Review

Histone Acetyltransferase Enzymes (HATs) as Targets for Cancer Therapy

Kiyanoush Mohammadi kalasar[1], Reza Safaralizadeh[2*]

1. M.Sc., Department of Animal Biology, Faculty of natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
Ph.D., Department of Animal Biology, Faculty of natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail:safaralizadeh@tabrizu.ac.ir

(Received 13 January 2017; Accepted 12 May 2017)

Abstract

With increasing spread of cancer and extensive studies that conducted in this field, epigenetic factors are involved in addition to genetic and environment factors as contributing factor in cancer. Chromatin modification such as histone acetylation is one of the most important of these processes that histone acetyltransferase done it. Histone acetyltransferases are a group of enzymes that transmit acetyl group to lysine residue of histones and nonhistone proteins. These enzymes on the bases of their catalytic domains divide into different groups that most important of them are GNAT, MYST, CBP/P300, SRC/P160 and others. Acetylation has important effect on the dynamics and chromatin structure and often increases gene expression. In this article we search data base such as PubMed, Google scholar and Scopus to process HATs role in cancer. HATs have an effective role in apoptosis, signaling pathways, metastasis, cell cycle, DNA repair and other mechanisms involved in cancer. Effect of these enzymes on mentioned processes doesn't same and in different situation and cancers can be different, so aberrant function of histone acetyltransferases cause uncontrollable cell proliferation and Signs of malignancy. These results not only introduce histone acetyltransferase as therapeutic target in cancer but also Emphasizes on Necessity of further research and design drugs on this basis.

Keywords: Epigenetics, Histone Modification, Histone Acetyltransferase, Cancer, Drug Design.

Clin Exc 2017; 6(1): 22-36 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

مجله تعالی بالینی
آموزشی- پژوهشی
دوره ششم شماره ۲(۳۶-۲۲)

مروری بر آنزیم‌های هیستون استیل ترانسفراز به‌عنوان اهداف درمانی در سرطان

کیانوش محمدی کلاسر[۱]، رضا صفرعلیزاده[۲*]

چکیده

با گسترش روزافزون سرطان و مطالعات وسیعی که در این زمینه انجام‌شده است، علاوه بر عوامل ژنتیکی و محیطی، عوامل اپی ژنتیکی نیز به‌عنوان یکی از عوامل دخیل مهم در بروز سرطان مطرح‌شده است. تغییرات روی کروماتین از جمله استیلاسیون هیستون از مهم‌ترین این فرایندها است که توسط هیستون استیل ترانسفرازها(HATs) انجام می‌شود. HAT ها گروهی از آنزیم‌ها هستند که وظیفه‌ی انتقال گروه استیل را روی آمینواسید لایزین هیستون‌ها و پروتئین‌های دیگر بر عهده‌دارند. این آنزیم‌ها براساس دمین کاتالیتیکی به گروه‌های مختلفی تقسیم می‌شوند که ازجمله‌ی آن‌ها می‌توان به خانواده‌های GNAT، MYST، P300/CBP، SRC/P160 و ... اشاره کرد. استیلاسیون تأثیر مهمی را روی دینامیک و ساختار کروماتین دارد و اکثراً باعث افزایش بیان ژن می‌شود. در این مطالعه با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Google scholar و Scopus به بررسی نقش هیستون استیل ترانسفرازها در سرطان پرداخته می‌شود. HAT ها در آپوپتوز، مسیرهای پیام‌رسانی، متاستاز، چرخه‌ی سلولی، تعمیر DNA و مکانیسم‌های دیگر دخیل در سرطان دارای نقش تأثیرگذاری می‌باشند. تأثیر این آنزیم‌ها روی فرایندهای مذکور یکسان نبوده و در شرایط و سرطان‌های مختلف می‌تواند متفاوت باشد، بنابراین فعالیت نادرست HAT ها باعث تکثیر کنترل نشده‌ی سلول‌ها و بروز علائم بدخیمی می‌شود. نتایج حاصله نه تنها HAT ها را به‌عنوان هدف درمانی مهم در سرطان معرفی می‌کند، بلکه لزوم تحقیقات بیشتر و طراحی داروهایی بر این اساس را ضروری می‌داند.

واژه‌های کلیدی: اپی‌ژنتیک، تغییرات کروماتین، هیستون استیل ترانسفراز، سرطان، طراحی دارو.

مقدمه

در هسته‌ی سلول‌های یوکاریوتی DNA بسیار فشرده است و توسط پروتئین‌های هیستونی و غیر هیستونی به شکل کروماتین سازمان‌دهی شده است. واحد اصلی کروماتین، نوکلئوزوم است که از ۱۴۷ جفت باز تشکیل‌شده است و ۱/۶ بار به دور اکتامر هیستونی مرکزی شامل H2A، H2B، H3، H4 پیچیده است(۱). هیستون‌ها دارای دمین‌های کروی و دمی می‌باشند که متحمل تغییرات پس از ترجمه‌ی زیادی می‌شوند. ترکیب این تغییرات پس از ترجمه نشان‌دهنده‌ی فعال یا غیرفعال بودن رونویسی ژن می‌باشد. تغییرات پس از ترجمه‌ی متعددی شناسایی‌شده است که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به استیلاسیون، متیلاسیون، یوبی‌کوئیتیناسیون و سومولاسیون اشاره کرد.

۱. کارشناسی ارشد ، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. دانشیار ، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
*نویسنده مسئول: تبریز، بلوار ۲۹ بهمن، دانشگاه تبریز، دانشکده‌ی علوم طبیعی، گروه علوم جانوری E-mail: safaralizadeh@tabrizu.ac.ir.
تاریخ دریافت:۱۳۹۵/۱۱/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۲/۶ تاریخ پذیرش:۱۳۹۶/۲/۲۲

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

هیستون استیل ترانسفرازها آنزیم‌هایی هستند که با استیلاسیون هیستون‌های مرکزی، تأثیرات تنظیمی مهمی را روی ساختار و گردهمایی کروماتین و همچنین بیان ژن دارند. این در حالی است که برخی از هیستون استیل ترانسفرازها قابلیت استیلاسیون سوبستراهای غیرهیستونی را نیز دارند(۲).

۱- خانواده‌ی:GNAT

شناخته‌شده‌ترین گروه استیل ترانسفرازها خانواده‌ی GNAT هستند که براساس شباهت در مناطق همولوژی و موتیف‌های مرتبط با استیلاسیون در یک گروه قرار داده‌شده‌اند. این خانواده دارای استیل ترانسفرازهای مختلف یوکاریوتی و پروکاریوتی با سوبستراهای مختلف است که نشان‌دهنده‌ی کاربرد گسترده‌ای این نوع از مکانیسم استیلاسیون در طی تکامل است(۳).

HAT1[1]-۱-۱

آنزیم HAT1 در تنظیم تکثیر سلول‌های کارسینومای مری[2] نقش مهمی را دارد، به‌طوری‌که ناک‌دان HAT1 با کاهش cyclinD1 و همچنین تغییر بیان cyclinB1، باعث توقف چرخه‌ی سلولی در G2/M می‌شود. بیان ژن HAT1 در تومورهای اولیه و بافت‌های اطراف نسبت به بافت معمولی مری بالاتر است. علاوه بر این بیان ژن HAT1 در کارسینومای مری با تمایز ضعیف بافت‌های آن همراه است که احتمالاً نشان‌دهنده‌ی نقش مهم HAT1 در کارسینومای مری می‌باشد(۴). بیان این ژن در مدل‌های حیوانی سرطان کبد نیز به‌صورت قابل‌توجهی افزایش پیدا می‌کند(۵). در واقع می‌توان HAT1 را می‌توان جزء تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی در نظر گرفت که تحت تأثیر عوامل سرطان‌زا دچار تغییر بیان می‌شود. مثال بارز آن دود سیگار است که دارای سمیت ژنی[3] می‌باشد و اثر آن روی HAT1 می‌تواند به‌عنوان هدف درمانی برای سرطان ریه در نظر گرفته شود(۶).

GCN5-۲-۱

۱-۲-۱ آپوپتوز: هیستون استیل ترانسفراز GCN5 با کنترل بیان ژن Bcl-2[4]، آپوپتوز القاء شده توسط استرس شبکه‌ی آندوپلاسمی[5] را تنظیم می‌کند. به‌طوری‌که نقص GCN5 سبب مقاومت فاحش در برابر این نوع آپوپتوز می‌شود. مکانیسم مولکولی این عمل مربوط به افزایش بیان Bcl-2 در آن‌ها می‌باشد(۷). از طرف دیگر تحت استرس شبکه آندوپلاسمی با همکاری عوامل دیگر باعث افزایش بیان رسپتورهای مرگ می‌شود و بدین طریق سبب القاء مسیر خارجی آپوپتوز می‌شود(۸). در مقابل آن CPTH6 (مهارکننده‌ی GCN5 و PCAF) که یکی از مشتقات تیازول[6] می‌باشد، سبب مهار GCN5 و PCAF در سلول‌های لوسمی انسانی می‌شود CPTH6. با کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و ترشح سیتوکروم C سبب القاء مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود(۷). ناک داون GCN5 یا PCAF در رده‌های سلولی انسانی باعث افزایش حساسیت به مرگ سلولی می‌شود. براین اساس احتمالاً بتوان از مهارکننده‌های GCN5/PCAF برای درمان سرطان استفاده کرد(۱۰). این هیستون استیل ترانسفراز در رشد سلول‌های سرطانی کلورکتال نقش مهمی را دارد، به‌طوری‌که بیان آن در آدنوکارسینومای کولون افزایش پیدا می‌کند. در این سرطان c-Myc وE2F1 به‌عنوان دو عامل رونویسی پیش آپوپتوزی مسئول رونویسی mRNA ژن GCN5 هستند(۱۱).

۱-۲-۲ چرخه‌ی سلولی: بیان GCN5 باعث افزایش رشد سلولی و عبور از فاز G1/S در چندین رده‌ی سلولی سرطان ریه می‌شود. همچنین باعث افزایش فعالیت پروموترE2F1، سیکلین D1 و سیکلین E1 می‌شود و رونویسی آن‌ها را با روشی وابسته به E2F1 افزایش می‌دهد و بدین طریق باعث پیشرفت سرطان ریه می‌شود(۱۲).

1. Histone acetyltransferase 1
2. EC: Esophageal carcinoma
3. Genotoxicity
4. B-cell lymphoma 2
5. ER
6. thiazole

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

۱-۲-۳ متاستاز: در سرطان سینه انکوپروتئین X ویروس هپاتیت B[7] با افزایش استیلاسیون میکروتوبول‌ها (α-توبولین) توسط GCN5 باعث افزایش مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌شود. از طرف دیگر GCN5 با استیلاسیون فاکتور رونویسی کایمر E2A-PBX1 سبب پایداری این انکوپروتئین در سلول‌های لوسمی لنفوبلاستیک حاد[8] می‌شود(۱۳). این آنزیم در سلول‌های کارسینومای هپاتوسلولار[9] با تنظیم بیان ژن SRC-3 دارای نقش مهم در پیشرفت سبب رشد سرطان می‌شود(۱۴).

PCAF ۳-۱

۱-۳-۱ آپوپتوز: در سلول‌های کارسینومای هپاتوسلولار بیان پایین PCAF نشان داده شده است. بیان بالای PCAF سبب القای آپوپتوز و مهار رشد سلول‌های HCC به‌وسیله‌ی افزایش استیلاسون H4 و غیرفعال سازی مسیر پیام‌رسانی AKT می‌شود(۱۵).

بیان ژن همجوش BCR-ABL(نتیجه‌ی جابه‌جایی کروموزومی) در لوسمی میلوئیدی مزمن[10] سبب افزایش استیلاسون پروتئین p53 توسط PCAF می‌شود. این مکان نقش مهمی را در تنظیم مکان‌یابی P53 و القاء مسیر میتوکندریایی آپوپتوز ایفا می‌کند(۱۶). PCAF برخی مواقع نقش ضدآپوپتوزی از خود نشان می‌دهد و مهارکننده‌های آن سبب آپوپتوز می‌شود. به‌طور مثال پروتوانکوژن DEK یک فسفوپروتئین هسته‌ای است که توانایی تغییر ساختار کروماتین را دارد. این پروتئین به‌عنوان یک مهارکننده برای هیستون استیل ترانسفرازهای P300 و PCAF شناخته‌شده است. DEK احتمالاً از طریق القای مسیر کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ سبب القای آپوپتوز می‌شود. همچنین بیش بیانی پروتئین DEK باعث هیپواستیلاسیون H3 و H4 در پروموتر ژن ضدآپوپتوزی Bcl-2 می شود(۱۷).

۱-۳-۲ متاستاز: EZH2[11] یک تنظیم‌کننده‌ی کلیدی اپی‌ژنتیکی است که تری متیلاسیون H3K27 (لیزین ۲۷ هیستون ۳) را کاتالیز می‌کند و توسط تغییرات پس از ترجمه تعدیل می‌شود. استیلاسیون EZH2 در K348 توسط PCAF ظرفیت آن را در سرکوب ژن‌های هدف افزایش می‌دهد و تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی ریوی را افزایش می‌دهد(۱۸). PCAF با هدف قرار دادن عامل رونویسی انکوژن مرتبط با گلیوما-۱[12] باعث سرکوب متاستاز و تبدیل اپیتلیومی- مزانشیمی می‌شود(۱۹) و با استیلاسیون مستقیم GLI1 سبب مهار انتقال هسته‌ای شده و مسیر پیام‌رسانی هچ‌هاگ[13] را در HCC مهار می‌کند(۱۴). بیان پایین PCAF در HCC با مراحل TNM و متاستاز تومور ارتباط دارد(۲۰).

۱-۳-۳ تکثیر سلولی: زمانی که PCAF دچار بیش بیانی می‌شود، با افزایش بیان E2F1 سبب بروز فنوتیپ ضدآپوپتوزی و مقاومت سلول‌ها در برابر عوامل شیمی‌درمانی می‌شود(۲۱). PCAF در پاسخ به چندین استرس فعال‌کننده‌ی P53، یک تنظیم‌کننده‌ی کلیدی در بیان P21 است(۲۲). بیان PCAF همچنین می‌تواند توسط P53 وحشی القاء شود(۲۳).

استیلاسون Akt1 به‌وسیله‌ی PCAF سبب افزایش فسفریلاسیون Akt1 می‌شود و بدین‌وسیله باعث افزایش تکثیر سلول‌های گلیوبلاستوما می‌شود(۲۴). نقص در فعالیت PCAF سبب آسیب دیدن فعالیت Hh و کاهش بیان ژن‌های هدف آن می‌شود. متعاقب آن کاهش بیان PCAF سبب کاهش تکثیر سلولی و افزایش آپوپتوز در سلول‌های مدولوبلاستوما و گلیوبلاستوما می‌شود(۲۵). PCAF در چندین رده‌ی سلولی سرطان پروستات دچار افزایش بیان می‌شود که نتیجه‌ی آن افزایش فعالیت رونویسی رسپتور آندروژن[14] و رشد سلولی سرطان پروستات کشت شده است(۲۶).

[7]. HBXIP: Hepatitis B Virus X-interacting protein
[8]. ALL: Acute lymphoblastic leukemia
[9]. HCC
[10]. CML: Chronic myeloid leukemia

[11]. Enhancer of Zeste Homolog 2
[12]. Gli1: Glioma-Associated Oncogene
[13]. Hh
[14]. AR

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

۱-۳-٤ پاسخ‌های التهابی: آنافیلاتوکسین C5a با القای استیلاسیون STAT3 توسط PCAF باعث تکثیر سلول‌های کارسینومای نازوفارنکس می‌شود. C5a به‌وسیله‌ی رسپتور[15] C5a توانایی القای پاسخ‌های التهابی متنوع را در شرایط in vitro و in vivo دارد(۲۴). هلیکوباکتر پیلوری به‌عنوان یک باکتری بیماری‌زا می‌باشد که ساکن مخاط معده بوده و یکی از عوامل رشد انواعی از بیماری‌های معده مانند سرطان معده است(۲۷). مطالعات نشان داده است که هلیکوباکتر پیلوری CagA با افزایش استیلاسیون زیر واحد NF κB p65 توسط PCAF باعث افزایش TNF-α و IL-6 در سلول‌های آدنوکارسینومای معده می‌شود(۲۸).

۱-۳-۵ شرایط هیپوکسی: یک ویژگی بارز سلول‌های سرطانی این است که حتی در حضور اکسیژن تولید انرژی را از طریق گلیکولیز انجام می‌دهند و بنابراین امتیاز بقا و تکثیر را کسب می‌کنند. در شرایط هیپوکسی، فاکتور رونویسی القایی توسط هیپوکسی-۱[16] با افزایش بیان ژن‌های گلیکولیتیک باعث به جریان افتادن آن می‌شود. درحالی‌که p53 با بیان ژن‌های TIGAR و SCOA2 باعث مهار گلیکولیز و افزایش فسفوریلاسیون- اکسیداتیو[17] می‌شود. PCAF یک کوفاکتور مشترک بین P53 و HIF-1 می‌باشد که با تعدیل بیان SCOA2 و TIGAR نقش مهمی را در تنظیم تولید انرژی توسط این دو فاکتور رونویسی انجام دارد(۲۹).

Patt1 ۱-٤

Patt1 در کبد دارای بیان بالایی است و در HCC دچار کاهش بیان می‌شود. بیش بیانی Patt1 با فعالیت استیل ترانسفرازی خود سبب افزایش آپوپتوز در سلول‌های کبدی می‌شود که نقش احتمالی patt1 را در رشد HCC نشان می‌دهد(۳۰).

[15]. C5aR
[16]. HIF-1
[17]. OXPHOS

۲- خانواده‌ی MYST

TIP60 ۱-۲

به کمپلکس چند مولکولی تعلق دارد که دارای آنزیم‌های بازسازی‌کننده‌ی کروماتین زیادی ازجمله P400 می‌باشد که ATPase بوده و در پیوستگی نوکلئوزومی واریانت‌های هیستونی خاصی شرکت دارد(۳۱).

DNA تعمیر ۲-۲

Tip60 برای پاسخ سلولی به آسیب‌های DNA ضروری است و در طی پیشرفت سرطان دچار آسیب می‌شود. نسبت بین TIP60 و P400 در بسیاری از کارسینوماهای کلورکتال تحت تأثیر قرار می‌گیرد، به صورتی که بازگشت تعادل P400/TIP60 باعث کاهش تکثیر سلول‌های سرطان کولون می‌شود(۳۲). TIP60 علاوه بر فعالیت هیستون استیل ترانسفرازی دارای فعالیت ATPase، DNA هلیکازی و اتصال به ساختارهای DNA را نیز دارد. بیان نابجای TIP60 جهش‌یافته، دارای خاصیت هیستون استیل ترانسفرازی نبوده و تعمیر شکست DNA دو رشته‌ای را با نقص مواجه می‌کند(۳۳).

۲-۱-۲ آپوپتوز: استیلاسیون پروتئین p53 بلافاصله بعد از آسیب DNA و توسط هیستون استیل ترانسفرازهای خانواده‌ی MYST مانند hMOF و TIP60 انجام می‌پذیرد(۳۱). جهش لیزین ۱۲۰ (K120) که سبب تبدیل آن به آرژنین(R) می‌شود، با کاهش استیلاسون ۱۲۰، سبب کاهش آپوپتوز وابسته به p53 می‌شود. جهش K120R رونویسی ژن‌های پیش آپوپتوزی مانند BAX را مهار می‌کند(۳۱). ناک‌داون کردن TIP60 در کارسینومای کیسه‌ی صفرا[18] با القاء آپوپتوز وابسته به کاسپاز-۹ همراه است که با این روش از تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند(۳۴). تحت تأثیر آسیب DNA و دیگر استرس‌ها، p53 توقف چرخه‌ی سلولی یا آپوپتوز را انتخاب می‌کند که مکانیسم مولکولی این انتخاب

[18]. GBC-SD

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

شناخته‌نشده است. استیلاسون(لیزین ۱۲۰) K120 که توسط TIP60 انجام می‌پذیرد، نقش مهمی را در تعدیل این انتخاب ایفا می‌کند(۳۵).

۲-۱-۳ متاستاز: miRNA ها، RNAهای غیر کدکننده‌ای هستند که بیان ژن را بعد از رونویسی تنظیم می‌کنند(۳۶). miR-22 سبب پیشبرد بنیادینگی و متاستاز می‌شود. مکانیسم عمل miR-22 احتمالاً هدف‌گیری TIP60 است، چراکه مسدودسازی miR-22 باعث بازسازی سطح TIP60 می‌شود که آن نیز به‌نوبه‌ی خود ظرفیت تهاجم و مهاجرت رده‌های سلولی سرطان سینه متاستاتیک را کاهش می‌دهد(۳۷). در سلول‌های گلیوبلاستوما، TIP60 به‌عنوان یک سرکوبگر توموری باعث کاهش چسبندگی سلولی و کاهش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز نوع غشایی-۱ (MT1-MMP) می‌شود و با سرکوب مسیر پیام‌رسانی فاکتور رونویسی هسته‌ای کاپا(NF-κB) از تهاجم سلول‌های گلیوبلاستوما جلوگیری می‌کند(۳۸).

۲-۱-۴ تکثیر سلولی: در لوسمی انسانی TIP60 با انکوپروتئین c-Myb میانکنش دارد، به این صورت که بیان TIP60 سبب کاهش فعال‌سازی رونویسی c-Myb می‌شود. همچنین نشان داده‌شده است که TIP60 به پروموتر c-Myc که ژن هدف c-Myb هست، متصل می‌شود. ناک دان کردن بیان ژن TIP60 سبب افزایش بیان c-Myc می‌شود(۳۹). کاهش بیان TIP60 در مسیرهای بدخیم سرطان معده و کارسینومای کلورکتال پیشرفته نیز اتفاق می‌افتد(۴۱-۴۰).

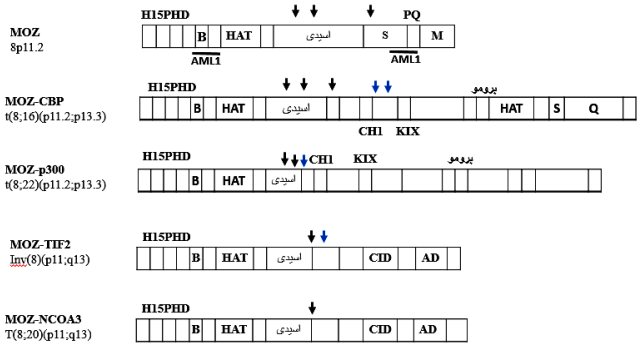
TIP60 با انتقال رسپتور آندروژن به هسته، به‌عنوان کمک فعال‌کننده برای رسپتور آندروژن عمل می‌کند و بدین‌صورت سبب تکثیر سلول‌های سرطانی پانکراس می‌شود، به‌طوری‌که خاموش‌سازی TIP60 مشابه با مهار آندروژن- رسپتور آندروژن با القای توقف چرخه‌ی سلولی در فاز G1 سرکوب رشد سلول‌های سرطانی پانکراسی بیان‌کننده رسپتور آندروژن را باعث می‌شود(۴۵). در ملانومای انسانی نیز بیان ژن TIP60 نسبت به بافت عادی به‌صورت قابل‌توجهی کاهش پیدا می‌کند، به صورتی که بیش بیانی TIP60 در ملانوما سبب حساسیت به شیمی‌درمانی می‌شود(۴۳).

۲-۲ MOZ

۲-۲-۱ بازآرایی‌های کروموزومی دخیل در لوسمی: MOZ با چندین ژن دچار همجوشی می‌شود که همه‌ی آن‌ها دارای فعالیت هیستون استیل ترانسفرازی هستند. همچنین با چندین فاکتور رونویسی مانند فعال‌کننده‌های رونویسی میانکنش دارد(۴۴). MOZ در لوسمی میلوئید حاد[19] همجوشی‌های مختلفی همچون MOZ-TIF2، MOZ-CBP و MOZ-P300 ایجاد می‌کند. همچنین MOZ با AML1(RUNX1)، PU.1، P53 نیز ارتباط برقرار می‌کند و با مشارکت آن‌ها رونویسی ژن هدف را فعال می‌کند(۴۵). همجوشی MOZ-CBP درنتیجه‌ی جابه‌جایی t(8;16)(p11;p13) در AML ایجاد می‌شود که این حالت باعث بیش‌بیانی ژن‌هایی نظیر پرولاکتین[20] و پروتوانکوژن RET می‌شود. AML دارای MOZ-CBP الگوی خاصی از بیان ژن‌های HOX را نشان می‌دهد(۴۶). در فقدان MOZ رونویسی ژن p16(INK4a) افزایش می‌یابد که باعث ورود سلول‌های موشی به پیری همانندسازی[21] می‌شود. جابه‌جایی MOZ-TIF2 با پیشرفت AML ارتباط دارد و نتیجه‌ی الحاق هیستون استیل ترانسفراز MOZ با فعال‌کننده‌ی هسته‌ای TIF2 می‌باشد. MOZ-TIF2 با سرکوب رونویسی p16 و p19 باعث مهار پیری و برقراری تعادل بین پیری و آپوپتوز وابسته به p53 می‌شود(شکل شماره ۱) (۴۷).

[19]. AML
[20]. PRL
[21]. Replicative Senescence

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل شماره ۱: ساختار پروتئین MOZ و پروتئین‌های همجوش مرتبط با لوسمی. دمین‌های عملکردی MOZ شامل؛ H1/5 ، انگشت روی PHD، B بازی (b)، هیستون استیل ترانسفراز(HAT) و دمین‌های اسیدی است. S، PQ و M به‌نوبت نشان‌دهنده‌ی دمین‌های غنی از سرین-، پرولین-، گلوتامین-، متیونین- است. شرکای همجوش MOZ محتوی دمین CH1، دمین KIX ، بروموددمین، CID و AD هستند. نقاط شکست در ژن MOZ و شرکای همجوش آن به ترتیب با فلش‌های سیاه و آبی نشان داده‌شده است(۴۴).

۲-۲-۲ پیری سلولی: زمانی که DNA آسیب می‌بیند، پروتئین p53 می‌تواند سبب توقف چرخه‌ی سلولی یا آپوپتوز شود. MOZ با کمپلکسی که با p53 ایجاد می‌کند، سبب القاء بیان پروتئین P21 و توقف چرخه‌ی سلولی(احتمالاً در G1) می‌شود. در نتیجه مهار رونویسی میانجی‌گری شده توسط p53/MOZ، سبب بیماری‌زایی و ایجاد لوسمی می‌شود که از جمله‌ی این مهارکننده‌ها می‌توان به همجوشی MOZ-CBP اشاره کرد(۴۸). MOZ پروتئین P53 را استیله می‌کند و به دنبال استرس سلولی با P53 در اجسام هسته‌ای لوسمی پرومیلوسیتیک[۲۲] همپوشانی[۲۳] ایجاد می‌کند. میانکنش MOZ-PML-p53 سبب افزایش استیلاسیون p53 توسط MOZ می‌شود و این کمپلکس سه‌تایی سبب افزایش بیان P21 می‌گردد(۴۹).

۲-۲-۳ سلول‌های بنیادی خون‌ساز: لوسمی مانند دیگر سرطان‌ها دارای سلول‌های بنیادی می‌باشد که به حفظ سرطان کمک می‌کند. برای درمان موفق سرطان لازم است که سلول‌های بنیادی سرطان ریشه‌کن شوند. پروتئین‌های همجوش MOZ مانند MOZ-TIF2 وMOZ-CBP با فاکتور رونویسی PU.1 میانکنش می‌دهند تا بیان رسپتور فاکتور تحریک‌کننده‌ی تشکیل کلنی ماکروفاژ[۲۴] را تحریک کند. مطالعات بر روی موش‌های دارای نقص در PU.1 نشان داده که MOZ-TIF2 توانایی حفظ سلول‌های بنیادی AML را دارد که برای این کار نیاز ضروری به PU.1 دارد. سلول‌هایی که بیان بالایی از CSF1R را دارند پتانسیل بالایی در شروع فعالیت لوسمی دارند(۵۰)، علاوه بر این موارد MOZ با تعدیل سرکوب رونویسی P16، تکثیر سلول‌های بنیادی خون‌ساز و عصبی را کنترل می‌کند(۵۱).

۲-۳ MORF: هیستون استیل ترانسفراز CBP علاوه بر این‌که طی یک جابه‌جایی در AML با ژن MOZ همجوشی ایجاد می‌کند، با ژن MORF نیز طی جابه‌جایی t(10;16)(q22;p13) همجوشی ایجاد می‌کند که منجر به ایجاد کایمر MORF-CBP می‌شود(۵۲). این نمونه‌ها دارای کاریوتیپ پیچیده‌ای هستند که بازآرایی‌های دیگری نیز دارند(۵۳). لیومیوم خلف صفاقی[۲۵] نوع نادری از تومور خوش‌خیم عضله‌ی صاف می‌باشد که منحصراً در زنان وجود دارد. این تومور دارای جابه‌جایی t(10;17)(q22;q21) می‌باشد که نتیجه‌ی همجوشی ژن MORF (10q22) با ژن KANSL1(17q21) است(۵۴). علاوه بر لوسمی، ژن MORF در موارد متعددی از لیومیومای رحم[۲۶] با جابه‌جایی t(10;17)(p11;q21) نیز مختل می‌شود(۵۵).

۲-٤ HBO1: بسیاری از ژن‌های هدف HBO1 در رده‌های سلولی سرطان کولون انسانی شناسایی‌شده است که در چرخه‌ی سلولی، فرایند بیوسنتز و فرایندهای دیگر دخیل هستند. همچنین مهارکننده‌های مختلفی برای HBO1 شناسایی شده است که در طول رشد تومور

22. Promyelocytic leukemia protein
23. Colocalization

24. Colony Stimulating Factor 1 Receptor: CSF1R
25. Retroperitoneal leiomyoma
26. Uterine Leiomyomata

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

کاربرد دارند(۵۶). انکوژن HBO1 در سلول‌های سرطانی سینه سبب رشد سلولی غیر وابسته به لنگر[27] می‌شود(۵۷).

۲-۵ MOF: MOF انسانی[28] توانایی تشکیل حداقل دو کمپلکس پروتئینی را در سلول‌های انسانی دارد. هر دو کمپلکس می‌تواند H4K16 را استیله کند. سرکوب MOF در سلول‌ها منجر به بی‌ثباتی ژنومی، غیرفعال شدن رونویسی ژن، نقص در سیستم تعمیر DNA و مرگ زودرس جنین می‌شود. بیان غیرمتعادل MOF در انواع خاصی از تومورهای اولیه شامل سرطان سینه، مدولوبلاستوما، سرطان تخمدان، کارسینومای سلول کلیوی، سرطان روده‌ی بزرگ، سرطان معده و همچنین سرطان ریه‌ی سلول غیر کوچک[29] مشاهده‌شده است(۵۸). EZH2 در بافت‌های کارسینومای سلول سنگفرشی زبان[30] انسانی دچار افزایش بیان می‌شود و بیان آن با بیان hMOF ارتباط مستقیم دارد، به‌طوری‌که ناک‌داون hMOF با کاهش فعالیت پروموتر، بیان EZH2 را مهار می‌کند(۵۹). بیان mRNA و پروتئین hMOF به‌صورت قابل‌توجهی در بافت‌های سرطانی اپتلیالی تخمدان کاهش پیدا می‌کند و سطح بیان آن با مراحل این سرطان ارتباط دارد(۶۰). کاهش بیان hMOF در سرطان سلول کلیوی[31]، سرطان اولیه‌ی پستان و مدولوبلاستوما نیز مشاهده شده است و احتمال می‌رود کاهش بیان hMOF یک فرایند رایج در بافت‌های سرطانی باشد(۶۲-۶۱).

۳- خانواده‌ی P300/CBP

۳-۱ CBP: CBP یک فعال‌کننده‌ی رونویسی با فعالیت HAT است. بیان ژن CBP در سلول‌های سرطانی ریه در مقایسه با سلول‌های عادی ریه بالاتر می‌باشد. ناک‌داون CBP باعث سرکوب تکثیر، مهاجرت سلولی و تشکیل کلنی را می‌شود و با مهار مسیر پیام‌رسانی MAPK و فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته کاسپاز و سیتوکورم C، سبب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی ریه می‌شود(۶۳). بیان p300/CBP در سرطان محل اتصال مری به معده[32] باعث بیان E-کادهرین و MLH1(جزئی از سیستم تعمیر DNA) و جلوگیری از متاستاز و مراحل پیشرفته‌ی سرطان می‌شود(۶۴). در رده‌های سلولی سرطان اپیتلیال دو جهش کوتاه کننده در CBP، واریانت‌های بد معنی در PCAF و چهار ریز حذف اینترونی در CBP شناسایی شده است(۶۵). CBP و پروتئین همولوگ فسفاتاز و تنسین[33] در سرطان پروستات با هم میانکنش ایجاد می‌کنند. موش‌های Cbp(pc-/-)، Pten(pc+/-) در پروستات درجه‌ی بالایی از نئوپلازی داخل اپیتلیالی و تکثیر سلولی را نشان می‌دهند(۶۶).

۳-۲ P300

۳-۲-۱ کاهش حساسیت به جمستیابین: بیان P300 در رده‌های سلولی سرطان پانکراس و آدنوکارسینومای پانکراس انسانی تائید شده است. زمانی که بیان ژن P300 سرکوب می‌شود، استیلاسون هیستون کاهش پیدا می‌کند و باعث حساسیت سلول‌های سرطانی پانکراس به داروی ضدسرطان جمستیابین[34] حساس می‌شود. زمانی که سلول-های سرطانی پانکراس با جمستیابین تیمار می‌شوند، P300 در زمان کوتاهی در کروماتین به‌کارگیری می‌شود که نشان‌دهنده‌ی نقش آن در پاسخ به آسیب‌های DNA هست. سرکوب P300 سبب کاهش قابل‌توجه استیلاسیون هیستون و حساسیت سلول‌های سرطانی پانکراس به جمستیابین می‌شود(۶۷).

۳-۲-۲ متاستاز: P300 در سرطان سینه نیز بیان بالایی دارد که تحرک سلول‌های سرطانی سینه را افزایش می‌دهد. از طرف دیگر سبب افزایش بیان ژن‌های مرتبط با مهاجرت سلولی در سرطان سینه می‌شود(۶۸). MTA2 عضوی از خانواده‌ی پروتئینی مرتبط با متاستاز است که در چندین

27. Anchorage-Independent Growth
28. Human MOF: hMOF
29. Non-Small Cell Lung Cancer: NSCLC
30. Oral tongue squamous cell carcinoma: OTSCC
31. Renal cell carcinoma: RCC
32. Gastro Esophageal Junction: GEJ
33. Phosphatase and Tensin Homolog: PTEN
34. Gemcitabine

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

تومور جامد بیان بالایی دارد و با تهاجم سلول‌های سرطانی ارتباط دارد. P300 سبب استیلاسیون MTA2 می‌شود. جهش در محل استیلاسیون MTA2 سبب مهار رشد سلول‌های سرطانی کلورکتال می‌شود(۶۹). در جریان ایجاد تومورهای ریه P300 به‌صورت قابل‌توجهی فسفریله می‌شود و سطح آن کاهش پیدا می‌کند. مهار تجزیه‌ی P300 توسط مسدود کردن فسفریلاسیون آن سبب تکثیر و متاستاز سلول‌های سرطانی ریه می‌شود(۷۰). همچنین ناک داون p300 در سلول‌های سرطان پروستات مقاوم به اخته و وابسته به آندروژن سبب کاهش تهاجم سلولی و کاهش بیان MMP-2 و MMP-9 می‌شود که همه‌ی موارد بالا نشان از نقش انکوژی P300 در سرطان است(۷۱).

۳-۲-۳ آپوپتوز: در سلول‌های آدنوکارسینومای معده، P300 با همکاری عوامل دیگر، طی آپوپتوز القاء شده توسط عامل ضدسرطانی سبب فعال‌سازی فاکتور رونویسی RhoB می‌شود(۷۲). این هیستون استیل ترانسفراز در سلول‌های سرطان کلورکتال در پاسخ به آسیب DNA مسیر آپوپتوزی وابسته P53 را تنظیم می‌کند، به‌طوری‌که نبود P300 سبب افزایش آپوپتوز در پاسخ به آسیب DNA می‌شود. در سلول‌های پیوندی که فعالیت P300 وجود ندارد، سلول‌ها به شیمی‌درمانی حساسیت بیشتری نشان می‌دهند که این مسئله نشان می‌دهد P300 نقش مهمی را در تنظیم پاسخ P53 دارد(۷۳).

ناک‌داون p300 در سلول‌های سرطان پروستات مقاوم به اخته و وابسته به آندروژن، سبب افزایش مسیرهای مرگ سلولی داخل سلولی و خارج سلولی با آپوپتوز وابسته به کاسپاز می‌شود. القای آپوپتوز از طریق چندین مسیر ازجمله مهار عملکرد رسپتور آندروژن و کاهش زیرواحد NF-KB P65 صورت می‌گیرد(۷۱).

۳-۲-۴ بازآرایی‌های کروموزومی: هیستون استیل ترانسفراز P300 به عنوان فعال‌کننده‌ی رونویسی با تعدادی از فاکتورهای رونویسی میانکنش دارد. P300 با ژن MOZ طی جابه‌جایی t(8;22)(p11;q13) همجوشی ایجاد می‌کند. MOZ-P300 با تنظیم غیرمعمول استیلاسیون هیستون در ایجاد لوسمی شرکت می‌کنند(۷۴).

۳-۲-۵ تکثیر سلولی: رده‌های سلولی سرطانی که در آن‌ها P300 دارای نقص می‌باشد به‌سرعت G1 را پشت سر می‌گذارند و وارد مرحله‌ی S می‌شوند. گذر پرشتاب از G1/S با هایپرفسفریلاسیون RB و فعال‌سازی E2F ارتباط دارد. P300 از RB توسط cdk6 جلوگیری می‌کند که نشان‌دهنده‌ی این است که p300 در مراحل اولیه G1 از هایپرفسفریلاسیون RB و ورود زودرس به فاز S جلوگیری می‌کند(۷۵). علاوه بر این نقص P300 در سرطان کلورکتال باعث می‌شود تا سلول‌ها نتوانند زیر تابش UV چرخه‌ی سلولی را در G1/S متوقف کنند. این اختلالات با ثبات P53، استیلاسیون P53 کاهش‌یافته، کاهش فعال‌سازی MDM2، شکست در فعال‌سازی P21 و افزایش نامتناسب سطح PUMA ارتباط دارد(۷۶). P300 در سلول‌های سرطانی پروستات با افزایش mRNA و پپتیدهای ماتریکس هسته‌ای شامل لامین A وC سبب تعدیل مورفولوژی هسته‌ی سلول‌های سرطانی پروستات می‌شود(۷۷).

۴ خانواده‌ی SRC/p160 :

سه اعضای همولوگ خانواده‌ی SRC/p160 شامل SRC1، SRC-2 و SRC-3، عملکرد رونویسی رسپتورهای هسته‌ای و فاکتورهای رونویسی دیگر را میانجی‌گری می‌کنند. تحقیقات نشان داده که این ژن‌ها در سرطان‌های متنوع انسانی دچار تکثیر و بیش بیانی می‌شوند(۷۸).

۴-۱ SRC1: تغییرات ژنتیکی SRC1 در سرطان پروستات نادر است، اما به نظر می‌رسد تجمع پروتئین‌های هسته‌ای SRC1 در سرطان‌های پروستات مقاوم در برابر محرومیت از آندروژن[35] نسبتا افزایش پیدا می‌کند(۷۸). حذف ژن SRC1 از متاستاز سرطان پروستات در پستانداران

[35]. Androgen Deprivation Therapy: ADT

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

جلوگیری می‌کند. مطالعات نشان داده است که SRC1 در سرطان سینه دچار بیش بیانی می‌شود و این بیش بیانی باعث عود و متاستاز بیماری می‌شود(۷۸،۸۰). همچنین SRC1 احتمالاً از طریق میانجی‌گری بیان رسپتور فاکتور رشد اپیدرم انسانی ۲[36] و فعال‌سازی بیان عامل تحریک‌کننده تشکیل کلنی-۱[37] برای به‌کارگیری ماکروفاژ، باعث تقویت متاستاز سرطان سینه می‌شود(۸۱). از طرف دیگر SRC-1 به‌وسیله‌ی افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی آلفا[38] باعث تقویت آنژیوژنز سرطان سینه می‌شود(۸۰).

SRC2 ۲-٤: بین بیان SRC2 و سیکلین D1 در تومورهای سینه بیان‌کننده‌ی رسپتور استروژن[39] ارتباط وجود دارد. در سلول‌های سرطانی سینه حذف SRC2 تکثیر سلولی القاء شده توسط استروژن و بیان ژن هدف را کاهش می‌دهد. همانند SRC1 بیش بیانی SRC2 تکثیر و تهاجم سلولی را افزایش می‌دهد(۷۸).

SRC3 ۳-٤: هیستون استیل ترانسفراز SRC3 روی کروموزوم۲۰ q21) نسبت به SRC1 و SRC2 بیشتر دچار بیش بیانی می‌شود. مطالعات روی موش نشان داده بیش بیانی SRC3 برای القای تومور در سلول‌های اپیتلیالی پستانداران کافی است که حاکی از نقش انکوژنی آن است. حذف ژن SRC3 در موش از شروع، پیشرفت و متاستاز سرطان پستان القاء شده توسط انکوژن و عوامل سرطان‌زا جلوگیری می‌کند(۷۸).

miRNA ها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی های بیان ژن‌هایی عمل می‌کنند که نقش محوری را در بیماری‌زایی انواع سرطان‌ها دارند. به‌عنوان مثال miR-137 با سرکوب رونویسی SRC1، SRC2 و بخصوص SRC3 سبب مهار تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود(۸۳-۸۲). ژن پروتئین خاص جفتی-۱[40] یک پروتئین مرتبط با غشا را کد می‌کند که به‌صورت انتخابی در سین‌سیشیوتروفوبلاست جفت و بافت‌های جنین موش در طول رشد جنینی بیان می‌شود. SRC3 در رده‌های سلولی سرطان پستان باعث فعال‌سازی ترانس PLAC1 توسط رسپتور استروژن آلفا[41] می‌شود(۸۴).

Clock ٤-٤: پروتئین Clock به‌عنوان جزئی از ماشین ساعت شبانه‌روزی، دارای فعالیت هیستون استیل ترانسفرازی است و با SRC3 دارای تشابه توالی می‌باشد(۸۵). خاموش کردن بیان ژن Clock انسانی در رده‌های سلولی گلیوبلاستوما باعث آپوپتوز و توقف چرخه‌ی سلولی تحت تأثیر اشعه می‌شود. این خاموشی باعث کاهش سطح پروتئین‌های c-Myc و سیکلین B1 و افزایش سطح پروتئین‌های مربوط به آپوپتوز وابسته به P53 می‌شود. در واقع Clock با تضعیف مسیرهای پیش آپوپتوزی و مهار آپوپتوز نقش مهمی را در سرطان‌زایی دارد(۸۶). مطالعات مبتنی بر جمعیت نقش مهم این ژن را در رشد سرطان سینه در کارگران شیفتی نشان داده است(۸۷). ERα در نمونه‌های سرطان سینه سبب افزایش بیان این ژن می‌شود(۸۸).

نتیجه‌گیری

مطالعات وسیعی که در زمینه‌ی سرطان انجام‌گرفته است، فرایندهای اپی ژنتیکی را به‌عنوان یکی از عوامل مهم در سرطان مطرح کرده که از تنظیم خارج می‌شوند. با توجه به اینکه عوامل اپی ژنتیک تحت تأثیر عوامل محیطی هستند، HAT ها در سرطان‌های مختلف می‌توانند دچار کاهش یا افزایش بیان ژن یا ناهنجاری‌های دیگری شوند. از مهم‌ترین این سرطان‌ها بدخیمی‌های هماتولوژیک مانند AML هستند که هیستون استیل توانسفرازهای مختلفی از جمله P300، CBP، TIP60، MOZ، MORF، GCN5 و PCAF در آن‌ها دخیل هستند.

[36]. Human Epidermal Growth Factor Receptor:2HER2
[37]. Colony Stimulating Factor 1: CSF1
[38]. Vascular endothelial growth factor A
[39]. ERα+

[40]. Placenta Specific 1:PLAC1
[41]. ERα

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

HAT ها در سرطان‌های مختلف بسته به وظیفه‌ای که دارند می‌توانند به‌عنوان انکوژن یا سرکوبگر تومور عمل کنند. از جمله هستون استیل ترانسفرازهایی که بیشتر دچار افزایش بیان می‌شوند و نقش انکوژنی از خود نشان می‌دهند، می‌توان به HAT1، PATT1، GCN5، TAF1، MOZ، HBO1، CBP و P300 اشاره کرد که با تأثیر روی مسیرهای منتهی به سرطان، این امر را تسهیل می‌کنند. از طرفی HAT های دیگری همچون PCAF، TIP60 و MOF بیشتر فعالیت ضدتکثیری و تحریک آپوتوزی از خود نشان می‌دهند. دخالت مستقیم HAT ها در مکانیسم‌های مولکولی دخیل در سرطان نشان از این مسئله دارد که ترکیبات با قابلیت تنظیم فعالیت این آنزیم-ها می‌تواند به‌عنوان دارو مورداستفاده قرار گیرند. بر این اساس با توجه به مشکلاتی که در این زمینه وجود دارد مانند تأثیر عوامل محیطی، لازم است که مطالعات بیشتر و دقیق‌تری با لحاظ کردن پارامترهای مختلف مانند منطقه، سن، جنس، تغذیه، زمان و همچنین مراحل تومور زایی روی این آنزیم‌ها انجام گیرد و طراحی و تجویز دارو بر این اساس صورت گیرد.

References

1. Kornberg RD and Lorch Y. Twenty-five wears of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. Cell.1999:98, 285-294.
2. Lee KK, and Workman JL. Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(4):284-295.
3. Sterner DE, Berger SL. Acetylation of Histones and Transcription-Related Factors. Microbiol Mol Biol Rev. 2000;64(2):435-459.
4. Xue L, Hou J, Wang Q, Yao L, Xu S, and Ge D. RNAi screening identifies HAT1 as a potential drug target in esophageal squamous cell carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(7):3898-3907.
5. Pogribny IP, Tryndyak VP, Muskhelishvili L, Rusyn I, and Ross SA. Methyl deficiency, alterations in global histone modifications, and carcinogenesis. J Nutr. 2007; 137(1):216-222.
6. Sundar IK, and Rahman I. Gene expression profiling of epigenetic chromatin modification enzymes and histone marks by cigarette smoke: implications for COPD and lung cancer. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016;311(6): 1245-1l58.
7. Kikuchi H, Kuribayashi F, Mimuro H, Imajoh-Ohmi S, Nakayama M, Takami Y, et al. Lack of GCN5 remarkably enhances the resistance against prolonged endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through up-regulation of Bcl-2 gene expression. Biochem Biophys Res Commun. 2015;463(4):870-875.
8. Li T, Su L, Lei Y, Liu X, Zhang Y, and Liu X. DDIT3 and KAT2A Proteins Regulate TNFRSF10A and TNFRSF10B Expression in Endoplasmic Reticulum Stress-mediated Apoptosis in Human Lung Cancer Cells. J Biol Chem. 2015;290(17):11108-11118.
9. Trisciuoglio D, Ragazzoni Y, Pelosi A, Desideri M, Carradori S, Gabellini C, et al. CPTH6, a thiazole derivative, induces histone hypoacetylation and apoptosis in human leukemia cells. Clin Cancer Res. 2012;18(2):475-486.
10. Gaupel AC, Begley TJ, and Tenniswood M. Gcn5 Modulates the Cellular Response to Oxidative Stress and Histone Deacetylase Inhibition. J Cell Biochem. 2015;116(9):1982-1992.
11. Yin YW, Jin HJ, Zhao W, Gao B, Fang J, Wei J,et al. The Histone Acetyltransferase GCN5 Expression Is Elevated and Regulated by c-Myc and E2F1 Transcription Factors in Human Colon Cancer. Gene Expr. 2015;16(4):187-196.
12. Chen L, Wei T, Si X, Wang Q, Li Y, Leng Y, et al. Lysine acetyltransferase GCN5 potentiates the growth of non-small cell lung cancer via promotion of E2F1, cyclin D1, and cyclin E1 expression. J Biol Chem. 2013;288(20):14510-14521.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

13. Holmlund T, Lindberg MJ, Grander D, and Wallberg AE. GCN5 acetylates and regulates the stability of the oncoprotein E2A-PBX1 in acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2013;27(3):578-585.
14. Majaz S, Tong Z, Peng K, Wang W, Ren W, Li M, et al. Histone acetyl transferase GCN5 promotes human hepatocellular carcinoma progression by enhancing AIB1 expression. Cell Biosci. 2016;6(47):1-12.
15. Zheng X, Gai X, Ding F, Lu Z, Tu K, Yao Y, et al. Histone acetyltransferase PCAF up-regulated cell apoptosis in hepatocellular carcinoma via acetylating histone H4 and inactivating AKT signaling. Mol Cancer. 2013;12(1):96.
16. Kusio-Kobialka M, Wolanin K, Podszywalow-Bartnicka P, Sikora E, Skowronek K, McKenna SL, et al. Increased acetylation of lysine 317/320 of p53 caused by BCR-ABL protects from cytoplasmic translocation of p53 and mitochondria-dependent apoptosis in response to DNA damage. Apoptosis. 2012;17(9):950-963.
17. Lee KS, Kim DW, Kim JY, Choo JK, Yu K, and Seo SB. Caspase-dependent apoptosis induction by targeted expression of DEK in Drosophila involves histone acetylation inhibition. J Cell Biochem. 2008;103(4):1283-1293.
18. Wan J, Zhan J, Li S, Ma J, Xu W, et al. PCAF-primed EZH2 acetylation regulates its stability and promotes lung adenocarcinoma progression. Nucleic Acids Res. 2015;43(7):3591-3604.
19. Li Q, Liu Z, Xu M, Xue Y, Yao B, Dou C, et al. PCAF inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition by targeting Gli-1. Cancer Lett. 2016;375(1):190-198.
20. Tuo H, and Zheng X, Tu K, Zhou Z, Yao Y, and Liu Q. [Expression of PCAF in hepatocellular carcinoma and its clinical significance]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2013;29(3):297-300.
21. Hirano G, Izumi H, Kidani A, Yasuniwa Y, Han B, Kusaba H, et al. Enhanced expression of PCAF endows apoptosis resistance in cisplatin-resistant cells. Mol Cancer Res. 2010;8(6):864-872.
22. Love IM, Sekaric P, Shi D, Grossman SR, and Androphy EJ. The histone acetyltransferase PCAF regulates p21 transcription through stress-induced acetylation of histone H3. Cell Cycle. 2012;11(13):2458-2466.
23. Watts GS, Oshiro MM, Junk DJ, Wozniak RJ, Watterson S, Domann FE, et al. The acetyltransferase p300/CBP-associated factor is a p53 target gene in breast tumor cells. Neoplasia. 2004;6(3):187-194.
24. Cai K, Wan Y, Wang Z, Wang Y, Zhao X, and Bao X. C5a promotes the proliferation of human nasopharyngeal carcinoma cells through PCAF-mediated STAT3 acetylation. Oncol Rep. 2014;32(5):2260-2266.
25. Malatesta M, Steinhauer C, Mohammad F, Pandey DP, Squatrito M, and Helin K. Histone acetyltransferase PCAF is required for Hedgehog-Gli-dependent transcription and cancer cell proliferation. Cancer Res. 2013;73(20):6323-6333.
26. Gong AY, Eischeid AN, Xiao J, Zhao J, Chen D, Wang ZY, et al. miR-17-5p targets the p300/CBP-associated factor and modulates androgen receptor transcriptional activity in cultured prostate cancer cells. BMC Cancer. 2012;12:492.
27. Safaralizadeh R, Dastmalchi N, Hosseinpourfeizi M, and Latifi-Navid S. Helicobacter pylori virulence factors in relation to gastrointestinal diseases in Iran. Microb Pathog. 2017;105;211-217
28. Lin Q, Xu H, Chen X, Tang G, Gu L, and Wang Y. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A activates tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in gastric epithelial cells through P300/CBP-associated factor-mediated nuclear factor-kappaB p65 acetylation. Mol Med Rep. 2015;12(4):6337-6345.
29. Rajendran R, Garva R, Ashour H, Leung T, Stratford I, Krstic-Demonacos M,et al. Acetylation mediated by the p300/CBP-associated factor determines cellular energy metabolic pathways in cancer. Int J Oncol. 2013;42(6):1961-1972.
30. Liu Z, Liu Y, Wang H, Ge X, Jin Q, Ding G, Hu Y, et al. Patt1, a novel protein acetyltransferase that is highly expressed in liver and downregulated in hepatocellular carcinoma, enhances apoptosis of hepatoma cells. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41(12):2528-2537.
31. Sykes SM, Mellert HS, Holbert MA, Li K, Marmorstein R, Lane WS, et al. Acetylation of the p53 DNA-binding

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

domain regulates apoptosis induction. Mol Cell. 2006;24(6):841-851.
32. Mattera L, Escaffit F, Pillaire MJ, Selves J, Tyteca S, Hoffmann JS, et al. The p400/Tip60 ratio is critical for colorectal cancer cell proliferation through DNA damage response pathways. Oncogene. 2009;28(12):1506-1517.
33. Liu Z, Liu Y, Wang H, Ge X, Jin Q, Ding G, Hu Y, et al. Patt1, a novel protein acetyltransferase that is highly expressed in liver and downregulated in hepatocellular carcinoma, enhances apoptosis of hepatoma cells. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41(12):2528-2537.
34. Feng FL, Yu Y, Liu C, Zhang BH, Cheng QB, Li B, et al. KAT5 silencing induces apoptosis of GBC-SD cells through p38MAPK-mediated upregulation of cleaved Casp9. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(1):80-91.
35. Tang Y, Luo J, Zhang W, and Gu W. Tip60-dependent acetylation of p53 modulates the decision between cell-cycle arrest and apoptosis. Mol Cell. 2006;24(6):827-839.
36. Fateh A, Feizi MA, Safaralizadeh R, Azarbarzin S, and Ravanbakhsh R. Diagnostic and Prognostic Value of miR-1287 in Colorectal Cancer. J Gastrointest Cancer. 2016;47(4):399-403.
37. Pandey AK, Zhang Y, Zhang S, Li Y, Tucker-Kellogg G, et al. TIP60-miR-22 axis as a prognostic marker of breast cancer progression. Oncotarget. 2015;6(38):41290-41306.
38. Takino T, Nakada M, Li Z, Yoshimoto T, Domoto T, and Sato H. Tip60 regulates MT1-MMP transcription and invasion of glioblastoma cells through NF-kappaB pathway. Clin Exp Metastasis. 2016;33(1):45-52.
39. Zhao H, Jin S, and Gewirtz AM. The histone acetyltransferase TIP60 interacts with c-Myb and inactivates its transcriptional activity in human leukemia. J Biol Chem. 2012;287(2):925-934.
40. Sakuraba K, Yokomizo K, Shirahata A, Goto T, Saito M, Ishibashi K, et al. TIP60 as a potential marker for the malignancy of gastric cancer. Anticancer Res. 2011;31(1):77-79.
41. Sakuraba K, Yasuda T, Sakata M, Kitamura YH, Shirahata A, Goto T, et al. Down-regulation of Tip60 gene as a potential marker for the malignancy of colorectal cancer. Anticancer Res. 2009;29(10):3953-3955.
42. Shiota M, Yokomizo A, Masubuchi D, Tada Y, Inokuchi J, Eto M, et al. Tip60 promotes prostate cancer cell proliferation by translocation of androgen receptor into the nucleus. Prostate. 2010;70(5):540-554.
43. Chen G, Cheng Y, Tang Y, Martinka M, and Li G. Role of Tip60 in human melanoma cell migration, metastasis, and patient survival. J Invest Dermatol. 2012;132(11):2632-2641.
44. Chinen Y, Taki T, Tsutsumi Y, Kobayashi S, Matsumoto Y, Sakamoto N, et al. The leucine twenty homeobox (LEUTX) gene, which lacks a histone acetyltransferase domain, is fused to KAT6A in therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;19)(p11;q13). Genes Chromosomes Cancer. 2014;53(4):299-308.
45. Katsumoto T, Yoshida N, and Kitabayashi I. Roles of the histone acetyltransferase monocytic leukemia zinc finger protein in normal and malignant hematopoiesis. Cancer Sci. 2008;99(8):1523-1527.
46. Camos M, Esteve J, Jares P, Colomer D, Rozman M, Villamor N, et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia with translocation t(8;16)(p11;p13) and MYST3-CREBBP rearrangement reveals a distinctive signature with a specific pattern of HOX gene expression. Cancer Res. 2006;66(14):6947-6954.
47. Largeot A, Perez-Campo FM, Marinopoulou E, Lie-a-Ling M, Kouskoff V, and Lacaud G. Expression of the MOZ-TIF2 oncoprotein in mice represses senescence. Exp Hematol. 2016;44(4):231-237.
48. Rokudai S, Aikawa Y, Tagata Y, Tsuchida N, Taya Y, and Kitabayashi I. Monocytic leukemia zinc finger (MOZ) interacts with p53 to induce p21 expression and cell-cycle arrest. J Biol Chem. 2009;284(1):237-244.
49. Rokudai S, Laptenko O, Arnal SM, Taya Y, Kitabayashi I, Prives C. MOZ increases p53 acetylation and premature senescence through its complex formation with PML. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(10):3895-3900.
50. Aikawa Y, Katsumoto T, Zhang P, Shima H, Shino M, Terui K, et al. PU.1-mediated upregulation of CSF1R is crucial for leukemia stem cell potential

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

induced by MOZ-TIF2. Nat Med. 2010;16(5):580-585.
51. Perez-Campo FM, Costa G, Lie ALM, Stifani S, Kouskoff V, and Lacaud G. MOZ-mediated repression of p16(INK) (4) (a) is critical for the self-renewal of neural and hematopoietic stem cells. Stem Cells. 2014;32(6):1591-1601.
52. Panagopoulos I, Fioretos T, Isaksson M, Samuelsson U, Billstrom R, Strombeck B, et al B. Fusion of the MORF and CBP genes in acute myeloid leukemia with the t(10;16)(q22;p13). Hum Mol Genet. 2001;10(4):395-404.
53. Vizmanos JL, Larrayoz MJ, Lahortiga I, Floristan F, Alvarez C, Odero MD, et al. t(10;16)(q22;p13) and MORF-CREBBP fusion is a recurrent event in acute myeloid leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2003;36(4):402-405.
54. Panagopoulos I, Gorunova L, Bjerkehagen B, and Heim S. Novel KAT6B-KANSL1 fusion gene identified by RNA sequencing in retroperitoneal leiomyoma with t(10;17)(q22;q21). PLoS One. 2015;10(1):e0117010.
55. Moore SD, Herrick SR, Ince TA, Kleinman MS, Dal Cin P, Morton CC, et al. Uterine leiomyomata with t(10;17) disrupt the histone acetyltransferase MORF. Cancer Res. 2004;64(16):5570-5577.
56. Guo LL, Yu SY, and Li M. Functional analysis of HBO1 in tumor development and inhibitor screening. Int J Mol Med. 2016;38(1):300-304.
57. Hu X, Stern HM, Ge L, O'Brien C, Haydu L, Honchell CD, et al. Genetic alterations and oncogenic pathways associated with breast cancer subtypes. Mol Cancer Res. 2009;7(4):511-522.
58. Su J, Wang F, Cai Y, and Jin J. The Functional Analysis of Histone Acetyltransferase MOF in Tumorigenesis. Int J Mol Sci. 2016;17(1):1-18.
59. Li Q, Sun H, Shu Y, Zou X, Zhao Y, and Ge C. hMOF (human males absent on the first), an oncogenic protein of human oral tongue squamous cell carcinoma, targeting EZH2 (enhancer of zeste homolog 2). Cell Prolif. 2015;48(4):436-442.
60. Cai M, Hu Z, Liu J, Gao J, Tan M, Zhang D, Zhu L, et al. Expression of hMOF in different ovarian tissues and its effects on ovarian cancer prognosis. Oncol Rep. 2015;33(2):685-692.
61. Cao L, Zhu L, Yang J, Su J, Ni J, Du Y, et al. Correlation of low expression of hMOF with clinicopathological features of colorectal carcinoma, gastric cancer and renal cell carcinoma. Int J Oncol. 2014;44(4):1207-1214.
62. Pfister S, Rea S, Taipale M, Mendrzyk F, Straub B, Ittrich C, et al. The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma. Int J Cancer. 2008;122(6):1207-1213.
63. Qin Y, Chen W, Xiao Y, Yu W, Cai X, Dai M, et al. RFPL3 and CBP synergistically upregulate hTERT activity and promote lung cancer growth. Oncotarget. 2015;6(29):27130-27145.
64. Zhang LH, Huang Q, Fan XS, Wu HY, Yang J, Feng AN. Clinicopathological significance of SIRT1 and p300/CBP expression in gastroesophageal junction (GEJ) cancer and the correlation with E-cadherin and MLH1. Pathol Res Pract. 2013;209(10):611-617.
65. Ozdag H, Batley SJ, Forsti A, Iyer NG, Daigo Y, Boutell J, et al. Mutation analysis of CBP and PCAF reveals rare inactivating mutations in cancer cell lines but not in primary tumours. Br J Cancer. 2002;87(10):1162-1165.
66. Ding L, Chen S, Liu P, Pan Y, Zhong J, Regan KM, et al. CBP loss cooperates with PTEN haploinsufficiency to drive prostate cancer: implications for epigenetic therapy. Cancer Res. 2014;74(7):2050-2061.
67. Ono H, Basson MD, and Ito H. P300 inhibition enhances gemcitabine-induced apoptosis of pancreatic cancer. Oncotarget. 2016;7(32):51301-51310.
68. He H, Wang D, Yao H, Wei Z, Lai Y, Hu J, et al. Transcriptional factors p300 and MRTF-A synergistically enhance the expression of migration-related genes in MCF-7 breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2015;467(4):813-820.
69. Zhou J, Zhan S, Tan W, Cheng R, Gong H, and Zhu Q. P300 binds to and acetylates MTA2 to promote colorectal cancer cells growth. Biochem Biophys Res Commun. 2014;444(3):387-390.
70. Wang SA, Hung CY, Chuang JY, Chang WC, Hsu TI, and Hung JJ. Phosphorylation of p300 increases its protein degradation to enhance the lung

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

cancer progression. Biochim Biophys Acta. 2014;1843(6):1135-1149.
71. Santer FR, Hoschele PP, Oh SJ, Erb HH, Bouchal J, Cavarretta IT, et al. Inhibition of the acetyltransferases p300 and CBP reveals a targetable function for p300 in the survival and invasion pathways of prostate cancer cell lines. Mol Cancer Ther. 2011;10(9):1644-1655.
72. Kim BK, Im JY, Han G, Lee WJ, Won KJ, Chung KS, et al. p300 cooperates with c-Jun and PARP-1 at the p300 binding site to activate RhoB transcription in NSC126188-mediated apoptosis. Biochim Biophys Acta. 2014;1839(5):364-373.
73. Iyer NG, Chin SF, Ozdag H, Daigo Y, Hu DE, Cariati M, et al. p300 regulates p53-dependent apoptosis after DNA damage in colorectal cancer cells by modulation of PUMA/p21 levels. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(19):7386-7391.
74. Kitabayashi I, Aikawa Y, Yokoyama A, Hosoda F, Nagai M, Kakazu N, et al. Fusion of MOZ and p300 histone acetyltransferases in acute monocytic leukemia with a t(8;22)(p11;q13) chromosome translocation. Leukemia. 2001;15(1):89-94.
75. Iyer NG, Xian J, Chin SF, Bannister AJ, Daigo Y, Aparicio S, et al. p300 is required for orderly G1/S transition in human cancer cells. Oncogene. 2007;26(1):21-29.
76. Iyer NG, Chin SF, Ozdag H, Daigo Y, Hu DE, Cariati M, et al. p300 regulates p53-dependent apoptosis after DNA damage in colorectal cancer cells by modulation of PUMA/p21 levels. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(19):7386-7391.
77. Debes JD, Sebo TJ, Heemers HV, Kipp BR, Haugen DL, Lohse CM, et al. p300 modulates nuclear morphology in prostate cancer. Cancer Res. 2005 Feb 1;65(3):708-712.
78. Xu J, Wu RC, and O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family. Nat Rev Cancer. 2009;9(9):615-630.
79. Maki HE, Waltering KK, Wallen MJ, Martikainen PM, Tammela TL, van Weerden WM, et al. Screening of genetic and expression alterations of SRC1 gene in prostate cancer. Prostate. 2006;66(13):1391-1398.
80. Qin L, Xu Y, Xu Y, Ma G, Liao L, Wu Y, et al. NCOA1 promotes angiogenesis in breast tumors by simultaneously enhancing both HIF1alpha- and AP-1-mediated VEGFa transcription. Oncotarget. 2015;6(27):23890-23904.
81. Wang S, Yuan Y, Liao L, Kuang SQ, Tien JC, O'Malley BW, et al. Disruption of the SRC-1 gene in mice suppresses breast cancer metastasis without affecting primary tumor formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(1):151-156.
82. Fateh A, Feizi MAH, Safaralizadeh R, and Azarbarzin S. Importance of miR-299-5p in colorectal cancer. Ann Gastroenterol. 2017;30(3):322-326.
83. Eedunuri VK, Rajapakshe K, Fiskus W, Geng C, Chew SA, Foley C, et al. miR-137 Targets p160 Steroid Receptor Coactivators SRC1, SRC2, and SRC3 and Inhibits Cell Proliferation. Mol Endocrinol. 2015;29(8):1170-1183.
84. Wagner M, Koslowski M, Paret C, Schmidt M, Tureci O, and Sahin U. NCOA3 is a selective co-activator of estrogen receptor alpha-mediated transactivation of PLAC1 in MCF-7 breast cancer cells. BMC Cancer. 2013;13(570).
85. Doi M, Hirayama J, and Sassone-Corsi P. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. Cell. 2006;125(3):497-508.
86. Wang F, Li C, Yongluo, and Chen L. The Circadian Gene Clock Plays an Important Role in Cell Apoptosis and the DNA Damage Response In Vitro. Technol Cancer Res Treat. 2016;15(3):480-486.
87. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C, Pesch B, Plottner S, Heinze E, et al. Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study. Chronobiol Int. 2014;31(10):1115-1122.
88. Xiao L, Chang AK, Zang MX, Bi H, Li S, Wang M, et al. Induction of the CLOCK gene by E2-ERalpha signaling promotes the proliferation of breast cancer cells. PLoS One. 2014;9(5):e95878.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]