



doi • 10.5578/tt.10231
Tuberk Toraks 2016;64(2):163-170
Geliş Tarihi/Received: 13.09.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 16.11.2015

DERLEME
REVIEW

Akciğer kanseri ve epigenetik değişiklikler

Gülbahar DARILMAZ YÜCE¹
Ebru ORTAÇ ERSOY²

¹ Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Turgut Ozal University, Ankara, Turkey
² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye
² Intensive Care Unit, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

ÖZET

Akciğer kanseri ve epigenetik değişiklikler

Epigenetik değişiklikler, DNA dizisinde değişiklik olmadan gen ekspresyonunda gelişen kalıtsal değişikliklerdir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non-coding RNA gibi mekanizmaları içermektedir. Epigenetik değişiklikler akciğer kanserinin gelişimi, ilerlemesi ve tedavi direncinden sorumludur. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'lar akciğer kanseri erken tanısında, prognoz tayininde, ayırıcı tanıda, tedaviye cevabı değerlendirmede vücut sıvılarında noninvaziv olarak kolaylıkla çalışılabilecek potansiyel epigenetik belirteçler sunmaktadır. Bu derlemenin amacı; akciğer kanseriyle ilişkili epigenetik değişikliklerin anlatılması ve bu değişikliklerin tarama, erken tanı, prognoz ve tedavideki öneminin vurgulanmasıdır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, epigenetik, kromatin, histon modifikasyonları, DNA metilasyonu

SUMMARY

Lung cancer and epigenetic modifications

Epigenetic alterations, including DNA methylation, histone modifications, and noncoding RNA expression, have been reported to play a major role in the genesis of lung cancer. DNA methylation, histone modifications, and RNA expression are epigenetic markers in assesment of early detection, prognosis and evaluation of treatment of lung cancer. In this review we summarize the common epigenetic changes associated with lung cancer to give some clarity to its etiology, and to provide an overview of the potential translational applications of these changes, including applications for early detection, diagnosis, prognostication, and therapeutics.

Key words: Lung cancer, epigenetics, chromatin, histone modifications, DNA methylation

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Gülbahar DARILMAZ YÜCE
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, ANKARA - TURKEY
e-mail: yucegulbahar@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Akciğer kanseri kanserden ölümlerin başta gelen nedenidir. Tüm dünyada akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır. Akciğer kanserinde erken evrelerde tanı koymak zordur, prognoz kötüdür ve tedaviye cevap sınırlıdır. Bu nedenle akciğer kanserinde erken tanı, prognoz belirteçleri, bireysel ve hedefe yönelik tedavi moleküler onkoloji için önemli bir araştırma alanı olmuştur. Diğer tümörlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de epigenetik mekanizmalar erken ve geç karsinogeneizde önemlidir. Tümör supressör genlerin hipermetilasyonu, onkogenlerin hipometilasyonu kanser gelişiminde kilit noktalardan birisidir. Son zamanlarda epigenetik işaretler ve belirteçler kullanılarak akciğer kanserinin erken tanısı, prognozu, tedaviye cevabı, bireysel ve hedefe yönelik tedavisi ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Epigenetik değişikliklerin geri dönüşümlü olması tedavi açısından son derece önemli ve umut vericidir (1).

AKCİĞER KANSERİ GELİŞİMİNDE EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Epigenetik değişiklikler anormal DNA metilasyonu (hipo ve hipermetilasyon), histon modifikasyonları ve nonkoding-RNA regülasyonlarıdır (1). DNA dizisinde değişiklik olmadan gen ekspresyonunda gelişen kalıtsal değişikliklerdir (2). DNA metilasyonu en çok araştırılmış epigenetik değişikliktir. DNA dizisinde bulunan Sitozin ve Guanin bazlarının bir araya geldiği alanlar CpG adaları olarak adlandırılır. CpG adaları tüm genomda %1 oranında bulunurken, genlerin transkripsiyonunu düzenleyen promotör bölgelerde %50 oranında bulunur. DNA metilasyonu bu bölgelerdeki sitozinlerin metil grubu ile bağlanmasıdır. Bu işlem DNA metiltransferaz (DNMTs) enzimi ile katalize edilir (3). İlgili gendeki transkripsiyonel sessizleşme, hücre siklusu kontrolü, farklılaşma, sinyalizasyon ve apoptoz gibi hücre fonksiyonları DNA metilasyonu ile kontrol edilir (4). Normal hücrelerde spesifik genlerde promotör CpG adaları genellikle unmetiledir fakat genom global olarak metiledir. Kanserde ise bunun tam tersi bir durum söz konusudur yani spesifik genlerde promotör hipermetilasyonu, global hipometilasyon vardır (1). Global hipometilasyon benign hücreden malign hücreye doğru transformasyon için karakteristiktir ve kanser progresyonu ile artmaktadır. Diğer yandan tümör supresör genler gibi özel bölgelerin hipermetilasyonu akciğer kanserini de içeren pekçok kanser tipinde karsinogeneizde önemli rol oynar. Tümör supresör genler (TSGs) hücrede prolifere-

rasyon, hücre büyümesi ve apoptozda önemli roller üstlenerek tümör gelişimini engellerler. TSGs ve DNA onarım genlerinin epigenetik olarak susturulması karsinogeneizde erken bir olaydır (1). Yanagawa ve arkadaşları akciğer kanserinde DAPK, FHIT, H-cadherin, MGMT, p14, p16, RAR-beta, RASSF1A, RUNX3, TIMP-3 genlerinde, Zhang ve arkadaşları da APC, CDH13, KLK10, DLEC1, RASSF1A, EFEMP1, SFRP1, RARb ve p16 (INK4A)'yı içeren 9 gende hipermetilasyon paterni saptamışlardır (5,6).

Akciğer kanserinde hipometilasyon 4 alanda gözlenir. Onkogenlerin hipometilasyonu, genomda global olarak hipometilasyon, tekrarlayan dizilerin hipometilasyonu, LINE hipometilasyonu. Long interspersed element (LINE), insan genomunun yaklaşık olarak %17'sini kaplayan retrotranspozonlardır. LINE-1 sekansının hipometilasyonu transkripsiyonel olarak aktivasyonuna neden olur. Bu durum genomik instabilite ve karsinogenezin progresyonunu sağlar. LINE-1 hipometilasyonu evre IA küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) kötü prognozun bağımsız bir belirteçidir (1).

Kanser gelişimi kilit onkogenlerin, tümör supresör genlerin ve DNA onarım genlerinin disregülasyonuna neden olan genetik ve epigenetik değişikliklerin bir birikimidir. Premalign ve malign evrelerde, hücre döngüsü kontrolü, hücre çoğalması, apoptoz, hücrel adhezyon, hücre motilitesi ve DNA onarımı gibi önemli fonksiyonlarla ilgili genlerde promotör metilasyonunun etkili olduğu gözlemlenmiştir (7). Mutasyonlar ve kopya sayısı değişiklikleri onkogeneizde rol oynar fakat epigenetik değişiklikler mutasyonlardan daha sık meydana gelmektedir (8). Promotör hipermetilasyonu yoluyla tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, karsinogeneizde erken bir olaydır ve akciğer kanserinin gelişeceğine dair bir işaretir (9). Kanser hücresinde bazı gen sekanslarında hipermetilasyon olurken, bazı gen sekanslarında da eş zamanlı olarak hipometilasyon gözlenebilmektedir. Bu durum birbirinden bağımsız olarak gelişmektedir. Hiperplaziden adenokarsinomaya doğru neoplastik süreç ilerledikçe ilgili genlerdeki metilasyon düzeyinin de arttığı ya da azaldığı gösterilmiştir. Yani bu süreç kademeli olarak ilerlemektedir (Şekil 1) (1,10).

Kromatin yapı, belirli bir genin eksprese olup olmayacağını belirlemede önemlidir. Açık kromatin, transkripsiyonel olarak aktifken yoğunlaşmış kromatin inaktiftir. Ökaryotlarda, kromatin histon proteinleri etrafında sarılı DNA'dan oluşur. Histonlar DNA kat-

lanmasında rol oynarken post-translasyonel modifikasyonlarla da gen aktivitesini düzenlerler. Histon asetiltransferaz enzimi (HATs) histonların asetilasyonu ve transkripsiyonel olarak aktivasyonunu sağlar, histon deasetiltransferaz enzimi (HDATs) histonların deasetilasyonunu ve transkripsiyonel olarak supresyonunu sağlar (2). DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları enzimatik reaksiyonlar olup geri dönüşümlüdür (1). Histonların asetilasyon paterni DNA replikasyonu, onarımı ya da rekombinasyonu ile ilgili genlerde transkripsiyonun aktifleşmesi ya da inaktifleşmesine neden olur. Böylece Histon modifikasyonları pek çok hücreyel olayı etkileyerek kanser gelişimine neden olabilir (1,11). Histon asetil transferazı kodlayan genlerdeki artmış transkripsiyon açıkça karsinogenezle ilişkilendirilmiştir. H4K5/H4K8 artmış asetilasyonu ve H4K20 trimetilasyon kaybı KHDAK de pre-invaziv bronşiyal displastik lezyonlarda gösterilmiştir (10).

Son zamanlarda non-coding RNA'nın epigenetik kontroldeki önemi vurgulanmaktadır. Mikro RNA (miRNA) kısa, kodlayıcı olmayan RNA'lardır, mRNA translasyonunu etkileyerek hedef genlerin ekspresyonunu kontrol altında tutarlar (12). miRNA'lar pek çok hücreyel olayda rol oynar. Anormal ekspresyonları (downregülasyon ya da overekspresyon) pekçok insan tümöründe gözlenmektedir. Tümör supresör ve onkogen gibi fonksiyon gördükleri düşünülmektedir (1). Belirli miRNA'ların ekspresyonu akciğer dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde metastazla ilişkilendirilmiştir (13). miRNA'ların epigenetik regülasyonu hücre ve tümöre spesifiktir. Örneğin let-7a-3 meme kanserinde hipermetileyen, akciğer kanserinde hipometile olabilmektedir (14,15). Sigara içen ve sigara içmeyen kişilerin epitel hücrelerinde miRNA profillerinde farklılıklar rapor edilmiştir (16). miRNA'lar akciğer kanserinde tanısal, prognostik ve terapötik kullanımda potansiyele sahiptir. Akciğer kanserinde, plazma, serum ya da balgamda miRNA'ların gösterilmesi, hastalığın erken teşhisi için umut vermektedir (11).

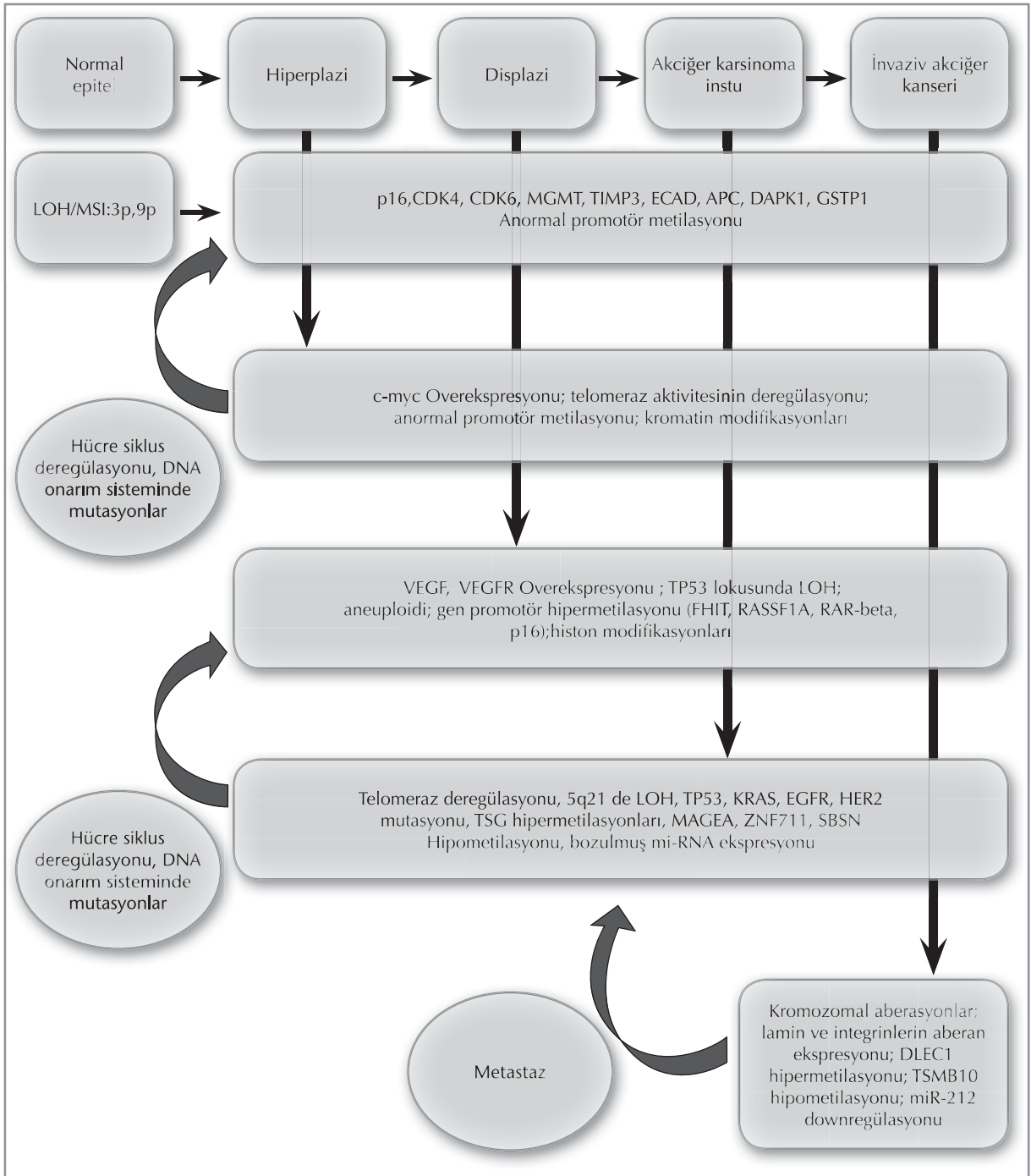
ERKEN TANIDA EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım erken evre hastalarda belirgin olarak daha iyidir, 5 yıllık sağkalım ileri evre hastalarda %10'dan daha azken, erken evre hastalarda %70'den fazladır (17). Bu nedenle erken tanı diğer kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de önemlidir.

Bu güne kadar kanserde DNA metilasyonunun belirteç olarak kullanımı üzerine yapılmış çok sayıda çalışma vardır. DNA hipermetilasyonu insan kanserlerinde sıklıkla ve erken evrelerde gözlenen bir olaydır. Özellikle sigara içenler gibi yüksek risk gruplarında displastik lezyonlar ve karsinoma in situ da dahil olmak üzere premalign lezyonlarda metilasyon gösterilmiştir (18). Akciğer kanserinin erken tanısında noninvaziv olarak vücut sıvılarında DNA metilasyonu araştırılmıştır. Serum, plazma, balgam, bronşiyal yıkama suyu DNA metilasyonu açısından incelenmiştir.

p16'yı kodlayan gen (CDKN2A) hücre siklusu kontrolünde görevli bir tümör supressör genidir. Bu genin promotör metilasyonu yoluyla susturulması adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda (SCC) gösterilmiştir. p16 hipermetilasyonu premalign lezyonlarda tespit edilmiştir ve akciğer kanseri oluşumunda erken olarak ortaya çıkmaktadır (4). Belinsky ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada bronşiyal epitel hücre biyopsilerinde sigara içmeyenlerde p16 metilasyon sıklığı %0 iken, sigara içenlerde %18 bulunmuştur. Premalign lezyonlarda metilasyon sıklığı bazal hücre hiperplazisinden (%17) skuamöz hücre metaplazisi (%24) ve karsinoma in situ ya (%50) doğru gittikçe artış göstermiştir. SCC'de ise metilasyon sıklığı %61 olarak saptanmıştır (19). Bu durum p16 metilasyonunun erken bir olay olduğunu, kansersiz sigara içicilerinde bronkoskopik olarak tespit edilebileceğini, kanser gelişim sürecinde kademeli olarak arttığını göstermektedir.

RASSF1A, APC, ESR1, ABCB1, MT1G ve HOXC9 promotör metilasyonu evre I KHDAK'de gösterilmiştir (20). Hwang ve arkadaşları akciğer kanserli hastaların balgamında HOXA9 metilasyonunu %70.7 duyarlılık ve %55.1 özgüllük ile göstermiştir (21). Van der Drift ve arkadaşları da balgamda RASSF1A metilasyonu göstermişlerdir (22). KHDAK hastalarında TCF21 geni anormal metilasyonunun kansersiz bireylerde %0, kansere bitişik normal dokuda %18, tümörlü kişi balgamında %54 ve primer tümör dokusunda %75 olduğu bulunmuştur (23). Kneip ve arkadaşları akciğer kanserli hastaların plazmasında %60 duyarlılık, %90 özgüllük ile SHOX2 genindeki metilasyonun biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir (24). Bronşiyal yıkama örneklerinde santral ve büyük tümörlerde daha yüksek oranlarda olmak üzere RASSF1A geni hipermetilasyonu gösterilmiştir. RASSF1A hipermetilasyonu nondiagnostik bronkoskopisi olan 17 hastanın 4'ünde saptanabilmiştir. Kontrol örneklerin hiçbirisinde RASSF1A geni hipermetilasyonu bulunamamıştır (25).



Şekil 1. Normal epitelden invaziv Akciğer kanserine kademeli kanser gelişim sürecinde rol oynayan epigenetik değişiklikler.

Akciğer kanserinde erken tanıda plazma, serum, balgam ve ekshalasyon havasında miRNA'lar da çalışılmıştır. Roa ve arkadaşları miR-21, miR-155, miR-210, miR-143 ve miR-372'den oluşan beşli panelin KHDAK'li hastaların balgamlarında %83 duyarlılık,

%100 özgüllük ile erken tanıda kullanılabileceğini önermişlerdir (26).

miR-198, CEA ve sitokeratin fragment ile birlikte hücre içermeyen malign ve benign plevral sıvı ayırımında %89.2 duyarlılık ve %85 özgüllük sağlamıştır (27).

yetmiş dört akciğer kanseri, 68 kontrol hastasının plazmasında miR-155, miR-197, miR-182 araştırılmış ve seviyeleri evre I hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, metastazlı hastalarda metastazi olmayan hastalardan daha yüksek saptanmıştır, ayrıca düzeyleri kemoterapiye cevap veren hastalarda azalmıştır. Bu 3 miRNA kombinasyonu %81.33 duyarlılık ve %86.76 özgüllük ile kanserli hastaları kontrollerden ayırmıştır (28).

KHDAK'li hastaların ekshalasyon havasında ve plazmasında kontrollerden farklı olarak ve belirgin ölçüde miR-21'in artmış, miR-486'nın ise azalmış olduğu bulunmuştur (29). miRNA'ların ekspresyonları preneoplastik ve neoplastik bronşiyal geçiş döneminde değişiklikler göstermektedir. Skuamöz hücreli akciğer kanserinde farklı evrelerde ardışık gelen bronş biyopsileri ile 69 miRNA'nın ifade değişiklikleri gösterilebilmiştir (30). Bu sonuçlara göre mRNA'lar önemli ölçüde tanısal değere sahiptir. Akciğer kanseri erken tanısında miRNA kullanımı yeterince duyarlıdır, son derece özgüldür, nispeten ucuzdur ve en önemlisi noninvazivdir. Epidemiyolojik riski yüksek topluluklarda akciğer kanserinin erken tanısında birinci basamak tarama testi olarak kullanışlı olabilirler. Ancak günümüzde akciğer kanseri erken tanısında uygun bir belirteç paneli oluşturabilecek miRNA kimliği ve sayısı üzerinde herhangi bir fikir birliği yoktur.

AYIRICI TANIDA EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Epigenetik değişiklikler akciğer kanseri histolojik tiplerini birbirinden ya da akciğer kanserini mezotelyomadan ayırmada kullanılmıştır. CDKN2A metilasyonu SCC'de daha yaygın iken APC, CCND2, KCNH5 ve RUNX metilasyonu adenokarsinomlarda anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir (31). Akciğer adenokarsinomu mikroskopik değerlendirmesi malign plevral mezotelyomaya benzemektedir. Fakat DNA metilasyon profili ile adenokarsinoma mezotelyomadan ayrılabilmiştir (32).

Akciğer kanseri histolojik tiplerini ayırmada miRNA panelleri de kullanılmıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ile KHDAK arasında ve KHDAK patolojik subtipleri arasında miRNA profillerinde farklılıklar gösterilmiştir (33-36). Bronşiyal fırçalama örneklerinde miR-29a ve miR-375 kullanımı KHAK ve KHDAK ayırıcı tanısında, miR-205 ve miR-34a skuamöz hücreli ve adeno kanser ayırıcı tanısında yüksek tanısal doğruluk sağlamıştır (37).

PROGNOSTİK BELİRTEÇ OLARAK EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Akciğer kanserinin tedaviye cevabını öngörmeye DNA metilasyonunun potansiyel yararları gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu pek çok olguda kötü sonuçla ilişkilendirilmiştir (11). Zhang ve arkadaşları 64 KHDAK'li hastadan alınan tümör ve komşu normal doku örneğinde, metilasyon spesifik PCR analizi ile, bir gen panelinde (APC, CHD13, KLK10, DLEC1, RASSF1A, EFEMP1, SFRP1, RARb, p16INK4a, RUNX3, hMLH1, DAPK, BRCA1, p14ARF) metilasyon durumunu araştırmıştır. CpG adalarında metilatör fenotip pozitif (CIMP+) hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım daha kötü bulunmuştur (6).

Buckingham ve arkadaşları cerrahi olarak tedavi edilmiş olan evre I ve II KHDAK hastalarında p16, MGMT, RASSF1, DAPK, RASSF1, RASSF5 ve PTEN hipermetilasyonunun prognostik değerini araştırmışlardır. RASSF1, MGMT ve p16 promotör hipermetilasyonunun kısa sağkalım ile DAPK, RASSF1, RASSF5 ve PTEN hipermetilasyonunun ise kısa sürede rekkürrens ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (38).

46 KHDAK'de 803 geni içeren bir metilasyon çalışmasında CALCA ve MMP-2 hipermetilasyonunun TNM evresinden bağımsız olarak kötü sonuçla ilişkili olduğu fakat RASSF1 hipermetilasyonunun koruyucu olduğu belirtilmiştir (39).

hDAB2IP, H-kadherin, DAL-1 ve FBN2 hipermetilasyonu ileri evre KHDAK ile ilişkilendirilmiştir. Bu değişikliklerin kanser gelişim sürecinde daha sonraki bir aşamada meydana gelmesi ileri evrede gelişmeye devam kanserin konak bağışıklığından ve kanser tedavilerinden kaçmasında, metastaz yapmak gibi özellikler kazanmasında epigenetiğin önemli rol oynadığını düşündürmektedir (7).

Bazı metilasyon durumları belirli tedavilerin başarısında da etkili olabilmektedir. Örneğin, plazmada unmetile CHFR genine sahip hastalar, metillenmiş CHFR genine sahip olan hastalara kıyasla EGFR tirozin kinaz inhibitörü ile kemoterapiye önemli ölçüde daha iyi cevap vermektedir (40).

Akciğer kanserinde miRNA ekspresyonunun potansiyel prognostik önemini gösteren ilk çalışma, let-7 pri-miRNA'nın düşük ekspresyonu ile KHDAK genel sağkalımının daha kısa olduğunun ortaya çıkarılmasıdır. Primer akciğer kanseri ve tümör içermeyen sağ-

lıklı akciğer dokusunun karşılaştırıldığı bir çalışmada yüksek mir-155 ve düşük let-7a-2 ekspresyonunun hastalık evresini hesaba katmaksızın kötü sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmektedir (11). Yüksek miR-21 ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (41). miR-34 ailesi normal dokuyla karşılaştırıldığında tümör dokusunda down-regüle olarak bulunmaktadır ve bu düşük seviyeleri yüksek relaps olasılığı göstermektedir (42). miR-183 ailesi üyelerinin (miR-96, miR-182 ve miR-183) kanserli hastaların serum ve kanser dokularında tespiti genel olarak kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (43).

TEDAVİ HEDEFİ OLARAK EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Hedef genlerin epigenetik olarak aktivasyonu ya da susturulmasına dayalı stratejiler kanser tedavisinde kullanılabilir. Promotör hipermetilasyonunu tersine çeviren farmakolojik ajanlar, akciğer kanseri önlenmesi ve tedavisinde cazip bir hedef haline gelmiştir (4). DNA metilasyonu (DNMT enzimi ile) ve Histon deasetilasyonu (HDAC enzimi ile) tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunun sık nedenlerindedir. Tedavi için sessizleştirilmiş olan bu tümör supresör genlerin aktifleştirilmesi gereklidir. Deneysel, HDAC ve DNMT inhibitörleri, tümör baskılayıcı gen ekspresyonunu onarabilir dolayısıyla, KHAK ve KHDAK hastaları için tedavide kullanılabilir (44,45).

Ayrıca HDAC inhibitörleri, kanser hücresinde EGFR sentezlenmesini inhibe etmiş ve EGFR eksprese eden KHDAK hücrelerinde apoptozisi indüklemiştir (46). Telomeraz enzimi kanser hücrelerinde sürekli aktiftir bu sayede kanser hücreleri uzun ömürlüdür. HDAC inhibitörlerinin telomeraz enzim aktivitesini de inhibe ettiği gösterilmiştir (47).

Bcl-2 ve Bcl-XL antikanser maddelere karşı direnç kazandırdığı bilinen antiapoptotik proteinlerdir. KHAK'de sıklıkla eksprese edilmektedir. HDAC inhibitörü ile kanser hücre hatlarında Bcl-2 ve Bcl-XL mRNA ekspresyonu down-regüle edilmiştir. HDAC inhibitörleri Kaspaz bağımlı mitokondriyal apoptotik yolu aktive ederek kanser hücrelerinin apoptoza gitmesini sağlamıştır (48).

Yapılan bir çalışmada KHDAK'de DNMT inhibisyonu ile metastaza eğilimli fenotip tersine çevrilmiştir. Bu nedenle epigenetik modülasyon metastaz oluşumunu önlemek için de potansiyel bir tedavi yaklaşımı gibi görünmektedir (49).

KHDAK'de genellikle kemoterapi tedavisine cevap sınırlıdır. Bu nedenle tedaviye yanıtı tahmin etmek için belirteçler kullanışlı olabilir. Uygun rejimler için hastaları sınıflandırmak, sadece cevap olasılığı yüksek olanları saptamak, hiçbir yarar elde edemeyecek hastaları yan etkilerden korumak amacıyla kullanılabilirler. miRNA'ların tedaviye yanıtta kullanımı ile ilgili ilk bulgular umut vericidir. miR-181b overekspresyonu Bcl-2 protein seviyesini azaltır ve çok ilaca dirençli akciğer kanser hücrelerini sisplatin kaynaklı apoptoza duyarlılaştırır (50).

Gefitinib, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedef alan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bazı tümör baskılayıcı miRNA'ların overekspresyonu (let-7a, miR-126 ve miR-145) akciğer kanser hücrelerinde Gefitinib ile indüklenen sitotoksiteyi artırmıştır (51). Adenomatöz polipozis koli (APC) geninin miR-135a aracılı olarak baskılanması paklitaksel direncine neden olur. Bundan dolayı paklitaksel direnci miR-135a up-regülasyonu ile ilişkilidir. miR-135a down-regülasyonu paklitaksel direncini engelleyebilir (52). Zorlanmış let-7 ekspresyonu k-Ras aktivasyonuna neden olarak akciğer kanser hücrelerinin radyoterapiye hassasiyetini artırır (53).

Sonuç olarak; epigenetik değişiklikler akciğer kanseri gelişimi ve ilerlemesinde bildiklerimizin ötesinde, son zamanlarda daha sık olarak araştırılmış, kanser tanı ve tedavisinde yüksek potansiyele sahip olduğu gösterilmiş bir çalışma alanıdır. Gelecekte epigenetiğin erken tanılabilir belirteçler ve bireyselleştirilmiş, hedefe yönelik tedavi alanlarında sıklıkla kullanılacağı beklenmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Brzezian'ska E, Dutkowska A, Antczak A. The significance of epigenetic alterations in lung carcinogenesis. *Mol Biol Rep* 2013;40:309-25.
2. Yasmin R, Siraj S, Hassan A, Khan AR, Abbasi R, Ahmad N. Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in Human malignancies. *Mediators Inflamm* 2015;2015:201703. doi: 10.1155/2015/201703.
3. Jones PA, Liang C. Rethinking how DNA methylation patterns are maintained. *Nat Rev Genet* 2009;10:805-11.
4. Belinsky SA. Silencing of genes by promoter hypermethylation: key event in rodent and human lung cancer. *Carcinogenesis* 2005;26:1481-7.

5. Yanagawa N, Tamura G, Oizumi H, Kanauchi N, Endoh M, Sadahiro M, et al. Promoter hypermethylation of RASSF1A and RUNX3 genes as an independent prognostic prediction marker in surgically resected non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007;58:131-8.
6. Zhang Y, Wang R, Song H, Huang G, Yi J, Zheng Y, et al. Methylation of multiple genes as a candidate biomarker in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2011;303:21-8.
7. Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. Epigenetics of lung cancer. *Translational Research* 2015;165:74-90.
8. Brzezińska E, Dutkowska A, Antczak A. The significance of epigenetic alterations in lung carcinogenesis. *Mol Biol Rep* 2013;40:309-25.
9. Belinsky SA, Klinge DM, Dekker JD, Smith MW, Bocklage TJ, Gilliland FD, et al. Gene promoter methylation in plasma and sputum increases with lung cancer risk. *Clin Cancer Res* 2005;11:6505-11.
10. Chung JH, Lee HJ, Kim BH, Cho NY, Kang GH. DNA methylation profile during multistage progression of pulmonary adenocarcinomas. *Virchow Arch* 2011;459:201-11.
11. Liloglou T, Bediaga NG, Brown BRB, Field JK, Davies MPA. Epigenetic biomarkers in lung cancer. *Cancer Letters* 2014;342:200-12.
12. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in Cancer. *Annu Rev Med* 2009;60:167-79.
13. Bartels CL, Tsongalis GJ. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clin Chem* 2009;55:623-31.
14. Lehmann U, Hasemeier B, Christgen M, Müller M, Römermann D, Länger F, et al. Epigenetic inactivation of microRNA gene hsa-mir-9-1 in human breast cancer. *J Pathol* 2008;214:17-24.
15. Brueckner B, Stresemann C, Kuner R, Mund C, Musch T, Meister M, et al. The human let-7a-3 locus contains an epigenetically regulated microRNA gene with oncogenic function. *Cancer Res* 2007;67:1419-23.
16. Schembri F, Sridhar S, Perdomo C, Gustafson AM, Zhang X, Ergun A, et al. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2319-24.
17. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet* 2000;355:479-85.
18. Belinsky SA. Gene-promoter hypermethylation as a biomarker in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:707-17.
19. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E, et al. Aberrant methylation of p16INK4a is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11891-6.
20. Lin Q, Geng J, Ma K, Yu J, Sun J, Shen Z, et al. RASSF1A, APC, ESR1, ABCB1 and HOXC9, but not p16INK4A, DAPK1, PTEN and MT1G genes were frequently methylated in the stage I non-small cell lung cancer in China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1675-84.
21. Hwang SH, Kim KU, Kim JE, Kim HH, Lee MK, Lee CH, et al. Detection of HOXA9 gene methylation in tumor tissues and induced sputum samples from primary lung cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:699-704.
22. van der Drift MA, Prinsen CF, Hol BE, Bolijn AS, Jeunink MA, Dekhuijzen PN, et al. Can free DNA be detected in sputum of lung cancer patients? *Lung Cancer* 2008;61:385-90.
23. Shivapurkar N, Stastny V, Xie Y, Prinsen C, Frenkel E, Czerniak B, et al. Differential methylation of a short CpG-rich sequence within exon 1 of TCF21 gene: a promising cancer biomarker assay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:995-1000.
24. Kneip C, Schmidt B, Seegebarth A, Weickmann S, Fleischhacker M, Liebenberg V, et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer in plasma. *J Thorac Oncol* 2011;6:1632-8.
25. van der Drift MA, Prinsen CF, Knuiman GJ, Janssen JP, Dekhuijzen PN, Thunnissen FB. Diagnosing peripheral lung cancer: the additional value of RASSF1A methylation and KRAS mutation analyses in washings in nondiagnostic bronchoscopy. *Chest* 2012;141:169-75.
26. Roa WH, Kim JO, Razzak R, Du H, Guo L, Singh R, et al. Sputum microRNA profiling: a novel approach for the early detection of non-small cell lung cancer. *Clin Invest Med* 2012;35:E271.
27. Han HS, Yun J, Lim SN, Han JH, Lee KH, Kim ST, et al. Downregulation of cell-free miR-198 as a diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion. *Int J Cancer* 2013;133:645-52.
28. Zheng D, Haddadin S, Wang Y, Gu LQ, Perry MC, Freter CE, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4:575-86.
29. Mozzoni P, Banda I, Goldoni M, Corradi M, Tiseo M, Acampa O, et al. Plasma and EBC microRNAs as early biomarkers of non-small-cell lung cancer. *Biomarkers* 2013;18:679-86.
30. Mascaux C, Laes JF, Anthoine G, Haller A, Ninane V, Burny A, et al. Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis. *Eur Respir J* 2009;33:352-9.
31. Hawes SE, Stern JE, Feng Q, Wiens LW, Rasey JS, Lu H, et al. DNA hypermethylation of tumors from non-small cell lung cancer (NSCLC) patients is associated with gender and histologic type. *Lung Cancer* 2010;69:172-9.
32. Christensen BC, Marsit CJ, Houseman EA, Godleski JJ, Longacker JL, Zheng S, et al. Differentiation of lung adenocarcinoma, pleural mesothelioma, and nonmalignant pulmonary tissues using DNA methylation profiles. *Cancer Res* 2009;69:6315-21.
33. Lebanony D, Benjamin H, Gilad S, Ezagouri M, Dov A, Ashkenazi K, et al. Diagnostic assay based on hsa-miR-205 expression distinguishes squamous from nonsquamous non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2030-7.
34. Landi MT, Zhao Y, Rotunno M, Koshiol J, Liu H, Bergen AW, et al. MicroRNA expression differentiates histology and predicts survival of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:430-41.

35. Bishop JA, Benjamin H, Cholakh H, Chajut A, Clark DP, Westra WH. Accurate classification of non-small cell lung carcinoma using a novel microRNA-based approach. *Clin Cancer Res* 2010;16:610-9.
36. Garfield D. Let-7 microRNA expression and the distinction between nonmucinous and mucinous bronchioloalveolar carcinomas. *Lung Cancer* 2008;60:307.
37. Huang W, Hu J, Yang DW, Fan XT, Jin Y, Hou YY, et al. Two microRNA panels to discriminate three subtypes of lung carcinoma in bronchial brushing specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1160-7.
38. Buckingham L, Penfield Faber L, Kim A, Liptay M, Barger C, Basu S, et al. PTEN, RASSF1 and DAPK site-specific hypermethylation and outcome in surgically treated stage I and II non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2010;126:1630-9.
39. Morán A, Fernández-Marcelo T, Carro J, De Juan C, Pascua I, Head J, et al. Methylation profiling in non-small cell lung cancer: clinical implications. *Int J Oncol* 2012;40:739-46.
40. Salazar F, Molina MA, Sanchez-Ronco M, Moran T, Ramirez JL, Sanchez JM, et al. First-line therapy and methylation status of CHFR in serum influence outcome to chemotherapy versus EGFR tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy in stage IV non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2011;72:84-91.
41. Saito M, Schetter AJ, Mollerup S, Kohno T, Skaug V, Bowman ED, et al. The association of microRNA expression with prognosis and progression in early-stage, non-small cell lung adenocarcinoma: a retrospective analysis of three cohorts. *Clin Cancer Res* 2011;17:1875-82.
42. Gallardo E, Navarro A, Viñolas N, Marrades RM, Diaz T, Gel B, et al. MiR-34a as a prognostic marker of relapse in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2009;30:1903-9.
43. Zhu W, Liu X, He J, Chen D, Hunag Y, Zhang YK. Overexpression of members of the microRNA-183 family is a risk factor for lung cancer: a case control study. *BMC Cancer* 2011;11:393.
44. Kodani M, Igishi T, Matsumoto S, Chikumi H, Shigeoka Y, Nakanishi H, et al. Suppression of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway is a determinant of the sensitivity to a novel histone deacetylase inhibitor, FK228, in lung adenocarcinoma cells. *Oncol Rep* 2005;13:477-83.
45. Kaminsky VO, Surova OV, Vaculova A, Zhivotovsky B. Combined inhibition of DNA methyltransferase and histone deacetylase restores caspase-8 expression and sensitizes SCLC cells to TRAIL. *Carcinogenesis* 2011;32:1450-8.
46. Yu XD, Wang SY, Chen GA, Hou CM, Zhao M, Hong JA, et al. Apoptosis induced by depsipeptide FK228 coincides with inhibition of survival signaling in lung cancer cells. *Cancer J* 2007;13:105-13.
47. Woo HJ, Lee SJ, Choi BT, Park YM, Choi YH. Induction of apoptosis and inhibition of telomerase activity by trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, in human leukemic U937 cells. *Exp Mol Pathol* 2007;82:77-84.
48. Doi S, Soda H, Oka M, Tsurutani J, Kitazaki T, Nakamura Y, et al. The histone deacetylase inhibitor FR901228 induces caspase-dependent apoptosis via the mitochondrial pathway in small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1397-402.
49. Hascher A, Haase AK, Hebestreit K, Rohde C, Klein HU, Rius M, et al. DNA methyltransferase inhibition reverses epigenetically embedded phenotypes in lung cancer preferentially affecting polycomb target genes. *Clin Cancer Res* 2014;20:814-26.
50. Zhu W, Shan X, Wang T, Shu Y, Liu P. MiR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines. *Int J Cancer* 2010;127:2520-9.
51. Zhong M, Ma X, Sun C, Chen L. MicroRNAs reduce tumor growth and contribute to enhance cytotoxicity induced by gefitinib in non-small cell lung cancer. *Chem Biol Interact* 2010;184:431-8.
52. Holleman A, Chung I, Olsen RR, Kwak B, Mizokami A, Saijo N, et al. MiR-135a contributes to paclitaxel resistance in tumor cells both in vitro and in vivo. *Oncogene* 2011;30:4386-98.
53. Oh JS, Kim JJ, Byun JY, Kim IA. Lin28-let7 modulates radiosensitivity of human cancer cells with activation of K-Ras. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:5-8.