اثر اونکوپروتئین‌های ویروس‌های سرطان‌زا بر متیلاسیون ژنوم انسان: *یک مقاله مروری*

فرزانه حیاتی[۱]، اسماعیل آکده[۲]، نگار دیناروند[۳]، غلام عباس کایدانی[۱]، شهرام جلیلیان[۲*]

۱- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- گروه ویروس‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳- مرکز تحقیقات هیپرلیپیدمی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

[*] نویسنده مسئول: اهواز، بلوار گلستان، خیابان اسفند، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، گروه ویروس‌شناسی پزشکی.

تلفن: ۳۳۱۱۲٦٦۱-۰٦۱

E-mail: norovirus2009@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱٤۰۳/۰٤/۰۱ ویرایش: ۱٤۰۳/۰٤/۱۰ پذیرش: ۱٤۰۳/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱٤۰۳/۰٦/۰۱

ویروس‌های اپشتین- بار (Epstein-Barr Virus, EBV)، هرپس‌ویروس انسانی ۸ (Human Herpesvirus 8, HHV-8)، ویروس هپاتیت B (Hepatitis B virus, HBV)، ویروس پاپیلومای انسانی (Human Papilloma Virus, HPV)، پولیوما ویروس مرکل‌سل (Mercel Cell Polyomavirus, MCPyV)، ویروس لمفوتروپیک انسانی تیپ ۱ (Human T-Lymphotropic Virus 1, HTLV-1) و ویروس هپاتیت C (Hepatitis C Virus, HCV) از مهمترین ویروس‌های عامل سرطان در انسان هستند. به ویروس‌هایی که قابلیت ایجاد سرطان دارند اونکوویروس گفته می‌شود. اونکوویروس‌ها با استفاده از اونکوپروتئین‌های ویروسی و RNAهای غیرکدکننده‌ی خود می‌توانند از مسیرهای مختلفی سلول میزبان را به سمت بدخیمی هدایت کنند. یکی از مهمترین مکانیسم‌هایی که این ویروس‌ها برای به‌دست گرفتن کنترل چرخه سلولی میزبان بکار می‌گیرند، تنظیم متیلاسیون DNA است. متیلاسیون DNA روی پروموتور یک ژن می‌تواند باعث کاهش بیان ژن می‌شود. در حالت عادی در سلول، گروه مشخصی از آنزیم‌ها باعث متیلاسیون و دِ متیلاسیون DNA می‌شوند. آنزیم‌های DNA متیل ترانسفراز (DNA Methyl Transferase, DMNT) و TET متیل سیتوزین دِ اکسیژناز (Ten-eleven translocation, TET methylcytosine dioxygenases) از مهمترین عوامل تنظیم متیلاسیون در سلول هستند. به‌همین علت هدف ایده‌آلی برای اونکوویروس‌ها محسوب می‌شوند. اونکوپروتئین‌های ویروسی ساختار و گروه‌های عملکردی متفاوتی دارند، اما به‌طورکلی، بیان آنزیم‌های ذکر شده را در سلول میزبان کنترل می‌کنند و از این طریق در نواحی مختلفی از DNA متیلاسیون گسترده ایجاد می‌کنند. به این‌ترتیب اونکوویروس‌ها با تغییر الگوی بیان ژن‌ها در سلول میزبان می‌توانند چرخه سلولی را کنترل کنند و آن را به سمت سرطانی شدن پیش ببرند. با این که نقش متیلاسیون DNA در سرطان در دهه‌های گذشته مورد توجه ویژه پژوهشگران بوده است، بخش اعظمی از مکانیسم‌های تنظیم متیلاسیون در عفونت با اونکوویروس‌ها ناشناخته باقی مانده است.

کلمات کلیدی: متیلاسیون دی‌ان‌ای، دی‌ان‌ای ویروس‌های تومورزا، ژنوم انسانی، پروتئین‌های اونکوژن، ویروس‌های اونکوژنیک.

سرطان امروزه به‌عنوان یکی از مهمترین مشکلات در زمینه بهداشت در نظر گرفته می‌شود و با روند روبه‌رشدی همراه است.[۱] طبق گزارش انجمن ملی سرطان ایالات متحده آمریکا، سرطان پس از بیماری‌های قلبی دومین عامل شایع مرگ‌ومیر در جهان است. تنها در ایالات متحده در سال ۲۰۲۳، در مجموع ۱/۹ میلیون مورد سرطان جدید و ٦۰۹۸۲۰ مرگ ناشی از سرطان اتفاق افتاد.[۲] عوامل متعددی در ایجاد سرطان و تومورزایی دخالت دارند که در بین این عوامل، نقش ویروس‌ها غیرقابل انکار است. بررسی‌ها نشان داده است که ویروس اپشتین-بار (Epstein-barr virus, EBV)، ویروس هپاتیت B (Hepatitis B virus, HBV)، ویروس لمفوتروپیک انسانی تیپ ۱

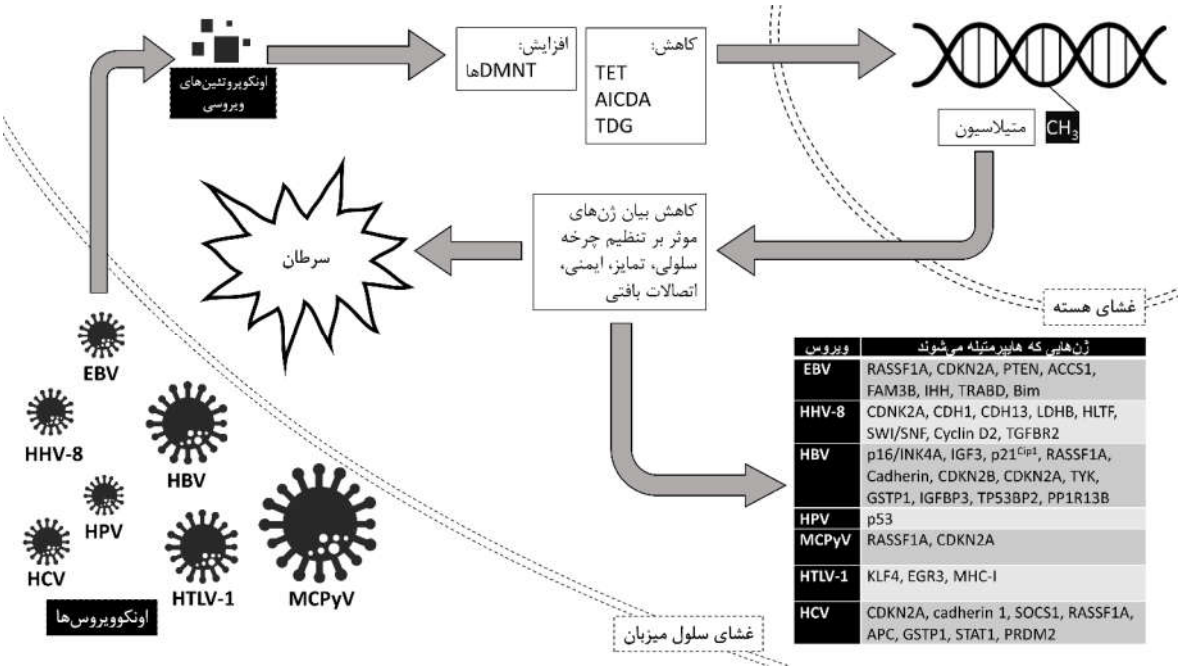
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]

(Human T-Lymphotropic virus 1, HTLV-1)، ویروس پاپیلومای انسانی (Human papilloma virus, HPV)، هرپس ویروس انسانی ۸ (Human Herpesvirus 8, HHV-8)، پولیوما ویروس مرکل سل (Mercel Cell Polyomavirus, MCPyV) و ویروس هپاتیت C (Hepatitis C Virus, HCV) دارای خاصیت سرطان‌زایی هستند، از این‌رو به آنها اونکوویروس گفته می‌شود.[۳] به‌طورکلی، تخمین‌زده می‌شود اونکوویروس‌ها عامل ۱۲٪ کل سرطان‌ها باشند.[۴] یکی از مهمترین مکانیسم‌هایی که ویروس از طریق آن باعث بروز بدخیمی می‌شود، متیلاسیون DNA است. متیلاسیون DNA یک فرایند بیوشیمیایی است که طی آن یک گروه متیل به کربن شماره پنج یا نیتروژن شماره چهار از حلقه پیریمیدین سیتوزین یا به نیتروژن شماره شش حلقه پورین آدنین اضافه می‌شود (معمولاً در جزایر CpG) و منجر به خاموش شدن رونویسی ژن می‌شود.[۵] کاتالیز واکنش متیلاسیون DNA، توسط خانواده‌ی متیل ترانسفرازهای DNA (DNA methyltransferases, DNMTs) صورت می‌گیرد. خانواده‌ی DNMT شامل چهار عضو، DNMT1، DNMT3A، DNMT3B و DNMT3L هستند. DNMT3A و DNMT3B مسئولین اصلی انجام متیلاسیون روی DNA هستند. DNMT3L از نظر کاتالیزوری غیرفعال است ولی فعالیت DNMT3A و DNMT3B را تحریک می‌کند. DNMT1 نیز وظیفه‌ی حفظ الگوی متیلاسیون DNA را عهده‌دار است.[۶] در مقابل، پاک کردن متیلاسیون DNA توسط آنزیم‌های دی‌متیل کننده‌ای از قبیل آنزیم ترنسلوکیشن ده-یازده (Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenases, TET)، سیتیدین دآمیناز DNA تک‌رشته‌ای (Activation-induced cytidine deaminase, AICD) و تیمین DNA گلیکوزیلاز (Thymine-DNA glycosylase, TDG) انجام می‌شود.[۷] دی‌متیلاسیون اثری برعکس متیلاسیون دارد و باعث افزایش بیان ژن می‌شود. متیلاسیون DNA باعث جلوگیری از اتصال پروتئین‌های تنظیم‌کننده رونویسی، یا اتصال پروتئین‌هایی با میل ترکیبی بالا به CpG متیله می‌شود. سه خانواده از پروتئین‌ها وجود دارد که تمایل به اتصال به CpG متیله دارند. این سه خانواده شامل پروتئین‌های دارای دومین اتصال به CpG متیله (Methyled CpG binding doman, MBD)، شبه یوبیکوئیتین‌های حاوی دومین PHDfinger و RING finger (Ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains, UHRFs) و پروتئین‌های دارای دومین انگشت روی (Zinc finger) است. پروتئین‌های انسانی MECP2، MBD1، MBD2 و MBD4 شامل خانواده‌ای از پروتئین‌های هسته‌ای هستند که به نقاطی از DNA که CpG متیله شده قرینه دارد متصل می‌شوند. MECP2، MBD1 و MBD2 نقش مهمی در سرکوب رونویسی از پروموترهای ژن متیله دارند. این پروتئین‌ها همچنین می‌توانند به عنوان واسطه پیام‌های بیولوژیکی پس از متیلاسیون عمل کنند و گاهی خود موجب دِ متیلاسیون شوند.[۸] شکل ۱ به‌طور خلاصه فرایند تنظیم متیلاسیون توسط انکوویروس‌ها را نشان می‌دهد.

توضیحات عنوان شده بخش کوچکی از مکانیسم‌های گسترده و به‌خوبی شناخته نشده‌ی متیلاسیون DNA است. با توجه به اهمیت متیلاسیون DNA به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین مکانیسم‌های اونکوژنز در ویروس‌ها و با توجه به وجود اونکوپروتئین‌های مختلف ویروسی و اثرات مختلف هر کدام از آنها، در ادامه مکانیسم متیلاسیون هر اونکوویروس توضیح داده شده است. در این مطالعه مروری از مطالعات چاپ شده در پایگاه استنادی PubMed بین سال‌های ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۳ که دارای کلیدواژه‌های «virus» و «methylation» در عنوان یا چکیده بوده‌اند استفاده شده است.

ویروس اپشتین-بار: ویروس EBV عامل اصلی ایجاد سرطان نازوفارنکس است. طبق گزارش انجمن سرطان آمریکا، از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر کمتر از یک نفر به این نوع سرطان مبتلا می‌شود. بیش از ۹۷٪ از موارد سرطان نازوفارنکس EBV مثبت هستند. از دیگر سرطان‌هایی که ارتباط مستقیم با EBV دارند می‌توان لمفوم هوچکین و لمفوم بورکیت (گونه‌ای نادر از لمفوم غیر هوچکین) را نام برد. تقریباً ۱۰۰٪ از موارد لمفوم بورکیت اندمیک از نظر عفونت با EBV مثبت هستند. یکی دیگر از سرطان‌های مرتبط با EBV که نقش متیلاسیون در آن به خوبی مطالعه شده، سرطان معده است.[۹] سرطان معده پنجمین تومور بدخیم شایع و دومین عامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان است. مطالعات اخیر نشان داده است که نزدیک به ۱۰٪ سرطان‌های معده از نظر عفونت با EBV مثبت هستند. ارتباط EBV با سرطان معده آنقدر چشم‌گیر است که سرطان‌های معده مرتبط با EBV (EBVaGC) به‌عنوان زیرشاخه‌ای مجزا بین پنج زیر شاخه‌ی سرطان معده شناخته می‌شوند. در EBVaGC متیلاسیون‌های مکرر و بیش‌تری در ژن‌های مختلفی نسبت به سرطان‌های معده بدون عفونت EBV گزارش شده است.[۱۰]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]



شکل ۱: اونکوویروس‌ها از طریق متیلاسیون می‌توانند بیان ژن‌های موثر بر تنظیم چرخه سلولی، تمایز، ایمنی و اتصالات بافتی را کاهش دهند و موجب سرطان شوند.

به‌طورکلی، مکانیسم سرطان‌زایی EBV به این صورت است که ویروس با بیان پروتئین‌های ویروسی EBNA1، LMP1 و EBNA3C اونکوژن‌هایی از قبیل Bcl-2 و MYC و مسیرهای سیگنالینگ JAK-STAT، JNK، NF-κB و P13K/Akt را فعال می‌کند. همچنین این ویروس پروتئین‌های سرکوبگر تومور مهمی از جمله p53، PDMR1، PKR، DOK1، DICE1، p27kip1، p21WAF1/CIP1، p16INK4A و p73 را مهار می‌کند.[۱۱] ژن‌های کد شده توسط EBV با فعال کردن اونکوژن‌های سلولی و با تعامل با پروتئین‌های دخیل در چرخه سلولی میزبان، به شیوه موثری باعث اونکوژنز می‌شوند. یکی از میانجی‌های مهم این اتفاق، متیلاسیون DNA است. EBV از طریق واکنش با عوامل تنظیم‌کننده‌ی اپی‌ژنیک سلول میزبان، به‌عنوان واسطه متیلاسیون پروموترهای مهم ژن‌های سرکوبگر تومور عمل کرده و منجر به تومورزایی می‌شود.[۱۲]

EBV عمدتاً با بیان ژن‌های دخیل در نهفتگی خود مانند LMP1 و EBNA1 به‌طور مستقیم آنزیم DNMT1 میزبان را فعال می‌کند، بیان TET-2 را کاهش می‌دهد و از این طریق هایپرمتیلاسیون گسترده‌ای را ایجاد می‌کند. در بین بدخیمی‌های انسان، EBVaGC شدیدترین هایپرمتیلاسیون را دارد. در EBVaGC متیلاسیون بیش‌تر در جزایر CpG که در نواحی پروموتر قرار می‌گیرند (فنوتیپ متیلاتور جزایر CpG) رخ می‌دهد. این ناحیه در بیان مسیرهای سیگنال‌دهی پایین دست در تنظیم چرخه سلولی، آپوپتوز، مهاجرت سلولی و تهاجم نقش دارد.[۱۳و۱۴]

هایپرمتیلاسیون در EBVaGC روی چندین ژن سرکوبگر تومور رخ می‌دهد. ژن سرکوبگر تومور RASSF10 که جدیدترین عضو کشف شده از خانواده RAS-association است، در بسیاری از بدخیمی‌ها از نظر اپی‌ژنتیکی خاموش است. EBV با بیان ژن ویروسی LMP1 آنزیم DNMT1 را بکار می‌گیرد و منجر به هایپرمتیلاسیون RASSF10 و مهار بیان آن می‌شود. این اتفاق منجر به فعال شدن مسیر Wnt/B-catenin، یکی از آبشارهای کلیدی و مهم در تنظیم سیر تکاملی و پایداری سلول‌های ایمنی و خونی، مهار پروتئین P53،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]

شناخته شده‌ترین پروتئین سرگوبگر تومور و در نهایت منجر به تکثیر سلول‌های سرطانی و گذار اپیتلیال–مزانشیمی می‌شود.[۱۵] مطالعات دیگر نشان می‌دهد که در اغلب موارد EBVaGC، EBV از طریق متیلاسیون باعث خاموش شدن CDKN2A می‌شود. پروتئین LMP2A ویروسی با متیلاسیون DNA و اثر بر پروتئین همولوگ فسفاتاز و تنسین (PTEN) باعث جهش در PIK3CA که عضوی از زیرواحدهای کاتالیک PI3K است، می‌شود و در نهایت بیان لیگاندهای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی PD-L1 و PD-L2 را بیش از حد افزایش می‌دهد.[۱۴–۱۸–۱۶] همچنین در این سرطان گزارش شده است که متیلاسیون ACCS1 که در سنتز اسیدهای چرب نقش مهمی دارد، FAM3B، که در مسیر بیوشیمیایی تنظیم سیتو اسکلتون اکتینی فعالیت دارد، IHH، که در مسیر سیگنالینگ Hedgehog فعالیت دارد و TRABD، متالوپروتئازی که در تنظیم مسیر سیگنالینگ Wnt نقش دارد، افزایش چشم‌گیری می‌یابد.[۱۰]

لمفوم سلول B یکی دیگر از سرطان‌هایی است که فرایند متیلاسیون در آن توسط ویروس EBV مطالعه شده است. در مطالعه‌ای نشان داده شد ویروس EBV از طریق هایپومتیلاسیون پروموتر ژن AP-1 باعث فعال‌سازی miR-155 می‌شود. فعال‌سازی miR-155 یکی از عوامل موثر در اونکوژنز لمفوسیت‌هاست که EBV از آن بهره می‌برد، اما مشخص شد این ویروس نمی‌تواند بدون نیاز به AP-1 به‌عنوان واسطه و مستقیماً از طریق پروتئین‌هایش، یعنی LMP2A، LMP1 و EBNAها، بیان پروموتر miR-155 را تنظیم کند.[۱۹] همچنین پروتئین ویروسی EBNA2 از طریق متیلاسیون توالی‌های افزاینده‌ی ژن پیش–آپوپتوزی Bim، به شدت سرطان‌زایی MYC را تقویت می‌کند.[۲۰] باوجود مطالبی که عنوان شد، مکانیسم‌های متیلاسیون EBV در بسیاری از سرطان‌ها به‌طور کامل مطالعه نشده است و نیاز به مداقه بیش‌تری دارد.

هرپس ویروس انسانی ۸: در تومورهای آلوده به KSHV، ژن‌های کد کننده پروتئین‌های دخیل در کنترل چرخه سلولی، مسیرهای سیگنالینگ و متاستاز دچار تغییرات متیلاسیون می‌شوند. از مهمترین ژن‌هایی که نشان داده شده است که در PEL وابسته به HHV-8 دچار هایپرمتیلاسیون می‌شوند و رونویسی از آن‌ها مهار می‌شود می‌توان CDNK2A، CDH1 و CDH13،LDHB، HLTF، SWI/SNF و سایکلین D2 را نام برد. مکانیسم هایپرمتلاسیون ژن‌های نامبرده شده به این صورت است که پروتئین ویروسی LANA با استفاده از DNMT3A و اثر بر کروماتین باعث افزایش متیلاسیون و مهار رونویسی می‌شود. همچنین پروتئین سلولی اتصال به CpG متیله ۲ (methyl CpG binding protein 2, MeCP2) می‌تواند به LANA متصل شود و مهار رونویسی از ژن‌ها را تشدید کند.[۲۱و۲۲] LANA می‌تواند پروموتر TGFBR2 را از طریق القای هایپرمتیلاسیون محل‌های اتصال فاکتور رونویسی Sp1 مهار و از اتصال Sp1 جلوگیری کند. خاموشی اپی‌ژنتیکی این پروموتر در پاتوژنز تومورهای مرتبط با HHV-8 نقش بسزایی دارد.[۲۲]

پروتئین‌های ویروسی vIRF1 و vIL6 نیز در متیلاسیون DNA میزبان مشارکت دارند. vIRF1 می‌تواند با بکارگیری روشی وابسته به STAT3 بیان DNMT1 را افزایش دهد و p53 را سرکوب کند.[۲۳] vIL6 نیز با ایجاد تغییر در الگوی متیلاسیون DNA، باعث افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شود. علاوه‌بر اینها، ثابت شده است که محور vIL6/STAT3/DNMT1 در خاموش کردن بیان caveolin1 نقش دارد. دخالت HHV-8 در این مسیر در نهایت موجب تکثیر سلولی، تهاجم و آنژیوژنز سلول‌های اندوتلیال می‌شود.[۲۳]

ویروس هپاتیت B: یکی از مهمترین مکانیسم‌هایی که سلول‌های آلوده به HBV را به سمت سرطانی شدن سوق می‌دهد، تنظیم متیلاسیون DNA است. مقایسه بافت HCC ناشی از عفونت HBV با بافت سالم مجاور، نشان داده است که در بافت HBV-positive میزان فعالیت آنزیم TET کاهش پیدا کرده و کاهش جزئی یا کامل در آنزیم‌های دخیل در متیلاسیون DNA رخ داده است.[۲۴]

HBx، به‌عنوان مهمترین پروتئین در سرطان‌زایی HBV، علاوه‌بر کمک به اینتگره شدن ژنوم ویروس و بروز جهش در ژنوم میزبان، بیان ژن‌های دخیل در متیلاسیون شامل DNMT1 و DNMT3A را نیز افزایش می‌دهد. اما نشان داده شده است که بیان DNMT3B را در رده‌های سلولی کبد سرکوب می‌کند. HBx قابلیت هایپرمتیله کردن چندین پروموتر سلولی را دارد. پروموترها به‌علت ساختار کروماتینی نسبتا بازی که دارند هدف متیله شدن توسط HBx قرار می‌گیرند. مطالعات مختلف مکانیسم‌های مختلفی را برای این اعمال HBx عنوان کرده‌اند. پیشنهاد شده است که HBx با سرکوب p16INK14A باعث فعال‌شدن مسیر کیناز وابسته به سیکلین 4.6-pRb-E2F1

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]

می‌شود و در نهایت بیان DNMT1 تحریک می‌کند. HBx همچنین بیان miR-152 و miR-101 را که به‌ترتیب mRNA ژن DNMT1 و DNMT3A را هدف قرار می‌دهند، کاهش می‌دهد و سطوح DNMT1 و DNMT3A را افزایش می‌دهد که در نهایت منجر به متیلاسیون نابجای DNA می‌گردد. مکانیسم اثر HBx بر سرکوب بیان DNMT3B در رده‌های سلولی کبدی به خوبی مشخص نیست. با وجود مواردی که ذکر شد، در مطالعه‌ای عنوان شد که HBx به طور مستقیم بر DNMT1 و DNMT3A اثر نمی‌گذارد و در تمام موارد فقط بیان آنها را تقویت می‌کند.[۲۳و۲۴] HBx همچنین به‌طور خاص بیان فاکتور رشد شبه انسولین ۳ (Insulin-like growth factor 3, IGF3) را از طریق متیلاسیون توسط آنزیم‌های DNMT3A1 و DNMT3A2، سرکوب می‌کند. این اتفاق از طریق مهار اتصال فاکتور رونویسی SP1 به جایگاهش روی ژن IGF3 رخ می‌دهد. همچنین از طریق هایپومتیلاسیون پروموتر P3 منجر به بیان بیش از حد IGF2-P3 می‌شود. از طریق کاهش بیان DNMT3B، HBx می‌تواند منجر به هایپومتیلاسیون توالی‌های تکراری ماهواره انسانی ۲ (HSATII) نیز بشود.[۲۴]

از دیگر ژن‌های مهمی که به واسطه متیلاسیون پروموترهایشان توسط HBx تنظیم می‌شوند می‌توان ژن‌های کد کننده مهارکننده پروتئین کیناز وابسته به سیکلین ۱ (یا p21Cip1)، RASSF1A، Cadherin، P14INK4B (یا CDKN2B)، P14AFR (یا CDKN2A)، TYK، GSTP1 که در ایمنی سلول علیه ویروس نقش دارد، PP1R13B، TP53BP2 و IGFBP3 را نام برد. تمامی این پروتئین‌ها در کنترل چرخه سلولی، آپوپتوز، مهاجرت و تهاجم نقش دارند و نشان داده شده که خاموش شدنشان باعث بروز یا پیشرفت HCC می‌شود.[۲۳و۲۵]

ویروس پاپیلومای انسانی: اونکوپروتئین‌های اصلی ویروس پاپیلومای انسانی E5، E6 و E7 است. E5 پروتئینی کوچک است که در سلول آلوده موجب تحریک تکثیر سلول از طریق افزایش پاسخ سلول به فاکتورهای رشد می‌شود. مکانیسم عمل E7 به این صورت است که E7 بیان E2F را از طریق اتصال به pRb سرکوب می‌کند. این اتفاق فعالیت DNMT1 را تحریک می‌کند. E6 نیز با غیرفعال‌کردن p53 باعث سرکوب تعامل p53 با فاکتور رونویسی Sp1 در پروموتر DNMT1 می‌شود. از آنجا که کمپلکس p53:Sp1 پروموتر DNMT1 را سرکوب می‌کند، E6 با غیرفعال‌کردن p53 مانع از این اتفاق جلوگیری می‌کند.[۲۶] مقایسه بافت‌های سالم با بافت‌های آلوده به HR-HPV نشان می‌دهد که الگوی متیلاسیون در بافت‌های آلوده تغییر پیدا کرده است. به‌طوری‌که در بافت‌های آلوده اونکوپروتئین‌های E6 و E7 بیان DNMT1 را تنظیم و هایپرمتیلاسیون ژن‌های سرکوبگر تومور و هایپومتیلاسیون پروتواونکوژن‌ها را تحریک کرده است.[۲۳و۲۷]

همچنین بررسی‌ها نشان داده است که بیان DNMT3B در بیماران زن مبتلا به سرطان رحم بر اثر سروتیپ ۱۶ و ۱۸ افزایش می‌یابد اما نقش پروتئین‌های E6 و E7 در این اتفاق به‌خوبی مشخص نیست. به‌طورکلی مکانیسم‌هایی که HR-HPV از طریق آن باعث هایپومتیلاسیون ژنوم میزبان می‌شود، مبهم است. با این حال ثابت شده است که تغییرات متیلاسیون ناشی از HPV وجود دارد و بر بیان چندین ژن میزبان تاثیر می‌گذارد که در نهایت تکثیر سلولی، بقای سلولی، چسبندگی و مهاجرت سلول را هدف قرار می‌دهد.[۲۳]

پولیوما ویروس مرکل سل: اونکوپروتئین‌های ویروس MCPyV، آنتی‌ژن توموری بزرگ (LT) و آنتی‌ژن توموری کوچک (sT) هستند.[۲۳] بررسی‌ها نشان داده است LT نقش بیش‌تری در فعالیت سرطان‌زایی ویروس دارد و sT بیشتر برای حفظ رشد سلول‌های تومور نیاز است چرا که در برخی از موارد MCC، LT در غیاب sT تشخیص داده شده است. پروتئین LT ویروس MCPyV می‌تواند از طریق تعامل با پروتئین Rb آن را غیر فعال کند. البته هایپرمتیلاسیون پروموتر ژن رمز کننده پروتئین Rb در تومورهای MCC گزارش شده است که مستقل از آلودگی به MCPyV می‌باشد. پروموتر ژن مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده ۱ (Programmed cell death protein 1, PDCD1) در بافت‌های MCC هیپومتیله می‌شود که این هایپومتیلاسیون در حضور ویروس MCPyV به‌طور قابل‌توجهی بیش‌تر است.[۲۳و۲۸]

بررسی متیلاسیون DNA بافت MCC مثبت از نظر آلودگی به MCPyV و بافت MCC منفی از نظر آلودگی به MCPyV نشان داده است چندین ژن سرکوبگر تومور از جمله RASSF1A و CDKN2A در حضور MCPyV هایپرمتیله می‌شوند. به‌طوری‌که سلول‌های MCC مثبت در ۵۴٪ موارد هایپرمتیلاسیون پروموتر ژن RASSF1A و در ۲۲٪ موارد هیپرمتیلاسیون ژن CDKN2A نشان می‌دهند. با این وجود، تحقیقات نشان داده است که ارتباط معناداری بین عفونت MCPyV و

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]

هایپرمتیلاسیون این ژن‌ها در نمونه‌های In vitro وجود ندارد و ممکن است هایپرمتیلاسیون ژن‌های نامبرده دلیلی غیر از اونکوپروتئین‌های MCPyV داشته باشد.[۲۸و۲۹]

در بافت‌های MCC ژن فسفاتاز اختصاصی دوگانه ۲ (Dual specificity protein phosphatase 2, DUSP2)، ژن کد کننده Patched1 (Protein patched homolog 1, PTCH1) و ژن فاکتور رونویسی ATOH1 هایپومتیله می‌شوند. همچنین پروموترهای RASSF2، RASSF5A، RASSF5C و RASSF10 و ژن رمزکننده TERT نیز به‌طور مکرر در MCC هایپرمتیله می‌شوند. اما همچنان ارتباطی بین حضور ویروس MCPyV در ایجاد این وضعیت وجود ندارد.[۲۸] به‌طورکلی متیلاسیون نابجای DNA در تمام نمونه‌های MCC مشاهده می‌شود اما در اغلب موارد نقش MCPyV فرضی و ناشناخته است.[۳۰]

ویروس لمفروتروپیک انسانی تیپ ۱: ویروس HTLV-1 دو پروتئین مهم به‌نام Tax و فاکتور bZIP (HBZ) دارد که نقش کلیدی در تومورزایی این ویروس ایفا می‌کنند. همه سلول‌های تومور ATL پروتئین Tax را بیان نمی‌کنند و یا بیان Tax در طول مرحله آخر لوکموژنز غالباً از طریق مکانیسم‌های متعددی غیر فعال می‌شود. دو مورد از مکانیسم‌های غیرفعال‌سازی بیان Tax عبارتند از هایپرمتیلاسیون 5'-LTR ها یا ایجاد جهش در ژن Tax. تمامی این اتفاقات نشان می‌دهد که Tax فقط آغاز کننده سرطان در سلول‌های اولیه تومور است و در پیشبرد آن نقشی ندارد. HBZ از طرف دیگر، از رشته آنتی سنس HTLV-1 رونویسی می‌شود و در تمام مراحل ATL حضور دارد.[۲۳و۳۱]

Tax به کمک MBD2، پروتئین مهارکننده بیان ژن وابسته به متیلاسیون جزایر CpG، توالی‌های متیله را هدف قرار می‌دهد و رونویسی از پروموترهای متیله را فعال می‌کند. کمپلکس Tax:MBD2 می‌تواند پروموترهای حاوی cAMP-response element (CRE) متیله را فعال کند. بررسی‌های ژنوم ATL نشان می‌دهد که جزایر CpG در مقایسه با گروه شاهد دچار تغییر الگوی متیلاسیون شده‌اند. این الگوی متیلاسیون تغییر یافته با خاموشی رونویسی و تنظیم مثبت بیان بعضی از ژن‌های سلولی همراه است. از جمله ژن‌هایی که هایپرمتیله می‌شوند، ژن KLF4 و EGR3 است. KLF4 و EGR3 مسئول القای آپوپتوز در سلول‌های ATL هستند. بیان نابجای این دو ژن به علت هایپرمتیلاسیون، سلول ATL را نامیرا می‌کند.[۲۳] Tax می‌تواند به‌طور غیرمستقیم افزاینده هومولوگ zeste2، که یک هیستون متیل ترانسفراز است، را نیز تقویت کند. افزایش zeste2 با دخالت در متیلاسیون DNA و تری‌متیلاسیون لیزین ۲۷ روی هیستون سه در نهایت باعث سرکوب پروموتر NDRG2 می‌شود. همچنین این اتفاقت منجر به هایپومتیلاسیون پروموتر SHP-1 در سلول‌های ATL می‌شود.[۲۳]

ژن‌های کد کننده MHC-I و فاکتورهای رونویسی آن در سلول‌های ATL هایپرمتیله می‌شوند. این اتفاق در نهایت به نفع سلول‌های سرطانی برای فرار از سیستم ایمنی است. درنهایت، یکی از ژن‌های دیگری که توسط HTLV-1 دچار هایپومتیلاسیون می‌شود، ژن PRDM16 است. هایپومتیلاسیون PRDM16 منجر به افزایش فاکتور رونویسی MEL1، پروتئین کد شده توسط ژن PRDM16، می‌شود. بیان بیش از حد MEL1 با لوکموژنز مرتبط است.[۲۳]

ویروس هپاتیت C: تحقیقات نشان داده است که در حضور پروتئین Core ویروس HCV در بافت HCC، سطوح DNMT1 و DNMT3B افزایش می‌یابد و از این طریق متیلاسیون DNA دچار تغییر می‌شود. مکانیسم دقیقی که طی آن پروتئین Core بیان DNMT1 و DNMT3B را افزایش می‌دهد همچنان ناشناخته است. با این وجود، مشخص شده است که پروتئین Core برای افزایش بیان DNMT1 و DNMT3B نیازمند فعال سازی مسیر STAT است.[۲۳] در مطالعات In vivo مشاهده شده است که پروتئین‌های غیر ساختمانی NS3 و NS5A ویروس HCV نیز خاصیت اونکوژنیک دارند. بررسی بافت HCC آلوده به HCV نشان داده است که ژن‌های CDKN2A، Cadherin 1، SOCS1، RASSF1A، APC، GSTP1، STAT1 و PRDM2 دچار متیلاسیون نابه‌جا می‌شوند.[۲۳] ارتباط HCV با این تغییرات متیلاسیون و مکانیسم‌هایی که HCV از طریق آن باعث سرطان‌زایی می‌شود هنوز مشخص نیست.

بحث

ویروس‌های سرطان‌زای شناخته شده تنوع زیادی در توالی ژنوم و ساختار خود دارند. اونکوپروتئین‌های هر یک از این ویروس‌ها نیز

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]

جدول ۱: ویروس‌های سرطان‌زای انسانی، نوع اسید نوکلئیک آنها، سرطان‌هایی که مستقیماً ایجاد می‌کنند، پروتئین‌های سرطان‌زای آنها و ژن‌های سلولی که هایپرمتیله می‌کنند در این جدول به طور خلاصه آورده شده است.

ویروس	نوع ژنوم	سرطان‌های مرتبط	انکوپروتئین‌ها	ژن‌هایی که هایپرمتیله می‌شوند
EBV	dsDNA	لمفوم بورکیت، لمفوم هوچکین، کارسینوم نازوفارنکس	LMP1, LMP2A, EBNA1, EBNA2, EBNA3	RASSF1A, CDKN2A, PTEN, ACCS1, FAM3B, IHH, TRABD, Bim
HHV-8	dsDNA	سارکوم کاپوزی	LANA-1, vIL-6, vFLIP, vCyclin	CDNK2A, CDH1, CDH13, LDHB, HLTF, SWI/SNF, Cyclin D2, TGFBR2
HBV	partially dsDNA	کارسینوم هپاتوسلولار	HBx, PreS2, PreS1-S2, PreS1-S2-S	p16/INK4A, IGF3, p21Cip1, RASSF1A, Cadherin, CDKN2B, CDKN2A, TYK, GSTP1, IGFBP3, TP53BP2, PP1R13B
HPV	dsDNA	کارسینوم رحم، مقعد و اورفارنکس	E6, E7	p53
MCPyV	dsDNA	کارسینوم مرکل سل	Large T antigen	RASSF1A, CDKN2A
HTLV-1	ssRNA (retrovirus)	لوکمی/لمفوم سلول T بالغ	Tax, HBZ	KLF4, EGR3, MHC-I
HCV	ssRNA	کارسینوم هپاتوسلولار	Core, NS3/4A, NS5A, NS5B	CDKN2A, cadherin 1, SOCS1, RASSF1A, APC, GSTP1, STAT1, PRDM2

هومولوژی ساختاری یا عملکردی با یکدیگر ندارند (جدول ۱). با این وجود، تمامی ویروس‌های تومورزا از مکانیسم‌های مشابهی برای القای سرطان و هدایت سلول میزبان به سمت بدخیمی استفاده می‌کنند.

در بررسی اثر اونکوپروتئین‌های ویروسی بر تغییرات متیلاسیون DNA سلول میزبان سوالاتی وجود دارد که همچنان بدون پاسخ باقی مانده است. از جمله اینکه بعضی از ویروس‌ها دوره کمون طولانی مدت دارند و باتوجه به پیشرفت تغییرات اپی‌ژنیک در طول زمان، نمی‌توان به‌صورت قطعی تمام تغییرات اپی‌ژنیک رخ داده در سلول میزبان را به عفونت با ویروس نسبت داد.

برخی پژوهشگران متیلاسیون DNA توسط اونکوویروس‌ها در سلول سرطانی را به‌عنوان یک هدف درمانی موثر خصوصاً در سرطان‌های EBV مثبت پیشنهاد داده‌اند. اما همچنان چندین چالش اساسی و جنبه‌های ناشناخته زیادی در رابطه با قرار دادن متیلاسیون DNA به عنوان هدف درمانی وجود دارد.

باتوجه به سیستم پیچیده تنظیم اپی‌ژنیک سلول، پیچیدگی برهمکنش ویروس و میزبان و نقش ویروس در ایجاد تغییرات اپی‌ژنیک در سلول میزبان این مبحث همچنان نیازمند بررسی و تحقیق است. همچنین از آن‌جایی که یکی از تغییرات اپی‌ژنیک که به صورت عمده توسط اونکوویروس‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، تغییر الگوی متیلاسیون DNA است، تحقیقات گسترده‌تر اهمیت و ارزش بالینی چشم‌گیری خواهد داشت.

نتیجه‌گیری: یکی از اصلی‌ترین راه‌هایی که ویروس برای القای بدخیمی در سلول میزبان استفاده می‌کند، بهره‌گیری از مکانیسم‌های اپی‌ژنیک و تغییر بیان ژن‌های سلول میزبان است. یکی از گسترده‌ترین مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک که توسط اونکوپروتئین‌های ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد، تغییر در الگوی متیلاسیون DNA میزبان است، مکانیسمی که عمدتاً با به‌دست گرفتن کنترل بیان آنزیم‌های DNMT، TETها، AICDA و TDG انجام می‌شود. آنزیم‌های خانواده DNA متیل ترانسفراز مسئول ایجاد متیلاسیون و سه آنزیم دیگر مسئولیت پاک کردن متیلاسیون را برعهده دارند. متیلاسیون DNA اغلب در نواحی پروموتر ژن‌های‌دخیل در کنترل چرخه سلولی اتفاق می‌افتد. هر اونکوپروتئین با بکارگیری آنزیم‌های نامبرده ژن‌های مختلفی را هدف قرار می‌دهد.

References

1. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10352):563–91.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]

2. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(5):363-85.
3. Akade E, Jalilian S. The role of high mobility group AT-hook 1 in viral infections: Implications for cancer pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2024;169(106532):106532.
4. Schiller JT, Lowy DR. An introduction to virus infections and human cancer. *Viruses and Human Cancer: From Basic Science to Clinical Prevention*. 2021:1-11.
5. Sandoval-Basilio J, González-González R, Bologna-Molina R, Isiordia-Espinoza M, Leija-Montoya G, Alcaraz-Estrada SL, et al. Epigenetic mechanisms in odontogenic tumors: A literature review. *Archives of oral biology*. 2018;87:211-7.
6. Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. Nature Reviews Genetics. 2018;19(2):81-92.
7. Zhang H, Lang Z, Zhu J-K. Dynamics and function of DNA methylation in plants. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2018;19.489-506:(8).
8. MBD2 methyl-CpG binding domain protein 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI.
9. Jalilian S, Bastani M-N. From virus to cancer: Epstein-Barr virus miRNA connection in Burkitt's lymphoma. *Infect Agent Cancer*. 2024;19(1):54.
10. Sun K, Jia K, Lv H, Wang S-Q, Wu Y, Lei H ,et al. EBV-positive gastric cancer: current knowledge and future perspectives. *Frontiers in oncology*. 2020;10:583463.
11. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Medical microbiology and immunology*. 2019;208:573-83.
12. Zhang L, Wang R, Xie Z. The roles of DNA methylation on the promotor of the Epstein–Barr virus (EBV) gene and the genome in patients with EBV-associated diseases. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2022;106(12):4413-26.
13. Yamada H, Takeshima H, Fujiki R, Yamashita S, Sekine S, Ando T, et al. ARID1A loss-of-function induces CpG island methylator phenotype. *Cancer Letters*. 2022;532:215587.
14. Zhu M, Liang Q, Chen T, Kong Q, Ye G, Yu S, et al. Identification and validation of methylated differentially expressed miRNAs and immune infiltrate profile in EBV-associated gastric cancer. *Clinical Epigenetics*. 2021;13:1-18.
15. Gao Y, Fu Y, Wang J, Zheng X, Zhou J, Ma J. EBV as a high infection risk factor promotes RASSF10 methylation and induces cell proliferation in EBV-associated gastric cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021;547:1-8.
16. Miliotis CN, Slack FJ. Multi-layered control of PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer .*Journal of cancer metastasis and treatment*. 2020;6.(13).
17. Yang J, Liu Z, Zeng B, Hu G, Gan R. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a distinct subtype. *Cancer letters*. 2020;495:191-9.
18. Usui G, Matsusaka K, Mano Y, Urabe M, Funata S, Fukayama M, et al. Transitional Care for Patients with Inflammatory Bowel Disease: *Japanese Experience. DIGESTION*. 2021;102(1):25-32.
19. Yin Q, Wang X, Roberts C, Flemington EK, Lasky JA. Methylation status and AP1 elements are involved in EBV-mediated miR-155 expression in EBV positive lymphoma cells. *Virology*. 2016;494:158-67.
20. Wood CD, Veenstra H, Khasnis S, Gunnell A, Webb HM, Shannon-Lowe C, et al. MYC activation and BCL2L11 silencing by a tumour virus through the large-scale reconfiguration of enhancer-promoter hubs. *eLife*. 2016;5:e18270.
21. Journo G, Tushinsky C, Shterngas A, Avital N, Eran Y, Karpuj MV, et al. Modulation of cellular CpG DNA methylation by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Journal of virology*. 2018;92(16):10.1128/jvi. 00008-18.
22. Kuss-Duerkop SK, Westrich JA, Pyeon D. DNA tumor virus regulation of host DNA methylation and its implications for immune evasion and oncogenesis. *Viruses*. 2018;10(2):82.
23. Pietropaolo V, Prezioso C, Moens U. Role of virus-induced host cell epigenetic changes in cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(15):8346.
24. Zhang D, Guo S, Schrodi SJ. Mechanisms of DNA methylation in virus-host interaction in hepatitis b infection: Pathogenesis and oncogenetic properties. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):9858.
25. Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kokudo N, et al. DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome research*. 2015;25(3):328-37.
26. Ekanayake Weeramange C, Tang KD, Vasani S, Langton-Lockton J, Kenny L, Punyadeera C. DNA methylation changes in human papillomavirus-driven head and neck cancers. *Cells*. 2020;9(6):1359.
27. Scarth JA, Patterson MR, Morgan EL, Macdonald A. The human papillomavirus oncoproteins: A review of the host pathways targeted on the road to transformation. *The Journal of general virology*. 2021;102.(3).
28. Ricci C, Morandi L, Righi A, Gibertoni D, Maletta F, Ambrosi F, et al. PD-1 (PDCD1) promoter methylation in Merkel cell carcinoma: prognostic relevance and relationship with clinico-pathological parameters. Modern Pathology. 2019;32(9):1359-72.
29. Fan K, Gravemeyer J, Ritter C, Rasheed K, Gambichler T, Moens U, et al. MCPyV large T antigen-induced atonal homolog 1 is a lineage-dependency oncogene in Merkel cell carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020;140(1):56-65. e3.
30. Chteinberg E, Vogt J, Kolarova J, Bormann F, van den Oord J, Speel EJ, et al. The curious case of Merkel cell carcinoma: Epigenetic youth and lack of pluripotency. *Epigenetics*. 2020;15(12):1319-24.
31. Cheng X, Joseph A, Castro V, Chen-Liaw A, Skidmore Z, Ueno T, et al. Epigenomic regulation of human T-cell leukemia virus by chromatin-insulator CTCF. *PLoS pathogens*. 2021;17(5):e1009577.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]

TUMJ Tehran University Medical Journal, September 2024; Vol. 82, No. 6: 436-444 Review Article

Impact of viral oncoproteins on human genome methylation: *a review article*

Farzane Hayati B.Sc.[1]
Esma'il Akade M.Sc.[2]
Negar Dinarvand Ph.D.[3]
Gholam Abbas Kaydani Ph.D.[1]
Shahram Jalilian Ph.D.[2*]

1- Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2- Department of Medical Virology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3- Hyperlipidemia Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Medical Virology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Esfand St., Golestan Blvd., Ahvaz, Iran.
Tel: +98-61-33112661
E-mail: norovirus2009@gmail.com

Abstract

Received: 21 Jun. 2024 Revised: 30 Jun. 2024 Accepted: 13 Agu. 2024 Available online: 22 Agu. 2024

Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus 8 (HHV-8), hepatitis B virus (HBV), human papilloma virus (HPV), Merkel cell polyomavirus (MCPyV), human lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and Hepatitis C virus (HCV) are among the most important viruses that cause cancer in humans. These viruses are collectively known as oncoviruses due to their potential to induce malignant transformations in host cells. Oncoviruses exert their cancer-causing effects by utilizing various viral oncoproteins and non-coding RNAs, which can drive host cells toward malignancy through multiple pathways. One critical strategy these viruses employ involves altering the host cell's regulatory mechanisms, particularly by influencing DNA methylation processes.

DNA methylation is a crucial modification that occurs on the promoter regions of genes, effectively reducing their expression levels. Under normal cellular conditions, a delicate balance of methylation and demethylation is maintained by a specific set of enzymes. Key players in this process include DNA methyltransferases (DNMTs) and TET methylcytosine dioxygenases (TETs), which are pivotal in regulating gene expression through methylation. These enzymes are prime targets for oncoviruses because, by altering their activity, viruses can hijack the host cell's regulatory machinery. Viral oncoproteins, though diverse in structure and function, often converge on disrupting the expression of these enzymes. By doing so, they induce widespread changes in DNA methylation patterns, effectively reprogramming the gene expression landscape of the host cell. This reprogramming is not random; rather, it is a calculated mechanism through which oncoviruses can manipulate the cell cycle, promoting uncontrolled cellular proliferation and progression towards cancer. By suppressing or activating specific genes, these viruses can push cells past normal checkpoints, eventually leading to tumor formation. Despite the critical role of DNA methylation in cancer development, the precise mechanisms by which oncoviruses modulate these methylation processes are not fully understood. Researchers have made significant progress in exploring the connection between viral infections and cancer, but many of the detailed pathways through which oncoviruses control methylation remain to be elucidated. As a result, this area remains a fertile ground for further research, offering potential avenues for therapeutic intervention in virus-induced cancers.

Keywords: DNA methylation, DNA tumor viruses, human genome, oncogene protein, oncogenic viruses.

Copyright © 2024 Hayati et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-03-14]