درمان را با HDACi های زیادی که وارد فازهای I-III آزمایش های بالینی، هم به عنوان عوامل منفرد و هم در ترکیب با سایر درمان ها شده اند، نشان داده است.

HDACi فعالیت های ضد سرطان بالقوه ای را در مطالعات پیش بالینی نیز نشان داده اند و در حال حاضر در مراحل مختلفی از پیشرفت های بالینی هستند. مسیرهای پایانی دقیق که به تاثیرات ضد سرطان منتهی شده و در انواع مختلف تومورها مشاهده می شوند، هنوز کاملاً مشخص نشده اند. اما شواهد روشنی در دست است که نشان می دهد فعالیت های مهم و کلیدی HDACi شامل: القاء مرگ سلولی سلول تومور، توقف تکثیر سلولی از طریق تنظیم نقاط بررسی چرخه سلولی G1/S یا G2/M، القاء تمایز و جدایی سلولی، توقف رگ زایی و افزایش حساسیت ایمنی میزبان می باشند(۱۳).

نتایج به دست آمده از این تحقیق تاییدکننده نتایج به دست آمده در مطالعات پیشین در خصوص ارتباط معنی دار میان تغییرات بیان ژن هیستون داستیلاز ۱ (HDAC1) و ابتلا به سرطان پروستات می باشد. از آن جایی که برخلاف موارد جهش یا حذف ژن ها، هیپرمتیلاسیون و داستیلاسیون هیستونی به صورت بالقوه قابلیت برگشت پذیری به شیوه مهار دارویی دارند، این تغییرات اپی ژنتیکی نویدبخش اهداف درمانی نوین در بدخیمی ها می باشند به همین منظور جهت بررسی دقیق تر این فاکتور و ارتباط بیان آن در سرطان پروستات، بررسی اثرات احتمالی هیستون داستیلاز ۱ با استفاده از مهارکننده های بیان این مولکول(هیستون داستیلاز ۱) در شرایط in.vitro با استفاده از خطوط سلولی سرطانی هم چنین بررسی هیستون داستیلاز ۱ در سطح ترجمه(پروتئین) با استفاده از آنتی بادی مخصوص ژن هیستون داستیلاز ۱، در مطالعات آتی پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از زحمات فراوان پرسنل محترم بخش ارولوژی بیمارستان های رازی و آریا برای همکاری صمیمانه در اجرای این طرح و بیماران عزیز و محترم تشکر و قدردانی می نمایند. لازم به ذکر است رضایت نامه کتبی از بیمار، مبنی بر انتشار این مقاله اخذ شده است و نسخه آن در صورت نیاز در اختیار هیئت تحریریه فصلنامه قرار خواهد گرفت.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]

References

1. Bhaumik SR, Smith E, Shilatifard A. Covalent modifications of histones during development and disease pathogenesis. Nat Struct Mol Biol 2007; 14:1008-16.

2. Campbell MF, Walsh PC, Retik AB.Campbells Urology. Philadelphia PA Saunders Publication.2002;P. 2732-84.

3. De Nadal E, Zapater M, Alepuz PM, Sumoy L, Mas G, Posas F. The MAPK Hog1 recruits Rpd3 histone deacetylase to activate osmoresponsive genes. Nature 2004; 427:370-4.

4. Guenther MG, Barak O, Lazar MA. The SMRT and N-CoR corepressors are activating cofactors for histone deacetylase3. Mol Cell Biol2001; 21, 6091-6101.

5. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 7:100:57-70.

6. Kim MS, Kwon HJ, Lee YM, Baek JH, Jang JE, Lee SW, et al. Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumor suppressor genes. Nat Med 2001;7:437-43.

7. Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, et al. NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. EMBO J 2003; 22:6310-21.

8. Luczak MW JP. The role of DNA methylation in cancer development. Folia Histochem Cytobiol 2006; 44:143-54.

9. McKinsey TA, Zhang CL, Lu J, Olson EN. Signal dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation. Nature 2000;408:106-11.

10. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. Nat Rev Cancer 2006;6:38-51.

11. Montgomery RL, Davis CA, Potthoff MJ, Haberland M, Fielitz J, Qi X, et al. Histone deacetylases 1 and 2 redundantly regulate cardiac morphogenesis growth and contractility. Genes Dev 2007; 21:1790-802.

12. Patra SK , Patra A, Dahiya R. Histone deacetylase and DNA methyltransferase in human prostate cancer. Biochem Biophys Res Commun 2001;287: 705-13.

13.Rasheed W, Bishton M, Johnstone R, Prince H. Histone deacetylase inhibitors in lymphoma and solid malignancies. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8:413-32.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]

The Analysis of HDAC1 Gene Expression Alteration in Patients with Prostate Cancer

*Mirzaei N[1], Shakarami F[1], Ajamian F[*1], Hamidimadani A[2], Sohani M[1]*

(Received: July 20, 2015 Accepted: January 5, 2016)

Abstract

Introduction: Chromatin Epigenetic changes have a key role in pathophysiology of prostate cancer. The most important epigenetic changes are change in DNA methylation, histones modifications, changes in chromatin status and micro RNAs regulatory patterns which are related to tumor creation. Histone deacetylases (HDACs) comprise a large family of enzymes which act as key regulators of nucleosomal histone consistency. HDACs have a great role to start and develop prostate cancer which is due to changes they create. Epigenetic modifications, in particular DNA hypermethylation and histone acetylation have an essential role in the regulation of genes that protect against prostate cancer. Since epigenetic changes are reversible, they are interesting targets for cancer therapy. Many epi-drugs such as histone deacetylase inhibitors (HDACi) show anti-cancer properties in either cell culture or in the animal models of prostate cancer.

Materials & methods: In this case-control study, RNA extraction was performed on samples then the expression of HDAC1 in human prostate cancer using reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). This study was conducted comparing 20 patients diagnosed with prostate cancer to 20 disease free control subjects.

Findings: Our findings suggest that the expression of HDAC1 mRNA is tangible and a significant difference was observed between patients and control subjects.

Discussion & conclusions: These results imply that HDAC1 mRNA expression could have potential as a marker and may have prognostic implications for Prostate cancer progression.

Keywords: Epigenetics, Histones modifications, Gene expression, Histonedeacetylase (HDAC), Histone deacetylase Inhibitor (HDACi), Prostate cancer

1. Dept of Biology, Faculty of Sciences, Guilan University, Rasht, Iran
2. Dept of Urology, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
** Correspondin author Email: ajamian@guilan.ac.ir*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.33]