مقاله مروری

نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان دستگاه گوارش انسان و غدد ضمیمه دستگاه گوارش

معصومه سنائی جهرمی، فریدون کاوسی*

مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۰۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: در سلول‌های یوکاریوت، DNA اطراف پروتئین‌های هیستونی (H2 B, H2 A ،H3 and H4) می‌پیچد و تشکیل نوکلئوزوم می‌دهد. سازمان‌دهی کروماتین، یک نقش کلیدی در کنترل بیان ژن دارد. تعدیلات یا تغییرات اپی ژنتیک می‌تواند باعث تغییرات برگشت‌پذیر ساختمان کروماتین شود که این تغییرات بر روی دسترسی فاکتورهای نسخه‌برداری به رشته DNA و بیان ژن تأثیرگذار است. تغییرات هیستون، یکی از موارد اپی ژنتیک بوده که برای بیان ژن ضروری است. این تغییرات، حاصل تعادل بین فعالیت دو گروه از آنزیم‌ها شامل هیستون استیل ترانسفراز و هیستون دِاستیلاز است. دِاستیلاسیون هیستون، ساختمان کروماتین را فشرده کرده و درنتیجه باعث خاموش شدن ژن می‌شود. ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان، نقش مهمی در جلوگیری از سرطان ایفا می‌کنند. دِاستیله شدن هیستون این ژن‌ها باعث خاموش شدن ژن و ایجاد سرطان می‌گردد. در این مقاله مروری که حاصل مطالعات گروه تحقیقاتی ما در محدوده زمانی آبان ماه سال ۱۳۹۶ لغایت تیرماه ۱۳۹۷ است به بررسی اثر آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان‌های دستگاه گوارش و غدد ضمیمه پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: برای این مطالعه، منابع آنلاین شامل Scopus, PubMed, and ISI جهت یافتن مقالات مرتبط با اثر آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز بر سرطان‌های دستگاه گوارش و غدد ضمیمه موردبررسی قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه نتیجه گرفته شد که آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز از طریق دِاستیله کردن هیستون ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان می‌توانند باعث ایجاد سرطان در دستگاه گوارش و غدد ضمیمه شوند.

کلمات کلیدی: آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز، ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان، سرطان

مقدمه

در سلول‌های یوکاریوت، DNA اطراف پروتئین‌های هیستونی (H_2 B, H_2 A, H_3 and H_4) می‌پیچد و تشکیل نوکلئوزوم می‌دهد. نوکلئوزوم واحد ساختاری پروتئین است (۱). سازمان‌دهی کروماتین، یک نقش کلیدی در کنترل بیان ژن دارد. تغییرات اپی ژنتیک می‌تواند باعث تغییرات برگشت‌پذیر ساختمان کروماتین شود که این تغییرات با تغییر معماری کروماتین بر روی دسترسی فاکتورهای نسخه‌برداری به رشته DNA و بیان ژن تأثیرگذار است (۲، ۳). سرطان نه‌تنها به علت تغییرات ژنتیک، بلکه به علت تغییرات اپی ژنیک نیز به وجود می‌آید. تغییرات هیستون، یکی از موارد اپی ژنتیک است که برای بیان ژن ضروری است. این تعدیلات، حاصل تعادل بین فعالیت دو گروه از آنزیم‌ها شامل هیستون استیل ترانسفراز و هیستون دِاستیلاز است (۴). علاوه بر تغییرات هیستونی، متیلاسیون DNA، از دیگر موارد مؤثر در بیان ژن است. متیلاسیون زیاد باعث خاموش شدن و عدم بیان ژن می‌شود (۵)؛ بنابراین تغییرات هیستونی و تغییرات DNA، هدف برنامه درمانی سرطان قرارگرفته است. متیلاسیون DNA و استیلاسیون پس ترجمه‌ای هیستون‌ها، دو مکانیسم مهم تنظیم بیان ژن هستند (۶، ۷). استیلاسیون باعث باز شدن ساختمان متراکم DNA، از طریق کاهش تمایل DNA به هیستون می‌شود که بدین‌وسیله باعث دسترسی فاکتورهای نسخه‌برداری و آنزیم‌های پلیمراز به DNA

*نویسنده مسئول: **فریدون کاوسی**، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
Email: kavoosifraidoon@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7761-7912

می‌شود. سطح استیلاسیون DNA نتیجه تعادل بین فعالیت دو گروه از آنزیم‌های هیستون استیل ترانس فراز و هیستون دِاستیلاز است. هیستون استیلازها، لیزین پروتئین‌های هیستونی را دِاستیله کرده، درنتیجه باعث باز شدن ساختمان کروماتین و تسهیل در عمل نسخه‌برداری می‌شوند. آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز، آنزیم‌هایی هستند که گروه استیل را از لیزین هیستون برداشته و باعث متراکم شدن ساختمان DNA و کاهش بیان ژن می‌شوند (۱). در مطالعات قبلی ما به بررسی اثر داروهای ضد سرطان بر روی سرطان کبد و کلون و همچنین بیان مجدد ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان پرداختیم. نتایج مطالعات قبلی ما را بر آن داشت تا اقدام به نوشتن این مقاله مروری کنیم (۱۳-۸). در این مقاله مروری، مقالات مربوط به آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز را که باعث ایجاد سرطان می‌گردند خلاصه شدند. امیدواریم که این مقاله بتواند شرایطی فراهم کند که به توسعه داروهای ضد سرطان که برای درمان انواع سرطان‌های انسانی به کار می‌روند کمک کند.

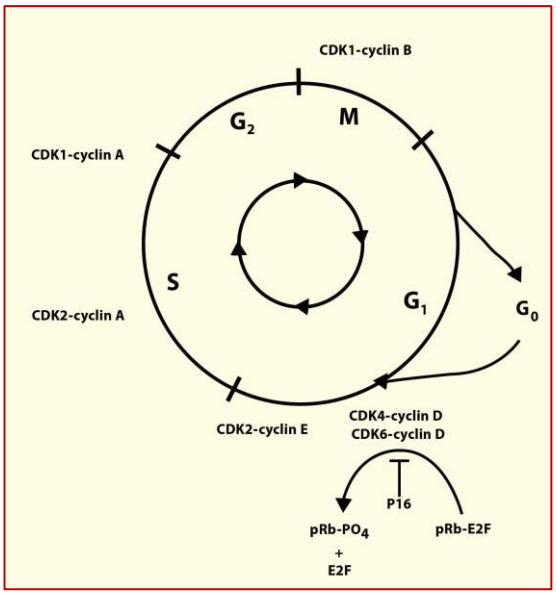
بحث

چرخه سلولی و ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان

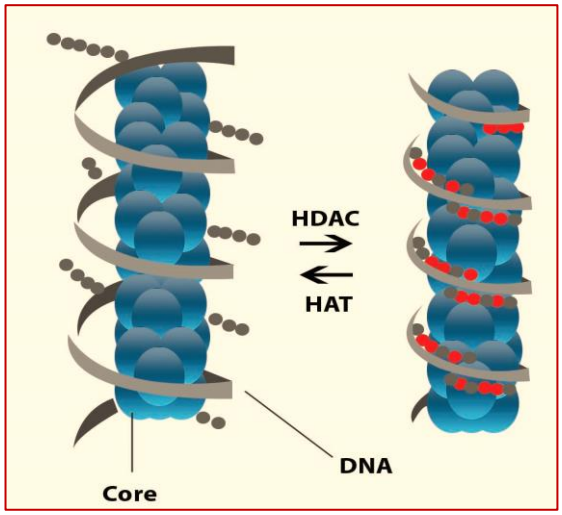
چرخه سلولی شامل مجموعه‌ای از واکنش‌ها بوده که مسئول تقسیم سلول است. انتقال اطلاعات ژنتیکی از یک نسل سلولی به نسل بعد، نیاز به همانندسازی ژنوم در مرحله ساخت یا فاز S و تقسیم اطلاعات ژنتیکی سلول در مرحله میتوز یا فاز M دارد. در یک تقسیم طبیعی، مرحله میتوز در صورتی انجام می‌شود که مرحله ساخت به‌درستی انجام‌شده باشد. بین این دو مرحله، دو مرحله آمادگی وجود دارد یکی مرحله G1 که بین مرحله میتوز و مرحله ساخت قرار می‌گیرد و دیگری مرحله G2 که بین مرحله ساخت و مرحله میتوز قرار می‌گیرد. وقتی سلول تمایز می‌یابد سلول از مرحله G1 وارد مرحله G0 می‌شود. ترتیب انجام و صحت روند چرخه، در نقاط مشخصی به نام نقاط کنترل (checkpoint) کنترل می‌شود. یکی از این نقاط کنترل در محل عبور از مرحله G1 به S (G1/S) است (شکل ۱) و دیگری در محل عبور از G2 به M (G2/M). پیشرفت چرخه سلولی در سلول‌های یوکاریوت به‌واسطه سیکلین‌ها انجام می‌شود (۱۴). علاوه بر سیکلین‌ها، نقش ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان در تنظیم روند چرخه سلولی در سال‌های اخیر مشخص‌شده است. درصورتی‌که چرخه سلولی از روند طبیعی خارج شود این ژن‌ها مداخله کرده و سلول را به سمت آپوپتوز پیش می‌برند. عدم بیان این ژن‌ها می‌تواند باعث رشد سرطانی سلول گردد. یکی از علل عدم بیان این ژن‌ها، دِاستیلاسیون است که به‌وسیله آنزیم‌های دِاستیلاز انجام می‌شود (۱۵-۱۸).

استیلاسیون و دِاستیلاسیون

تغییرات هیستونی باعث تغییر ساختمان کروماتین شده و بر روی نسخه‌برداری و بیان ژن مؤثر است. استیلاسیون هیستون در ناحیه فعال ژن به‌ویژه در قسمت پروموتر باعث تسهیل اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری به ناحیه پروموتر و انجام عمل



شکل ۱- چرخه سلولی و سیکلین‌های دخیل در تنظیم چرخه



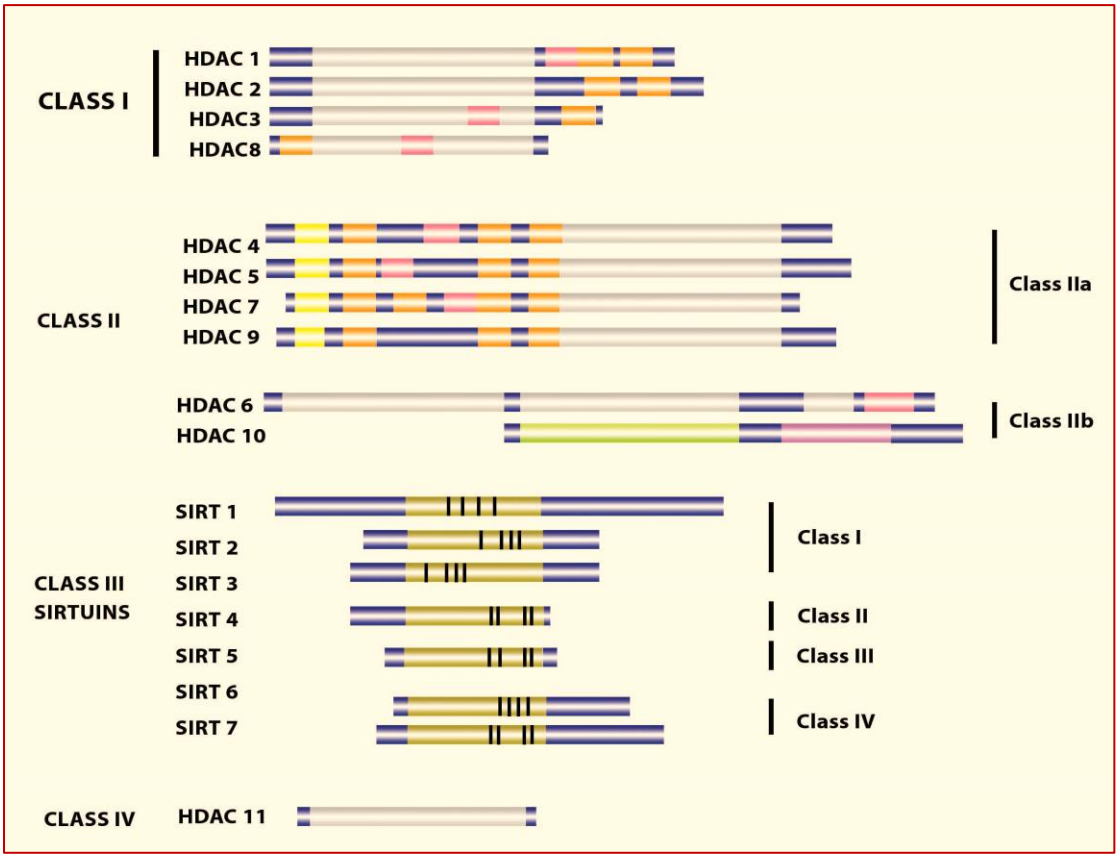
شکل ۲- چگونگی خاموش شدن یک ژن. خاموش شدن یک ژن می‌تواند حاصل تغییرات هیستونی باشد. این تغییرات می‌تواند باعث تغییرات نوکلئوزوم و خاموش شدن ژن گردد.

نسخه‌برداری می‌شود. استیلاسیون نرمال که باعث بیان ژن می‌گردد حاصل فعالیت آنزیم هیستون استیل ترانس فراز و دِاستیلاز است. آنزیم اول انتقال یک گروه استیل به لیزین را کاتالیز می‌کند و آنزیم دوم باعث برداشت گروه استیل می‌گردد (۱۹). برداشت گروه استیل باعث فشرده شدن ساختمان کروماتین شده و امکان نسخه‌برداری و بیان ژن را از بین می‌برد (شکل ۲). هیستون دِاستیلازها به چهار گروه تقسیم می‌شوند (شکل ۳) که عبارت‌اند از:

۴- این گروه بعضی از مشخصات گروه یک و دو را نشان می‌دهند و تنها عضو این گروه ایزوفورم هیستون دِاستیلاز ۱۱ است (۲۰-۲۲).

نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان کبد

شواهد نشان می‌دهد که بیان آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سلول‌های سرطانی کبد در مقایسه با سلول‌های طبیعی افزایش می‌یابد (۲۳، ۲۴). افزایش بیان هیستون دِاستیلاز ۳ و ۵ در سرطان کبد گزارش‌شده است (۲۵). از دیگر اعضای این خانواده



شکل ۳- گروه‌ها و زیرگروه‌های هیستون دِاستیلاز در انسان. هیستون دِاستیلازها، بر اساس تشابه با پروتئین‌های مخمر به چهار گروه تقسیم می‌شوند که هر گروه چندین عضو دارد

۱- گروه یک داخل هسته قرار می‌گیرد و شامل هیستون دِاستیلاز ۸، ۳، ۲، ۱ است.

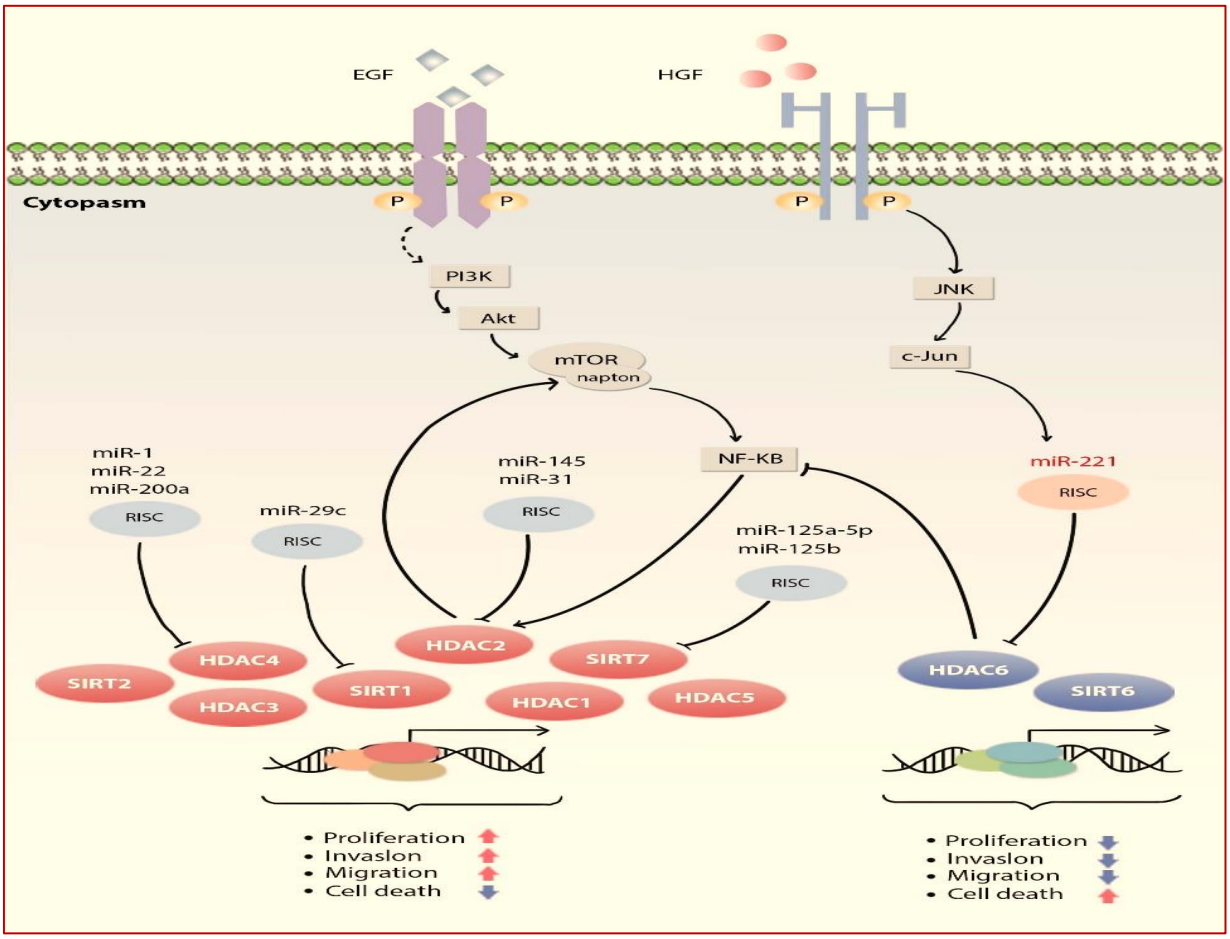
۲- گروه دوم هم داخل هسته و هم داخل سیتوپلاسم قرار دارند و شامل هیستون داستیلاز ۹، ۷، ۵، ۴ و ایزوفورم‌های ۶ و ۱۰ هستند.

۳- این گروه شامل هومولوگ‌های پروتئین sir_2 مخمر هستند.

که در سرطان کبد افزایش بیان می‌یابد هیستون دِاستیلاز ۱ و ۲ است، درحالی‌که کاهش بیان هیستون دِاستیلاز ۶ در این نوع سرطان گزارش گردیده است (۲۶). دیگر تحقیقات افزایش بیان هیستون دِاستیلاز ۸ را نشان می‌دهد (۲۷). هیستون دِاستیلاهای دخیل در سرطان کبد در جدول ۱ و چگونگی تأثیر آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان کبد در شکل ۴ نشان داده‌شده است (۲۸).

جدول ۱- آنزیم‌های هیستون دِاستیلازی دخیل در سرطان کبد

Expression	HDACs	Functions
Upregulation	HDAC1	Autophagic cell death
	HDAC2	G1/S cell cycle arrest
	HDAC3	Cell proliferation and migration
	HDAC4	Cell proliferation and migration
	HDAC5	Apoptosis and G1/S cell cycle arrest
	HDAC6	Cell proliferation and inhibition of apoptosis
	SIRT1	G1/S cell cycle arrest
	SIRT2	Cell motility and invasiveness
	SIRT7	G1/S cell cycle arrest
Downregulation	HDAC6	Autophagic cell death
	SIRT6	Apoptotic cell death



شکل ۴- خلاصه نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان کبد. هیستون دِاستیلازها به‌وسیله فاکتورهای رشد تنظیم می‌شوند و آغاز و پیشرفت سرطان کبد را القاء می‌کنند. از طرف دیگر، miRNAs هیستون دِاستیلاز را تعدیل می‌کنند و ارتباط تنگاتنگی بابیان نابجای این آنزیم‌ها دارند.

نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان پانکراس

آدنوکارسینومای مجاری پانکراس که به‌طور ساده سرطان پانکراس نامیده می‌شود از سرطان‌های کشنده انسانی است. به‌طورکلی اطلاعات کمی در خصوص نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز و سرطان پانکراس وجود دارد. ارتباط معنی‌داری بین بیان ژن هیستون دِاستیلاز ۱ و افزایش بیان RelA/p65 گزارش‌شده است. RelA/p65 عضوی از خانواده NFκB است که نقش کلیدی در سرطان پانکراس دارد (۲۹). این خانواده در تنظیم بیان گروهی از ژن‌های مشارکت‌کننده در چرخه سلولی، تکثیر و تمایز سلولی دخیل هستند (۳۰). به‌علاوه، افزایش بیان ژن RelA/p65 مرتبط با فعال شدن مسیر NFκB در سرطان پانکراس است. افزایش بیان هیستون دِاستیلاز ۱ در سرطان‌های پیشرفته پانکراس نیز گزارش‌شده است. همچنین یک ارتباط بین انکو پروتئین خانواده Myc و افزایش بیان هستون دِاستیلاز ۲ گزارش‌شده است. در سرطان پانکراس انکوژن C -Myc افزایش می‌یابد (۳۱).

نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان دهان

دِاستیلاسیون هیستون، نقش مهمی در ایجاد سرطان‌های دهان بازی می‌کند. گزارش‌شده است که هیستون دِاستیلاز ۲ باعث پایداری پروتئین HIF-1α می‌شود که این پایداری به‌نوبه خود باعث افزایش مهاجرت و متاستاز سلول‌های سرطانی منشأ گرفته از اپی تلیوم مطبق دهان می‌گردد (۳۲). به‌طور مشابهی بیان هیستون دِاستیلاز ۶ در این سرطان افزایش می‌یابد. دیگر مطالعات نشان داده‌اند که هیستون دِاستیلاز ۶ قادر به دِاستیله کردن آلفاتوبولین است که خود باعث آغاز حرکت وابسته به میکروتوبول سلول می‌گردد که این حرکت می‌تواند در متاستاز سلول نقش داشته باشد (۳۳). یکی از نشانه‌ای تشخیص سرطان دهان افزایش بیان هیستون دِاستیلاز ۲ است (۳۴).

نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان معده

افزایش بیان آنزیم هیستون دِاستیلاز ۱ در سطح ترجمه و بیان در بافت سرطانی معده گزارش‌شده است. افزایش بیان این آنزیم باعث کاهش بیان ژن‌های سرکوب‌کننده توموری از قبیل P_{53} و Hippel-Lindau می‌شود (۳۵). دیگر گزارش‌ها دال برافزایش بیان هیستون دِاستیلاز ۲ و ۱۰ در سرطان پیشرفته معده است (۳۶، ۳۷).

نقش آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در سرطان کولورکتال

تغییرات آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز در بسیاری از سرطان‌ها ازجمله سرطان کولورکتال گزارش‌شده است (۳۸). بیان هیستون دِاستیلاز ۱، ۲، ۳ و ۸ در این نوع سرطان افزایش می‌یابد (۳۹). افزایش بیان هیستون دِاستیلاز ۳، به‌عنوان یک عامل تنظیمی در تکثیر و تمایز سلول‌های سرطانی کلون شناخته می‌شود. همچنین هیستون دِاستیلاز ۱ باعث کاهش بیان P_{21} می‌شود که خود به‌عنوان واسطه چرخه سلولی و عامل تنظیم تکثیر سلول است (۴۰).

نتیجه‌گیری

دِاستیلاسیون ناحیه پروموتر ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان توسط آنزیم‌های هیستون دِاستیلاز باعث خاموش شدن این ژن‌ها و فعال شدن روند سرطانی شدن سلول می‌گردد

تشکر و قدردانی

از کلیه همکارانی که در این مقاله با ما همکاری داشته اند بویژه کارشناسان محترم معاونت پژوهشی تقدیر و تشکر می گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Eckschlager T, Plch J, Stiborova M, Hrabeta J. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. International journal of molecular sciences. 2017;18(7):1414.
2. Li G, Margueron R, Hu G, Stokes D, Wang Y-H, Reinberg D. Highly compacted chromatin formed in vitro reflects the dynamics of transcription activation in vivo. Mol. Cell. 2010;38(1):41-53.
3. Perri F, Longo F, Giuliano M, Sabbatino F, Favia G, Ionna F and et al. Epigenetic control of gene expression: Potential implications for cancer treatment. Crit. Rev.Oncol. Hematol. 2017, 111, 166–172.
4. Chen HP, Zhao YT, Zhao TC. Histone deacetylases and mechanisms of regulation of gene expression. Critical Reviews™ in Oncogenesis. 2015;20(1-2).

5. Arnsdorf EJ, Tummala P, Castillo AB, Zhang F, Jacobs CR. The epigenetic mechanism of mechanically induced osteogenic differentiation. JBiom. 2010; 43(15):2881-6.
6. Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. Nat Rev Genet. 2009;10(1):32.
7. Yang X-J, Seto E. The Rpd3/Hda1 family of lysine deacetylases: from bacteria and yeast to mice and men. Nature reviews Molecular cell biology. 2008;9(3):206.
8.Sanaei M, Kavoosi F, Salehi H. Genistein and trichostatin A induction of estrogen receptor alpha gene expression, apoptosis and cell growth inhibition in hepatocellular carcinoma HepG 2 cells. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2017;18(12):3445.
9. Sanaei M, Kavoosi F, Atashpour S, Haghighat S. Effects of genistein and synergistic action in combination with tamoxifen on the HepG2 human hepatocellular carcinoma cell line. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2017;18(9):2381.
10. Sanaei M, Kavoosi F, Pourahmadi M, Moosavi SN. Effect of Genistein and 17-β Estradiol on the Viability and Apoptosis of Human Hepatocellular Carcinoma HepG2 cell line. Advanced biomedical research. 2017;6.
11. Sanaei M, Kavoosi F, Roustazadeh A, Golestan F. Effect of Genistein in Comparison with Trichostatin A on Reactivation of DNMTs Genes in Hepatocellular Carcinoma. Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2018;6(2):1-6.
12. Kavoosi F, Sanaei M. Comparative Analysis of the Effects of Valproic Acid and Tamoxifen on Proliferation, and Apoptosis of Human Hepatocellular Carcinoma WCH 17 CellLin. Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2018;8(1):12-20.
13. Sanaei M, Kavoosi F, Valiani A, Ghobadifar MA. Effect of genistein on apoptosis and proliferation of hepatocellular Carcinoma Hepa1-6 Cell Line. Int. J. Prev. Med. 2018;9.
14. Pussi N, kasten M, Giordano A. Cell cycle and apoptosis. Neoplasis. 2000; 2 (4): 291-299
15. Collins K, Jacks T, Nikola P. The cell cycle and cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997; 94: 2776–2778.
16. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer–a mechanism for early oncogenic pathway addiction? Nature Reviews Cancer. 2006; 6(2):107.
17. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet. 2007; 8(4):286.
18. Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics. Curr. Opin. Genet. Dev. 2012; 22(1):50-5.
19.Michishita E, Park JY, Burneskis JM, Barrett JC, Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. Mol. Biol. Cell. 2005;16(10):4623-35.
20. Gallinari P, Di Marco S, Jones P, Pallaoro M, Steinkühler C. HDACs, histone deacetylation and gene transcription: from molecular biology to cancer therapeutics. Cell Res. 2007;17(3):195.
21. Haggarty SJ, Koeller KM, Wong JC, Grozinger CM, Schreiber SL. Domain-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(8):4389-94.
22. Barneda-Zahonero B, Parra M. Histone deacetylases and cancer. Mol. Oncol. 2012;6(6):579-89.
23. Peserico A, Simone C. Physical and functional HAT/HDAC interplay regulates protein acetylation balance. Biomed Research International. 2010;2011.
24. Lachenmayer A, Toffanin S, Cabellos L, Alsinet C, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Combination therapy for hepatocellular carcinoma: additive preclinical efficacy of the HDAC inhibitor panobinostat with sorafenib. J. Hepatol. 2012;56(6):1343-50.
25. Wu L-M, Yang Z, Zhou L, Zhang F, Xie H-Y, Feng X-W, et al. Identification of histone deacetylase 3 as a biomarker for tumor recurrence following liver transplantation in HBV-associated hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2010;5(12):e14460.
26. Nam SW, Park JY, Ramasamy A, Shevade S, Islam A, Long PM, et al. Molecular changes from dysplastic nodule to hepatocellular carcinoma through gene expression profiling. Hepatology. 2005;42(4):809-18.
27. Wu J, Du C, Lv Z, Ding C, Cheng J, Xie H, et al. The up-regulation of histone deacetylase 8 promotes proliferation and inhibits apoptosis in hepatocellular carcinoma. Dig. Dis. Sci. 2013;58(12):3545-53.
28. Kim HS, Shen Q, Nam SW. Histone deacetylases and their regulatory microRNAs in hepatocarcinogenesis. J. Korean Med. Sci. 2015;30(10):1375-80.
29. Lehmann A, Denkert C, Budczies J, Buckendahl A-C, Darb-Esfahani S, Noske A, et al. High class I HDAC activity and expression are associated with RelA/p65 activation in pancreatic cancer in vitro and in vivo. BMC Cancer. 2009;9(1):395.
30. van Essen D, Engist B, Natoli G, Saccani S. Two modes of transcriptional activation at native promoters by NF-κB p65. PLoS Biol. 2009;7(3):e1000073.
31. Weichert W, Boehm M, Gekeler V, Bahra M, Langrehr J, Neuhaus P, et al. High expression of RelA/p65 is associated with activation of nuclear factor-κB-dependent signaling in pancreatic cancer and marks a patient population with poor prognosis. Br. J. Cancer. 2007;97(4):523.
32. Chang CC, Lin BR, Chen ST, Hsieh TH, Li YJ, Kuo MYP. HDAC2 promotes cell migration/invasion abilities through HIF-1α stabilization in human oral squamous cell carcinoma. J. Oral Pathol. Med. 2011;40(7):567-75.
33. Hubbert C, Guardiola A, Shao R, Kawaguchi Y, Ito A, Nixon A, et al. HDAC6 is a microtubule-associated deacetylase. Nature. 2002;417(6887):455.

34. Chang H-H, Chiang C-P, Hung H-C, Lin C-Y, Deng Y-T, Kuo MY-P. Histone deacetylase 2 expression predicts poorer prognosis in oral cancer patients. Oral Oncol. 2009;45(7):610-4.
35. Choi JH, Kwon HJ, Yoon BI, Kim JH, Han SU, Joo HJ, et al. Expression profile of histone deacetylase 1 in gastric cancer tissues. Jap. J. Cancer Res. 2001;92(12):1300-4.
36. Song J, Noh JH, Lee JH, Eon JW, Han YM, Kim SY, et al. Increased expression of histone deacetylase 2 is found in human gastric cancer. APMIS. 2005;113(4):264-8.
37. Lee J-H, Jeong E-G, Choi M-C, Kim S-H, Park J-H, Song S-H, et al. Inhibition of histone deacetylase 10 induces thioredoxin-interacting protein and causes accumulation of reactive oxygen species in SNU-620 human gastric cancer cells. Mol. Cells. 2010;30(2):107-12.
38. Marks PA, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nature Reviews Cancer. 2001;1(3):194.
39. Zhu P, Martin E, Mengwasser J, Schlag P, Janssen K-P, Göttlicher M. Induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis. Cancer Cell. 2004;5(5):455-63.
40. Wilson AJ, Byun D-S, Popova N, Murray LB, L'Italien K, Sowa Y, et al. Histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. J. Biol. Chem. 2006;281(19):13548-58.

Review Article

The Role of Histone Deacetylases in Human Gastrointestinal and Associated Glands Cancer

Sanaei M, Kavoosi F*

Research center for non-communicable diseases, Jahrom University of medical sciences, Jahrom, Iran

Received: 22 Dec 2018 Accepted: 30 Apr 2019

Abstract

Background & Objective: In the eukaryotic cells, the DNA wraps around the histone proteins (H2A, H2B, H3, and H4) and constitutes the nucleosome. Chromatin organization plays a major role in the control of gene expression. Epigenetic modifications can induce a reversible change in the chromatin structure as being open and accessible DNA to the transcriptional factors resulting in gene expression. Histone modification, as an epigenetic factor, is necessary for gene expression. These modifications are concluded in a balance between histone acetyltransferase and histone deacetylase activity. Histone deacetylation compacts chromatin structure resulting in gene silencing. Tumor suppressor genes play an important role in cancer prevention. Deacetylation of these genes result in genes silencing and carcinogenesis. In this review, we will evaluate the effects of histone deacetylases on the gastroinetestinal tract and associated glands cancer.

Materials & Methods: For this review article, we search different online sources by various researcher motors including Scopus, PubMed, and ISI resulted in finding articles correlated with the effect of histone deacetylase on the gastroinetestinal tract and associated glands cancer.

Conclusions: In the current study, we concluded that histone deacetylases can induce cancer by histone deacetylation of tumor suppressor genes in the gastrointestinal tract and associated glands.

Keywords: Histone deacetylases, Tumor suppressor genes, cancer

***Corresponding Author: Fraidoon Kavoosi,** Research center for non-communicable diseases, Jahrom University of medical sciences, Jahrom, Iran
Email: kavoosifraidoon@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7761-7912

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1534-1541