

Mitokondriyal Epigenetik ve Kanser

Metehan Karataş^{ID}, Matem Tunçdemir^{ID}

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Karataş M, Tunçdemir M. Mitochondrial epigenetics and cancer. *Cerrahpaşa Med J.* 2021;45(2):64-79.

Öz

Kanser dünyada mortalite oranının en yüksek olan hastalıklarından birisidir. Bu oranı düşürmek için kanserde erken teşhis ve tedavi çok önemlidir. Kanser, hücrede belirli fonksiyonların sağlanması için gerekli proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen anormal değişiklikler sonucu oluşan gen ifadesi bozuklukları nedeniyle hücrenin kontrolsüz bölünerek çoğalmasıyla oluşan bir hastalıktır. Mitokondri ise nükleus gibi kendisine ait bir DNA'sı bulunan ve hücrede metabolizma, hücre ölümü, yaşlanma gibi önemli faaliyetlerde rol oynayan özel bir organeldir. Mitokondriyal DNA'nın histonlarla korunmaması, oksijenli solunum sonucu oluşan reaktif oksijen ürünlerine sıkça maruz kalmasına ek olarak nükleus DNA (nDNA)'sı kadar gelişmiş DNA tamir mekanizmalarının bulunmaması nedeniyle mutasyon oluşma riski çok daha fazladır. Epigenetik ise DNA dizisinde bir değişim olmadan gen ifadesinde değişiklik yapan mekanizmaları inceleyen bilim dalıdır. Epigenetik mekanizmalarda meydana gelen bir anormal değişiklik gen ifadesini de etkileyerek tümör oluşumuna neden olabilmektedir. Bu tür değişiklikler erken evrelerde gözlemlendiği için kanserde erken teşhis ve tedavide epigenetik biyobelirteç olarak kullanılabilecek aday genleri belirlemek çok önemlidir. Mitokondriyal epigenetik (mitoepigenetik) kavramı, mitokondriyal DNA'daki sekansta değişiklik olmaksızın mitokondriyal genlerdeki değişiklikleri içerir. Günümüzde birçok çalışma mitokondriyal genomda meydana gelen mutasyonların kansere yol açtığını bildirmiş olsa da günümüzde mitokondriyal epigenetik değişikliklerin kanserleşmeyle olan ilişkisi hakkındaki çalışmalar yeni ortaya çıkmaktadır. Mitokondriyal fonksiyonlarda meydana gelen bozuklukların karsinogenez ve tümör oluşumuna neden olmasından dolayı mitoepigenetik mekanizmaların iyice anlaşılması kanser türlerinde erken teşhis, önleme ve tedavisinde geliştirilebilecek araçlar için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Mitokondri, DNA, kanser, epigenetik, mutasyon, metilasyon

Mitochondrial Epigenetics and Cancer

Abstract

Cancer is one of the diseases with the highest mortality rate in the world. Early diagnosis and treatment of cancer is very important to reduce this rate. Cancer is a disease caused by uncontrolled division and proliferation of the cell due to gene expression defects that occur as a result of abnormal changes in genes involved in cell functions. Mitochondria are a special organelles that has its own DNA like the nucleus and plays a role in important activities such as metabolism, cell death and aging in the cell. The risk of mutation is much higher due to the lack of protection of mitochondrial DNA with histones, its frequent exposure to reactive oxygen products resulting from oxygen respiration and the lack of advanced DNA repair mechanisms as much as nucleus DNA. Epigenetics is the branch of science that studies changes in gene expression without any alterations in the DNA sequence. An abnormal change in epigenetic mechanisms may cause tumor formation by affecting gene expression and since these changes are observed in the early stages, it is very important to identify candidate genes that can be used as epigenetic biomarkers in early diagnosis and treatment of cancer. The concept of mitochondrial epigenetics (mitoepigenetics) includes the changes in mitochondrial genes without changes in the sequence in mitochondrial DNA. Although many studies today have reported that mutations in the mitochondrial genome cause cancer, studies on revealing the relationship between epigenetic changes in mitochondria and cancer are recently emerging. Because of the defects in mitochondrial functions leading to carcinogenesis and tumor formation, understanding of mitoepigenetic mechanisms is necessary for the technological developments that can be used for early detection, prevention and treatment of cancer.

Keywords: Mitochondria, DNA, cancer, epigenetics, mutation, methylation

Hücre, içerisine aldığı besinleri sindirdikten sonra metabolik olayları sürdürüp canlılığını devam ettirebilmek için enerjiye ihtiyaç duyar. Bu ihtiyaç her canlı türünde hücrenin yapısı ve işlevine göre değişiklik göstermektedir. Hücreler bu enerjiyi vücut

sıcaklığını korumak için bir yakıt olarak kullandığı bir kimyasal olan adenozin trifosfat (ATP) şeklinde üretir.¹ Bu olaylar ökaryotik hücrelerde mitokondri adı verilen kompleks bir organel tarafından gerçekleştirilmektedir.

Mitokondrinin şekli (küre) büyüklüğü (çap: 0,2-1 µm, uzunlukları: 2-6 µm) ve sayısı (1-2000) hücreden hücreye farklılık göstermektedir. Yapısında bulunan çift tabakalı zar iç ve dış membran olarak ayrılmaktadır. Bu iki membranı membranlar arası alan ve matriks adı verilen 2 yapı oluşturmaktadır. Matriks, genomik yapının ve oksidatif enzimlerin yoğun olduğu bölgedir.² Dış membran

Received: March 8, 2021 Accepted: June 27, 2021

Corresponding author: Metehan Karataş, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-mail: metehankaratas9@gmail.com
DOI: 10.5152/cjm.2021.21009

porin adı verilen proteinler aracılığıyla su ve iyonlar gibi küçük moleküllerin geçişini sağlar. İç membran ise krista denilen mitokondri matriksine doğru kıvrılmış yapılar içerir. Bu yapılar iç membranın yüzeyini genişletmesini sağlayarak hem aktif transport ile geçişin hem de enerji üretiminin yüksek olduğu kısımlardır. Mitokondri hücrede bulunduğu konum itibarıyla, yalnızca oksidatif fosforilasyon yoluyla enerji üretmekten sorumlu değildir, aynı zamanda apoptoz, kalsiyum homeostazı, doğuştan gelen bağışıklık sinyallerinde ve hücre yaşlanması gibi hücresel fizyolojinin neredeyse tüm yönlerinde önemli bir rol oynar. Buna ek olarak pirimidinler, aminoasitler, fosfolipitler ve nükleotidler gibi metabolitlerin oluşumunda da görev almaktadır. Ayrıca mitokondriyal genom ile nükleus genomunun etkileşimleri, hücre içerisindeki metabolit ve bazı RNA'ların hücre içerisinde taşınmasını sağlamaktadır.³ Ancak günümüzde bu mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Kanser, sağlıklı bir hücrenin belirli nedenler sonucu fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerden ötürü kontrolsüz olarak bölünerek çoğalıp, bulundukları bölge dışına yayılmasıyla meydana gelen ve ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm oranı en yüksek hastalık kanserdir. Günümüzde sık görülen sağlıksız beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimine ek olarak hareketsiz yaşamın da kanser odaklı ölümlerin artışına neden olacağını öngörmektedir.⁴ Kanser hücrelerinin metabolik aktiviteleri normal hücrelerden farklıdır. Kanser hücreleri normal hücrelere göre daha yüksek glikoliz hızı, glikoneogenez, glutaminolitik aktivite ve pentoz fosfat mekanizmalarını ile karakterize edilmiştir. Dahası kanser hücrelerinde pirüvat oksidasyonu ve laktik asit oluşumunda artış ve aminoasit metabolizmasında değişiklik gözlemlenmektedir. Hücrede bu metabolik olayların mitokondride gerçekleştirilmesi ve ayrıca mitokondrinin apoptoz mekanizmasında rol alması kanser açısından bu organelin önemini göstermektedir.⁵ Mitokondriyal genomun kendisinde veya genom ile ilişkili mekanizmalarda meydana gelen olumsuz değişiklikler, kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilir.⁶

Mitokondriyal Genom

Mitokondrinin diğer organellerden ayrılan en büyük özelliği kendine ait bir ribozom, DNA ve RNA moleküllerini barındırmasıdır. Mitokondriyal genom ilk kez Chevrement ve arkadaşları tarafından 1950'lerin sonlarına doğru bildirilirken, ilk mitokondriyal DNA (mtDNA) dizi analizi 1981 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu bilgilerden yola çıkılarak ilk mitokondriyal hastalık, bir nokta mutasyonu (m.3243A>G) sonucu oluşan ve 1988 yılında bildirilen genetik bir nörodejeneratif hastalık olan MELAS sendromudur.^{7,8}

MtDNA aynı nükleer DNA (nDNA) gibi çift sarmallı fakat yapısal olarak daireseldir. Ortalama molekül ağırlığı 10^6 dalton ve yaklaşık 16.5 kb uzunluğundadır. İnsan mtDNA'sı solunum zincirindeki proteinlerden yalnızca 13'ünü kodlamakta, geriye kalan proteinler (~1500) nDNA tarafından kodlanmaktadır. Bu da nükleus ve mitokondri etkileşiminin hücrenin yaşamsal faaliyetleri için ne kadar önemli olduğunu bize göstermektedir. Genetik kodunun nDNA'dan farklı olmasına ek olarak guanin ve sitozin bazıları bakımından nDNA'dan daha fazla oranda olması epigenetik açıdan da ilgi çekmektedir.⁹

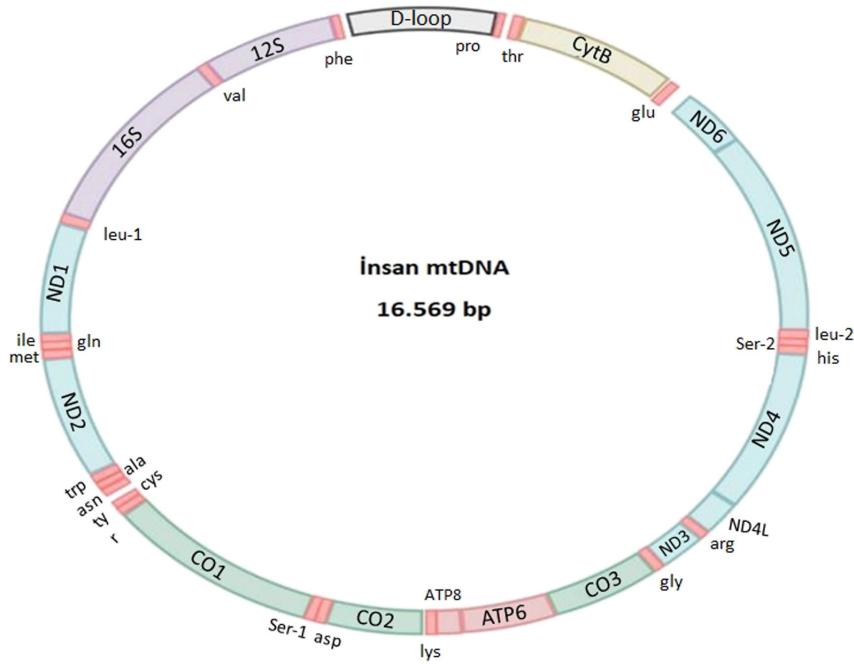
İnsan mitokondri genomu, elektron taşıma ve oksidatif fosforilasyonla ilgili gerekli 13 proteini kodlamak için gerekli olan 16S, 12S rRNA ve 22 adet tRNA'yı kodlayan 37 gen içermektedir. 16.569 baz içeren bu genomdaki dış iplikçik pürin açısından zengin (ağır iplik (H) olarak adlandırılır) ve iç kısımdaki tamamlayıcı iplik ise pirimidin bakımından zengindir (hafif iplik (L) olarak adlandırılır). Bu iki zincir de kendi başlarına replike olmaktadır ve 37 genden 28'i H-zincirinde, 9'u ise L-zincirinde yer alarak mitokondriyal fonksiyonlarda görev alırlar (Şekil 1). İnsan mitokondrisinde tRNA'ların tümü organel tarafından kodlanırken bitki ve protozoonların mitokondrieleri nükleer genom tarafından kodlanan tRNA'ları alıp kullanmaktadır. Ayrıca memeli mtDNA'sı intron bölgeleri içermez. Mitokondri genomlarının kopyaları her ne kadar fazla olsa da büyüklükleri ve sayıları türler arasında farklılık göstermektedir. Ancak genomun boyutu ile genetik bilgi arasında doğrusal bir ilişki bulunmamakla birlikte mtDNA total hücresel DNA'nın %1'lik kısmından daha azını oluşturmaktadır. Mitokondriyal genler maternal kalıtım gösterirler.^{10,11}

Mitokondriyal DNA tarafından sentezlenen ve oksidatif fosforilasyonda devamlılığı sağlayan komplekslerde görevli genler; kompleks 1 için ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6 kompleks kompleks 3 için sitokrom b, kompleks 4 için COI, COII, COIII ve kompleks 5 için ise ATP 6 ve ATP 8'dir. Bu kodlanan proteinler elektron taşıma sisteminde (ETS) elektronları taşıma görevini üstlenmektedirler.¹²

Mitokondriyal çalışmalardaki zorluklardan birisi mitokondrinin hücre içinde birden fazla mitokondriyal genom bulundurmasıdır. Bu genomlardan bir tanesi mutasyona uğramış halde iken diğeri mutasyona maruz kalmadan varlığını sürdürebilir. Mitokondriyal genomun bu durumuna heteroplazmi adı verilir.¹³

Mitokondriyal DNA Mutasyonları ve Kanserle İlişkisi

Mitokondri oksidatif fosforilasyonla ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerine sıklıkla maruz kalır. Buna ek olarak mtDNA, nDNA gibi histonlarla korunmaz



Şekil 1. Mitokondriyal genom (mtDNA).¹¹

ve DNA tamir mekanizmaları nDNA'sına göre kapasite açısından daha sınırlıdır. Bundan dolayı mtDNA replikasyonlarında daha fazla hataya eğilim bulunur ve nedenle mutasyonlara karşı daha hassas bir yapıdadır. Hücrede mtDNA mutasyonları özellikle kontrol (D-loop) bölgesinde daha çok gözlemlenmiştir ve mitokondride nüklear genomdaki gibi bir nükleozom yapısı bulunmasa da nükleoidler adı verilen nükleo-protein kompleksleri vardır. mtDNA replikasyonunda görev alan *mitokondriyal transkripsiyon faktörü A (TFAM)*, mitokondriyal promotor bölgelerinde sekansa spesifik olarak bağlanabilen ve DNA'nın çözülüp, bükülebilmesi gibi işlemlerinde görev alan bir transkripsiyon faktörü olmasına ek olarak mtDNA'nın nükleoidlerce çevrelenmesinde de rol oynamaktadır. Buna ek olarak mtDNA'nın sıkça görülen mutasyonlara bu kadar açık durumda olmasına rağmen oluşan hasarları tamir edebilecek mekanizmaları sınırlıdır. Nükleusta bulunan nükleotid eksizyon tamir (NER) mekanizmaları mitokondride eksikken, çift zincir kırık onarımı mekanizması hakkındaki bilgiler tartışmalıdır. Bununla birlikte mtDNA, oksidatif hasarın yanı sıra deaminasyon, alkilasyon ve tek iplikli kırılmaların neden olduğu hasarı baz eksizyon onarımı (BER) mekanizmasını kullanarak çözebilir.¹⁴

Mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar ileride değinilecek olan kanser dışında Parkinson, Alzheimer gibi nörodejeneratif bozukluklarda, diyabette, kalp ve kas dokusunda zayıflıklar sonucu oluşan miyopatiler gibi önemli rahatsızlıkların patogenezinde de rol oynamaktadır. Örneğin Parkinson ve Alzheimer

hastalığı olanların beyindeki substantia nigra bölgesi incelendiğinde mtDNA delesyonları yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca mitokondriyal genomlarda meydana gelen mutasyon birikiminin yaşlanma ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir.¹⁵

Mitokondriyal DNA mutasyonlarının birçok hastalığa neden olmasının yanı sıra meme,¹⁶ prostat¹⁷ gibi birçok kanser türü ile de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kanserde metastaz ve tümöröenez hızını da arttırabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.¹⁸⁻²⁰ Örneğin Tablo 1'de turuncu renkli işaretli mutasyonlarda dikkat çeken bir nokta, bazı spesifik mutasyonların belirli coğrafyalarda farklı etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Böylece de etiyolojik farklılıkların farklı hastalık veya fonksiyonel bozukluklara neden olabileceği öngörülmektedir (Tablo 1).²¹⁻²⁹

MtDNA mutasyonlarının yanı sıra mtDNA kopya sayısındaki değişimler de farklı tümör tiplerinde çalışılmaktadır. MtDNA kopya sayısında artış da mitokondriyal fonksiyonlarda meydana gelen bir bozukluk sonucuna yanıt olarak ya da nükleusta kodlanan ve mtDNA kopya sayısını kontrol eden genlerde ortaya çıkan mutasyonlar sonucu oluşabilir.^{30,31}

Literatüre baktığımızda mtDNA kopya sayısı üzerine yapılan çalışmalarda endometriyum, glioblastoma, baş-boyun ve over gibi kanser türlerinin tümör dokusunda eşlenik normal dokuya oranla kopya sayısında artış ile meme, akciğer, mide, karaciğer ve böbrek gibi bazı tümör tiplerinde mtDNA kopya sayısında azalma gözlemlenerek bu azalmanın hastalığın metastazı ve ilerleme riskiyle ilişkili olduğu öne

Tablo 1. Mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonlarının kansere etkisi²¹

mtDNA Mutasyonları	İlişkili Hastalığı	Referanslar
M7b2 Haplogrubu	Hemapoetik kanser ve lösemi riskinin artışı	[22],[23]
U Haplogrubu	Prostat ve renal kanserler	[24]
A10398G ve T16519C	Meme kanser riskinin artışı	[25]
T3197C ve G13708A	Meme kanser riskinin azalışı	[25]
G10398A, G9055GA, T16519C, G13708A, T3197, A10398G	Kadınlarda meme kanser şüphesinde artış	[25],[26]
G10398A	Afrika-Amerikalı kadınlarda invaziv meme kanseri riskinin artışı	[26],[27]
G10398A	Hintli kadınlarda özofarenks ve meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur	[25], [28]
A10398G	Avrupa-Amerika kadınlarında meme kanser riskinin artışı	[25], [28]
G10398A	Kompleks 1 aktivitesinin azalışına bağlı ROS artışı	[29]
G10398A	Akt aktivasyonu ile apoptoz direnci	[29]
G10398A	Farelerde metastaz ve tümörögenезis artışı	[29]

sürülmektedir.³² Mitokondriyal genetiğe ait moleküler mekanizmalar kesin bir şekilde tanımlanamadığı sürece mtDNA kopya sayısını kontrol eden daha aktif bir mekanizmanın olma ihtimali göz ardı edilmemelidir.

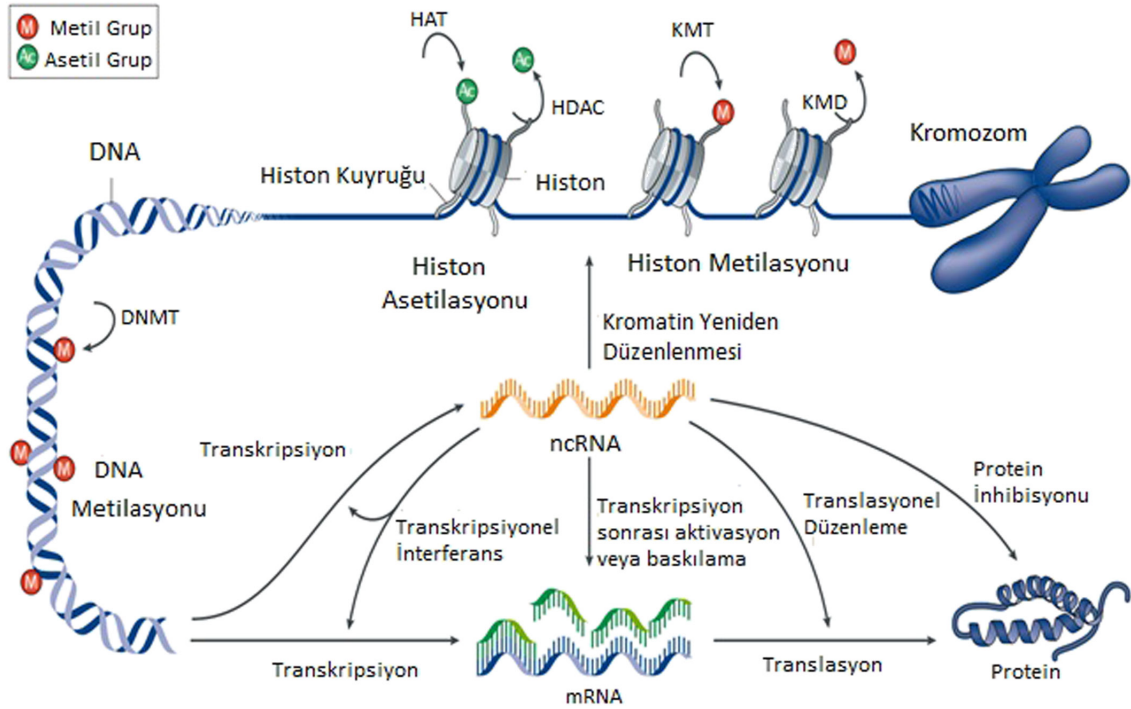
Epigenetik

DNA nükleotidlerinde meydana gelen mutasyonlar, kromozomda oluşan kırıklar gibi kalıcı hasar oluşturan değişiklikler genetik bilimi tarafından incelenirken, Epigenetik ise DNA dizisinde kalıcı bir değişikliğe yol açmadan gen ifadesini değiştiren kalıtsal (yavru bireye aktarılan) değişiklikleri inceler. Epigenetik mekanizmalar, embriyonik gelişim genlerinin aktivasyonu, X kromozomunun inaktivasyonu gibi canlının embriyonik sürecinden başlayarak tüm yaşam süresince rol oynamaktadır. Epigenetik mekanizmalar her doku ve organda aynı oranda işlev göstermez. Bunun nedeni ise, her bir dokunun oluşumundan sorumlu hücre gruplarının gen transkripsiyonu ve translasyonunun birbirinden farklı olarak ifade edilmesiyle ilişkilidir.³³ Epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromozomun yeniden şekillenmesi ve mikro RNA (miRNA)'ların düzenlenmesi olarak 4 gruba ayrılmıştır (Şekil 2).³⁴ Bu mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler gen ifadesini etkilemektedir. DNA'nın en çok bilinen epigenetik modifikasyonunun başında metilasyon gelse de günümüzde bir diğer modifikasyon çeşitleri olan hidroksimetilasyon, karboksilasyon gibi tanımlanmış modifikasyonlar hakkında bilgiler de yeni yeni ortaya çıkmaktadır. Histonlar ve diğer proteinler ise

asetilasyon, fosforilasyon, metilasyon, sumolasyon, ubiquitinasyon ve PARilasyon yoluyla post-translasyonel olarak modifiye edilebilir.^{35,36}

Mitokondriyal Epigenetik (Mitoepigenetik) ve Tümörögenезis Etkisi

Günümüzde mtDNA genetiği ve hastalıklarla ilişkili gerek kalıtsal gerek sporadik yönden birçok çalışma yapılmış olsa da son zamanlara kadar mitokondriyal epigenetik açısından gerçekleştirilen çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bunun nedeni mtDNA'nın yapısının küçük olması ve 20. yüzyılda gerçekleştirilen epigenetik çalışmalar sonucu mitokondriyal DNA'da metilasyon meydana gelmediğinin bildirilmesi olmuştur. Fakat teknolojik gelişmelerin ilerlemesiyle ortaya çıkan tüm genom bisülfid dizilemesi gibi daha hassas ve modern metotlar sayesinde son on yılda mitokondri DNA'sının da nüklear DNA'ya benzer şekilde epigenetik düzenlemelere sahip olduğunu ve hastalıklarla ilişkilendirilebileceğine dair yeni kanıtlar bildirilmiştir.³⁷⁻⁴² Fakat mtDNA'da epigenetik mekanizmaların nDNA'daki göre farklılığı söz konusudur. Örneğin mtDNA'nın histon içermemesinden dolayı bir diğer epigenetik mekanizma olan kromatinin yeniden düzenlenmesinden bahsetmek mümkün değildir. Buna rağmen mitokondriyal DNA'da histon modifikasyonu olmasa da nükleus DNA'sı ile olan etkileşiminden dolayı nükleus DNA'sında meydana gelen histon modifikasyonları aracılığıyla değişikliklere uğrayabileceği ya da yapısındaki DNA-nükleoid oluşumunun ileride yeni epigenetik araştırma alanları oluşturma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.⁴³



Şekil 2. Epigenetik mekanizmalar.³⁴

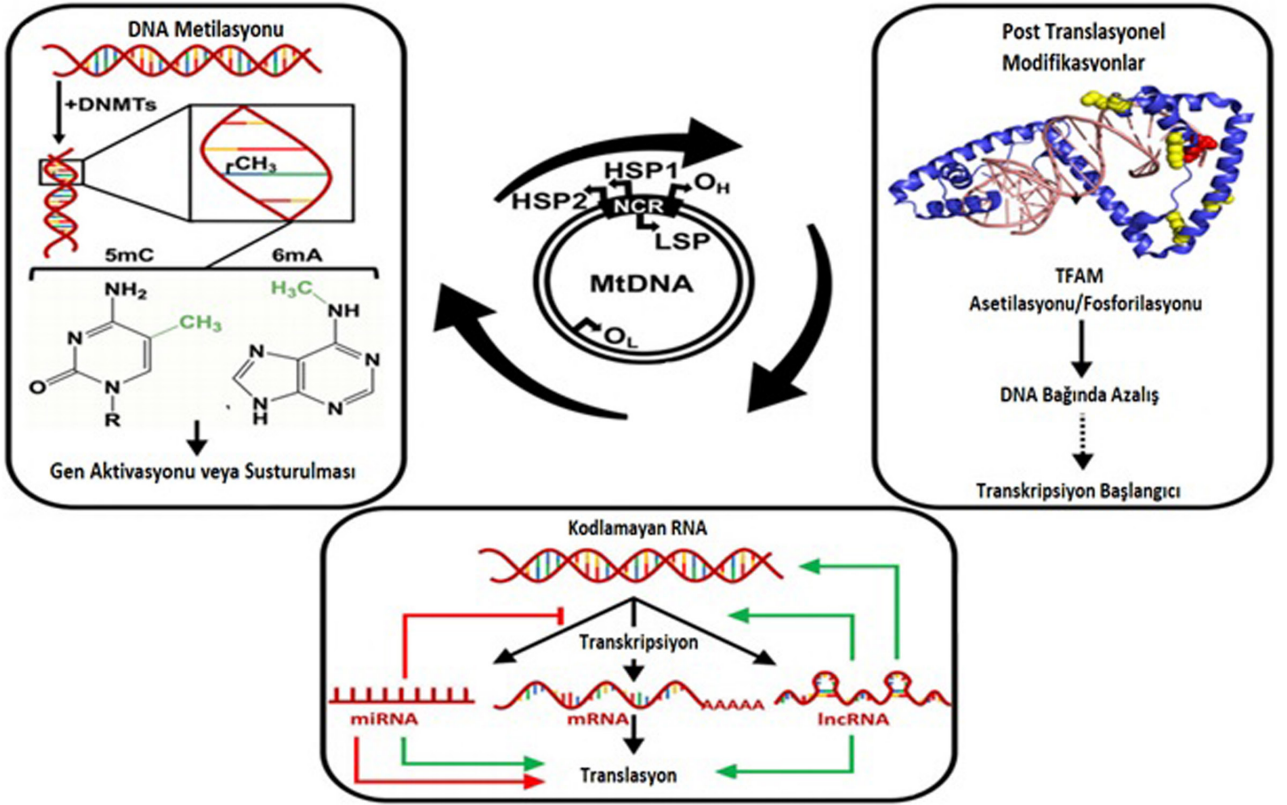
MtDNA'nın epigenetik düzenlenmesi, kodlama yapmayan bölge içerisinde bulunan (NCR) ağır zincirdeki transkripsiyon faaliyetleri HSP1 ve HSP2 aracılığı ile gerçekleşirken, hafif zincirde ise LSP sayesinde transkripsiyon gerçekleşmektedir. Mitokondrideki gen ekspresyonundaki değişiklikler, DNA metilasyonu (sitozin bazının 5. Karbon atomuna metil grubunun eklenmesi), kodlanmayan RNA'lar ve nükleoid proteinlerinin post translasyonel modifikasyonları aracılığıyla düzenlenir. Post translasyonel modifikasyonlarda TFAM DNA'ya bağlanmış durumda iken meydana gelen asetilasyon ve fosforilasyonun bu bağın kuvvetini değiştirerek transkripsiyonel değişikliklere yol açacağı yönünde güncel bir hipotez oluşturulmuştur. Bu alanda mevcut çalışmalar hala sürdürülmektedir. Kodlanmayan RNA'lar ise görev aldıkları hücredeki sinyal yollarına göre gen ifadesinin düzenlenmesinde rol almaktadır (Şekil 3).⁴⁴⁻⁴⁹

DNA metilasyonu DNA metil transferaz (DNMT) adı verilen enzimler aracılığıyla S-adenosil-metiyonin (SAM)'den bir metil grubunun DNA'nın 5. karbonundaki sitozine eklenmesiyle 5-metilsitozin (5mC) oluşumuna neden olan bir reaksiyondur. Sitozinin metilasyonu ökaryotlarda baskın olmasıyla birlikte gen transkripsiyonunun susturulması veya aktivasyonu ile sonuçlanan bir olaydır. Nükleusta DNA metilasyonu ağırlıklı olarak CpG adacıklarında bulunan 500-1500 bp uzunluğundaki CpG dinükleotidlerinde meydana gelir. Mitokondride ise, mtDNA'nın boyutunun küçük olması ve kısa kodlanmayan bölgesi

nedeniyle CpG adacıklarının büyük dizileri yerine yalnızca küçük olan CpG dinükleotidlerinde meydana gelmektedir. Ayrıca DNA metilasyonu nöronlar, kök hücreler ve oositler gibi spesifik hücre gruplarında CpG bölgesi (CpA, CpT, CpC) dışındaki kısımlarda da gözlemlenmiştir.^{50,51}

TFAM, histon benzeri bir faktör olarak işlev gören tek nükleoid ilişkili proteindir. TFAM ekspresyonu melanom,⁵² hepatosellüler karsinoma,⁵³ küçük hücreli olmayan akciğer,⁵⁴ kolon,⁵⁵ mesane,⁵⁶ epitelyal ovaryum karsinoma,⁵⁷ glioma⁵⁸ ve meme kanseri⁵⁹ gibi bir çok kanser tipinde pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum, tümör dokularında normal dokulara kıyasla daha yüksek mtDNA kopya sayısının neden olup,⁶⁰ bu da tümör hücrelerinin yeterli sıkıştırma için daha fazla TFAM üretmesini sağlar. Aksi takdirde, kanser hücrelerindeki mtDNA, TFAM tarafından daha sıkı sarılarak ETC/OxPhos ile ilişkili genleri kodlayan mtDNA'nın daha düşük ekspresyonuna yol açar ve böylece tümör hücrelerinin aerobik glikoliz kullanmasını teşvik eder. TFAM ayrıca asetilasyon, fosforilasyon ve her yerde bulunma dahil translasyon sonrası modifikasyonlarla da düzenlenebilir. Nihayetinde, TFAM değişikliklerinin kanserle ilişkili olduğunu gösteren doğrudan bir kanıt yoktur. TFAM'ın post-translasyonel modifikasyonları kendisinin stabilitesini ya da fonksiyonunu önemli ölçüde etkilediğinden, modifikasyonları da tümör progresyonu ile sıkı bir şekilde ilişkilendirilebilir.⁶¹

Mitokondri ve nükleusun epigenetik etkileşiminde rol oynayan enzimlerin düzenli bir işleyiş içerisinde



Şekil 3. Mitokondriyal genomun epigenetiğinde rol oynayan mekanizmalar.⁴⁴

çalışması gereklidir. Örneğin PDC (piruvat dehidrojenaz kompleksi) veya ACLY (ATP-sitrat liyaz) Asetil-CoA oluşumundan sorumludur. asetil-CoA oluşuktan sonra MOF/GCN5 gibi lizin asetiltransferaz epigenetik enzimlerini kullanarak histon asetilasyonu ve oksidatif fosforilasyon gibi mekanizmaların düzenlenmesini sağlar (Tablo 2).⁶² Burada birbiri ile etkileşim içerisinde olan moleküllerde meydana gelen bir fonksiyon bozukluğu metabolik faaliyetleri ve epigenetik etkileri değiştirerek gen ifadesinde de değişikliklere neden olabilmektedirler.

Mitokondri ve Nükleus Arasındaki Epigenetik Etkileşim

Mitokondriyal fonksiyonun düzenli işlemesi için, nükleer DNA'dan güçlü sinyaller gerekmektedir. MtDNA'nın replikasyonunu, transkripsiyonunu ve mitokondride nükleer-kodlu RNA işlemlerini düzenleyecek tüm faktörler nükleustan mitokondriye aktarılmaktadır. Mitokondride üretilen proteinlerin büyük bir kısmı da organel içerisinde kalmaktadır.⁶³ Bu iki organelin iletişimde epigenetik faktörlerin de rol oynaması beklenmektedir fakat henüz bu iki genom arasındaki epigenetik etkileşimi düzenleyen mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır. Bunlar arasında nükleer ve mitokondriyal faktörlerin, kofaktörlerin ve enzimlerin rolünün de net olarak bilinmemesi de bir nedendir.

Fakat buna rağmen Nükleer ve mitokondriyal DNA arasındaki çift yönlü etkileşim hücrel homeostaz ve hücrel faaliyetlerin düzeni açısından gereklidir.⁶⁴

Mitokondriyal nükleotid havuzu, transkripsiyon ve translasyon mekanizmaların korunmasında yer alan nükleer kodlu proteinler de epigenetik kontrol için potansiyel adaylardır. Örneğin, bir mitokondriyal pirimidin nükleozid kinaz olan timidin kinaz (TK2), mitokondride deoksinnükleotid sentezinin kurtarma yolunda rol oynar.⁶⁵ Bu protein G0 fazında hücrelerin gecici tutuklanması halinde nDNA'sının bütünlüğünün korunmasını sağlamada görev aldığı gösterilmiştir.⁶⁶ Son zamanlarda, dilate kardiyomiopati denilen insan kalplerinde TK gen promotörünün hipermetilasyonu, bu duruma özgü mtDNA tükenmesinden sorumlu olan TK2 protein seviyesindeki bir düşüşle ilişkilendirildi.⁶⁷ Henüz spesifik bir bilgi mevcut bulunmamasına rağmen, nükleer-kodlu olup mitokondriyal epigenetik olarak kontrolde görev alabilecek diğer adaylar, bakteriyel RNaz Z'nin (elaC) ortolog 2'sini, mitokondriyal RNaz P proteinleri 1 (MRP1) ve 3'ü (MRP3) ile ve mitokondriyal polikistronik RNA'ların işlenmesinde yer alan pentatriklopeptid tekrar alan proteini 1 (PTCD1) olabilir.⁶⁸

nDNA ve mtDNA'nın metilasyonu, mitokondriyal ve hücrel fonksiyonun karşılıklı kontrolünü sağlayan bir mekanizmayı temsil eder. Nükleer

Tablo 2. Epigenetik yolları etkileyen mitokondriyal ve nükleer enzimler arasındaki etkileşim. (A) Nükleustaki (nuc) epigenetik süreçleri düzenleyen ve ağırlıklı olarak mitokondri (mt) ve sitoplazmada (cyt) bulunan metabolik ara ürünler. (B) Mitokondriyal fonksiyonları etkileyen metabolik ara ürünleri kullanan nükleus kaynaklı epigenetik enzimler⁶²

A	Metabolik Enzim	Metabolik Ürün	Hücre İçi Lokalizasyon	Epigenetik Etkisi
	Pdc	Asetil-CoA	Mt,nuc	Histon Asetilasyonu için gerekli Asetil-CoA'nın üretilmesi (nuc)
	Sitrat Sentaz	Sitrat	Mt,nuc	Histon Asetilasyonu için kullanılan Asetil-CoA için bir öncü olarak sitrat üretimi (nuc)
	ACO2	İzositrat	Mt,nuc	Histon Asetilasyonu için kullanılan Asetil-CoA için bir öncü olarak izositrat üretimi (nuc)
	IDH3	a-KG	Mt,nuc	a-KG kullanan DNA ve histon demetilazların aktivasyonu (mt,nc)
	a-KGDH	Süksinil-CoA	Mt,nuc	KAT2a aracılığı histon süksinil-CoA üretimi (nuc)
	Fumaraz	Malat	Mt,nuc	a-KG kullanan DNA ve histon demetilazların inhibisyonu (mt,nc)
	GDH1	a-KG	Mt,nuc	a-KG kullanan DNA ve histon demetilazların aktivasyonu (mt,nc), H3 histonunun kuyruk bölgesinin kesimi (nuc)
	ACSS2	Asetil-CoA	Cyt,nuc	Histon asetilasyonu için asetil-CoA üretimi (nuc)
	ACLY	Asetil-CoA	Cyt,nuc	Histon asetilasyonu için asetil-CoA üretimi (nuc)
B	Epigenetik Enzim	Kullanılan Ürün	Hücre İçi Lokalizasyon	Epigenetik Etkisi
	MOF	Asetil-CoA	Mt,nuc	Histon asetilasyonu (nuc), mtDNA transkripsiyonunun düzenlenmesi (mt), OXPHOS düzenlenmesi (mt)
	GCN5	Asetil-CoA	Mt,nuc	Histon asetilasyonu (nuc), mt fonksiyonu bilinmemektedir.
	SIRT3	NAD+	Mt,nuc	Metabolik enzimlerin deasetilasyonu (mt), histon ve TF deasetilasyonu (nuc)
	HDAC1	Zn ²⁺	Mt,nuc	Histon deasetilasyonu (nuc), mt fonksiyonu bilinmemektedir
	HDAC7	Zn ²⁺	Mt,nuc,cyt	Histon deasetilasyonu (nuc), mt fonksiyonu bilinmemektedir
	DNMT1	SAM	Mt,nuc	DNA'nın sitozin metilasyonundan korunması (nuc), mt fonksiyonu bilinmemektedir
	TET1/2	a-KG	Mt,nuc	DNA'nın metil-sitozin dioksijenasyonu (nuc), mt fonksiyonu bilinmemektedir

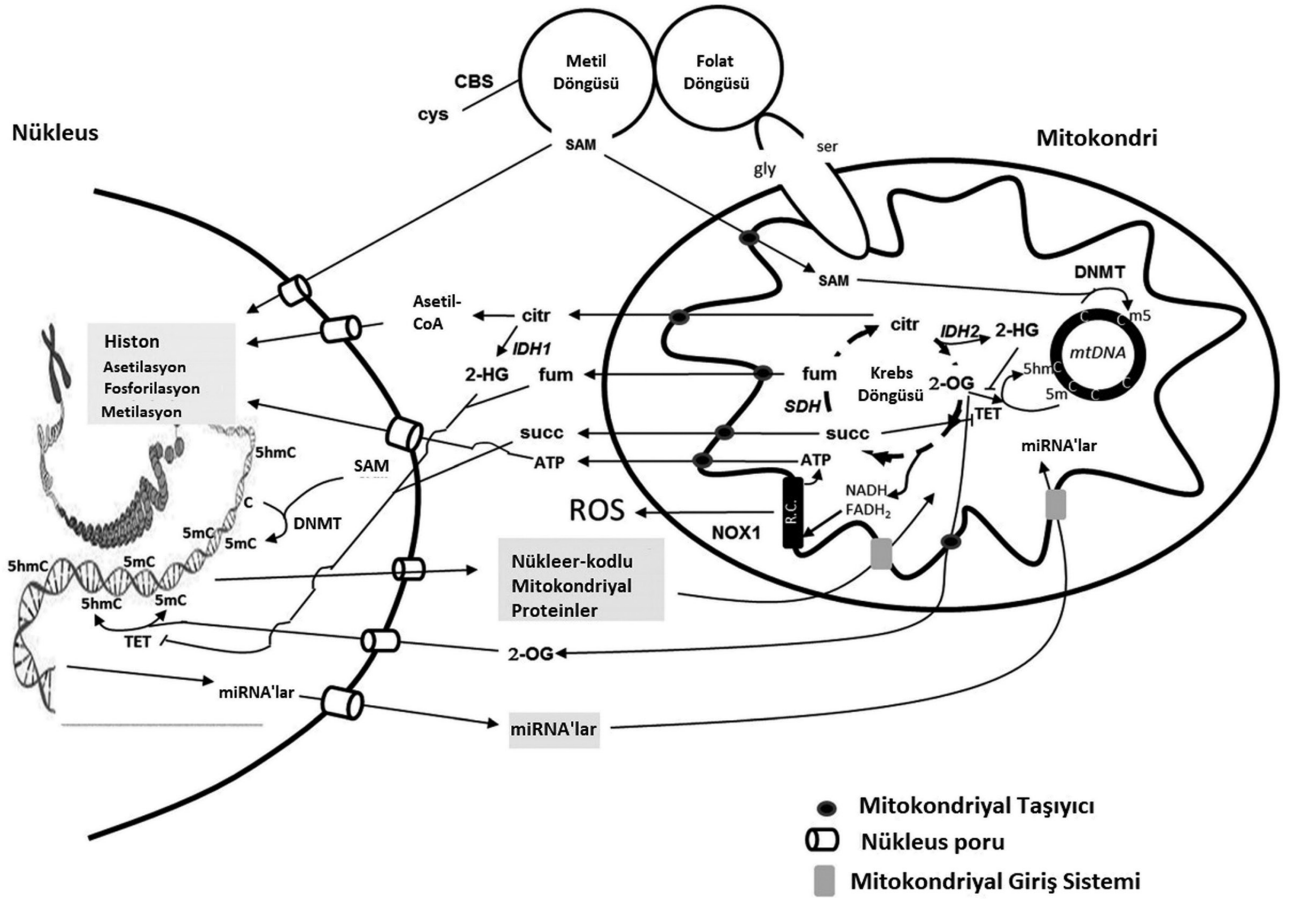
Kısaltmalar: a-KGDH, a-ketoglutarat dehidrojenaz; ACLY, ATP-sitrat liyaz; ACO2, akonitaz 2; ACSS2, Asetil-CoA sentetaz kısa zincirli aile üyesi 2; DNMT1, DNA metil-transferaz 1; IDH3, izositrat dehidrojenaz 3; GCN5, lizin asetiltransferaz 2A; GDH1, glutamat dehidrojenaz; HDAC1 ve 7, histon lizin deasetilaz 1 ve 7; MOF, lizin asetiltransferaz 8; PDC, piruvat dehidrojenaz kompleksi; SIRT3, sirtuin deasetilaz 3; TET1/2, 10-11 translokasyon DNA demetilaz 1/2.

kısımdan bakıldığında, birçok nükleer-kodlu mitokondriyal protein epigenetik olarak düzenlenmekte ve bu da mitokondri işleyişini etkilemektedir. MicroRNA'lar da mitokondriyal islevi düzenleyebilir. Mitokondriyal metabolizma, nükleer epigenetiğin ATP, NADH / NAD, sitrat, asetil-CoA ve S-adenoil metiyo-nin (SAM) seviyeleri ve metil döngüsü boyunca SAM hücrel kullanılabiliğini düzenleyen mekanizmalar aracılığıyla modüle edilmesinde önemli bir rol oynar. Mitokondriyal metabolizma, on-on bir

translokasyon (TET) aktivitesini dolayısıyla 5-metilsitozin (5mC) ve 5-hidroksimetilsitozin (5hmC) arasındaki dengeyi etkileyebilen intra-mitokondriyal SAM ve TCA ara ürünlerinin üretim düzenini kontrol ederek mtDNA metilasyonunu kontrol eder (Şekil 4).⁶⁹

Mitokondriyal MicroRNA (mitomiR) ve Kanser

Güncel çalışmalar, hastalık veya sağlık koşullarında mitokondrilerde microRNA (miRNA)'ların da rol



Şekil 4. Nükleus ve mitokondri arasındaki epigenetik çapraz etkileşime genel bakış.⁶⁹

oynadığını bildirmiştir. Bundan dolayı miRNA odaklı geliştirilen stratejiler çeşitli hastalıklarda terapötik ajan olarak kullanımı açısından umut vaat etmektedir. miRNA'lar mitokondriyi 3 farklı şekilde etkileyebilmektedir; bunlardan ilki nüklear genom tarafından mitokondriyal proteinleri hedeflemek amacıyla kodlanıp sitoplazmada mRNA'ların translasyonunun baskılanmasıyla proteinlerin mitokondriye aktarılma oranının düzenlenmesinden görevli miRNA'lardır. İkincisi yine nüklear genom tarafından kodlanan fakat mitokondriyal genom proteinlerin translasyonunu düzenlemek için mitokondriye gönderilen miRNA'lardır. Üçüncüsü ise mitokondriyal genom tarafından kendi proteinlerin translasyonu için kodlanan miRNA'lardır.⁷⁰ Nüklear genom tarafından kodlanan miRNA'lar hem ncDNA hem de mtDNA'nın epigenetik düzenlenmesinde etkindir.⁷¹ Mito-mikroRNA'lar (mitomiR'ler) olarak tanımlanan, mitokondri yerleşimli miRNA'lar, uzunlukları ~ 17-25 bp nükleotidlik kısa RNA'lardır. MitomiR'lerin yalnızca küçük bir alt kümesi mtDNA'lar tarafından kodlanırken, en büyük mitomiR oranı nDNA tarafından kodlanır.^{72,73} Kodlanan miRNA'lar mitokondriye taşınarak burada mitokondriyal proteinlerin transkripsiyonel ve translasyonel seviyelerine etki ederek

gen ekspresyonunu uyarabilir veya inhibe edebilir. MiRNA'ların bu düzenleyici rollerinde meydana gelen bir fonksiyon bozukluğu hücrede kanser oluşumu ve/ya gelişimine neden olabilmektedir (Tablo 3).⁷⁴

He ve ark. yaptıkları çalışmanın analizi sonucunda mtDNA tarafından kodlanan ve karaciğer kanseriyle tümör baskılayıcı özelliği bulunan^{75,76} MiR-1275, NSCLC'de nispeten yüksek oranda ifade edildiği gözlemlenmiş ve yüksek oranda ifade edilen miR1275, Lösin Fermuar Tümör Baskılayıcı 1 (LZTS3)'in ekspresyonunu düzenleyerek NSCLC'nin proliferasyonunu ve metastazını teşvik edebileceğini bildirmişlerdir.⁷⁷ Mitokondriyal genom tarafından kodlanıp TRNF, COX2 ve ATP 6 ilişkili bulunan miR-1201⁷⁸ melanoma prognozu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.⁷⁹ Mitokondriyal genomun 11q12.2 bölgesine ait FASD1'de lokalize olan⁷⁸ miR-1908 hipoksi durumunda küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde ekspresyonunun azaldığı gözlemlendi. miR-1908 AKT1S1'i hedefleyerek tümör hücrelerinin bölünmesini baskılama görevi gördüğü bildirilmiştir.⁸⁰ ND5 ve COX1 ile ilişkili⁷⁸ olan miR-1246 ise kolorektal kanser metastazında önemli bir sinyal iletim yolağı olan MAPK'da ekspresyon seviyesi az bulunan anti-onkogen SPRED2'nin

Tablo 3. Kanserde ROS ile ilişkili yollarda görevli miRNA'lar⁷⁴

MitomiR	Hedef Yolak	Mekanizmadaki Görevi	Hastalık
miR-28	Nrf2/Keap1 yolağı	<i>Nrf2</i> ekspresyonunda azalış; koloni oluşumu	Meme kanseri
miR-200a	Nrf2/Keap1 yolağı	<i>Keap1</i> ekspresyonunda azalış; <i>Nrf2</i> aktivasyonu	Meme kanseri ve hepatosellüler karsinom
miR-144	Nrf2/Keap1 yolağı	<i>Nrf2</i> aracılığıyla akciğer kanseri hücrelerinde cislatin direncinin düzenlenmesi	Akciğer kanseri
miR-93	Nrf2/Keap1 yolağı	Downregulating <i>Nrf2</i> ve <i>Nrf2</i> -bağlı genlerde ekspresyon azalışı	Meme Kanseri
miR-155	Nrf2/Keap1 yolağı	<i>Bach1</i> ekspresyonunda azalış; <i>HO-1</i> ekspresyonunda artışa bağlı oksidatif stress direncinin artması	Renal ve Akciğer Kanseri
miR-125b	Nrf2/Keap1 yolağı	Anti-oksidatif gen olan <i>PRXL2A'nın</i> hedeflenmesi	Oral Skuamöz Hücreli Karsinom
miR-29	Mitokondriyal yolak	<i>Mcl1</i> ve <i>Bcl-2</i> ile mitokondriyal yollu apoptozisin başlatılması	Hepatosellüler karsinom
miR-34a*	Mitokondriyal yolak	Tümör büyümesi ve apoptoz indüklemeye	Multiple Myeloma
miR-30a*	Mitokondriyal yolak	<i>Beclin-1</i> ve <i>ATG5</i> ekspresyonunda azalışa bağlı olarak otofajinin inhibasyonu	Kronik miyeloid lösemi
miR-122	Mitokondriyal yolak	Mitokondriyal metabolik genlerin hedeflenmesi	Hepatosellüler karsinoma
miR-375	Mitokondriyal yolak	<i>ATG7</i> ekspresyonunda azalış; otofajinin engellenmesi	Hepatosellüler karsinoma
miR-450a	Mitokondriyal yolak	EMT'de görev alan birçok genin susturulması; tümör göçü ve invazyonunu azaltma	Over kanseri
miR-27b	Mitokondriyal yolak	<i>PDHX</i> baskılanması; mitokondriyal oksidasyon ve ekstrasellüler asidifikasyonun artısının azalması, hücre bölünmesinin artması	Meme Kanseri
miR-31	Mitokondriyal yolak	<i>SIRT3</i> inhibasyonu; tümör göçü ve invazyonunu artırma	Oral Karsinom
mitomiR-2392**	Mitokondriyal yolak	Glikolizin ekspresyonunda artış ve oksidatif fosforilasyonun ekspresyonunda azalışı sağlayarak metabolizmayı yeniden düzenlemesi; kemodirenci regüle etme	Dil Skuamöz hücreli karsinom
miR-17-3p	Mitokondriyal yolak	<i>Mn-SOD</i> , <i>Gpx2</i> ve <i>TrxR2</i> 'yi inhibe ederek radyosensitiviteyi artırma	Prostat kanseri
miR-128a	Mitokondriyal yolak	<i>Bmi-1</i> ekspresyonunda azalışla mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesi ve ROS üretiminin azaltılması	Kanser
miR-210*	Mitokondriyal yolak	<i>ISCU</i> ekspresyonunda azalış sonucu mitokondriyal kompleks 1 aktivitesi ile ROS üretiminin artışı	Kanser
miR-663	Mitokondriyal yolak	<i>BBC3</i> ve <i>BTG2</i> hedefleyerek <i>MOMP</i> aracılığıyla apoptozu düzenlemek	Akciğer Kanseri
miR-3174	Mitokondriyal yolak	<i>ARHGAP10</i> hedefleyerek mitokondriye bağlı apoptoz ve otofajiyi inhibe etme	Gastrik kanser

(Continued)

Tablo 3. Kanserde ROS ile ilişkili yollarda görevli miRNA'lar⁷⁴ (Devamı)

MitomiR	Hedef Yolak	Mekanizmadaki Görevi	Hastalık
miR-148a-3p	Mitokondriyal yolak	Mitokondriyal fizyonun artışı ve <i>AKAp1</i> ekspresyonunda azalışa neden olarak <i>mTOR1</i> aktivasyonu	Gastrik Kanser
miR-485-3p	Mitokondriyal yolak	<i>PPARGC1A</i> hedeflenmesi ve ekspresyonunda azalışı	Meme Kanseri
miR-195*	Mitokondriyal yolak	<i>ACACA</i> , <i>FASN</i> , <i>HMGCR</i> ve <i>CYP27B1</i> hedeflenmesi; proliferasyon, invazyon ve göçün inhibasyonu	Meme Kanseri
miR-21*	SOD/Katalaz	<i>T-AOC</i> , <i>PDCD4</i> , <i>SOD</i> ve katalazın inhibasyonu	Gastrik kanser
miR-146a	SOD/Katalaz	<i>SOD2</i> ekspresyonunda azalış ve <i>ROS</i> üretiminde artış ile apoptozu arttırarak hücre bölünmesini azaltma	Over ve akciğer kanseri
miR-155	SOD/Katalaz	<i>DCK</i> inhibasyonu ile <i>SOD2</i> ve katalazın ekspresyonunu arttırarak kemodirenc oluşturma	Pankreas kanseri
miR-212	SOD/Katalaz	<i>Mn-SOD</i> hedefleyerek <i>Mn-SOD</i> aracılığı metaztazın baskılanması	Kolorektal kanser
miR-592	HIF-1α yolağı	<i>miR-592/WSB1/HIF-1α'nın</i> glikolitik inhibasyonu	Hepatosellüler karsinom
miR-199a-5p	HIF-1α/COX-2 yolağı	Tümör büyümesi ve anjiyogenezin düzenlenmesi	Kanser
miR-135b	HIF-1α yolağı	HIF-1α aracılığıyla kanser hücrelerinde bölünmeyi başlatma, koloni oluşturma, hayatta kalma ve anjiyogenez aktivasyonu.	Bas-boyun skuamöz hücreli karsinom
miR-138	HIF-1α yolağı	<i>SOX4</i> ve HIF-1α'yı hedefleyerek kanser hücrelerinin invazyonu ve metastazını baskılama	Over kanseri
miR-186	HIF-1α yolağı	Aerobik glikolizi inhibe etme	Gastrik kanser
miR-206	3ζ/STAT3/HIF1α/VEGF yolağı	14-3-3ζ hedefleyip ve the STAT3/HIF-1α/VEGF yolağını baskılayarak anjiyogenezi azaltma	Akciğer kanseri

*Nükleus tarafından kodlanan ve mitokondriye yerleşen miRNA'lar

**Mitokondriyal tarafından kodlanan ve mitokondriye yerleşen miRNA'lar

ekspresyonunda önemli rol aldığı bildirilmiştir.⁸¹ Yine COX1 ilişkili⁷⁹ bir miRNA olan miRNA-1972'nin ise hepatosellüler karsinomada normal ve tümör dokusunu ayırmada kullanılabilecek bir belirteç olduğunu bildirmiştir.⁸²

MiRNA'lar mitokondride oksidatif fosforilasyon sonucu ortaya çıkan ve kanserleşmeye neden olabilecek reaktif oksijen ürünlerini (ROS) ortamdaki uzaklaştırmada rol alırlar. Mir-17 ve mir-17-3p'nin prostat kanserinde mm-SOD2, GpX2 ve TRXR2 gibi mitokondriyal antioksidan enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir. Buna ek olarak meme kanserinde ise miR-509-5p'nin SOD2'yi hedefleyerek anti-onkogenik rolüne sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak kanserde miRNA'lar mitokondriyal antioksidan mekanizmalarda meydana gelen ekspresyondaki azalış ve oksidatif stres birikimi sonucu apoptoz artışıyla ilişkilendirilmiştir.⁸³

Epigenetik Bozuklukların Mitokondriyal ve Nükleus DNA'sına Etkisi ve Kanserdeki Rolü

Daha önce de bahsedildiği gibi mitokondrideki görevlerden sorumlu olan genlerin yalnızca 37 tanesi organelin kendisi tarafından üretilirken geri kalanı nükleus tarafından kodlanmaktadır. Dolayısıyla nükleusta meydana gelen epigenetik değişiklikler de mitokondri fonksiyonunu etkilemektedir. Nükleus DNA'sında kodlanan ve mtDNA'da tamir ve okuma işinde görev alan PolgA'nın 2. ekzonunda meydana gelen metilasyonun mtDNA kopya sayısını ve metilasyona bağlı ekspresyon azalışını düzenlediği bildirilmiştir.⁸⁴ MtDNA'nın kopya sayısı ve mitokondriyal aktivitenin nükleus epigenetiğini etkilemesi açısından Xie ve ark. mtDNA'da meydana gelen kopya sayısındaki artışın DNMT1'in ekspresyon artışıyla birlikte nükleus DNA'sında bulunan CpG bölgelerinde hipermetilasyona neden olduğunu bildirmiştir.⁸⁵

Wen ve ark.⁸⁶ gerçekleştirdiği bir çalışmada ise, mtDNA'nın hipermetilasyonu mide kanserinde mtDNA kopya sayısının azalmasıyla ilişkilendirilerek tanı için kullanılabilecek potansiyel bir gen olduğunu bildirmiştir.

Belizzi ve ark.⁸⁷ mitokondriyal DNA varyantlarının nükleus epigenetiğini etkilemesine yönelik gerçekleştirdiği bir polimorfizm çalışmasında 9 farklı varyantın (H, J, U, X, T, I, K, W ve V) metilasyona bağlı ekspresyon seviyelerini incelemiştir. Bunun sonucunda J haplo grubuna sahip hücre hattının metilasyon seviyesinin J haplotipi taşımayanlara oranla yüksek olduğunu saptayarak mtDNA'nın çeşitli varyantlarının ncDNA ekspresyon ve metilasyonunu etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir.

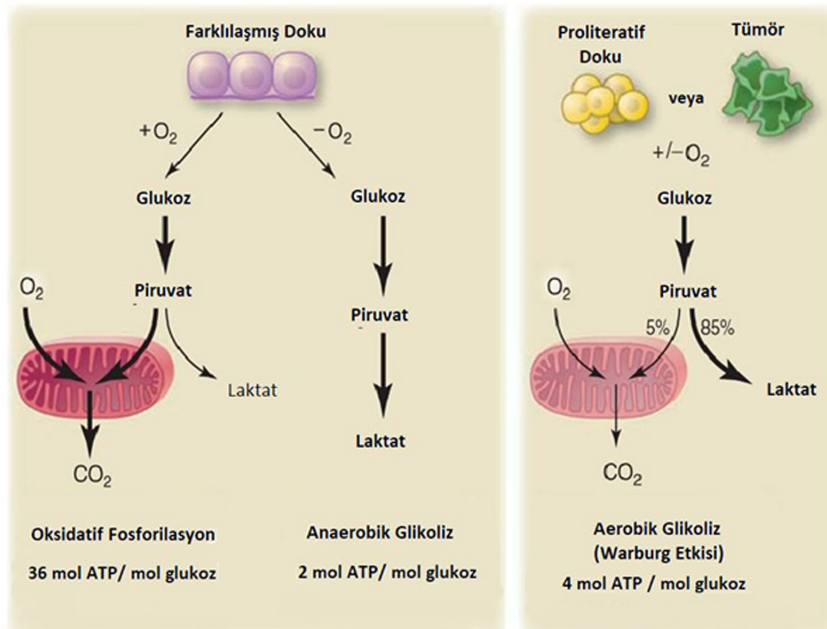
Mitokondrinin iç ve dış zarına gömülü, protein taşınmasında görevli 4 protein kompleksi bulunur. Bunlar TOM, TIM23, TIM22 ve SAM kompleksleridir. TOM kompleksinin merkezi ve tek temel bileşeni, bir translokasyon kanalı oluşturan beta-varil proteini olan Tom40'tır. Mitokondriyal solunum zincirine ait multi-protein kompleksleri nükleer ve mitokondriyal genler tarafından kodlanan alt birimlere aittir. Mitokondri ve nükleus gen koordinasyonunu sağlayan mekanizmalar bu multiprotein komplekslerinin işlevi için gereklidir.⁸⁸ Nükleustan mitokondriye bilgi aktarımı anterograd sinyalizasyonu olarak isimlendirilir ve bunun ters yönünde gerçekleşen sinyalleşme ise retrograd veya mitokondriyal stres sinyali olarak isimlendirilmektedir. Mitokondride sentezlenen proteinlerde meydana gelen defekt sonucu mtDNA ve oksidatif strese meydana gelen bozuklukları azaltmak üzere nükleer gen

ekspresyonunu düzenleyen sinyaller (Ca^{+2} ve NAD^{+}) tetiklenmektedir.⁸⁹

P53 ile ilişkili, mitokondriyal bir protein olan volt-aj-ge-dependent anion channel 1 (VDAC1) proteinin (nükleus ve mitokondri arasında Ca^{+2} , iyon ve nükleotid taşınmasında görev alarak hücre metabolizması ve apoptotik olaylarda önemli rol oynar) susturulmasının histonlarda asetilasyon ve metilasyona etki ettiği gözlemlenmiştir. VDAC1 proteininde meydana gelen ekspresyonda azalmanın glioblastoma, meme ve akciğer kanserinde tümör büyümesinde de azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Böylece nükleus ve mitokondri arasında görev yapan VDAC1 gibi proteinlerde epigenetik mekanizmaların metabolizma ve kanser sinyalleşmesinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir.⁹⁰

Warburg Etkisi

Otto Warburg kanser hücrelerinin ortamdaki oksijen varlığına rağmen yüksek seviyede laktat ürettiğini gözlemlemiş, bu olayı "aerobik glikoliz" olarak tanımlamıştır. Oksijenli solunuma göre oldukça az enerjinin üretildiği bu mekanizmanın kanser hücreleri tarafından enerji ihtiyacını karşılamak için aşırı kullanılmasının nedeninin kanser hücrelerinde mitokondrilerin hasarlı olmasından kaynaklandığını öne sürmüştür (Şekil 5).^{91,92} Fosfoinositid-3-kinaz (P13K)'nın aktivasyonu tümör hücrelerinde gözlenen yüksek seviyedeki aerobik glikolizin ana regülatörüdür. P13K büyüme faktörü olup aşırı aktivasyonu hücrede negatif regülatör ve tümör baskılayıcı gen olan *Phosphatase And Tensin Homolog (PTEN)*'in aktivitesini yitirmesine yol açarak tümör gelişimine neden olmaktadır.⁹³



Şekil 5. Warburg Etkisi.⁹²

Primer tümörlerin oluşumunu engellemek için mitokondri, apoptozu başlatma görevine sahip bir organeldir. Mitokondrideki hasarın yüksek ve kalıcı olması sonucunda oluşan nükleer düzensizlik tümör oluşumuna yol açacak özelliklerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle mitokondri seçici anti-kanser ilaçları için potansiyel bir hücre hedefidir.⁹⁴ Kanser hücreleri, mitokondriye bağlı apoptozdan kaçınmak için birden fazla mekanizma geliştirerek tümörögeneze etki edip tümör gelişimi ve metastazı kolaylaştırabilir. Mitokondriyal dengenin bozulması aynı zamanda nükleer DNA'nın epigenetik mekanizmalarında yer alan enzimlerin fonksiyonunda değişikliklere yol açarak proto-onkogenleri aktive edebilir ve/veya tümör baskılayıcı genleri inaktive ederek tümör oluşumu ve gelişimine neden olabilir. Oksidatif fosforilasyon, krebs döngüsü, amino asit ve lipidlerin metabolizmasında rol oynayan sinyal yollarının kolon,⁹⁵ meme,⁹⁶ beyin,^{97,98} akut miyeloid lösemi,⁹⁹ akciğer,¹⁰⁰ prostat,¹⁰¹ pankreas,¹⁰² karaciğer¹⁰³ ve böbrek¹⁰³ gibi birçok kanser türünde değişiklikleri saptanmıştır.¹⁰⁴

Kanser hücreleri genellikle nükleus DNA'sında global hipometilasyon olarak veya tümör baskılayıcı genlerin promoter bölgelerinde hipermetilasyon ile onkogenlerin promoter bölgelerinde hipometilasyon saptanması ile ilişkilendirilmiş ve bu alanda geliştirilen biyobelirteçler teşhis ve tedavide kullanıma potansiyeli barındırmaktadır. Bu yüzden mtDNA'nın da metilasyon durumunun iyi incelenmesi gerekmektedir. Meme kanserinde maternal olarak aktarılan mtDNA'nın D-loop bölgesindeki 8 alanda düzensiz metilasyon gözlemlendiği bildirilmiştir.⁹⁵ Kolorektal kanser çalışmasında ise tümör dokularının normal dokulara oranla mtDNA kopya sayısı ve ND-2 ekspresyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁵

Mitokondrinin D-loop bölgesi belirli tip kanserlerde demetile olur. Kolorektal kanser çalışmasında incelenen tümör dokularının hepsinde (n=65) eşlenik normal dokuya göre demetilasyon seviyesinin daha yüksek olmasına ek olarak demetilasyona bağlı ND-2 ekspresyonu ve mtDNA kopya sayısında artış gözlemlenmiştir.⁶¹ Sun ve ark.¹⁰⁶ ise glioblastomada global demetilasyonun, mtDNA kopya sayısında ve DNA aktivitesinde görev alan kilit genlerin ekspresyonunu etkilemesiyle tümörögenezis oluşumunda rol oynayan ve belirteç olan genlerde (*SEC61G*, *PRDM16*, *WINK2*) rol aldığı bildirilmiştir. Shen ve ark.¹⁰⁷ hepatosellüler karsinomda mtDNA'da sitozin metilasyonu ile mtDNA kopya sayısı arasında ters bir korelasyon olduğunu bildirmiştir.

Tartışma

Mitokondri gerek kendine özel DNA barındırması gerekse evrimsel süreçte endosimbionotik orijini

nedeniyle hücre içerisinde en özel organellerden bir tanesidir.⁴⁴ Bunun dışında hücrenin enerji ihtiyacı için gerekli ATP sentezinde, metabolik yollarla ve hücre ölüm mekanizmalarında rol oynaması da bu organeli diğer organellerden ayıran başlıca sebeplerden birisidir. Mitokondri görev aldığı mekanizmaların düzenli aktivite gösterebilmesi için gerekli genlerin küçük bir kısmını kendisi barındırırken geriye kalan genlerin büyük bir kısmı nDNA tarafından kodlandırılmaktadır. Bu özellik göz önüne alındığında zaman bu iki genom arasında bir etkileşim dolayısıyla bir koordinasyon söz konusudur. nDNA'dan farklı olarak mitokondrinin heteroplazmi özelliği göstermesi yani bir hücrede bulunan mitokondri genomlarından bazıları mutasyona uğramış olsa dahi diğer mitokondrilerin sağlıklı bir şekilde bir arada bulunabilmesi bu organelin karmaşıklığını artırmaktadır. Mitokondri ve nükleusun birbiri ile olan etkileşiminden kaynaklı disfonksiyonun yol açtığı heteroplazmik durumun mitokondri fonksiyonu ve oluşturduğu hastalıklar içerisinde yer alan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır.

Epigenetik, yaşamın her anında aktif rolü bulunan ve DNA dizisinde değişikliğe yol açmadan gen ifadesinin düzenlenmesinden sorumlu mekanizmaları inceleyen bilim dalıdır. Epigenetik DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatinin yeniden düzenlenmesi ve miRNA düzenlenmesi olarak 4 temel gruba ayrılmaktadır. Epigenetik mekanizmalarda meydana gelen bozukluklar genlerin ifadesinde de bozukluklara yol açabilir. Örneğin genetik ve epigenetik değişiklikler açısından hala belirsizliğini koruyan ve dünyada en çok ölümlerin meydana geldiği hastalıklardan birisi olan kanserde DNA hipermetilasyonu tümör baskılayıcı genlerin promoter bölgesinde meydana geldiğinde kanser oluşumunu engelleyen genleri baskılayarak kanser patogenezinin oluşumuna yol açabilir. Ya da tam tersi şekilde bir proto-onkogenin ifadesinin artışı da kanser oluşumuna neden olabilir. Günümüzdeki belirli çalışmalar göstermektedir ki epigenetik değişiklikler kanserde erken teşhis ve tedavisinde kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçlerdir. Bundan dolayı epigenetik mekanizmalar kanserin moleküler seviyedeki fonksiyonlarının anlaşılması açısından kritik bir öneme sahiptir. Nükleus epigenetiğinde olduğu gibi mitokondri DNA'sında da meydana gelen DNA metilasyonu, nükleoidlerin potansiyel modifikasyonu ve mitomiRler epigenetik mekanizmaların anlaşılmasıyla kanserin evreleme ve sınıflandırmasını belirlemeye ek olarak karsinogenezde rol alan moleküler mekanizmaların da tam olarak anlaşılmasına da katkıda bulunacaktır.¹⁰⁸ Mitokondriyal epigenetik ile kanser ilişkisine bakıldığında literatürde de mitokondrinin kopya sayısının çeşitli kanser türleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.³² Ayrıca mitokondriyal DNA metilasyonunun ve mitomiR'lerin de çeşitli

kanserlerde tümör oluşumu ve metastazla ilişkili olduğu da bildirilmiştir.⁷⁴⁻⁸³ Bunlara ek olarak mitokondrideki metilasyon durumuna bağlı mtDNA kopya sayısının kanserle ilişkili olduğu da literatürde bildirilmiştir.^{61,106-109} Tüm bu bilgilere bakıldığında mevcut çalışmalar sonucu yakın zamanlarda gelişen teknoloji ve metotlar aracılığıyla mtDNA epigenetiğinin kanserde teşhis ve tedavide biyobelirteç olarak kullanılabileceğini önerse de bu alanda çok sayıda çalışma ve araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – M.K.; Tasarım – M.K., M.T.; Denetleme – M.K., M.T.; Kaynaklar – M.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.K., M.T.; Analiz ve/veya Yorum – M.K., M.T.; Literatür Taraması – M.K.; Yazıyı Yazan – M.K., M.T.; Eleştirel İnceleme – M.K., M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.K.; Design – M.K., M.T.; Supervision – M.K., M.T.; Resources – M.K.; Data Collection and/or Processing – M.K., M.T.; Analysis and/or Interpretation – M.K., M.T.; Literature Search – M.K.; Writing Manuscript – M.K., M.T.; Critical Review – M.K., M.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

- Kramer P, Our BP (Mother's) mitochondria and our mind. *Perspect Psychol Sci*. 2018;13:88-100. [CrossRef]
- Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in health and disease. *Cells*. 2019;8:680. [CrossRef]
- Cloonan SM, Choi AM. Mitochondria in lung disease. *J Clin Invest*. 2016;126:809-820. [CrossRef]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. [CrossRef]
- Yang L, Venneti S, Negrath D. Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017;19:163-194. [CrossRef]
- Sharma P, Sampath H. Mitochondrial DNA integrity: role in health and disease. *Cells*. 2019;8:100. [CrossRef]
- Desalle R, Schierwater B, Hadrys H. MtDNA: the small workhorse of evolutionary studies. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:873-887. [CrossRef]
- Carelli V, La Morgia C. Clinical syndromes associated with mtDNA mutations: where we stand after 30 years. *Essays Biochem*. 2018 ;62:235-254. [CrossRef]
- El-Hattab A. W., Craigen W. J., Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863:1539-1555. [CrossRef]
- (doimo M, Pfeiffer A, Wanrooij H, P, Wanrooij S. Chapter 1. mtDNA replication, maintenance, and nucleoid organization. In: Gasparre G., Porcelli AM., eds., *The Human Mitochondrial Genome*. Academic Press; Cambridge; 2020:3-33. [CrossRef]
- Hahn A, Zuryn S. Mitochondrial genome (mtDNA) mutations that generate reactive oxygen species. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8:392. [CrossRef]
- Barshad G, Marom S, Cohen T, Mishmar D. Mitochondrial DNA transcription and its regulation: an evolutionary perspective. *Trends Genet*. 2018;34:682-692. [CrossRef]
- Zinovkina LA. Mechanisms of mitochondrial DNA repair in mammals. *Biochemistry (Mosc)*. 2018;83:233-249. [CrossRef]
- Gustafsson CM, Falkenberg M, Larsson NG. Maintenance and expression of mammalian mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem*. 2016;85:133-160. [CrossRef]
- Lee J, Kim N, Noh Y, Xu Z, Ko KS. Mitochondrial DNA, mitochondrial dysfunction, and cardiac manifestations. *Front Biosci*. 2016;21:1410-1426. [CrossRef]
- Omasanggar R, Yu CY, Ang GY, et al. Mitochondrial DNA mutations in Malaysian female breast cancer patients. *PLOS ONE*. 2020;15:e0233461. [CrossRef]
- Schöpf B, Weissensteiner H, Schäfer G, et al. OXPHOS remodeling in high-grade prostate cancer involves mtDNA mutations and increased succinate oxidation. *Nat Commun*. 2020;11:1487. [CrossRef]
- Santidrian AF, Matsuno-Yagi A, Ritland M, et al. Mitochondrial complex I activity and NAD⁺/NADH balance regulate breast cancer progression. *J Clin Invest*. 2013;123:1068-1081. [CrossRef]
- Schubert AD, Channah Broner E, Agrawal N, et al. Somatic mitochondrial mutation discovery using ultra-deep sequencing of the mitochondrial genome reveals spatial tumor heterogeneity in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett*. 2020;471:49-60. [CrossRef]
- Berridge MV, Dong L, Neuzil J. Mitochondrial DNA in tumor initiation, progression, and metastasis: role of horizontal mtDNA transfer. *Cancer Res*. 2015;75:3203-3208. [CrossRef]
- Minocherhomji S, Tollefsbol TO, Singh KK. Mitochondrial regulation of epigenetics and its role in human diseases. *Epigenetics*. 2012;7:326-334. [CrossRef]
- Verma M, Kumar D. Application of mitochondrial genome information in cancer epidemiology. *Clin Chim Acta*. 2007;383:41-50. [CrossRef]
- Verma M, Naviaux RK, Tanaka M, et al. Meeting report: mitochondrial DNA and cancer epidemiology. *Cancer Res*. 2007;67:437-439. [CrossRef]
- Booker LM, Habermacher GM, Jessie BC, et al. North American white mitochondrial haplogroups in prostate and renal cancer. *J Urol*. 2006;175:468-472. [CrossRef]

25. Bai RK, Leal SM, Covarrubias D, Liu A, Wong LJ. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. *Cancer Res.* 2007;67:4687-4694. [\[CrossRef\]](#)
26. Canter JA, Kallianpur AR, Parl FF, Millikan RC. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism and invasive breast cancer in african-american women. *Cancer Res.* 2005;65:8028-8033. [\[CrossRef\]](#)
27. Hall IJ, Moorman PG, Millikan RC, Newman B. Comparative analysis of breast cancer risk factors among african-american women and white women. *Am J Epidemiol.* 2005;161:40-51. [\[CrossRef\]](#)
28. Darvishi K, Sharma S, Bhat AK, Rai E, Bamezai RN. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism imparts maternal haplogroup N a risk for breast and esophageal cancer. *Cancer Lett.* 2007;249:249-255. [\[CrossRef\]](#)
29. Kulawiec M, Owens KM, Singh KK. mtDNA G10398A variant in african-american women with breast cancer provides resistance to apoptosis and promotes metastasis in mice. *J Hum Genet.* 2009;54:647-654. [\[CrossRef\]](#)
30. Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016;241:1281-1295. [\[CrossRef\]](#)
31. Gammage PA, Frezza C. Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome? *BMC Biol.* 2019;17:53. [\[CrossRef\]](#)
32. van Gisbergen MW, Voets AM, Starmans MH, et al. How do changes in the mtDNA and mitochondrial dysfunction influence cancer and cancer therapy? Challenges, opportunities and models. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;764:16-30. [\[CrossRef\]](#)
33. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1253:3-55. [\[CrossRef\]](#)
34. Joosten SC, Smits KM, Aarts MJ, et al. Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Urol.* 2018;15:430-451. [\[CrossRef\]](#)
35. Kanwal R, Gupta K, Gupta S. Cancer epigenetics: an introduction. *Methods Mol Biol.* 2015;1238:3-25. [\[CrossRef\]](#)
36. Zhu H, Zhu H, Tian M, et al. DNA methylation and hydroxymethylation in cervical cancer: diagnosis, prognosis and treatment. *Front Genet.* 2020;11:347. [\[CrossRef\]](#)
37. Ghosh S, Sengupta S, Scaria V. Comparative analysis of human mitochondrial methylomes shows distinct patterns of epigenetic regulation in mitochondria. *Mitochondrion.* 2014;18:58-62. [\[CrossRef\]](#)
38. Wong M, Gertz B, Chestnut BA, Martin LJ. Mitochondrial DNMT3A and DNA methylation in skeletal muscle and CNS of transgenic mouse models of ALS. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:279. [\[CrossRef\]](#)
39. Shock LS, Thakkar PV, Peterson EJ, Moran RG, Taylor SM. DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:3630-3635. [\[CrossRef\]](#)
40. Infantino V, Castegna A, Iacobazzi F, et al. Impairment of methyl cycle affects mitochondrial methyl availability and glutathione level in Down's syndrome. *Mol Genet Metab.* 2011;102:378-382. [\[CrossRef\]](#)
41. Coppedè F, Stocco A. Mitoepigenetics and neurodegenerative diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:86. [\[CrossRef\]](#)
42. van der Wijst MG, Rots MG. Mitochondrial epigenetics: an overlooked layer of regulation? *Trends Genet.* 2015;31:353-356. [\[CrossRef\]](#)
43. Lambertini L, Byun HM. Mitochondrial epigenetics and environmental exposure. *Curr Environ Health Rep.* 2016;3:214-224. [\[CrossRef\]](#)
44. Sharma N, Pasala MS, Prakash A. Mitochondrial DNA: epigenetics and environment. *Environ Mol Mutagen.* 2019;60:668-682. [\[CrossRef\]](#)
45. Choudhary C, Kumar C, Gnäd F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science.* 2009;325:834-840. [\[CrossRef\]](#)
46. Zhou H, Di Palma S, Preisinger C, et al. Toward a comprehensive characterization of a human cancer cell phosphoproteome. *J Proteome Res.* 2013;12:260-271. [\[CrossRef\]](#)
47. Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, et al. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science.* 2007;316:1160-1166. [\[CrossRef\]](#)
48. King GA, Hashemi Shabestari M, Taris KH, et al. Acetylation and phosphorylation of human TFAM regulate TFAM-DNA interactions via contrasting mechanisms. *Nucleic Acids Res.* 2018;46:3633-3642. [\[CrossRef\]](#)
49. Lu B, Lee J, Nie X, et al. Phosphorylation of human TFAM in mitochondria impairs DNA binding and promotes degradation by the AAA+ Lon protease. *Mol Cell.* 2013;49:121-132. [\[CrossRef\]](#)
50. Stimpfel M, Jancar N, Virant-Klun I. New challenge: mitochondrial epigenetics? *Stem Cell Rev Rep.* 2018;14:13-26. [\[CrossRef\]](#)
51. Cavalcante GC, Magalhães L, Ribeiro-Dos-Santos Â, Vidal AF. Mitochondrial epigenetics: non-coding RNAs as a novel layer of complexity. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1838. [\[CrossRef\]](#)
52. Araujo LF, Siena ADD, Praça JR, et al. Mitochondrial transcription factor A (TFAM) shapes metabolic and invasion gene signatures in melanoma. *sci rep.* 2018;8:14190. [\[CrossRef\]](#)
53. Qiao L, Ru G, Mao Z, et al. Mitochondrial DNA depletion, mitochondrial mutations and high TFAM expression in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8:84373-84383. [\[CrossRef\]](#)
54. Xie D, Wu X, Lan L, et al. Downregulation of TFAM inhibits the tumorigenesis of non-small cell lung cancer by activating ROS-mediated JNK/p38MAPK signaling and reducing cellular bioenergetics. *Oncotarget.* 2016;7:11609-11624. [\[CrossRef\]](#)
55. Lin CS, Liu LT, Ou LH, et al. Role of mitochondrial function in the invasiveness of human colon cancer cells. *Oncol Rep.* 2018;39:316-330. [\[CrossRef\]](#)
56. Mo M, Peng F, Wang L, et al. Roles of mitochondrial transcription factor A and microRNA-590-3p in the development of bladder cancer. *Oncol Lett.* 2013;6:617-623. [\[CrossRef\]](#)

57. Gabrielson M, Björklund M, Carlson J, Shoshan M. Expression of mitochondrial regulators PGC1 α and TFAM as putative markers of subtype and chemoresistance in epithelial ovarian carcinoma. *PLOS ONE*. 2014;9:e107109. [\[CrossRef\]](#)
58. Lee H, Park J, Tran Q, et al. Mitochondrial transcription factor A (TFAM) is upregulated in glioma. *Mol Med Rep*. 2017;15:3781-3786. [\[CrossRef\]](#)
59. Fan S, Tian T, Chen W, et al. Mitochondrial miRNA determines chemoresistance by reprogramming metabolism and regulating mitochondrial transcription. *Cancer Res*. 2019;79:1069-1084. [\[CrossRef\]](#)
60. Sun X, Zhan L, Chen Y, et al. Increased mtDNA copy number promotes cancer progression by enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation in microsatellite-stable colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3:8. [\[CrossRef\]](#)
61. Dong Z, Pu L, Cui H. Mitoeigenetics and its emerging roles in cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:4. [\[CrossRef\]](#)
62. Wiese M, Bannister AJ. Two genomes, one cell: mitochondrial-nuclear coordination via epigenetic pathways. *Mol Metab*. 2020;38:100942. [\[CrossRef\]](#)
63. Matilainen O, Quirós PM, Auwerx J. Mitochondria and epigenetics - crosstalk in homeostasis and stress. *Trends Cell Biol*. 2017;27:453-463. [\[CrossRef\]](#)
64. Guha M, Avadhani NG. Mitochondrial retrograde signaling at the crossroads of tumor bioenergetics, genetics and epigenetics. *Mitochondrion*. 2013;13:577-591. [\[CrossRef\]](#)
65. Copeland WC. Defects in mitochondrial DNA replication and human disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2012;47:64-74. [\[CrossRef\]](#)
66. Lee MH, Wang L, Chang ZF. The contribution of mitochondrial thymidylate synthesis in preventing the nuclear genome stress. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:4972-4984. [\[CrossRef\]](#)
67. Koczor CA, Torres RA, Fields EJ, et al. Thymidine kinase and mtDNA depletion in human cardiomyopathy: epigenetic and translational evidence for energy starvation. *Physiol Genomics*. 2013;45:590-596. [\[CrossRef\]](#)
68. Sanchez MI, Mercer TR, Davies SM, et al. RNA processing in human mitochondria. *Cell Cycle*. 2011;10:2904-2916. [\[CrossRef\]](#)
69. Castegna A, Iacobazzi V, Infantino V. The mitochondrial side of epigenetics. *Physiol Genomics*. 2015;47:299-307. [\[CrossRef\]](#)
70. Germain D, Papa L, Kenny T, Takabatake Y, Riar AK. Mitochondrial dysfunction in breast cancer. *Res Rep Biol*. 2015;6:137-145. [\[CrossRef\]](#)
71. Kim KM, Noh JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Mitochondrial noncoding RNA transport. *BMB Rep*. 2017;50:164-174. [\[CrossRef\]](#)
72. Paramasivam A, Vijayashree Priyadharsini J. MitomiRs: new emerging microRNAs in mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2020;43:851-853. [\[CrossRef\]](#)
73. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Guijarro LG, et al. The regulatory role of mitochondrial microRNAs (MitomiRs) in breast cancer: translational implications present and future. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2443. [\[CrossRef\]](#)
74. Lu C, Zhou D, Wang Q, et al. Crosstalk of microRNAs and oxidative stress in the pathogenesis of cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:2415324. [\[CrossRef\]](#)
75. Purohit PK, Saini N. Mitochondrial microRNA (MitomiRs) in cancer and complex mitochondrial diseases: current status and future perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78:1405-1421. [\[CrossRef\]](#)
76. Fawzy IO, Hamza MT, Hosny KA, et al. miR-1275: A single microRNA that targets the three IGF2-mRNA-binding proteins hindering tumor growth in hepatocellular carcinoma. *FEBS Lett*. 2015;589:2257-2265. [\[CrossRef\]](#)
77. Wang W, Zhao LJ, Tan YX, Ren H, Qi ZT. Identification of deregulated miRNAs and their targets in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5442-5453. [\[CrossRef\]](#)
78. He J, Yu L, Wang CM, Zhou XF. MiR-1275 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and metastasis by regulating LZTS3 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:2680-2687. [\[CrossRef\]](#)
79. Bandiera S, Rüberg S, Girard M, et al. Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria. *PLOS ONE*. 2011;6:e20746. [\[CrossRef\]](#)
80. Xu Y, Wang L, Jiang L, Zhang X. Novel microRNA biomarkers, miR-142-5p, miR-550a, miR-1826, and miR-1201, were identified for primary melanoma. *J Comput Biol*. 2020;27:815-824. [\[CrossRef\]](#)
81. Ma Y, Feng J, Xing X, et al. miR-1908 overexpression inhibits proliferation, changing Akt activity and p53 expression in hypoxic NSCLC cells. *Oncol Res*. 2016;24:9-15. [\[CrossRef\]](#)
82. Peng W, Li J, Chen R, et al. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:393. [\[CrossRef\]](#)
83. Jin Y, Wong YS, Goh BKP, et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma. *sci rep*. 2019;9:10464. [\[CrossRef\]](#)
84. Kelly RD, Mahmud A, McKenzie M, Trounce IA, St John JC. Mitochondrial DNA copy number is regulated in a tissue specific manner by DNA methylation of the nuclear-encoded DNA polymerase gamma A. *Nucleic Acids Res*. 2012;40:10124-10138. [\[CrossRef\]](#)
85. Xie CH, Naito A, Mizumachi T, et al. Mitochondrial regulation of cancer associated nuclear DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;364:656-661. [\[CrossRef\]](#)
86. Wen SL, Zhang F, Feng S. Decreased copy number of mitochondrial DNA: a potential diagnostic criterion for gastric cancer. *Oncol Lett*. 2013;6:1098-1102. [\[CrossRef\]](#)
87. Bellizzi D, D'Aquila P, Giordano M, Montesanto A, Passarino G. Global DNA methylation levels are modulated by mitochondrial DNA variants. *Epigenomics*. 2012;4:17-27. [\[CrossRef\]](#)
88. Saki M, Prakash A. DNA damage related crosstalk between the nucleus and mitochondria. *Free Radic Biol Med*. 2017;107:216-227. [\[CrossRef\]](#)

89. Dong Y, Yoshitomi T, Hu JF, Cui J. Long noncoding RNAs coordinate functions between mitochondria and the nucleus. *Epigenetics Chromatin*. 2017;10:41. [\[CrossRef\]](#)
90. Shteinfer-Kuzmine A, Verma A, Arif T, et al. Mitochondria and nucleus cross-talk: signaling in metabolism, apoptosis, and differentiation, and function in cancer. *IUBMB Life*. 2020;11:1-19. [\[CrossRef\]](#)
91. Vyas S, Zaganjor E, Haigis MC. Mitochondria and cancer. *Cell*. 2016;166:555-566. [\[CrossRef\]](#)
92. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324:1029-1033. [\[CrossRef\]](#)
93. Zhao C, Wang B, Liu E, Zhang Z. Loss of PTEN expression is associated with PI3K pathway-dependent metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma. *Cell Commun Signal*. 2020;18:131. [\[CrossRef\]](#)
94. Burke PJ. Mitochondria, bioenergetics and apoptosis in cancer. *Trends Cancer*. 2017;3:857-870. [\[CrossRef\]](#)
95. Ferreira A, Serafim TL, Sardão VA, Cunha-Oliveira T. Role of mtDNA-related mitoeipigenetic phenomena in cancer. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:44-49. [\[CrossRef\]](#)
96. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2006;314:268-274. [\[CrossRef\]](#)
97. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008;321:1807-1812. [\[CrossRef\]](#)
98. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360:765-773. [\[CrossRef\]](#)
99. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med*. 2009;361:1058-1066. [\[CrossRef\]](#)
100. Telang S, Nelson KK, Siow DL, et al. Cytochrome c oxidase is activated by the oncoprotein Ras and is required for A549 lung adenocarcinoma growth. *Mol Cancer*. 2012;11:60. [\[CrossRef\]](#)
101. Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, et al. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:719-724. [\[CrossRef\]](#)
102. Jones JB, Song JJ, Hempen PM, et al. Detection of mitochondrial DNA mutations in pancreatic cancer offers a "mass"-ive advantage over detection of nuclear DNA mutations. *Cancer Res*. 2001;61:1299-1304.
103. Kang MR, Kim MS, Oh JE, et al. Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *Int J Cancer*. 2009;125:353-355. [\[CrossRef\]](#)
104. Han X, Zhao Z, Zhang M, et al. Maternal trans-general analysis of the human mitochondrial DNA pattern. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493:643-649. [\[CrossRef\]](#)
105. Gao J, Wen S, Zhou H, Feng S. De-methylation of displacement loop of mitochondrial DNA is associated with increased mitochondrial copy number and nicotinamide adenine dinucleotide subunit 2 expression in colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2015;12:7033-7038. [\[CrossRef\]](#)
106. Sun X, Johnson J, St John JC. Global DNA methylation synergistically regulates the nuclear and mitochondrial genomes in glioblastoma cells. *Nucleic Acids Res*. 2018;46:5977-5995. [\[CrossRef\]](#)
107. Shen F, Huang W, Qi JH, et al. Association of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine with mitochondrial DNA content and clinical and biochemical parameters in hepatocellular carcinoma. *PLOS ONE*. 2013;8:e76967. [\[CrossRef\]](#)
108. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: moving forward. *PLOS Genet*. 2018;14:e1007362. [\[CrossRef\]](#)
109. Morgan AE, Davies TJ, McAuley MT. The role of DNA methylation in ageing and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2018;77:412-422. [\[CrossRef\]](#)