مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و نقش آن‌ها در بروز سرطان‌های خونی

علی ملکی،[۱] سعید کاویانی،[۲] مهرداد نوروزی‌نیا،[۳] مجید فرش‌دوستی‌حق،[۴] زینب کاویانی،[۵] کامران منصوری[۱]

۱. کارشناس ارشد هماتولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۲. استادیار هماتولوژی، دانشگاه تربیت مدرس
۳. استادیار هماتولوژی و ژنتیک پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
۴. دانشجوی دکتری هماتولوژی، دانشگاه تربیت مدرس
۵. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۱۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۴

چکیده

زمینه و هدف: در ایجاد تومورها علاوه بر تغییرات ژنتیکی، تغییرات اپی‌ژنتیک نیز دخیل هستند. فرآیندهای اپی‌ژنتیک در ایجاد و توسعه بدخیمی‌های خونی اهمیت خاصی دارند. مهمترین تغییرات اپی‌ژنتیک شامل تغییر در متیلاسیون DNA، تغییرات پس از ترجمه هیستون‌ها، تغییر وضعیت کروماتین و الگوی میکروRNAها بوده که تماما با تومورزایی مرتبط می‌باشند. بسیاری از مسیرهای مختلف سلولی سهیم در فنوتیپ نئوپلاستیک توسط مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در سرطان تحت تاثیر قرار می‌گیرند.

مواد و روش‌کار: مقالات مرتبط با تغییرات اپی‌ژنتیکی و نقش آن‌ها در بروز بدخیمی‌های خونی از منبع PUBMED طی سال‌های ۱۹۸۵ الی ۲۰۰۸ با استفاده از کلمات کلیدی اپی‌ژنتیک، بدخیمی‌های خونی، متیلاسیون استخراج شدند.

یافته‌ها: در لوسمی‌های لنفوسیتیک مزمن هیپرمتیلاسیون منطقه‌ای در پروموتر ژن‌ها منجر به خاموشی آن‌ها شده است. بسیاری از این ژن‌ها سرکوب‌کننده تومور هستند. در سندرم‌های میلودیسپلاستیک نشان داده شده که CDKN2B (یا P15) که یک مهارکننده کیناز وابسته به سایکلین بوده و بر چرخه سلولی اثر منفی دارد در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک مغزاستخوان (+CD34) هیپرمتیله می‌باشد. درحال حاضر ویدازا و دسیتابین (مهارکننده‌های DNA متیل‌ترانسفراز) جهت درمان MDS مورد تایید قرار گرفته‌اند. این داروها وضعیت متیلاسیون ژن‌ها را تغییر داده و آن‌ها را در وضعیت دمتیلاسیون قرار می‌دهند.

نتیجه‌گیری: تغییرات اپی‌ژنتیک همانند هیپرمتیلاسیون DNA و داستیلاسیون هیستون‌ها به‌علت قابلیت تغییر در مقایسه با فاکتورهای ژنتیکی همانند جهش و حذف ژن‌ها هدف‌های مناسبی در ایجاد درمان‌های جدید می‌باشند. در این مقاله مکانیسم‌های ملکولی اپی‌ژنتیک، تغییرات اپی‌ژنتیک در بدخیمی‌های خونی و درمان‌های مبتنی بر اپی‌ژنتیک مورد بررسی قرار می‌گیرد.[م ت ع پ ز، ۱۳(۵): ۷-۱]

کلیدواژه‌ها: اپی ژنتیک، بدخیمی‌های خونی، متیلاسیون، هیستون

مقدمه

سال‌های مدیدی است که مشخص شده تومورها در نتیجه انباشته شدن یکسری تغییرات مولکولی ژنتیکی (تغییرات ژنومیک) ایجاد می‌گردند.[۱-۳] با این حال شکل‌گیری تومور محدود به تغییرات ژنتیکی نبوده و تغییرات اپی‌ژنتیک نیز در این امر دخیل هستند. یک ژن نسبت به عملکرد خود در سلول‌های مختلف یک جاندار، سطوح بیان متفاوتی را نشان می‌دهد. پس از آن‌که سلول به حالت پایدار خود یعنی حالت تمایز یافته رسید، الگوی ساختار ژنوم در این سلول و نیز سلول‌های حاصل از آن ثابت می‌ماند. مطالعه چنین فرآیندهایی تحت عنوان اپی‌ژنتیک نامیده می‌شود. واژه "اپی epi" از ریشه یونانی و به معنی "فرا" گرفته شده است. علم اپی‌ژنتیک به مطالعه تغییرات ارثی قابل برگشت در عملکرد و بیان ژن‌ها، بدون تغییر در توالی نوکلئوتیدی آن‌ها می‌پردازد.[۴] این تغییرات توالی اصلی DNA را متأثر نمی‌سازند اما در سراسر چرخه‌های تقسیم سلولی پایدار مانده و به ارث می‌رسند[۵] برخلاف تغییرات و جهش‌هایی که بر توالی اصلی DNA اثر می‌کنند، تغییرات اپی‌ژنتیک برگشت‌پذیر هستند.[۶]

مروری بر مکانیسم‌های مولکولی اپی‌ژنتیک

شاخص‌های اپی‌ژنتیکی با وجود قابل توارث بودن و پایداری، ماهیتی کاملاً پویا و برگشت‌پذیر داشته و به‌واسطه عوامل تغییردهنده ساختار کروماتین تنظیم می‌شوند. مکانیسم‌های اپی ژنتیک با تغییر اجزا تشکیل دهنده کروماتین منجر به تغییر ساختار کروماتین می‌شوند. این امر به نوبه خود الگوی بیان ژن را تغییر می‌دهد. مهم‌ترین مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک شامل عوامل تغییردهنده ساختار کروماتین، عوامل تغییردهنده هیستون‌ها و واریته‌های هیستونی، متیلاسیون DNA و RNAهای کوچک تنظیمی (miRNA) هستند.[۴]

تغییر آرایش کروماتین و تغییرات در سطح هیستون‌ها

ساختار کروماتین با تغییری که در میزان دسترسی پروتئین‌های تنظیمی به جایگاه هدف خود و نیز تمایل اتصال آن‌ها به این نواحی فراهم می‌کند می‌تواند روی عملکرد ژن‌ها تاثیر گذارد.[۷]

کروماتین مجموعه‌ای از DNA و پروتئین‌های متصل شونده به DNA شامل هیستون‌ها و پروتئین‌های کروموزومی غیرهیستونی می‌باشد. هیستون‌ها (H1، H2A، H2B، H3 و H4) پروتئین‌های مسئول در بسته‌بندی فیبرهای کروماتینی بوده و به‌عنوان واحدهای تشکیل‌دهنده ساختار نوکلئوزوم نقش بسیار مهمی در شکل‌گیری ساختار کروماتین و در نتیجه تنظیم بیان ژن دارند. پروتئین‌های هیستونی به‌ویژه در ناحیه دم، در معرض یکسری پیرایش‌های پس از ترجمه (Post translational modifications) قرارمی‌گیرند که

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تربیت مدرس
email: kavianis@modares.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

درمجموع مدیفیکاسیون‌های هیستونی نامیده می‌شوند. مدیفیکاسیون‌های هیستونی می‌توانند در سراسر توالی آمینواسیدی هیستون‌ها رخ دهند اما غالبا انتهای غیرساختاری آن‌ها (دم‌های هیستونی) را درگیر می‌کنند.[۶] این تغییرات شامل استیله شدن و متیله شدن اسیدهای آمینه لیزین (K) و آرژنین (R)، فسفریله شدن سرین (S) و تریونین (T) و نهایتاً یوبیکوییتینه شدن و ساموییله شدن لیزین است.[۴] در حقیقت این تغییرات اطلاعات اپی‌ژنتیک را ذخیره ساخته و رونویسی ژن و تعمیر DNA را تحت تاثیر قرار می‌دهند.[۸]

معمولامتیلاسیون و داستیلاسیون هیستون‌ها باعث فشرده‌تر شدن ساختار کروماتین شده و به خاموشی ژن می‌انجامد. در مقابل استیلاسیون و دمتیلاسیون هیستونی غالبا با حالت بازشده ساختار کروماتین و رونویسی فعال ژن همراه است، البته استثناهایی هم وجود دارد.[۹] ارتباط بین رونویسی فعال ژن‌ها و استیلاسیون هیستون‌ها در سه الگوی توصیف می‌شود: ۱) در حالت غیراستیله، لیزین به‌علت بار مثبت خود سبب جذب بیشتر پروتئین‌های هیستونی به DNA که حاوی گروه‌های فسفات با بار منفی است، می‌شوند. استیلاسیون این اسیدآمینه موجب تبدیل بار مثبت گروه آمین آن به یک پیوند آمیدی نیتروژنی شده و حذف بار مثبت، هیستون‌ها را از DNA دفع می‌کند. بدین ترتیب با باز شدن ساختار کروماتین، ژن‌های آن ناحیه در معرض عوامل رونویسی قرار می‌گیرند. ۲) در حالت عادی، دم‌های هیستونی دارای بار مثبت از یک نوکلئوزوم، ممکن است با بارهای مخالف هیستون‌ها بر روی نوکلئوزوم مجاور واکنش دهند و این سبب نزدیک‌تر شدن آن‌ها و فشرده‌تر شدن نواحی کروماتینی مربوطه شود. اما استیلاسیون لیزین باعث اختلال در این واکنش و درنتیجه باز شدن ساختار کروماتین می‌شود. ۳) گروه‌های استیل-لیزین در ساختار کروماتین به‌عنوان مارکری برای جذب آنزیم‌های فعال کننده رونویسی عمل می‌کنند. در واقع، برومودومین (زنجیره متصل شونده به گروه‌های استیل-لیزین) در بسیاری از آنزیم‌هایی که به رونویسی فعال ژن‌ها کمک می‌کنند (مانند مجموعه SWI/SNF)، یافت شده است.[۶،۱۰] در مبحث تاثیر مدیفیکاسیون‌های مختلف هیستونی روی ساختار و عملکرد کروماتین، اصطلاحی به نام کُدهیستونی (Histon Code) مطرح می‌شود که به معنی تلفیق چندین مدیفیکاسیون مختلف و وجود ارتباط متقابل بین آن‌ها در بروز یک عملکرد بیولوژیک خاص است.[۴] به‌عنوان مثال فسفریله شدن سرین شماره ۱۰ در هیستون H3 (H3-S10 ph) به همراه استیله شدن این هیستون در لیزین شماره ۱۲ (H3-K12 ac) و نیز استیله شدن لیزین شماره ۸ در هیستون H4 (H4-K8 ac) باعث فعال شدن رونویسی در آن ناحیه می‌شود.[۴]

واریته‌های هیستونی

یکی از عوامل مهم تنظیم کننده ساختار کروماتین در سلول‌ها، جایگزینی پروتئین‌های هیستونی توسط واریته‌های آن‌هاست. این هیستون‌های فرعی نسبت به انواع اصلی خود متفاوتند مثلاً از روی mRNAی دارای دم پلی A رونویسی شده‌اند و نیز جایگزینی آن‌ها در کروماتین به فرآیند همانندسازی وابسته نیست.[۱۱] حضور هر یک از واریته‌های هیستونی در ساختار نوکلئوزوم می‌تواند باعث القاء حالت‌های مختلفی از کروماتین مانند خاموشی غیرقابل‌برگشت، خاموشی قابل‌برگشت و یا کروماتین فعال در آن ناحیه شود.[۴]

متیلاسیون DNA

متیلاسیون DNA شناخته‌شده‌ترین مارکر اپی‌ژنتیک به‌شمار می‌رود.[۸] متیلاسیون DNA شامل افزوده شدن گروه متیل روی باز سیتوزین موجود در نواحی غنی از دی‌نوکلئوتید CpG در سطح ژنوم است که به جزایر CpG معروفند.[۱۲] متیلاسیون سیتوزین پس از ساخته شدن DNA رخ داده و در نتیجه انتقال آنزیماتیک یک گروه متیل (CH3-) از S-آدنوزیل متیونین (دهنده متیل) به کربن موقعیت ۵ سیتوزین موجود در دی‌نوکلئوتید CpG صورت می‌گیرد. این واکنش آنزیماتیک توسط DNA متیل‌ترانسفراز انجام می‌گیرد. توزیع CpGدر ژنوم مهره‌داران همگون نبوده و در حقیقت بیشتر ژنوم خالی از CpG است (پدیده سرکوب CpG). در مقابل حدود ۱ درصد از ژنوم را نواحی غنی از CpG تشکیل می‌دهند (جزایر CpG) و ۶۰ درصد ژن‌های انسانی دارای پروموتری می‌باشند که توسط جزایر CpG تحت کنترل می‌باشد.[۱۳]

معمولاً در تمامی بافت‌های طبیعی این جزایر CpG غیرمتیله بوده و غالباً انتهای ´۵ (نواحی پروموتر، نواحی ترجمه نشونده و اگزون ۱) تعدادی از ژن‌ها را پوشش می‌دهند. هر چند که در مواردی بافت نرمال دارای ژن متیله می‌باشد[۱۴] هنگامی که جزایر CpG ناحیه پروموتر فاقد متیلاسیون بوده و فاکتورهای نسخه‌برداری مناسب به آن دسترسی دارند، بیان ژن میسر می‌شود. در مقابل، متیلاسیون جزایر CpG پروموتر، با ساختار بسته کروماتین و در نتیجه عدم نسخه‌برداری ژن‌های مربوطه همراه است.[۱۴] متیلاسیون DNA در فرآیندهایی مانند ایمپرینت ژنومی، غیر فعال شدن کروموزوم X و هم‌چنین مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوز) نقش تعیین‌کننده‌ای دارد. هم‌چنین ژنوم میزبان از طریق سیستم متیلاسیون DNA و بکارگیری آنزیم‌های محدودگر حساس به متیلاسیون از ویروس‌ها و رتروویروس‌ها حفاظت می‌شود.[۴] حداقل در ۴ مورد خاص جزایر CpG در ژنوم به‌طور طبیعی متیله هستند که شامل ژن‌های ایمپرینت شده، ژن‌های کروموزوم X غیرفعال، بعضی ژن‌های اختصاصی ژرم لاین و ژن‌های اختصاصی بافتی می‌باشند.[۱۵] هرچند که در بعضی موارد خاموش شدن اپی‌ژنتیکی در ژن‌های غیراختصاصی بافتی دیده شده است.[۱۶]

به هر حال هنگامی که یک سلول سرطانی می‌شود الگوی متیلاسیون DNA در آن ممکن است به‌طور اساسی دچار تغییر شود. تغییر در الگوی متیلاسیون DNA ممکن است کاهشی (هیپومتیلاسیون) و یا افزایشی (هیپرمتیلاسیون) باشد.[۱۷] در سرطان‌ها، سه پدیده عمده ممکن است الگوی متیلاسیون DNA را تحت تأثیر قرار دهند: ۱) افزایش فعالیت آنزیم‌های متیله کننده DNA در سلول‌های بدخیم ۲) دمتیلاسیون سراسری CpGدر بدنه ژن که در مقایسه با یک سلول طبیعی، شاهد یک هیپومتیلاسیون کلی هستیم ۳) مشاهده یکسری نواحی موضعی مجزا با هیپومتیلاسیون شدید.

Archive of SID
www.SID.ir

میکرو RNAها یا RNAهای کوچک تنظیمی

میکروRNAها که به اختصار miRNA نامیده می‌شوند خانواده‌ای از RNAهای کوچک با اندازه تقریبی ۲۱ تا ۲۵ نوکلئوتید می‌باشند. این مولکول‌ها کنترل منفی بیان ژن‌های خاصی را پس از رونویسی تحت کنترل دارند یعنی با عملکرد ویژه‌ای که بر روی mRNA دارند از ترجمه آن‌ها به پروتئین جلوگیری می‌کنند.[۴] miRNAها از طریق جفت شدن اختصاصی با نواحی مکمل خود در انتهای ´۳ منطقه ترجمه نشده (UTR) (Untranslated region) مولکول mRNA هدف، بیان ژن را تنظیم می‌کنند.[۱۸] این فرآیند تنظیمی از طریق دو مکانیسم عمده صورت می‌گیرد که انتخاب آن‌ها بستگی به ویژگی شناسایی هدف از جانب miRNA دارد. اگر miRNA با هدف خود از نظر توالی محل اتصال کاملاً مکمل باشد و یا حداقل نزدیک به مکمل باشد، مکانیسم برش و تخریب مستقیم مولکول miRNA توسط کمپلکس RISC آغاز شده و miRNA کاملاً تخریب می‌شود. اما اگر ناحیه اتصال از نظر مکمل بودن از امتیاز پایین‌تری برخوردار باشد مکانیسم دیگری آغاز شده که از ترجمه آن جلوگیری می‌کند و سپس به تدریج این miRNA تخریب خواهد شد[۴] به هر حال الگوهای بیان miRNA به‌شدت تنظیم شده است و این مولکول‌ها نقش عمده‌ای را در تکثیر، آپوپتوز و تمایز ایفا می‌کنند.[۱۸] مطالعات متعدد نشان داده است که نمای بیان miRNA در بافت‌های طبیعی متفاوت از بافت‌های توموری بوده ونیز در بین انواع تومورها متفاوت می‌باشد.[۸]

مسیرهای اپی‌ژنتیک در بدخیمی‌های هماتوپوئیتیک

یک سلول پروژنیتور هماتوپوئیتیک طبیعی در مسیر بلوغ خود از یکسری تغییرات متوالی به شدت کنترل شده پیروی می‌کند. درحقیقت تغییرات دینامیک ایمونوفنوتایپینگ این سلول‌ها، بازتابی از دگرگونی‌های رخ داده در الگوی رونویسی آن‌ها طی فرآیند تعهد و تمایز می‌باشد. هرگونه انحراف مولکولی در این مسیر می تواند نمای بیان ژن را دگرگون ساخته و فرآیند تکوین طبیعی را به لکوموژنز تغییر دهد. در حقیقت بدخیمی‌های هماتولوژیک غالباً شامل طیفی از ناهنجاری‌ها در عوامل کنترل کننده رونویسی، استیلاسیون هیستون و ساختار هیستون می‌باشند.[۱۹]

از بین مسیرهای اپی‌ژنتیکی که در بخش نخست به آن‌ها اشاره شد، متیلاسیون DNA و مدیفیکاسیون‌های هیستونی، بیشتر از بقیه مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفته‌اند. بنابراین در این بخش از مقاله ما به اهمیت این دو مسیر اپی‌ژنتیک دربدخیمی‌های هماتولوژیک می‌پردازیم.

نقش متیلاسیون DNA در وقوع بدخیمی‌های خونی

چنان‌که ذکر شد، جزایر CpG ژن‌های سرکوب کننده تومور در بافت‌های طبیعی غیرمتیله هستند اما این جزایر غالباً طی فرآیند شکل‌گیری تومور هیپرمتیله می‌شوند. متیلاسیون De novo جزایر CpG موجب القا خاموشی در ژن‌های سرکوب‌کننده تومور شده که این امر می‌تواند یک مرحله اساسی در شکل‌گیری و توسعه تومور باشد.[۲۰] در تومورهای انسانی، ژن‌هایی که متحمل متیلاسیون غیرطبیعی جزایر CpG در ناحیه ´۵ ژن می‌شوند، طیف گسترده‌ای از مسیرهای مولکولی درگیر درتومورزایی شامل چرخه سلولی، آپوپتوز، تعمیر DNA و قدرت تهاجم را شامل می‌شوند. خاموش شدن ژن‌های سرکوب‌کننده تومور به‌واسطه هیپرمتیلاسیون DNA، به‌طور اختصاصی در بدخیمی‌های هماتولوژیک رخ داده و این رویداد می‌تواند مرحله آغازین در پاتوژنز این نئوپلاسم‌ها به‌شمار رود. هرچند که نمای هیپرمتیلاسیون ژن در بدخیمی‌های خونی متفاوت از تومورهای توپر است، با این وجود در این حالت نیز طیف کاملی از مسیرهای سلولی مرتبط با سرطان ممکن است مختل شوند. از میان جایگاه‌های متعدد ژنوم انسان که متیلاسیون نابجا در آن‌ها به‌عنوان عامل ایجاد کننده یک اختلال بدخیم هماتولوژیک گزارش شده است، دراین مقاله به ذکر چند مورد خواهیم پرداخت.

مثال اول را به ژن EXT1 اختصاص می‌دهیم که محصول آن یک آنزیم ضروری جهت بیوسنتز گلیکوز آمینوگلیکان‌های هپاران سولفاته (HSGAGs) می‌باشد. تعدادی از فرآیندهای بیولوژیک که روز به روز تعداد بیشتری از آنها شناسایی می‌شوند از طریق تعامل پروتئین‌ها با هپاران سولفات (HS) تنظیم می‌شوند. این تعامل دو سویه نقش مهمی در فرآیندهای بیولوژیک طبیعی بدن نظیر ارگانوژنز، آنژیوژنز، انعقاد خون، پیام‌دهی (Signaling) فاکتورهای رشد، متابولیسم لیپیدها و غیره ایفا می‌کنند. در مغز استخوان فاکتورهای رشد متصل به HSGAGها در کنترل هماتوپوئز درگیر هستند.[۲۱] برخی مطالعات نشان می‌دهند که سلول‌های بدخیم در مبتلایان به لوسمی لنفوبلاستیک حاد، لوسمی پرومیلوسیتیک حاد و لوسمی میلوبلاستیک حاد، دارای نقص در تعامل و واکنش متقابل با سلول‌های استرومایی مغز استخوان هستند. این سلول‌ها نمی‌توانند در کشت‌های طولانی مدت زنده بمانند. بنابراین مهاجرت ترانس اندوتلیال سلول‌های تمایزنیافته لوسمیک از مغز استخوان را حداقل در بخشی از موارد، می‌توان به عدم بیوسنتز هپاران سولفات (HS) (به دلیل هیپرمتیلاسیون پروموتر EXT1) تعمیم داد. پاره‌ای از گزارش‌ها حاکی از آن هستند که خاموشی اپی‌ژنتیک ژن EXT1 یک رویداد اساسی در توقف بیوسنتز هپاران سولفات در سلول‌های ترانسفورم شده بوده و یک مرحله پایه در شکل‌گیری و توسعه برخی از انواع لوسمی‌ها می‌باشد. هیپرمتیلاسیون پروموتر EXT1 در ۲۵ درصد موارد لوسمی پرومیلوسیتیک حاد، ۳۰ درصد موارد لوسمی‌های لنفوسیتیک حاد و ۷/۴ درصد موارد لوسمی‌های میلوژنز حاد مشاهده شده است.[۲۲]

مثال دوم مربوط به ژن کلسیتونین (CAC1) می‌باشد که بر بازوی کروموزوم ۱۱ قرار گرفته است. در مجاورت این ژن، چندین ژن مرتبط با رشد واقع شده‌اند.[۲۳] هیپرمتیلاسیون پروموتر ژن CALC1 یک شاخص اپی‌ژنتیک بسیار مهم در نئوپلاسم‌های توپر و هماتولوژیک به‌شمار می‌رود. متیلاسیون انتهای ´۵ ژن CALC1 یک رویداد اولیه در لوکوموژنز لنفوئیدی مرتبط با رده سلول T بوده و در هر دو دسته بیماران خردسال و بزرگسال با افزایش ریسک عود بیماری همراه است. یافته دیگر آن‌که متیلاسیون ژن کلسیتونین یک ارتباط قوی و صد درصدی با تنظیم منفی مهارکننده کیناز

Archive of SID
www.SID.ir

وابسته به سیکلین (CDK1) ژن P57KIP2 که گذر G1/S سلول را کنترل می کند، دارد.[۲۴] ژن CALC1 هم‌چنین در طی پیشرفت لوسمی میلوئید مزمن (CML) به فاز بلاستی، هیپرمتیله شده[۲۵] و ممکن است به شکلی مشابه، حاکی از ترانسفورماسیون لوسمیک در سندرم‌های میلودیسپلاستیک باشد. خلاصه آن‌که این مدیفیکاسیون‌ها در اختلالات هماتولوژیک شاخصی از کلون‌های بدخیم بوده و سطوح افزایش یافته آن می‌تواند انعکاسی از افزایش توده توموری بوده و با پیش‌آگهی نامطلوب مرتبط باشد.[۱۹]

مثال سوم در ارتباط با ژن‌های سرکوب کننده تومور P15 (INK4B) و P16 (INK4A) است. غالباً در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک ژن‌های P15 و P16 به شکل غیرطبیعی هیپرمتیله شده‌اند.[۱۹] این کنترل‌های منفی چرخه سلولی، علی‌رغم داشتن جایگاه مشترک در 9p21، شیوه غیرفعال سازی کاملاً مستقلی از همدیگر دارند که به شکل قابل توجهی در انواع سرطان‌ها متفاوت می‌باشد. درحالی‌که موتاسیون‌های درون ژنی P15 و P16 در لوسمی‌های حاد نادر هستند، حذف‌های هموزیگوس، یک یا هر دو ژن را در جمعیت بالایی از مبتلایان به لوسمی لنفوسیتیک حاد خردسال یا بزرگسال به‌ویژه در رده سلول T غیرفعال می‌کنند. متیلاسیون اختصاصی پروموتر این جایگاه در اشکال میلوئید، لنفوئید و دوفنوتیپی لوسمی‌های حاد گزارش شده است. روی‌هم‌رفته حدود ۸۰-۷۰ درصد موارد AML و اغلب بیماران ALL با درجات مختلفی از مثبت شدن متیلاسیون P15 توصیف شده‌اند در حالی‌که اهمیت سطوح پایین‌تر متیلاسیون پروموتر P16 در این موارد نامشخص است.[۲۶] با این وجود در ۷۵ درصد موارد لوسمی‌های سلول T بالغین، هیپرمتیلاسیون پروموتر P16، بدون هیچ‌گونه شواهدی از درگیری P15 گزارش شده است.[۲۷] متیلاسون ژن‌های P15 و P16 با خاموش شدن رونویسی همراه بوده و برای پروموتر P15 در لوسمی حاد، نشان داده شده که غیرفعال شدن زمانی رخ می‌دهد که بیش از ۴۰ درصداز جایگاه‌های CpGدر جزایر متیله شوند.[۲۸]

مثال بعدی را به متیلاسیون ژن ABL (C-ABL و 1-ABL) اختصاص می‌دهیم. به‌نظر می‌رسد که غیرفعال شدن اپی‌ژنتیک ژن ABL منحصراً با لوسمی‌هایی که برای ترانس‌لوکاسیون دوجانبه t(۹;۲۲)(q34;q11) مثبت هستند، در ارتباط باشد. این مارکر سیتوژنتیک یعنی کروموزوم فیلادلفیا (Ph+) در بیش از ۹۵ درصد موارد CML و ۲۵ درصد موارد بیماران ALL بزرگسال یافت شده است. ترانس‌لوکاسیون مذکور ایجاد یک انکوژن الحاقی BCR-ABL می‌کند که این تیروزین کیناز الحاقی مسئول آغاز فاز مزمن CML بوده و نیز نقش عمده‌ای در پیشرفت بیماری به فاز پیشرونده و نهایتا بحران کشنده بلاستیک دارد. در سلول‌های طبیعی بدن پروتئین ABL بیان شده و در فرآیندهای بیولوژیکی متعددی نظیر پاسخ سلول به استرس، تقسیم و تمایز سلول و نیز چسبندگی سلول ایفای نقش می‌کند.[۲۹] ژن ABL دارای دو پروموتر آلترناتیو فعال 1a و 1b است. در ۹۰درصد موارد CML واحد رونویسی کامل پروکسیمال ABL(1a) کروموزوم Ph را همراهی می‌کند.[۳۰] یک ارتباط مشخص بین مرحله بیماری و متیلاسیون ناحیه پروموتر 1a در بیماران CML گزارش شده است.[۳۱]

عدم متیلاسیون تا سطوح ضعیف متیلاسیون در نمونه‌های فاز مزمن، سطوح متوسط متیلاسیون در نمونه‌های فاز تسریع شده و متیلاسیون شدید در نمونه‌های فاز حمله بلاستی مشاهده شده است. هم‌چنین افزایش تدریجی متیلاسیون پروموتر ABL، با گذشت زمان از هنگام تشخیص در نمونه‌های بعدی بیماران مشاهده شده است سرانجام آن‌که درمان با اینترفرون گاما (و نه هیدروکسی اوره) از هیپرمتیلاسیون این جایگاه ژنی جلوگیری کرده و حتی باعث برگشت آن نیز می‌شود.[۱۹] بنابراین در بیماران مبتلا به CML متیلاسیون پروموتر ABL با گذشت زمان و نیز طی پیشرفت بیماری به مرحله حمله بلاستی افزایش می‌یابد.[۳۱] به‌نظر می‌رسد که انکوژن BCR-ABL و ژن سرکوب کننده تومور ABL یک فعالیت مخالف و آنتاگونیست را بر تنظیم چرخه سلول، آپوپتوز و بی‌ثباتی ژنومیک اعمال می‌نمایند.[۳۲،۳۳] خاموشی اپی‌ژنتیک پروموتر ABL 1a ممکن است نسبت بیان BCR-ABL/ABL را تغییر دهد. این نسبت می‌تواند یک پارامتر سودمند جهت بررسی میزان خطر در CML باشد. به همین منوال فراوانی کلون ABL متیله شده می‌تواند بازتابی از مرحله بیماری CML فیلادلفیا مثبت بوده و نیز پایش پاسخ به درمان و حداقل بیماری باقیمانده را میسر سازد.[۱۹]

مثال بعدی را به ژن لامین A/C اختصاص می‌دهیم. مطالعات نشان داده که بیان لامین‌های نوع A (A-type Lamins) در سلول‌های با درجه پایین تمایز و یا سلول‌های با تکثیر بالا شامل سلول‌های بدخیم انسانی (به‌ویژه لوسمی‌ها و لنفوم‌ها) کاهش یافته و یا اصلاً بیان نمی‌شوند. یافته‌ها حاکی از آن است که خاموشی اپی‌ژنتیک ژن لامین A/C توسط هیپرمتیلاسیون جزایر CpG عامل از دست رفتن بیان لامین‌های نوع A در لوسمی‌ها و لنفوم‌ها می‌باشد. به‌علاوه هیپرمتیلاسیون پروموتر جزایر CpG لامین A/C یک پیش‌آگهی ضعیف در لنفوم‌های نودولی منتشر سلول‌های بزرگ B به‌شمار می‌رود.[۳۴]

مدیفیکاسیون‌های هیستونی و بدخیمی‌های هماتولوژیک

چنان‌که ذکر شد، یکی دیگر از تغییرات اپی‌ژنتیک در سرطان، الگوی نابجای تغییرات پس از ترجمه هیستون‌هاست. استیلاسیون و متیلاسیون هیستون‌ها به شکل مستقیم بر فرآیندهای گوناگون هسته‌ای هم‌چون رونویسی ژن، تعمیر DNA و سازماندهی کروموزوم‌ها تاثیرگذار است. به‌طور کلی استیلاسیون هیستون با فعال شدن رونویسی مرتبط است اما اثر متیلاسیون هیستون بستگی به نوع اسید آمینه و جایگاه آن دارد[۳۵،۳۶]

متیلاسیون اسیدهای آمینه مشخص در ساختار هیستون ها یکی از مدیفیکاسیون‌های هیستونی می‌باشد که توسط هیستون متیل‌ترانسفرازهای (HMTs) مختلف اعمال می‌شود. از آن‌جایی‌که این تغییر با نواحی فعال و غیرفعال کروماتین در ارتباط است می‌تواند اثرات متفاوتی بر عملکرد کروماتین داشته باشد. متیلاسیون لیزین در موقعیت‌های H4K20، H3K27 و H3K9 به خاموشی ژن می‌انجامد اما متیلاسیون لیزین در موقعیت‌های H3K79، H3K4 و H3K36 با فعال‌سازی ژن همراه هستند.[۶]

Archive of SID
www.SID.ir

استیلاسیون هیستون‌ها، به‌ویژه استیلاسیون بنیان‌های لیزین هیستون ۳ و هیستون ۴ در بین تغییرات هیستونی بیش از همه مطالعه شده اند. استیلاسیون هیستون‌ها به‌واسطه آنزیم‌های هیستون استیل ترانسفراز (HAT) و داستیلاسیون آن‌ها توسط آنزیم‌های هیستون داستیلاز (HDAC) صورت می‌گیرد [۳۷] داستیلازها به دو کلاس اصلی (I و II) تقسیم می‌شوند که کلاس I آن‌ها در هسته قرار دارد. این آنزیم‌ها به‌صورت دسته‌های دوتایی یا سه‌تایی به کروماتین متصل می‌شوند.[۳۸،۳۹] شواهد متعددی نشان می‌دهند که فعالیت غیرطبیعی HDAC باعث سرکوبی نسخه‌برداری ژن‌های سرکوب‌گر تومور شده که این مسئله نقش اساسی در پیشرفت تومور دارد. شواهد زیادی پیشنهاد می‌کنند که داستیلاسیون کلی هیستون ممکن است در تهاجم و متاستاز سلول سرطانی دخیل باشد. تغییر در بیان یا ساختار HDACها و یا HATها با تشکیل و توسعه بسیاری از سرطان‌ها در ارتباط است. در لوسمی‌ها و سارکوماها، ترانس‌لوکاسیون‌های کروموزومی که ژن‌های مدیفیه‌کننده هیستون‌ها (نظیر هیستون استیل ترانسفرازها و هیستون متیل ترانسفرازها) را درگیر می‌کنند، موجب تشکیل پروتئین‌های الحاقی نابجا (Aberrant fusion proteins) می‌شوند. از جمله این هیستون استیل ترانسفرازها می‌توان به CBP-MOZ یا -cyclic AMP response) element-binding protein [CREB]–binding protein–monocytic leukemia zinc finger [CBP-MOZ]) و از هیستون متیل ترانسفرازها می‌توان به MLL1 (Mixed-Lineage Leukemia 1)، NSD1 (Nuclear-receptor binding SET-Domain protein 1) و NSD3 اشاره نمود.[۴۰]

درمانهای اپی‌ژنتیک سرطان‌ها

دگرگونی‌های اپی‌ژنتیک به سلول‌های سرطانی این امکان را می‌دهد که با تغییرات ریزمحیط اطراف خود سازگار شوند. با اینحال می‌توان ژن‌های سرکوب‌کننده تومور را که به‌دلیل هیپرمتیله شدن به حالت خفته در آمده‌اند، با داروهای خاص به حالت بیداری درآورد.[۸] در حال حاضر تعداد روبه افزایشی از ترکیبات شیمیایی شناسایی شده‌اند که از خود فعالیت هیپومتیله‌کنندگی نشان می‌دهند. این عوامل در ابتدا جهت پژوهش‌های اپی‌ژنتیک به خدمت گرفته شدند و در حال حاضر جهت بکارگیری در درمان سرطان تحت بررسی هستند. اساس این رویکردهای درمانی بر این حقیقت استوار است که متعاقب متیلاسیون پروموتر، توالی نوکلئوتیدی ژن غیرفعال شده به‌صورت سالم و دست‌نخورده باقی‌مانده و درصورت بیان مجدد می‌تواند پروتئین هدف را با کارایی کامل بیان نماید. بنابراین در بلاست‌های لوسمیک، برگشت یک ژن سرکوب کننده تومور که به حالت اپی‌ژنتیک غیرفعال شده است، محتمل خواهد بود.[۴۱] دو داروی ۵-آزاسیتیدین (5AC) و مشتق حاصل از آن یعنی ۵-آزا-۲`-دزوکسی سیتیدین (دسیتابین؛ DAC) که مهارکننده‌های متیل‌ترانسفراز هستند در کارآزمایی‌های بالینی روی بیماران مبتلا به سندرم‌های میلودیسپلاستیک (MDS) نسبتا پاسخ بهتری در مقایسه با رویکردهای درمانی قبلی نشان داده‌اند.[۴۲] داروی ۵-آزاسیتیدین مهارکننده اصلی آنزیم‌های DNMT است که مشتق ساده‌ای از نوکلئوزید سیتیدین می باشد. این ترکیب می‌تواند مانند سیتیدین وارد DNA شود و به‌عنوان یک آنالوگ بازی، در کنار سایر بازهای اصلی DNA قرار گیرد. DNMTها هم سیتوزین‌های DNA و هم آنالوگ‌های ۵-آزاسیتیدین وارد شده را متیله می‌کنند. اما با اتصال این آنزیم‌ها به ۵-آزاسیتیدین دیگر امکان جدا شدن از DNA برای آن‌ها وجود نخواهد داشت و به این ترتیب مسدود خواهند شد. دسیتابین آنالوگ ریبوز از ۵-آزاسیتیدین است که به مراتب اختصاصی‌تر از ۵-آزاسیتیدین عمل کرده و ممکن است نسبت به آن سمیت کمتری داشته باشد. این ترکیب در بدخیمی‌های میلوئید، MDS، لوسمی میلوئید حاد و مزمن فعالیت اختصاصی دارد.[۶،۱۷]

متیلاسیون DNA و مدیفیکاسیون‌های هیستون در یک شبکه اپی‌ژنتیک پیچیده، تنظیم ساختار کروماتین و رونویسی ژن را به‌عهده دارند. در بسیاری از سرطان‌ها، الگوهای غیرطبیعی متیلاسیون، نقش‌های متفاوتی را در مراحل مختلف انکوژنز بازی می‌کنند. مهمترین این مکانیسم‌ها، غیرفعال‌سازی ژن سرکوب‌کننده تومور از طریق هیپرمتیلاسیون پروموتر است. این مسیر اپی‌ژنتیک انکوژنز، صرف‌نظر از اهمیت آن در پژوهش‌های زیست‌شناختی سرطان، می‌تواند مارکرهای با ارزشی را جهت تشخیص بدخیمی‌ها، سیر پیشرفت بیماری و حداقل بیماری باقیمانده و نیز روند پاسخ به درمان فراهم سازد. از آن‌جا که متیلاسیون DNA و داستیلاسیون هیستون (HDACs) به شکل بالقوه توسط مهارکننده‌های فارماکولوژیک برگشت‌پذیر هستند، این تغییرات اپی‌ژنتیک اهداف درمانی جدید در بدخیمی‌های هماتوپوئیتیک به‌شمار می‌روند. به‌علاوه کارآزمایی‌های بالینی با بکارگیری اهداف درمانی اپی‌ژنتیک، نتایج امیدوارکننده‌ای را در مورد لوسمی‌ها و سندرم‌های میلودیسپلاستیک به‌دست داده‌اند.

References

1. Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? Cancer 2005; 104(8): 1567-74.
2. Mortazavi YBFM, Pourfathollah AA, Kaviani S. Detection of codons 12, 13 and 61 N-Ras gene mutations in patients with AML. Blood J 2007; 4(1): 11-17.
3. Kaviani S, Pourfathollah AA. [Investigation of frequency of G6PD, IDS and P55 genepolymorphisms in Tehrani normal and AML female patients] Persian. Daneshvar2005; 59: 55-62.
4. Totonchi M, Momeni-Moghadam M, Baharvand H. Epigenetic of stem cells. Yakhteh 2007; 9(1): 51-66.
5. Bird A. Perceptions of epigenetics. Nature 2007; 447(7143): 396-8.
6. Ghaedi K, Tavassoli M. Process of epigenetic in cancer. Genetic in 3rd Millennium 2007; 5(4): 1191-5.
7. Francastel C, Schubeler D, Martin DI and Groudine M. Nuclear compartmentalization and gene activity. Nat Rev Mol Cell Biol 2000; 1(2): 137-43.
8. Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med 2008;

Archive of SID
www.SID.ir

358(11): 1148-59.
9. Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. Cell 2007; 129(4): 823-37.
10. Sudarsanam P, Winston F. The Swi/Snf family nucleosome-remodeling complexes and transcriptional control. Trends Genet 2000; 16(8): 345-51.
11. Kamakaka RT, Biggins S. Histone variants: Deviants? Genes Dev 2005; 19(3): 295-310.
12. Lande-Diner L, Cedar H. Silence of the genes--mechanisms of long-term repression. Natl Rev Genet 2005; 6(8): 648-54.
13. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. Nature 1986; 321(6067): 209-13.
14. Pouranvari S, Noruzinia M, Kaviani S, et al. Atypical 22q11 microdeletions in Iranian patients with congenital conotruncal cardiac defects. Saudi Med J 2008; 29(10): 1514-6.
15. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, et al. Alterations in DNA methylation: A fundamental aspect of neoplasia. Adv Cancer Res 1998; 72(3): 141-96.
16. Khazamipour N, Noruzinia M, Fatehmanesh P, et al. MTHFR promoter hypermethylation in testicular biopsies of patients with non-obstructive azoospermia: The role of epigenetics in male infertility. Hum Reprod 2009; 24(9): 2361-4.
17. Lyko F, Brown R. DNA methyltransferase inhibitors and the development of epigenetic cancer therapies. J Natl Cancer Inst 2005; 97(20): 1498-506.
18. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation. Natl Rev Genet 2004; 5(7): 522-31.
19. Shteper PJ, Ben-Yehuda D. Methylation of gene promoters in leukemogenesis. Isr Med Assoc J 2002; 4(11): 1066-71.
20. Esteller M, Fraga MF, Guo M, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimics sporadic tumorigenesis. Hum Mol Genet 2001; 10(26): 3001-7.
21. Dexter TM, Coutinho LH, Spooncer E, et al. Stromal cells in haemopoiesis. Ciba Found Symp 1990; 148: 76-86.
22. Ropero S, Setien F, Espada J, et al. Epigenetic loss of the familial tumor-suppressor gene exostosin-1 (EXT1) disrupts heparan sulfate synthesis in cancer cells. Hum Mol Genet 2004; 13(22): 2753-65.
23. Hoovers JM, Kalikin LM, Johnson LA, et al. Multiple genetic loci within 11p15 defined by Beckwith-Wiedemann syndrome rearrangement breakpoints and subchromosomal transferable fragments. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92(26): 12456-60.
24. Roman J, Castillejo JA, Jimenez A, et al. Hypermethylation of the calcitonin gene in acute lymphoblastic leukaemia is associated with unfavourable clinical outcome. Br J Haematol 2001; 113(2): 329-38.
25. Mills KI, Guinn BA, Walsh VA and Burnett AK. Increasing methylation of the calcitonin gene during disease progression in sequential samples from CML patients. Leuk Res 1996; 20(9): 771-5.
26. Melki JR, Vincent PC, Clark SJ. Concurrent DNA hypermethylation of multiple genes in acute myeloid leukemia. Cancer Res 1999; 59(15): 3730-40.
27. Nosaka K, Maeda M, Tamiya S, et al. Increasing methylation of the CDKN2A gene is associated with the progression of adult T-cell leukemia. Cancer Res 2000; 60(4): 1043-8.
28. Sacchi S, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: Analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. Cancer 1999; 86(12): 2632-41.
29. Mizuno S, Chijiwa T, Okamura T, et al. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia. Blood 2001; 97(5): 1172-9.
30. Zion M, Ben-Yehuda D, Avraham A, et al. Progressive de novo DNA methylation at the bcr-abl locus in the course of chronic myelogenous leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91(22): 10722-6.
31. Ben-Yehuda D, Krichevsky S, Rachmilewitz EA, et al. Molecular follow-up of disease progression and interferon therapy in chronic myelocytic leukemia. Blood 1997; 90(12): 4918-23.
32. Guo XY, Fontana J, Kufe D and Deisseroth A. Antagonistic effects of ABL and BCRABL proteins on proliferation and the response to genotoxic stress in normal and leukemic myeloid cells. Leuk Lymphoma 1998; 30(3-4): 225-35.
33. Van Etten RA. Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-Abl. Trends Cell Biol 1999; 9(5): 179-86.
34. Agrelo R, Setien F, Espada J, et al. Inactivation of the lamin A/C gene by CpG island promoter hypermethylation in hematologic malignancies, and its association with poor survival in nodal diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23(17): 3940-7.
35. Mack GS. Epigenetic cancer therapy makes headway. J Natl Cancer Inst 2006; 98(20): 1443-4.
36. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. Cell 2007; 128(4): 669-81.
37. Nan X, Ng HH, Johnson CA, et al. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. Nature 1998; 393(6683): 386-9.
38. de-Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, et al. Histone deacetylases (HDACs): Characterization of the classical HDAC family. Biochem J 2003; 370(Pt 3): 737-49.
39. Gore SD, Weng LJ, Figg WD, et al. Impact of prolonged infusions of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2002; 8(4): 963-70.
40. Esteller M. Epigenetics provides a new generation of oncogenes and tumour-suppressor genes. Br J Cancer 2006; 94(2): 179-83.
41. Jackson-Grusby L, Beard C, Possemato R, et al. Loss of genomic methylation causes p53-dependent apoptosis and epigenetic deregulation. Natl Genet 2001; 27(1): 31-9.
42. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2002; 20(10): 2429-40.

Archive of SID

www.SID.ir

Epigenetic mechanisms in the initiation of hematological malignancies

Ali Maleki, [1] Saeid Kaviani, [2] Mehrdad Noruzinia, [3] Majid Farshdoosti-Hagh, [4] Zeinab Kaviani, [5] Kamran Mansouri[1]

Received: 4/Jan/2011
Accepted: 24/Jan/2010

Background: Cancer development is not restricted to the genetic changes, but also to epigenetic changes. Epigenetic processes are very important in the development of hematological malignancies. The main epigenetic alterations are aberrations in DNA methylation, post-translational modifications of histones, chromatin remodeling and microRNAs patterns, and these are associated with tumor genesis. All the various cellular pathways contributing to the neoplastic phenotype are affected by epigenetic genes in cancer. These pathways can be explored as biomarkers in clinical use for early detection of disease, malignancy classification and response to treatment with classical chemotherapy agents and epigenetic drugs.

Materials and Method: A literature review was performed using PUBMED from 1985 to 2008. Cross referencing of discovered articles was also reviewed.

Results: In chronic lymphocytic leukemia, regional hypermethylation of gene promoters leads to gene silencing. Many of these genes have tumor suppressor phenotypes. In myelodysplastic syndrome (MDS), CDKN2B (alias, P15), a cyclin-dependent kinase inhibitor that negatively regulates the cell cycle, has been shown to be hypermethylated in marrow stem (CD34+) cells in patients with MDS. At present both Vidaza and Decitabine (DNA methyltransferase inhibitors) are approved for the treatment of MDS.

Conclusion: Unlike mutations or deletions, DNA hypermethylation and histone deacetylation are potentially reversible by pharmacological inhibition, therefore those epigenetic changes have been recognized as promising novel therapeutic targets in hematopoietic malignances. In this review, we discussed molecular mechanisms of epigenetics, epigenetic changes in hematological malignancies and epigenetic based treatments. [ZJRMS, 13(5):1-7]

***Keywords*:** Epigenetic, hematological neoplasms, methylation, histone

1. **MSc of Hematology, Medical Biology Research Center Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.**
2. **Assistant Professor of Hematology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.**
3. **Assistant Professor of Hematology and Medical genetics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.**
4. **PhD student of Hematology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.**
5. **MD student, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.**

Archive of SID

Please cite this article as: Maleki A, Kaviani S, Noruzinia M, Farshdoosti-Hagh M, Kaviani Z, Mansouri K. Epigenetic mechanisms in the initiation of hematological malignancies. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS) 2011; 13(5): 1-7.

www.SID.ir