

Epigenetic Mechanisms in Cancer Progression and Therapy Resistance

الآليات الجينية في تطور السرطان ومقاومة العلاج

Epigenetic alterations are increasingly recognized as pivotal contributors to cancer progression and therapy resistance.

Unlike genetic mutations, epigenetic changes do not alter the DNA sequence but involve modifications such as DNA methylation, histone modification, and chromatin remodeling, all of which regulate gene expression.

يتم التعرف بشكل متزايد على التغيرات اللاجينية كمساهمين محوريين لتطور الورم ومقاومة العلاج.

على عكس الطفرات الجينية، التغيرات اللاجينية لا تغير تسلسل الحمض النووي ولكنها تشتمل على تعديلات مثل مثيلة الحمض النووي، تعديل الهستون، وإعادة تشكيل الكروماتين، وكلها تنظم التعبير الجيني.

Hypermethylation of tumor suppressor genes at promoter regions, for instance, silences their expression, thereby allowing uncontrolled cell proliferation.

On the contrary, global hypomethylation can activate oncogenes or increase chromosomal instability.

Furthermore, histone modifications, such as acetylation and methylation, create a dynamic 'histone code' that dictates transcriptional activity in cancer cells.

Aberrant acetylation, for example, disrupts the balance between euchromatin and heterochromatin, favoring oncogenic transcription.

على سبيل المثال يؤدي فرط مثيلة الجينات المثبطة للأورام بمناطق التحكم إلى إسكات تعبيرها ويسمح بتكاثر الخلية بشكل غير متحكم فيه.

على العكس، نقص المثيلة العالمي يقدر أن ينشط الجينات السرطانية أو يزيد من عدم استقرار الكروموسوم.

علاوة على ذلك، تغييرات الهستون مثل الـ acetylation والميثيل تخلق ديناميكية (رمز الهستون) الذي يوضح نشاط النسخ في الخلايا السرطانية.

على سبيل المثال يؤدي انحراف الـ acetylation إلى فقد التوازن بين الكروماتين المثالي والكروماتين المتباين مما يفضل النسخ الورمي.

Chromatin remodeling complexes, such as SWI/SNF, are frequently mutated in cancers, resulting in deregulated access of transcription factors to DNA.

This deregulation plays a critical role in maintaining stem-like properties of cancer cells, thus promoting therapy resistance.

Additionally, non-coding RNAs, including microRNAs and long non-coding RNAs, are emerging as key regulators of epigenetic pathways, modulating drug sensitivity and resistance mechanisms

إعادة تشكيل مجمعات الكروماتين مثل مجمع إعادة تشكيل الكروماتين ، غالبا ما تتحور في الأورام والنتيجة تكون رفع قيود نسخ العوامل إلى الحمض النووي.

يلعب هذا الرفع دورا هاما في الحفاظ على الخصائص الشبيهة بالخصائص الجذعية للخلايا السرطانية، وبالتالي تعزيز مقاومة العلاج.

بالإضافة إلى ذلك يظهر الحمض النووي الريبسي بما فيه الحمض النووي الريبسي الدقيق والحمض النووي الريبسي الطويل الغير مشفر كمنظمات للطرق اللاجينية، وتعديل حساسية الأدوية وآليات المقاومة.

The reversibility of epigenetic changes makes them attractive therapeutic targets.

Epigenetic drugs, such as DNA methyltransferase inhibitors and histone deacetylase inhibitors, are being investigated for their potential to restore normal gene expression patterns.

However, the complexity and context dependency of epigenetic networks pose significant challenges in the development of such therapies.

A comprehensive understanding of the interplay between epigenetics and cancer biology is essential to design effective treatment strategies that overcome resistance and improve patient outcomes.

إن قابلية عكس التغيرات اللاجينية تجعلها أهدافا علاجية جذابة، يتم فحص الادوية الالاجينية مثل مثبطات انزيم ناقلات ميثلة الحمض النووي ومثبطات اسيتيل الهيستون من أجل قدرتها على استعادة أنماط التعبير الجيني الطبيعية، ومع ذلك، فإن التعقيد والاعتماد على سياق الشبكات اللاجينية يشكل تحديات كبيرة في تطوير مثل هذه العلاجات.

يعد الفهم الشامل للتفاعل بين علم الوراثة اللاجينية وبيولوجيا السرطان أمراً ضرورياً لتصميم استراتيجيات علاجية فعالة تتغلب على المقاومة وتحسن نتائج المرضى.