

## تحلیل اپی ژنتیکی بیماری سل: مشارکت متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، و ماده تاریک ژنوم در مقاومت دارویی

فتحیه صابر ماهانی<sup>۱\*</sup> و رشید علیجانی اردشیر<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> ایران، قم، دانشگاه علوم پزشکی قم، بیمارستان کامکار عرب نیا.

<sup>۲</sup> ایران، آمل، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، دانشکده زیست فناوری.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۰۴

### چکیده

بیماری سل که در اثر باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*Mtb*) ایجاد میشود به خصوص با ظهور سویه های مقاوم به دارو همچنان یک چالش جهانی است. این مطالعه به تحلیل اپی ژنتیکی مقاومت دارویی در بیماری سل و مهمترین عوامل موثر در آن شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و ماده تاریک ژنوم می پردازد. این مطالعه به تجزیه و تحلیل مروری مقالات منتشر شده در ۱۰ سال گذشته می پردازد. این مطالعه نشان می دهد که متیلاسیون DNA سلول های ایمنی می تواند باعث خاموش یا فعال شدن ژن های مرتبط با سیستم ایمنی شوند و بر روی بقای *Mtb* تاثیر بگذارد. علاوه بر این، تغییرات هیستونی در ماکروفاژها و لنفوسیت ها در پاسخ به *Mtb* تاثیر زیادی در بیماری دارد. در حالیکه *miRNA* از طریق تنظیم پس از رونویسی اکثراً منجر به مهار پاسخ ایمنی به *Mtb* و مقاومت به داروهای ضد سل میشوند *lncRNA* و *circRNA*ها نقش دوگانه دارند و در این میان *circRNA*ها میتوانند از طریق تنظیم بیان ژن و جذب میکرو RNA ها بر پاسخ ایمنی به بیماری سل تاثیر بگذارند. شناسایی این مکانیسم ها اپی ژنتیکی مربوط به بیماری سل می تواند منجر به توسعه روش های جدید تشخیصی و درمان های هدفمند و بهبود نتایج درمان بیماری سل شود.

واژگان کلیدی: اپی ژنتیک، مقاومت دارویی، RNAهای غیر کدکننده، بیماری سل

\* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: [fathiyehsabermahani@gmail.com](mailto:fathiyehsabermahani@gmail.com)

### مقدمه

بهداشت جهانی (WHO)، سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) و سل فوق مقاوم (XDR-TB) به یک معضل جدی تبدیل شده اند و نیاز به درک عمیق تری از مکانیسم های زیستی را ضروری می سازند.

یکی از جنبه های کلیدی در فهم بهتر بیماری سل، مطالعه اپی ژنتیک است. اپی ژنتیک به تغییرات وراثتی در بیان ژن ها اشاره دارد که بدون تغییر در توالی DNA رخ می دهد. این تغییرات می توانند ناشی از عوامل محیطی، عفونت ها و حتی درمان های دارویی باشند. در زمینه بیماری سل، تغییرات اپی ژنتیکی می توانند بر روی توانایی باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس برای ایجاد مقاومت نسبت به داروها تأثیر بگذارند. مکانیسم های اپی ژنتیکی شامل متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی هستند که می توانند بر

بیماری سل یا Tuberculosis (TB) یکی از بزرگ ترین چالش های بهداشتی جهانی است که سالانه میلیون ها نفر را تحت تأثیر قرار می دهد. این بیماری عفونی، عمدتاً توسط باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*Mycobacterium tuberculosis*) (MT) ایجاد می شود و می تواند به بافت های مختلف بدن، به ویژه ریه ها، آسیب برساند. با وجود پیشرفت های چشمگیر در زمینه درمان و پیشگیری، ظهور مقاومت به داروهای ضد میکروبی به شدت این بیماری را پیچیده تر کرده است (۱). همه گیری سل در سال ۱۹۹۳ سازمان بهداشت جهانی را بر آن داشت تا سل را یک وضعیت اضطراری سلامت جهانی اعلام کند (۱). امروزه با ظهور سویه های مقاوم به داروهای MT، درمان سل چالش برانگیزتر شده است (۲). بر اساس گزارش سازمان

## روش‌ها

## مرحله اول

در این مرحله جستجوی مقالات و داده‌های برون‌تنی (*In vitro*)، درون‌تنی (*In vivo*) و مطالعات درون‌کامپیوتری (*In silico*) مربوط به موضوع منتشر شده طی ۱۰ سال تا ۱ سپتامبر ۲۰۲۴ انجام شد. اطلاعات با جستجو در پایگاه‌های داده‌ای شامل گوگل اسکالر، پاب‌مد/مدلاین، اسکوپوس و دایره‌المعارف معتبر جمع‌آوری شد. کلمات کلیدی شامل Epigenetic analysis، Tuberculosis، Dark DNA، در ترکیب با LncRNA، MicroRNA، CircRNA، Methylation، histone alterations، بوده و نقش این عوامل در بروز عفونت مورد جست و جو قرار گرفت.

## مرحله دوم

مقالات جمع‌آوری شده پس از بررسی عنوان، از نظر ارتباط چکیده با هدف مورد ارزیابی قرار گرفتند و موارد منتخب به طور کامل مطالعه و نهایی شدند.

## نتایج

## تحلیل اپی‌ژنتیکی در بیماری سل

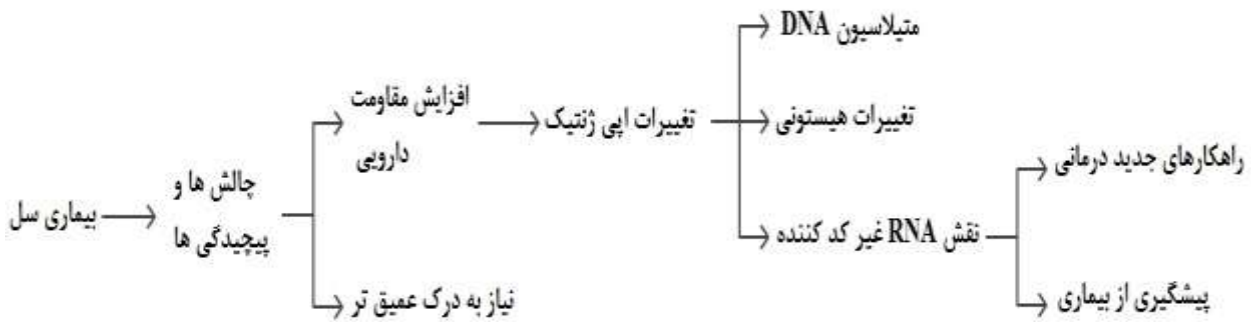
در بیماری سل، تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند نقش مهمی در پاسخ ایمنی میزبان، پایداری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*Mtb*) در بدن، و مقاومت دارویی ایفا کنند. این تغییرات شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، و تنظیم ncRNAs هستند که می‌توانند تعاملات پیچیده‌ای بین میزبان و پاتوژن را تحت تأثیر قرار دهند.

## متیلاسیون DNA

یکی از رایج‌ترین تغییرات اپی‌ژنتیکی است که باعث خاموش یا فعال شدن ژن‌ها می‌شود. متیلاسیون DNA یک تغییر اپی‌ژنتیکی است که طی آن گروه‌های متیل ( $-CH_3$ ) به نوکلئوتید سیتوزین در نواحی CpG DNA اضافه می‌شوند (۷). این تغییر باعث سرکوب یا تنظیم بیان ژن‌ها می‌شود بدون اینکه توالی DNA تغییر کند. *Mtb* برای فرار از سیستم ایمنی میزبان، تغییراتی را در الگوی متیلاسیون DNA سلول‌های ایمنی میزبان ایجاد می‌کند. در بیماری سل، متیلاسیون DNA می‌تواند بر پاسخ ایمنی میزبان، بقای *Mtb* در بدن، و مقاومت دارویی باکتری تأثیر بگذارد (۸).

روی بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. برای مثال، متیلاسیون پروموتورهای ژن‌هایی که در پاسخ ایمنی نقش دارند، ممکن است منجر به کاهش کارایی سیستم ایمنی در شناسایی و مقابله با باکتری شود. همچنین، تغییرات هیستونی می‌توانند منجر به باز شدن یا بسته شدن نواحی خاصی از ژنوم شوند که بر روی بیان ژن‌های مرتبط با پاسخ ایمنی تأثیرگذار است (۳). علاوه بر این، ماده تاریک ژنوم نیز در این تحلیل اهمیت ویژه‌ای دارد. ماده تاریک ژنوم شامل بخش‌های غیر کدکننده DNA است که قبلاً غیر ضروری تلقی می‌شدند. اما تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که این نواحی نقش حیاتی در تنظیم فعالیت ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی دارند. تغییرات اپی‌ژنتیکی در نواحی غیر کدکننده می‌توانند تأثیر قابل توجهی بر روی توانایی باکتری‌ها برای مقابله با درمان‌های دارویی داشته باشند. اگرچه ژنوم انسان به طور گسترده رونویسی می‌شود، بیش از ۸۰ درصد از ژن‌های رونویسی شده به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. در عوض، آن‌ها منجر به مجموعه‌ای متنوع از RNAهای غیر کدکننده (ncRNAs) می‌شوند که از فعالیت‌های سلولی مختلف که هنوز به طور کامل درک نشده‌اند، پشتیبانی می‌کنند (۴). ریز RNAها (miRNA)، که ncRNAهای کوتاهی ۲۲-۲۵ نوکلئوتیدی هستند، RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA)، که بزرگترین کلاس ncRNAها هستند و حدود ۵۵۰۰۰ ژن در مواد ژنتیکی انسان دارند و RNAهای حلقوی (circRNA) قسمت عمده RNAهای غیر کدکننده (ncRNAs) را تشکیل می‌دهند (۵). از آنجا که ncRNAها الگوهای بیان بافت‌محور را نشان می‌دهند که در سل به طور قابل توجهی دچار اختلال می‌شوند، آنها اهداف تشخیصی، پیش‌آگهی و درمانی جذابی به شمار می‌آیند. در نتیجه، روشن کردن نقش RNAهای غیرکدکننده در سل در زیست‌شناسی مدرن یک کار دشوار است (۶).

این مقاله قصد دارد تا تحلیل جامعی از اپی‌ژنتیک بیماری سل ارائه دهد. تحقیقات اپی‌ژنتیکی نه تنها به فهم بهتر مکانیسم‌های بروز بیماری سل کمک می‌کند بلکه می‌تواند راهکارهای جدیدی برای درمان و پیشگیری ارائه دهد. شناسایی تغییرات اپی‌ژنتیکی مرتبط با مقاومت دارویی می‌تواند به توسعه تست‌های تشخیصی جدید و همچنین درمان‌های هدفمند کمک کند.



شکل ۱. طرح کلی تحلیل اپی‌ژنتیکی بیماری سل

تخریب باکتری می‌شود (۱۱). برخلاف  $\gamma$ -IFN، اینترفرون بتا اثر ضدالتهابی دارد و می‌تواند فعال‌سازی ماکروفاژها را مهار کند. در سل فعال، افزایش بیش از حد  $\beta$ -IFN باعث سرکوب ایمنی و بقای بیشتر باکتری در بدن می‌شود. در افراد مبتلا به سل فعال، پروموتور ژن  $\gamma$ -IFN دچار متیلاسیون بیش از حد می‌شود که باعث کاهش تولید آن و کاهش پاسخ ایمنی سلولی می‌شود (۱۲). سل فعال (ATB) یک بیماری عفونی مزمن است که با پاسخ ایمنی سلولی ناقص یا ناکارآمد همراه است  $\gamma$ -IFN. تولیدشده توسط سلول‌های T و NK (Natural killer cells) برای فعال‌سازی ماکروفاژها و کنترل باکتری ضروری است. مطالعات نشان می‌دهند که این متیلاسیون معکوس با سطح بیان mRNA و پروتئین  $\gamma$ -IFN مرتبط است، که بیانگر نقش سرکوب‌گرانه آن در مسیر ایمنی علیه *M. tuberculosis* می‌باشد. درک نقش متیلاسیون ژن  $\gamma$ -IFN می‌تواند به توسعه نشانگرهای زیستی برای تشخیص و پایش درمان کمک کند. همچنین، داروهای تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیک مانند مهارکننده‌های DNA methyltransferase (DNMTi) ممکن است در بهبود پاسخ ایمنی در بیماران خاص مفید واقع شوند. بنابراین، مطالعه این فرآیند می‌تواند بینشی نوین در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان سل فعال فراهم آورد (۱۲).

#### متیلاسیون ژن اینترلوکین‌ها

ILs خانواده‌ای از سیتوکین‌ها هستند که نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی به عفونت‌ها ایفا می‌کنند. در بیماری سل، اینترلوکین‌ها به‌ویژه در تنظیم پاسخ ایمنی و تعیین شدت و نوع پاسخ به *Mtb* نقش دارند. اینترلوکین‌ها یا

سیستم ایمنی بدن برای مقابله با *Mtb* از سیتوکین‌ها استفاده می‌کند که شامل اینترفرون‌ها (IFNs) و اینترلوکین‌ها (ILs) هستند. مطالعات نشان داده‌اند که متیلاسیون در نواحی پروموتوری ژن‌های ایمنی مانند اینترفرون گاما ( $\gamma$ -IFN)، اینترلوکین ۱۲ (IL-12)، و گیرنده‌های تشخیص الگو (TLRs) می‌تواند پاسخ ایمنی را کاهش دهد و منجر به پایداری طولانی‌مدت *Mtb* در بدن میزبان شود. این مولکول‌ها نقش مهمی در فعال‌سازی ماکروفاژها، تنظیم التهاب، و کنترل عفونت دارند (۹).

#### متیلاسیون ژن اینترفرون‌ها

IFNs سیتوکین‌هایی هستند که نقش مهمی در پاسخ ایمنی به عفونت‌ها دارند و به‌ویژه در کنترل بیماری‌هایی مانند سل مؤثر هستند. متیلاسیون DNA می‌تواند موجب تنظیم بیان ژن‌های اینترفرون‌ها شود. این تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر پاسخ ایمنی به *Mtb* داشته باشند و در پیشرفت یا کنترل بیماری سل نقش ایفا کنند.  $\gamma$ -IFN یک سایتوکاین کلیدی در پاسخ ایمنی به عفونت‌های داخل‌سلولی مانند سل است.  $\gamma$ -IFN مهم‌ترین سیتوکین ضد سل بوده و منجر به فعال‌سازی ماکروفاژها می‌گردد.  $\gamma$ -IFN که عمدتاً توسط لنفوسیت‌ها ( $CD4^+$  T و  $CD8^+$  سلول‌های NK) تولید می‌شود، ماکروفاژها را تحریک می‌کند تا *Mtb* را از بین ببرند. این تحریک باعث افزایش تولید نیتریک اکسید (NO) و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود که برای کشتن *Mtb* ضروری هستند (۱۰). همچنین  $\gamma$ -IFN بیان گیرنده‌های TLR2 و TLR4 را در سطح ماکروفاژها افزایش می‌دهد که باعث بهبود شناسایی و

توسط  $\text{IL-12 IFN-}\gamma$  مشاهده شد (۹). تجزیه و تحلیل‌های اپی‌ژنتیکی نشان می‌دهد که عفونت سل منجر به متیلاسیون بیش از حد  $IL6R$ ،  $IL4R$  و  $IL17R$  در ماکروفاژهای آلوده می‌شود. اعتبارسنجی توالی متیله شده  $IL6R$  تأیید کرد که عفونت *Mtb* باعث متیلاسیون DNA ناحیه CpG67 در پروموتور  $IL6R$  می‌شود. علاوه بر این، مطالعات روی پروفایل‌های متیلاسیون ماکروفاژ انسانی از گروه‌های بیمار نشان داد که میزان متیلاسیون اعضای خانواده  $IL17$  و ژن‌های مرتبط در بیماران مبتلا به عفونت‌های فعال *Mtb* به طور قابل توجهی تغییر کرده است (۱۵).

### متیلاسیون ژن TLR

TLRs جزء سیستم ایمنی ذاتی هستند و نقش کلیدی در شناسایی پاتوژن‌ها و فعال‌سازی پاسخ ایمنی ایفا می‌کنند. این گیرنده‌ها به‌ویژه در شناسایی *Mtb* و فعال‌سازی ماکروفاژها و سلول‌های ایمنی در مواجهه با عفونت سل نقش دارند. متیلاسیون DNA می‌تواند بر بیان ژن‌های مربوط به گیرنده‌های TLR تأثیر بگذارد و باعث تغییر در پاسخ ایمنی به بیماری سل شود (۱۶). در حالیکه  $TLR2$  در شناسایی پپتیدوگلیکان و لیپومانوپپتیدهای مایکوباکتریوم مؤثر است (۱۷)  $TLR4$  در شناسایی لیپوپلی ساکارید (LPS) از باکتری‌های گرم منفی و برخی از مولکول‌های موجود در سلول‌های مایکوباکتریوم نقش دارد (۱۸).  $TLR9$  در شناسایی DNA از جنس مایکوباکتریوم و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی دخیل است. این گیرنده‌ها پس از شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با میکروب‌ها (PAMPs)، سیگنال‌دهی به داخل سلول را شروع می‌کنند و باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی از جمله فعال‌سازی ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌های ایمنی می‌شوند (۱۹).

متیلاسیون در نواحی پروموتوری ژن  $TLR2$  می‌تواند موجب کاهش بیان این گیرنده شود. کاهش فعالیت  $TLR2$  در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک ممکن است منجر به کاهش شناسایی *Mtb* و به‌دنبال آن کاهش فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی مناسب شود. این وضعیت می‌تواند به بقای باکتری در بدن کمک کند و عفونت را مزمن کند. متیلاسیون در ژن  $TLR4$  می‌تواند موجب کاهش یا افزایش فعالیت این گیرنده شود. کاهش بیان  $TLR4$  می‌تواند باعث سرکوب پاسخ ایمنی در برابر سل شود، زیرا این گیرنده

باعث تقویت پاسخ ایمنی علیه باکتری می‌شوند یا منجر به مهار پاسخ ایمنی و ایجاد محیطی مناسب برای بقای باکتری می‌گردند. در میان انواع اینترلوکین‌ها،  $IL-12$  مهم‌ترین نقش را در پاسخ ایمنی علیه باکتری سل دارد. این سایتوکین از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و به‌ویژه در تحریک سلول‌های T و سلول‌های NK (نکروز توموری طبیعی) برای تولید  $\text{IFN-}\gamma$  اهمیت دارد و منجر به پاسخ ایمنی سلولی علیه *Mtb* می‌گردد (۱۳).  $IL-18$  به همراه  $IL-12$  باعث فعال‌سازی  $\text{IFN-}\gamma$  می‌شود و در تقویت پاسخ ایمنی نوع Th1 نقش دارد. در بیماری سل، تغییرات اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون در ژن‌های مختلف اینترلوکین‌ها می‌تواند نقش کلیدی در تنظیم پاسخ ایمنی و پیشرفت یا کنترل عفونت داشته باشد. این تغییرات متیلاسیونی در ژن‌های اینترلوکین‌ها می‌تواند باعث کاهش یا افزایش تولید این سایتوکین‌ها شوند و در نتیجه بر شدت و نوع پاسخ ایمنی به *Mtb* تأثیر بگذارند. در بیماری سل، متیلاسیون در ژن  $IL-12$  باعث کاهش تولید آن می‌شود، که به نوبه خود موجب کاهش فعال‌سازی پاسخ ایمنی نوع Th1 و ضعف سیستم ایمنی در مقابله با عفونت می‌شود. کاهش  $IL-12$  در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها باعث کاهش تولید  $\text{IFN-}\gamma$  و فعال‌سازی ناقص ماکروفاژها می‌شود، که این امر به بقای مایکوباکتریوم در داخل سلول‌های ایمنی و پیشرفت عفونت منجر می‌شود (۹). در برخی از بیماران مبتلا به سل، متیلاسیون در ناحیه پروموتوری ژن  $IL-18$  باعث کاهش تولید  $IL-18$  می‌شود، که این امر ممکن است منجر به کاهش تولید  $\text{IFN-}\gamma$  و کاهش توانایی سیستم ایمنی در مقابله با عفونت گردد. کاهش  $IL-18$  منجر به ضعف در پاسخ ایمنی سلولی و افزایش توانایی مایکوباکتریوم برای فرار از سیستم ایمنی می‌شود (۱۴). مطالعه قبلی که با روش PCR کمی آنزیم محدودکننده حساس به متیلاسیون (MSRE-qPCR) انجام شد نشان داد که چندین ژن از مسیر سیگنالینگ  $IL-12/\text{IFN-}\gamma$  شامل  $JAK2$ ،  $JAK1$ ،  $IFNGR1$ ،  $TYK2$ ،  $IL12RB2$ ،  $IL12B$ ،  $IL12A$ ،  $IL12B$ ،  $IL12C$ ،  $IL12D$ ،  $IL12E$ ،  $IL12F$ ،  $IL12G$ ،  $IL12H$ ،  $IL12I$ ،  $IL12J$ ،  $IL12K$ ،  $IL12L$ ،  $IL12M$ ،  $IL12N$ ،  $IL12O$ ،  $IL12P$ ،  $IL12Q$ ،  $IL12R$ ،  $IL12S$ ،  $IL12T$ ،  $IL12U$ ،  $IL12V$ ،  $IL12W$ ،  $IL12X$ ،  $IL12Y$ ،  $IL12Z$ ،  $IL12AA$ ،  $IL12AB$ ،  $IL12AC$ ،  $IL12AD$ ،  $IL12AE$ ،  $IL12AF$ ،  $IL12AG$ ،  $IL12AH$ ،  $IL12AI$ ،  $IL12AJ$ ،  $IL12AK$ ،  $IL12AL$ ،  $IL12AM$ ،  $IL12AN$ ،  $IL12AO$ ،  $IL12AP$ ،  $IL12AQ$ ،  $IL12AR$ ،  $IL12AS$ ،  $IL12AT$ ،  $IL12AU$ ،  $IL12AV$ ،  $IL12AW$ ،  $IL12AX$ ،  $IL12AY$ ،  $IL12AZ$ ،  $IL12BA$ ،  $IL12BB$ ،  $IL12BC$ ،  $IL12BD$ ،  $IL12BE$ ،  $IL12BF$ ،  $IL12BG$ ،  $IL12BH$ ،  $IL12BI$ ،  $IL12BJ$ ،  $IL12BK$ ،  $IL12BL$ ،  $IL12BM$ ،  $IL12BN$ ،  $IL12BO$ ،  $IL12BP$ ،  $IL12BQ$ ،  $IL12BR$ ،  $IL12BS$ ،  $IL12BT$ ،  $IL12BU$ ،  $IL12BV$ ،  $IL12BW$ ،  $IL12BX$ ،  $IL12BY$ ،  $IL12BZ$ ،  $IL12CA$ ،  $IL12CB$ ،  $IL12CC$ ،  $IL12CD$ ،  $IL12CE$ ،  $IL12CF$ ،  $IL12CG$ ،  $IL12CH$ ،  $IL12CI$ ،  $IL12CJ$ ،  $IL12CK$ ،  $IL12CL$ ،  $IL12CM$ ،  $IL12CN$ ،  $IL12CO$ ،  $IL12CP$ ،  $IL12CQ$ ،  $IL12CR$ ،  $IL12CS$ ،  $IL12CT$ ،  $IL12CU$ ،  $IL12CV$ ،  $IL12CW$ ،  $IL12CX$ ،  $IL12CY$ ،  $IL12CZ$ ،  $IL12DA$ ،  $IL12DB$ ،  $IL12DC$ ،  $IL12DD$ ،  $IL12DE$ ،  $IL12DF$ ،  $IL12DG$ ،  $IL12DH$ ،  $IL12DI$ ،  $IL12DJ$ ،  $IL12DK$ ،  $IL12DL$ ،  $IL12DM$ ،  $IL12DN$ ،  $IL12DO$ ،  $IL12DP$ ،  $IL12DQ$ ،  $IL12DR$ ،  $IL12DS$ ،  $IL12DT$ ،  $IL12DU$ ،  $IL12DV$ ،  $IL12DW$ ،  $IL12DX$ ،  $IL12DY$ ،  $IL12DZ$ ،  $IL12EA$ ،  $IL12EB$ ،  $IL12EC$ ،  $IL12ED$ ،  $IL12EE$ ،  $IL12EF$ ،  $IL12EG$ ،  $IL12EH$ ،  $IL12EI$ ،  $IL12EJ$ ،  $IL12EK$ ،  $IL12EL$ ،  $IL12EM$ ،  $IL12EN$ ،  $IL12EO$ ،  $IL12EP$ ،  $IL12EQ$ ،  $IL12ER$ ،  $IL12ES$ ،  $IL12ET$ ،  $IL12EU$ ،  $IL12EV$ ،  $IL12EW$ ،  $IL12EX$ ،  $IL12EY$ ،  $IL12EZ$ ،  $IL12FA$ ،  $IL12FB$ ،  $IL12FC$ ،  $IL12FD$ ،  $IL12FE$ ،  $IL12FF$ ،  $IL12FG$ ،  $IL12FH$ ،  $IL12FI$ ،  $IL12FJ$ ،  $IL12FK$ ،  $IL12FL$ ،  $IL12FM$ ،  $IL12FN$ ،  $IL12FO$ ،  $IL12FP$ ،  $IL12FQ$ ،  $IL12FR$ ،  $IL12FS$ ،  $IL12FT$ ،  $IL12FU$ ،  $IL12FV$ ،  $IL12FW$ ،  $IL12FX$ ،  $IL12FY$ ،  $IL12FZ$ ،  $IL12GA$ ،  $IL12GB$ ،  $IL12GC$ ،  $IL12GD$ ،  $IL12GE$ ،  $IL12GF$ ،  $IL12GG$ ،  $IL12GH$ ،  $IL12GI$ ،  $IL12GJ$ ،  $IL12GK$ ،  $IL12GL$ ،  $IL12GM$ ،  $IL12GN$ ،  $IL12GO$ ،  $IL12GP$ ،  $IL12GQ$ ،  $IL12GR$ ،  $IL12GS$ ،  $IL12GT$ ،  $IL12GU$ ،  $IL12GV$ ،  $IL12GW$ ،  $IL12GX$ ،  $IL12GY$ ،  $IL12GZ$ ،  $IL12HA$ ،  $IL12HB$ ،  $IL12HC$ ،  $IL12HD$ ،  $IL12HE$ ،  $IL12HF$ ،  $IL12HG$ ،  $IL12HH$ ،  $IL12HI$ ،  $IL12HJ$ ،  $IL12HK$ ،  $IL12HL$ ،  $IL12HM$ ،  $IL12HN$ ،  $IL12HO$ ،  $IL12HP$ ،  $IL12HQ$ ،  $IL12HR$ ،  $IL12HS$ ،  $IL12HT$ ،  $IL12HU$ ،  $IL12HV$ ،  $IL12HW$ ،  $IL12HX$ ،  $IL12HY$ ،  $IL12HZ$ ،  $IL12IA$ ،  $IL12IB$ ،  $IL12IC$ ،  $IL12ID$ ،  $IL12IE$ ،  $IL12IF$ ،  $IL12IG$ ،  $IL12IH$ ،  $IL12II$ ،  $IL12IJ$ ،  $IL12IK$ ،  $IL12IL$ ،  $IL12IM$ ،  $IL12IN$ ،  $IL12IO$ ،  $IL12IP$ ،  $IL12IQ$ ،  $IL12IR$ ،  $IL12IS$ ،  $IL12IT$ ،  $IL12IU$ ،  $IL12IV$ ،  $IL12IW$ ،  $IL12IX$ ،  $IL12IY$ ،  $IL12IZ$ ،  $IL12JA$ ،  $IL12JB$ ،  $IL12JC$ ،  $IL12JD$ ،  $IL12JE$ ،  $IL12JF$ ،  $IL12JG$ ،  $IL12JH$ ،  $IL12JI$ ،  $IL12JJ$ ،  $IL12JK$ ،  $IL12JL$ ،  $IL12JM$ ،  $IL12JN$ ،  $IL12JO$ ،  $IL12JP$ ،  $IL12JQ$ ،  $IL12JR$ ،  $IL12JS$ ،  $IL12JT$ ،  $IL12JU$ ،  $IL12JV$ ،  $IL12JW$ ،  $IL12JX$ ،  $IL12JY$ ،  $IL12JZ$ ،  $IL12KA$ ،  $IL12KB$ ،  $IL12KC$ ،  $IL12KD$ ،  $IL12KE$ ،  $IL12KF$ ،  $IL12KG$ ،  $IL12KH$ ،  $IL12KI$ ،  $IL12KJ$ ،  $IL12KK$ ،  $IL12KL$ ،  $IL12KM$ ،  $IL12KN$ ،  $IL12KO$ ،  $IL12KP$ ،  $IL12KQ$ ،  $IL12KR$ ،  $IL12KS$ ،  $IL12KT$ ،  $IL12KU$ ،  $IL12KV$ ،  $IL12KW$ ،  $IL12KX$ ،  $IL12KY$ ،  $IL12KZ$ ،  $IL12LA$ ،  $IL12LB$ ،  $IL12LC$ ،  $IL12LD$ ،  $IL12LE$ ،  $IL12LF$ ،  $IL12LG$ ،  $IL12LH$ ،  $IL12LI$ ،  $IL12LJ$ ،  $IL12LK$ ،  $IL12LL$ ،  $IL12LM$ ،  $IL12LN$ ،  $IL12LO$ ،  $IL12LP$ ،  $IL12LQ$ ،  $IL12LR$ ،  $IL12LS$ ،  $IL12LT$ ،  $IL12LU$ ،  $IL12LV$ ،  $IL12LW$ ،  $IL12LX$ ،  $IL12LY$ ،  $IL12LZ$ ،  $IL12MA$ ،  $IL12MB$ ،  $IL12MC$ ،  $IL12MD$ ،  $IL12ME$ ،  $IL12MF$ ،  $IL12MG$ ،  $IL12MH$ ،  $IL12MI$ ،  $IL12MJ$ ،  $IL12MK$ ،  $IL12ML$ ،  $IL12MN$ ،  $IL12MO$ ،  $IL12MP$ ،  $IL12MQ$ ،  $IL12MR$ ،  $IL12MS$ ،  $IL12MT$ ،  $IL12MU$ ،  $IL12MV$ ،  $IL12MW$ ،  $IL12MX$ ،  $IL12MY$ ،  $IL12MZ$ ،  $IL12NA$ ،  $IL12NB$ ،  $IL12NC$ ،  $IL12ND$ ،  $IL12NE$ ،  $IL12NF$ ،  $IL12NG$ ،  $IL12NH$ ،  $IL12NI$ ،  $IL12NJ$ ،  $IL12NK$ ،  $IL12NL$ ،  $IL12NM$ ،  $IL12NN$ ،  $IL12NO$ ،  $IL12NP$ ،  $IL12NQ$ ،  $IL12NR$ ،  $IL12NS$ ،  $IL12NT$ ،  $IL12NU$ ،  $IL12NV$ ،  $IL12NW$ ،  $IL12NX$ ،  $IL12NY$ ،  $IL12NZ$ ،  $IL12OA$ ،  $IL12OB$ ،  $IL12OC$ ،  $IL12OD$ ،  $IL12OE$ ،  $IL12OF$ ،  $IL12OG$ ،  $IL12OH$ ،  $IL12OI$ ،  $IL12OJ$ ،  $IL12OK$ ،  $IL12OL$ ،  $IL12OM$ ،  $IL12ON$ ،  $IL12OO$ ،  $IL12OP$ ،  $IL12OQ$ ،  $IL12OR$ ،  $IL12OS$ ،  $IL12OT$ ،  $IL12OU$ ،  $IL12OV$ ،  $IL12OW$ ،  $IL12OX$ ،  $IL12OY$ ،  $IL12OZ$ ،  $IL12PA$ ،  $IL12PB$ ،  $IL12PC$ ،  $IL12PD$ ،  $IL12PE$ ،  $IL12PF$ ،  $IL12PG$ ،  $IL12PH$ ،  $IL12PI$ ،  $IL12PJ$ ،  $IL12PK$ ،  $IL12PL$ ،  $IL12PM$ ،  $IL12PN$ ،  $IL12PO$ ،  $IL12PP$ ،  $IL12PQ$ ،  $IL12PR$ ،  $IL12PS$ ،  $IL12PT$ ،  $IL12PU$ ،  $IL12PV$ ،  $IL12PW$ ،  $IL12PX$ ،  $IL12PY$ ،  $IL12PZ$ ،  $IL12QA$ ،  $IL12QB$ ،  $IL12QC$ ،  $IL12QD$ ،  $IL12QE$ ،  $IL12QF$ ،  $IL12QG$ ،  $IL12QH$ ،  $IL12QI$ ،  $IL12QJ$ ،  $IL12QK$ ،  $IL12QL$ ،  $IL12QM$ ،  $IL12QN$ ،  $IL12QO$ ،  $IL12QP$ ،  $IL12QQ$ ،  $IL12QR$ ،  $IL12QS$ ،  $IL12QT$ ،  $IL12QU$ ،  $IL12QV$ ،  $IL12QW$ ،  $IL12QX$ ،  $IL12QY$ ،  $IL12QZ$ ،  $IL12RA$ ،  $IL12RB$ ،  $IL12RC$ ،  $IL12RD$ ،  $IL12RE$ ،  $IL12RF$ ،  $IL12RG$ ،  $IL12RH$ ،  $IL12RI$ ،  $IL12RJ$ ،  $IL12RK$ ،  $IL12RL$ ،  $IL12RM$ ،  $IL12RN$ ،  $IL12RO$ ،  $IL12RP$ ،  $IL12RQ$ ،  $IL12RR$ ،  $IL12RS$ ،  $IL12RT$ ،  $IL12RU$ ،  $IL12RV$ ،  $IL12RW$ ،  $IL12RX$ ،  $IL12RY$ ،  $IL12RZ$ ،  $IL12SA$ ،  $IL12SB$ ،  $IL12SC$ ،  $IL12SD$ ،  $IL12SE$ ،  $IL12SF$ ،  $IL12SG$ ،  $IL12SH$ ،  $IL12SI$ ،  $IL12SJ$ ،  $IL12SK$ ،  $IL12SL$ ،  $IL12SM$ ،  $IL12SN$ ،  $IL12SO$ ،  $IL12SP$ ،  $IL12SQ$ ،  $IL12SR$ ،  $IL12SS$ ،  $IL12ST$ ،  $IL12SU$ ،  $IL12SV$ ،  $IL12SW$ ،  $IL12SX$ ،  $IL12SY$ ،  $IL12SZ$ ،  $IL12TA$ ،  $IL12TB$ ،  $IL12TC$ ،  $IL12TD$ ،  $IL12TE$ ،  $IL12TF$ ،  $IL12TG$ ،  $IL12TH$ ،  $IL12TI$ ،  $IL12TJ$ ،  $IL12TK$ ،  $IL12TL$ ،  $IL12TM$ ،  $IL12TN$ ،  $IL12TO$ ،  $IL12TP$ ،  $IL12TQ$ ،  $IL12TR$ ،  $IL12TS$ ،  $IL12TT$ ،  $IL12TU$ ،  $IL12TV$ ،  $IL12TW$ ،  $IL12TX$ ،  $IL12TY$ ،  $IL12TZ$ ،  $IL12UA$ ،  $IL12UB$ ،  $IL12UC$ ،  $IL12UD$ ،  $IL12UE$ ،  $IL12UF$ ،  $IL12UG$ ،  $IL12UH$ ،  $IL12UI$ ،  $IL12UJ$ ،  $IL12UK$ ،  $IL12UL$ ،  $IL12UM$ ،  $IL12UN$ ،  $IL12UO$ ،  $IL12UP$ ،  $IL12UQ$ ،  $IL12UR$ ،  $IL12US$ ،  $IL12UT$ ،  $IL12UU$ ،  $IL12UV$ ،  $IL12UW$ ،  $IL12UX$ ،  $IL12UY$ ،  $IL12UZ$ ،  $IL12VA$ ،  $IL12VB$ ،  $IL12VC$ ،  $IL12VD$ ،  $IL12VE$ ،  $IL12VF$ ،  $IL12VG$ ،  $IL12VH$ ،  $IL12VI$ ،  $IL12VJ$ ،  $IL12VK$ ،  $IL12VL$ ،  $IL12VM$ ،  $IL12VN$ ،  $IL12VO$ ،  $IL12VP$ ،  $IL12VQ$ ،  $IL12VR$ ،  $IL12VS$ ،  $IL12VT$ ،  $IL12VU$ ،  $IL12VV$ ،  $IL12VW$ ،  $IL12VX$ ،  $IL12VY$ ،  $IL12VZ$ ،  $IL12WA$ ،  $IL12WB$ ،  $IL12WC$ ،  $IL12WD$ ،  $IL12WE$ ،  $IL12WF$ ،  $IL12WG$ ،  $IL12WH$ ،  $IL12WI$ ،  $IL12WJ$ ،  $IL12WK$ ،  $IL12WL$ ،  $IL12WM$ ،  $IL12WN$ ،  $IL12WO$ ،  $IL12WP$ ،  $IL12WQ$ ،  $IL12WR$ ،  $IL12WS$ ،  $IL12WT$ ،  $IL12WU$ ،  $IL12WV$ ،  $IL12WW$ ،  $IL12WX$ ،  $IL12WY$ ،  $IL12WZ$ ،  $IL12XA$ ،  $IL12XB$ ،  $IL12XC$ ،  $IL12XD$ ،  $IL12XE$ ،  $IL12XF$ ،  $IL12XG$ ،  $IL12XH$ ،  $IL12XI$ ،  $IL12XJ$ ،  $IL12XK$ ،  $IL12XL$ ،  $IL12XM$ ،  $IL12XN$ ،  $IL12XO$ ،  $IL12XP$ ،  $IL12XQ$ ،  $IL12XR$ ،  $IL12XS$ ،  $IL12XT$ ،  $IL12XU$ ،  $IL12XV$ ،  $IL12XW$ ،  $IL12XX$ ،  $IL12XY$ ،  $IL12XZ$ ،  $IL12YA$ ،  $IL12YB$ ،  $IL12YC$ ،  $IL12YD$ ،  $IL12YE$ ،  $IL12YF$ ،  $IL12YG$ ،  $IL12YH$ ،  $IL12YI$ ،  $IL12YJ$ ،  $IL12YK$ ،  $IL12YL$ ،  $IL12YM$ ،  $IL12YN$ ،  $IL12YO$ ،  $IL12YP$ ،  $IL12YQ$ ،  $IL12YR$ ،  $IL12YS$ ،  $IL12YT$ ،  $IL12YU$ ،  $IL12YV$ ،  $IL12YW$ ،  $IL12YX$ ،  $IL12YY$ ،  $IL12YZ$ ،  $IL12ZA$ ،  $IL12ZB$ ،  $IL12ZC$ ،  $IL12ZD$ ،  $IL12ZE$ ،  $IL12ZF$ ،  $IL12ZG$ ،  $IL12ZH$ ،  $IL12ZI$ ،  $IL12ZJ$ ،  $IL12ZK$ ،  $IL12ZL$ ،  $IL12ZM$ ،  $IL12ZN$ ،  $IL12ZO$ ،  $IL12ZP$ ،  $IL12ZQ$ ،  $IL12ZR$ ،  $IL12ZS$ ،  $IL12ZT$ ،  $IL12ZU$ ،  $IL12ZV$ ،  $IL12ZW$ ،  $IL12ZX$ ،  $IL12ZY$ ،  $IL12ZZ$ .

می‌شود، تغییرات اپی‌ژنتیکی است که شامل متیلاسیون DNA در ژن‌های خاص می‌باشد. مقاومت به دارو در *Mtb* معمولاً از طریق جهش‌های ژنتیکی پمپ‌های خروج دارو یا تغییرات در هدف دارو به وجود می‌آید. در عین حال، متیلاسیون ژن‌های خاص در باکتری می‌تواند در تنظیم این مقاومت نقش داشته باشد. این تغییرات می‌توانند فعال‌سازی یا سرکوب ژن‌های مقاومت را کنترل کنند، به‌ویژه ژن‌هایی که در پاسخ به دارو و تنظیم استرس‌های ناشی از آن دخیل هستند. پمپ‌های خروج دارو در باکتری‌ها نقش مهمی در مقاومت به دارو دارند. این پمپ‌ها داروها را از داخل سلول باکتری به بیرون می‌رانند و در نتیجه میزان اثر بخشی دارو را کاهش می‌دهند (۲۱). متیلاسیون ژن‌های پمپ‌های خروج دارو مانند *MmpL* و *AcrAB-TolC* در *Mtb* می‌تواند منجر به افزایش فعالیت این پمپ‌ها و مقاومت باکتری به داروهای ضد سل شود (۲۲). ژن‌هایی که در پاسخ به استرس اکسیداتیو و ضدباکتری مانند *katG* و *ahpC* دخیل هستند، می‌توانند با متیلاسیون تحت تأثیر قرار گیرند. *katG* ژنی است که مسئول تولید آنزیم کاتالاز-پراکسیداز است که در فرآیند اکسیداسیون داروهای ضد باکتری مانند ایزونیاژید نقش دارد. متیلاسیون در *katG* می‌تواند منجر به کاهش بیان این ژن و مقاومت به ایزونیاژید شود (۲۳).

نقش مهمی در شناسایی میکوباکتریوم و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی دارد. در برخی مطالعات، افزایش بیان *TLR4* در مراحل اولیه عفونت سل مشاهده شده است که می‌تواند به تقویت پاسخ ایمنی در مواجهه با این باکتری کمک کند (۲۰). بیماران مبتلا به سل، پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده، سطح متیلاسیون بالاتری در پنج جایگاه CpG (۳، ۷، ۹، ۱۳ و ۱۸)، بیان ژن *TLR2* پایین‌تر، بیان *TLR2* پایین‌تر در مونوسیت، بیان *TLR2* بالاتر در سلول NK و سطح سرمی  $TNF-\alpha/IFN-\gamma$  بالاتری نسبت به کنترل داشتند. بیماران مبتلا به سل مقاوم به دارو، سطح متیلاسیون CpG-18 بالاتر و بیان *TLR2* پایین‌تری در سلول NK داشتند. بیماری‌هایی که ضایعه بسیار پیشرفته‌ای در رادیوگرافی قفسه سینه داشتند، سطح سرمی  $TNF-\alpha$  بالاتر و بیان *TLR2* بالاتری در سلول NK داشتند. بیماری‌هایی که بیان *TLR2* بالایی در سلول NK داشتند، بقای یک ساله کمتری داشتند. سطح متیلاسیون CpG-18، بیان *TLR2* در سلول‌های مونوسیت / NK و سطح  $TNF-\alpha/IFN-\gamma$  پس از ۶ ماه درمان ضد سل، همگی به حالت عادی بازگشتند (۱۶).

متیلاسیون ژن‌هایی که منجر به مقاومت دارویی می‌شوند

در سل مقاوم به دارو (DR-TB)، باکتری به درمان‌های رایج مانند ایزونیاژید، ریفامپیسین یا سایر داروهای ضد باکتری مقاوم می‌شود. یکی از مکانیسم‌هایی که باعث این مقاومت



شکل ۲. نقش متیلاسیون DNA به عنوان یکی از مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در پاسخ ایمنی به عامل بیماری سل

التهابی نقش دارد. این تغییرات هیستونی در پاسخ به عوامل خارجی مانند Mtb یا داروهای ضد باکتری می‌تواند تأثیر زیادی بر بیان ژن‌های ایمنی و پیشرفت عفونت داشته باشد. افزایش H3K9ac و H4K16ac (استیلاسیون هیستون‌ها) در برخی نواحی ژنی مرتبط با ایمنی مانند *TNF- $\alpha$*  باعث افزایش تولید سیتوکین‌های التهابی و پاسخ قوی‌تر میزبان می‌شود (۲۶). Mtb می‌تواند با تغییر در هیستون‌های سلول‌های ایمنی، بقای خود را افزایش دهد. به عنوان مثال، پروتئین‌های باکتریایی ممکن است HDACها (هیستون داستیلازها) و HATها (هیستون استیل‌ترانسفرازها) را تغییر داده و مانع از فعال شدن مناسب ژن‌های التهابی شوند. افزایش H3K27me3 (تری‌متیلاسیون لیزین ۲۷ هیستون H3) در ژن‌های ایمنی باعث سرکوب پاسخ التهابی میزبان به Mtb می‌شود (۲۶).

تغییرات هیستونی در ماکروفاژها می‌تواند باعث تنظیم پاسخ ایمنی به این باکتری شود. به‌ویژه، تغییرات در هیستون‌ها می‌تواند بر ترشح سیتوکین‌ها و فعال‌سازی مکانیسم‌های دفاعی تأثیر بگذارد. استیلاسیون هیستونی در ماکروفاژها می‌تواند باعث افزایش بیان ژن‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی مانند *TNF- $\alpha$*  و *IL-12* شود. در مقابل، متیلاسیون هیستونی می‌تواند منجر به سرکوب پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری‌ها و کمک به بقا و گسترش Mtb در بدن شود. سلول‌های T کمک‌کننده (Th1) و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) برای مقابله با عفونت سل مهم هستند. این سلول‌ها به‌طور خاص با Mtb درگیر می‌شوند و پاسخ ایمنی سلول‌های T نقش کلیدی در از بین بردن باکتری دارند. متیلاسیون هیستونی در ژن‌های خاص می‌تواند باعث سرکوب پاسخ‌های Th1 و در نتیجه کاهش تولید IFN- $\gamma$  و سایر سیتوکین‌های مهم شود. استیلاسیون هیستونی در این سلول‌ها می‌تواند باعث افزایش پاسخ‌های ایمنی و تسریع پاک‌سازی باکتری‌ها شود (۲۷).

در بیماری سل، Mtb قادر است از تغییرات هیستونی برای تغییر پاسخ ایمنی میزبان بهره‌برد و این تغییرات می‌تواند به پیشرفت عفونت و تبدیل آن به سل مزمن یا سل مقاوم به دارو منجر شوند. Mtb با استفاده از تغییرات هیستونی می‌تواند برخی از مسیرهای ایمنی را تحت تأثیر قرار دهد و فعالیت ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی را کاهش

ژن‌هایی که در سنتز دیواره سلولی باکتری دخیل هستند، مانند *embB* (که در سنتز arabinogalactan نقش دارد)، می‌تواند به‌واسطه متیلاسیون، مقاومت به داروهای ضد باکتری را تنظیم کند. متیلاسیون ژن *embB* می‌تواند باعث تغییر در ساختار دیواره سلولی و مقاومت به داروهای مانند اتیونامید شود. تغییرات در متابولیسم باکتری می‌تواند بر مقاومت به دارو تأثیر بگذارد (۲۴). ژن‌هایی مانند *rpsL* و *rrs* که به ساختارهای ریبوزومی مرتبط هستند، می‌توانند تحت تأثیر متیلاسیون قرار گیرند و باعث مقاومت به آمیکاسین شوند. در سل مقاوم به چند دارو، باکتری به چندین دارو مقاوم می‌شود و متیلاسیون می‌تواند یکی از عواملی باشد که بر این مقاومت تأثیر می‌گذارد. در چنین شرایطی، متیلاسیون ژن‌های مرتبط با مسیرهای مهم مانند استرس اکسیداتیو و سنتز دیواره سلولی می‌تواند به ادامه بقای باکتری در برابر درمان‌های مختلف منجر شود (۲۵).

#### تغییرات در هیستون‌ها

تغییرات هیستونی یکی از اصلی‌ترین مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در تنظیم بیان ژن‌ها هستند که می‌تواند بر پاسخ‌های ایمنی و پیشرفت بیماری‌های عفونی مانند سل تأثیر بگذارد. تغییرات شیمیایی در هیستون‌ها می‌تواند موجب تنظیم بیان ژن‌ها، از جمله ژن‌های دخیل در پاسخ ایمنی و مقاومت به عفونت‌ها شود. این تغییرات می‌تواند باعث فشرده یا باز شدن کروماتین شوند و از این طریق دسترسی فاکتورهای رونویسی به DNA را تنظیم کنند.

در بیماری سل، Mtb می‌تواند از تغییرات هیستونی برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی و پیشبرد عفونت استفاده کند. در عین حال، میزبان (انسان) نیز ممکن است با استفاده از تغییرات هیستونی، پاسخ‌های ایمنی خود را تنظیم کند. تغییرات شیمیایی که بر هیستون‌ها انجام می‌شود، به‌ویژه استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون و یوبیکوییتیناسیون، می‌تواند ساختار کروماتین را تغییر دهد و در نتیجه بیان ژن‌ها را تنظیم کند. در حالیکه استیلاسیون هیستونی (استیل‌گروپ‌ها به گروه‌های آمینی هیستون اضافه می‌شوند) معمولاً باعث افزایش بیان ژن‌ها می‌شود متیلاسیون هیستونی (متیل‌گروپ‌ها به گروه‌های آمینی هیستون اضافه می‌شوند) معمولاً باعث خاموش شدن ژن‌ها یا سرکوب بیان آن‌ها می‌شود. فسفریلاسیون هیستونی نیز در فرآیندهای مختلف سلولی از جمله پاسخ‌های ایمنی و

استراتژی‌های درمانی جدید منجر شود که پاسخ‌های ایمنی میزبان را تقویت کند یا مقاومت باکتری‌ها به دارو را کاهش دهد. مهارکننده‌های هیستون دی استیلاز (HDACs) می‌توانند برای افزایش پاسخ‌های ایمنی و تقویت پاسخ‌های دفاعی میزبان در برابر Mtb استفاده شوند. مهارکننده‌های هیستون متیل ترانسفراز (HMTs) می‌توانند برای تنظیم ژن‌های خاص مقاومت به دارو و تقویت اثر داروهای ضد باکتری استفاده شوند (۲۸).

دهد. این تغییرات می‌تواند به باکتری کمک کند تا در بدن باقی بماند و از پاسخ ایمنی فرار کند.

در بیماری سل مقاوم به دارو (MDR-TB) و سل مقاوم به چند دارو (XDR-TB)، تغییرات هیستونی در سلول‌های ایمنی می‌توانند میزان بیان پروتئین‌های غشایی و کانال‌های انتقالی را تغییر دهند. در نتیجه ممکن است داروهای ضد سل مانند ایزونیاژید، ریفامپیسین و آمیکاسین نتوانند به مقدار کافی به درون ماکروفاژها نفوذ کنند تا باکتری را از بین ببرند. درک دقیق از تنظیمات هیستونی می‌تواند به



شکل ۳. نقش تغییرات هیستونی به عنوان یکی از مکانیسم‌های اپی ژنتیکی در پاسخ ایمنی به عامل بیماری سل

پیش التهابی را مهار می‌کند و تولید یک سیتوکین ضد التهابی، IL-10 را تقویت می‌کند. در نتیجه، miR-21 ممکن است یک روش مفید برای مایکوباکتیریا برای دور زدن پاسخ ایمنی میزبان و ایجاد عفونت مزمن باشد و با کاهش پاسخ التهابی، مانع از حذف کارآمد Mtb توسط ماکروفاژها می‌شود و در عفونت مزمن نقش دارد. یافته‌ها نشان می‌دهند که miR-99b نقش مهمی در رشد Mtb در سلول‌های ایمنی، با سرکوب تولید TNF- $\alpha$ ، که به باکتری اجازه می‌دهد تا از پاسخ‌های ایمنی محافظتی میزبان فرار کند و در فاگوسیت‌های میزبان زنده بماند، ایفا می‌کند. تحقیقات قبلی نشان داد که miR-155 نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های وابسته به سلول T دارد و باعث افزایش بیان TNF- $\alpha$  و IL-6 شده و نقش کلیدی در پاسخ ایمنی به Mtb دارد (۳۵).

miRNAs ممکن است در مقاومت به داروهای ضد سل نیز نقش داشته باشند. به عنوان مثال، miR-27a و miR-125b در مقاومت به داروهای مانند ایزونیاژید و ریفامپیسین دخیل هستند. این میکروRNAها می‌توانند از طریق تنظیم ژن‌های

### نقش RNAهای غیرکدکننده (ncRNAs) در تنظیم اپی ژنتیکی سل

#### میکرو RNA ها (miRNA)

miRNAها تنظیم‌کننده‌های مهم پس از رونویسی ژن هستند و نقش آن‌ها در پاتوژن بیماری‌های عفونی به خوبی درک شده است و ممکن است از آنها به عنوان عامل تشخیص استفاده شود (۲۹، ۳۰). بسیاری از مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تغییرات در بیان miRNA میزبان، نشانه رایج عفونت باکتریایی در سطح سلولی و ارگانیزی در انسان‌ها، از جمله عفونت‌های ناشی از MT است (۳۱). مطالعات متعدد ارتباط بین اختلال عملکرد miRNA و سل را نشان داده‌اند. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که کنترل miRNA در سل تنها با اختلالات ژنتیکی یا اپی ژنتیکی در سیستم پردازش آن قابل توضیح است (۳۱). تحقیقات آزمایشگاهی و بالینی نشان داده‌اند که miR-29 پاسخ‌های ایمنی به Mtb را کاهش می‌دهد (۳۲، ۳۳) و نقش مهمی در تنظیم مسیر آپوپتوزی در سلول‌های ایمنی دارد (۳۴). براساس نتایج مطالعات پیشین، miR-21 بیان سیتوکین‌های

IncRNAs می‌توانند از طریق تعامل با پروتئین‌های هیستونی و کروماتین، فرآیندهای اپی‌ژنتیکی نظیر متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی را تنظیم کنند و بر بیان ژن‌هایی که در پاسخ ایمنی و متابولیسم باکتری‌ها دخیل هستند، تأثیر بگذارند. IncRNA HOTAIR و IncRNA MALAT1 می‌تواند با تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی NF- $\kappa$ B در پاسخ‌های التهابی، پاسخ‌های ایمنی و به‌ویژه پاسخ به Mtb را تحت تأثیر قرار دهد (۴۲).

### RNA های حلقوی (circRNA)

circRNAها نقش‌های مهمی از جمله اصلاح بیان ژن، تنظیم رونویسی ژن، اتصال به پروتئین را انجام می‌دهند (۴۳). در حالی که بخش عمده circRNAها به سیتوپلاسم مبادله می‌شوند، زیرمجموعه‌ای از circRNAهای حامل اینترون به هسته منتقل می‌شوند (۴۴). اخیراً مطالعه‌ای نشان داد circRNA 051239 در بیماران مبتلا به سل مقاوم به دارو به شدت افزایش یافته است، این نشان می‌دهد که circRNA 051239 ممکن است به عنوان اسفنج‌های miR-320a عمل کند و نقش مهمی در ایجاد مقاومت دارویی سل داشته باشد (۴۵). circRNA 051239 در تنظیم تولید سیتوکین دخیل است و کاهش بیان miR-320a ممکن است با فعال‌سازی مجدد مهاجرت سلولی و تکثیر در بافت ریه، پیشرفت سل را تقویت کند (۴۶). تحقیقات قبلی نشان می‌دهند که hsa-circRNA-100237 ممکن است با تغییر فعالیت‌های ماکروفاژ، در پاتوژن سل نقش داشته باشد (۴۷). با توجه به اینکه سطح hsa-circRNA-100237 در طول ATBI کاهش یافت، ممکن است hsa-circRNA-100237 پایین آمده به عنوان یک اسفنج miR-33 عمل کند و با کاهش اکسیداسیون اسید چرب میتوکندری، ذخیره چربی را تقویت کند (۴۸). circAGFG1 با هدف قرار دادن miRNA1257 برای کنترل سیگنالینگ Notch، اتوفازی را در ماکروفاژهای آلوده به مایکوباکتریوم TB تقویت می‌کند و آپوپتوز را مهار می‌کند. علاوه بر این، عمل circAGFG1 می‌تواند با سرکوب miRNA-1257 در سلول‌های طبیعی تقلید شود (۴۹). Notch 2 یک جزء حیاتی مسیر سیگنالینگ Notch است و کشف شده است که در بیماران مبتلا به سل افزایش یافته است. تحقیقات اخیر نشان

مربوط به پمپ‌های خروج دارو و مسیرهای ترمیم DNA به مقاومت باکتری در برابر داروها کمک کند (۳۶).

### RNA های غیر کدکننده بلند (lncRNA)

این RNAهای غیر کدکننده بلند عملکرد ضروری در تنظیم برهمکنش میزبان و پاتوژن دارند. آن‌ها در میزبان منشأ می‌گیرند یا توسط عوامل پاتوژن رمزگذاری می‌شوند (۳۷). آن‌ها می‌توانند در نتیجه رشد و تکثیر پاتوژن یا به عنوان نتیجه مکانیسم‌های دفاع ضد میکروبی فعال شوند. مطالعه گذشته نشان داد که کاهش بیان *lncRNA MEG3* در سل منجر به افزایش تکثیر سلولی، جلوگیری از آپوپتوز و تحریک اتوفازی شد (۳۸). برای حل این مشکل، یک مطالعه با استفاده از روش‌های مختلف برای تعیین دخالت *lncRNA MEG3* در اتوفازی ماکروفاژ آلوده کشف کرد که خاموش کردن بیان *lncRNA MEG3* اتوفازی را در ماکروفاژهای آلوده به مایکوباکتریوم افزایش می‌دهد. در مطالعه دیگری نشان داده شد که *lncRNA CD244* مولکول‌های مرتبط با سیگنالینگ آن در عفونت سل افزایش یافت، پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T را مهار می‌کند و تولید TNF را کاهش داد (39). فرض شده است که *lncRNA CD244* ممکن است یک هدف قابل توجه برای روش‌های درمان عفونت سل باشد. سلول‌های  $CD4^+$  T نقش مهمی در دفاع میزبان در برابر مایکوباکتریوم TB، با تعدیل هموستاز ایمنی و تنظیم رشد پاتوژن داخل سلولی، ایفا می‌کنند (۳۹، ۴۰). *lncRNA NEAT1* باعث فعال شدن کمپلکس‌های ایمنی مانند PARP1 و تحریک تولید سیتوکین‌های ضد میکروبی می‌شود. *lncRNA MEG3* باعث سرکوب فعالیت ماکروفاژها شده و مانع از حذف Mtb توسط سیستم ایمنی می‌شود. *lncRNA NEAT1* و TUG1 می‌توانند بر تنظیم پاسخ ایمنی در برابر Mtb تأثیر بگذارند. این RNAها با تنظیم فرآیندهای ایمنی از جمله پاسخ‌های ماکروفاژها و سلول‌های T در بیماری سل دخیل هستند. *NEAT1* که در ماکروفاژها بیان می‌شود، در تولید سیتوکین‌ها مانند IL-6 و TNF- $\alpha$  دخیل است و به تنظیم پاسخ التهابی در طول عفونت سل کمک می‌کند. TUG1 می‌تواند در تنظیم ژن‌هایی که در پاسخ به استرس‌های سلولی و پاسخ‌های ایمنی دخیل هستند، نقش داشته باشد و از این طریق به پیشرفت یا کنترل عفونت کمک کند (۴۱).

در حالی که اتوفاژی را در ماکروفاژها تقویت می‌کند (۵۱). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برخی از circRNAs می‌توانند مسیرهای تنظیمی miRNAs را مختل کنند و بر پایداری Mtb و مقاومت دارویی آن تأثیر بگذارند (۵۲).

می‌دهند که با مهار سیستم سیگنالینگ Notch، می‌توان عدم تعادل Th1/Th2 در بیماران مبتلا به سل را اصلاح کرد (۵۰). با هدف قرار دادن microRNA-874-3p، CircTRAPPC6B رشد داخل سلولی MT را مهار می‌کند،



شکل ۴. نقش RNA های غیر کد کننده به عنوان یکی از مکانیسم های اپی ژنتیکی در پاسخ ایمنی به عامل بیماری سل

به چند دارو (XDR-TB) و سل مقاوم به داروهای اول (MDR-TB)، مشکلی جدی در کنترل جهانی این بیماری به شمار می‌آید. در این راستا، شناخت دقیق‌تر تغییرات اپی ژنتیکی و شناسایی ژن‌های خاص که تحت تأثیر این تغییرات قرار دارند، می‌تواند به توسعه درمان‌های نوین و هدفمند کمک کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تحلیل اپی ژنتیکی می‌تواند ابزار قدرتمندی برای درک بهتر مکانیسم‌های بیماری‌زایی سل و مقاومت دارویی باشد. شناسایی این مکانیسم‌ها پتانسیل توسعه روش‌های تشخیصی جدید و درمان‌های هدفمند را فراهم می‌کند که می‌تواند به مقابله با سویه‌های مقاوم به دارو و بهبود نتایج درمانی کمک کند.

مطالعات آینده باید به چندین مسیر کلیدی در این حوزه پرداخته و علاوه بر بررسی مکانیسم‌های اپی ژنتیکی، به ایجاد استراتژی‌های درمانی مبتنی بر این اطلاعات کمک کنند. با توجه به یافته‌های این مطالعه، پیشنهاد می‌شود تحقیقات آینده بر موارد زیر تمرکز کنند:

۱. شناسایی بیومارکرهای اپی ژنتیکی جدید: بررسی گسترده‌تر متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، و RNA های غیرکدکننده برای شناسایی بیومارکرهای دقیق‌تر جهت تشخیص زودهنگام سل مقاوم به دارو.
۲. مطالعات عملکردی RNA های غیرکدکننده: تحلیل دقیق‌تر نقش lncRNA ها و circRNA ها در تنظیم پاسخ

#### بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تغییرات اپی ژنتیکی، شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، و نقش RNA های غیرکدکننده، تأثیر عمیقی بر مقاومت دارویی و پاسخ ایمنی در بیماری سل دارند. این تغییرات نه تنها بر بقای Mtb در بدن میزبان اثرگذارند، بلکه می‌توانند مسیرهای مولکولی کلیدی مرتبط با سیستم ایمنی را تنظیم کنند. متیلاسیون ژن‌های مرتبط با سیتوکین‌ها مانند *IFN-γ* و *IL-12*، گیرنده‌های تشخیص الگو مانند TLRها، و ژن‌های مقاومت دارویی (مانند ژن‌های پمپ‌های خروج دارو) از جمله مکانیسم‌هایی هستند که به بقای باکتری و مقاومت آن در برابر درمان منجر می‌شوند. همچنین، تغییرات هیستونی نظیر استیلاسیون و متیلاسیون می‌توانند بیان ژن‌های مرتبط با ایمنی را تقویت یا سرکوب کنند. RNA های غیرکدکننده نیز در تنظیم بیان ژن‌های ایمنی و مقاومت دارویی نقش دوگانه‌ای دارند. تحلیل اپی ژنتیکی بیماری سل با تمرکز بر ماده تاریک ژنوم به‌ویژه در زمینه مقاومت دارویی، ابعاد جدیدی از پیچیدگی‌های مولکولی این بیماری را آشکار می‌سازد. ماده تاریک ژنوم، با اثرگذاری بر مسیرهای ژنتیکی و اپی ژنتیکی مختلف، به میزبان این امکان را می‌دهد که در برابر عفونت سل مقاوم‌تر شود یا بالعکس، به تکثیر و گسترش باکتری‌های مقاوم به دارو کمک کند. مقاومت دارویی در بیماری سل، به‌ویژه در موارد سل مقاوم

با ادامه تحقیقات در این زمینه و توسعه ابزارهای مولکولی جدید، می‌توانیم به مدیریت بهتر و کارآمدتر بیماری سل و کاهش خطر مقاومت دارویی در این بیماری دست یابیم.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

با توجه به نوع مطالعه، ملاحظات اخلاقی وجود نداشت.

#### حامی مالی

این تحقیق هیچگونه کمک مالی از هیچ سازمان و نهادی دریافت نکرد

#### مشارکت نویسندگان

جمع آوری اطلاعات و نوشتن مقاله: رشید علیجانی اردشیر

ویراستاری مقاله: فتحیه صابر ماهانی

#### تعارض منافع:

هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد

#### تشکر و قدردانی:

از دوستانی که در دسترسی به جدیدترین مقالات یاررسانی کردند تشکر میکنیم

ایمنی و مقاومت دارویی برای توسعه اهداف درمانی جدید.

۳. توسعه روش‌های درمانی مبتنی بر اپی‌ژنتیک: طراحی داروهایی که بتوانند تغییرات اپی‌ژنتیکی مضر را معکوس کنند یا بیان ژن‌های کلیدی را تنظیم نمایند.

۴. بررسی تأثیر محیط زیستی بر اپی‌ژنتیک: مطالعه ارتباط عوامل محیطی (مانند تغذیه یا آلودگی) با تغییرات اپی‌ژنتیکی در بیماران مبتلا به سل.

۵. تحلیل مقایسه‌ای بین سویه‌های مقاوم و حساس: مقایسه دقیق‌تر تغییرات اپی‌ژنتیکی بین سویه‌های مقاوم به دارو و حساس برای شناسایی تفاوت‌های کلیدی.

۶. کاربرد هوش مصنوعی در تحلیل داده‌ها: استفاده از مدل‌های یادگیری ماشین برای پیش‌بینی تغییرات اپی‌ژنتیکی مرتبط با مقاومت دارویی.

در نهایت، چشم‌انداز تحقیقات باید شامل استراتژی‌های پیشگیری و مدیریت مقاوم به دارو در سطح جهانی باشد، به‌ویژه در مناطقی که سل مقاوم به دارو به یک بحران سلامت عمومی تبدیل شده است. استفاده از داده‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی برای پیش‌بینی و مدیریت مقاومت دارویی می‌تواند به بهبود برنامه‌های درمانی و کاهش شیوع مقاومت به دارو کمک کند.

## منابع

1. Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *The Lancet Microbe*. 2023;4(1):e20.
2. Farhat M, Cox H, Ghanem M, Denkinger CM, Rodrigues C, Abd El Aziz MS, et al. Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. *Nature Reviews Microbiology*. 2024;1-19.
3. Gagnidze K, Pfaff DW. Epigenetic mechanisms: DNA methylation and histone protein modification. *Neuroscience in the 21st century: from basic to clinical*: Springer; 2022. p. 2677-716.
4. Oprea TI. Exploring the dark genome: implications for precision medicine. *Mammalian Genome*. 2019;30(7):192-200.
5. Grillone K, Riillo C, Scionti F, Rocca R, Tradigo G, Guzzi PH, et al. Non-coding RNAs in cancer: Platforms and strategies for investigating the genomic "dark matter". *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39:1-19.
6. Almatroudi A. Non-coding RNAs in tuberculosis epidemiology: Platforms and approaches for investigating the genome's dark matter. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(8):4430.
7. Xiong H-Y, Wyns A, Campenhout JV, Hendrix J, De Bruyne E, Godderis L, et al. Epigenetic landscapes of pain: DNA methylation dynamics in chronic pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8324.
8. Qin Y, Li T, An P, Ren Z, Xi J, Tang B. Important role of DNA methylation hints at significant potential in tuberculosis. *Archives of Microbiology*. 2024;206(4):177.
9. DiNardo AR, Rajapakshe K, Nishiguchi T, Grimm SL, Mtetwa G, Dlamini Q, et al. DNA hypermethylation during tuberculosis dampens host immune responsiveness. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(6):3113-23.
10. Álvarez GI, Hernández Del Pino RE, Barbero AM, Estermann MA, Celano J, Musella RM, et al. Association of IFN- $\gamma$ + 874 A/T SNP and hypermethylation of the-53 CpG site with tuberculosis susceptibility. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1080100.
11. Ghanavi J, Farnia P, Farnia P, Velayati AA. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *The International Journal of Mycobacteriology*. 2021;10(4):349-57.
12. Taneja V, Kalra P, Goel M, Khilnani GC, Saini V, Prasad G, et al. Impact and prognosis of the expression of IFN- $\alpha$  among tuberculosis patients. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235488.

- ۱۳ Mata-Espinosa DA, Francisco-Cruz A, Marquina-Castillo B, Barrios-Payan J, Ramos-Espinosa O, Bini EI, et al. Immunotherapeutic effects of recombinant adenovirus encoding interleukin 12 in experimental pulmonary tuberculosis. *Scandinavian journal of immunology* . :۲)۸۹;۲۰۱۹e12743.
- ۱۴ Arumugam D, Semalaiyappan J, Mookiah B, Kuttiaat VS. Genetic Polymorphisms of IL-18 and Their Association with Infectious Diseases—An Update. *International Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2024;3.(۲)
- ۱۵ Zheng L, Leung ET, Wong H, Lui G, Lee N, To K-F, et al. Unraveling methylation changes of host macrophages in Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2016;98:139-48.
- ۱۶ Behrouzi A, Hadifar S, Amanzadeh A, Riazi Rad F, Vaziri F, Siadat SD. Aberrant methylation of host macrophages induced by tuberculosis infection. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2019;35:1-8.
- ۱۷ Wei M, Wang L, Wu T, Xi J, Han Y, Yang X, et al. NLRP3 activation was regulated by DNA methylation modification during Mycobacterium tuberculosis infection. *BioMed Research International*. 2016;2016(1):4323281.
- ۱۸ Fatima S, Kumari A, Agarwal M, Pahuja I, Yadav V, Dwivedi VP, et al. Epigenetic code during mycobacterial infections: therapeutic implications for tuberculosis. *The FEBS Journal*. 2022;289(14):4172-91.
- ۱۹ Sui J, Qiao W, Xiang X, Luo Y. Epigenetic changes in Mycobacterium tuberculosis and its host provide potential targets or biomarkers for drug discovery and clinical diagnosis. *Pharmacological Research*. 2022;179:106195.
- ۲۰ Lyu M, Zhou J, Jiao L, Wang Y, Zhou Y, Lai H, et al. Deciphering a TB-related DNA methylation biomarker and constructing a TB diagnostic classifier. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. 2022;27:37-49.
- ۲۱ Chen L, Li H, Chen T, Yu L, Guo H, Chen Y, et al. Genome-wide DNA methylation and transcriptome changes in Mycobacterium tuberculosis with rifampicin and isoniazid resistance. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2018;11(6):3036.
- ۲۲ Hughes L, Roberts W, Johnson D. The impact of DNA adenine methyltransferase knockout on the development of triclosan resistance and antibiotic cross-resistance in *Escherichia coli*. *Access microbiology*. 2021;3(1):000178.
- ۲۳ Chu H, Hu Y, Zhang B, Sun Z, Zhu B. DNA methyltransferase HsdM induce drug resistance on Mycobacterium tuberculosis via multiple effects. *Antibiotics*. 2021;10(12):1544.
- ۲۴ Kumar S, Khan MZ, Khandelwal N, Chongtham C, Singha B, Dabla A, et al. Mycobacterium tuberculosis transcription factor EmbR regulates the expression of key virulence factors that aid in ex vivo and in vivo survival. *Mbio*. 2022;13(3):e03836-21.
- ۲۵ Wu Z, Li H, Wu J, Lai X, Huang S, Yu M, et al. The profile of genome-wide DNA methylation, transcriptome, and proteome in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One*. 2024;19(1):e0297477.
- ۲۶ Chen Y-C, Chao T-Y, Leung S-Y, Chen C-J, Wu C-C, Fang W-F, et al. Histone H3K14 hypoacetylation and H3K27 hypermethylation along with HDAC1 up-regulation and KDM6B down-regulation are associated with active pulmonary tuberculosis disease. *American Journal of Translational Research*. 2017;9(4):1943.
- ۲۷ Meskini M, Zamani MS, Amanzadeh A, Bouzari S, Karimipour M, Fuso A, et al. Epigenetic modulation of cytokine expression in Mycobacterium tuberculosis-infected monocyte derived-dendritic cells: Implications for tuberculosis diagnosis. *Cytokine*. 2024;181:156693.
- ۲۸ Marimani M, Ahmad A, Duse A. The role of epigenetics in the development of anti-tuberculosis drug resistance. *Tuberculosis: Integrated Studies for a Complex Disease: Springer*; 2023. p. 905-36.
- ۲۹ Menon A, Abd-Aziz N, Khalid K, Poh CL, Naidu R. miRNA: a promising therapeutic target in cancer. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(19):11502.
- ۳۰ Li M, Yu B. Recent advances in the regulation of plant miRNA biogenesis. *RNA biology*. 2021;18(12):2087-96.
- ۳۱ Mukhtar F, Guarnieri A, Brancazio N, Falcone M, Di Naro M, Azeem M, et al. The role of Mycobacterium tuberculosis exosomal miRNAs in host pathogen cross-talk as diagnostic and therapeutic biomarkers. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1441781.
- ۳۲ He J, Xiong J, Huang Y. miR-29 as diagnostic biomarkers for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2024;12:1384510.
- ۳۳ Yang T, Ge B. miRNAs in immune responses to Mycobacterium tuberculosis infection. *Cancer letters*. 2018;431:22-30.
- ۳۴ Javadi A, Shamaei M, Tabarsi P, Ainy E, Kazemi B. MiR-20a-5p, miR-29a, miR-let7e, and miR-155 serum exosomal microRNAs analyses as potential biomarkers in pulmonary tuberculosis and non-tuberculosis. 2022.
- ۳۵ Etna MP, Sinigaglia A, Grassi A, Giacomini E, Romagnoli A, Pardini M, et al. Mycobacterium tuberculosis-induced miR-155 subverts autophagy by targeting ATG3 in human dendritic cells. *PLoS pathogens*. 2018;14(1):e1006790.
- ۳۶ Neamatollahi AN, Tarashi S, Ebrahimzadeh N, Vaziri F, Birgani MAZ, Aghasadeghi M, et al. Evaluation of miR-let-7f, miR-125a, and miR-125b expression levels in sputum and serum samples of Iranians and Afghans with pulmonary tuberculosis. *Iranian Journal of Microbiology*. 2023;15(5):665.
- ۳۷ Li X, Yang Y, Liang L, Fan M, Li X, Feng N, et al. Effect of XBP1 deficiency in cartilage on the regulatory network Of LncRNA/circRNA-miRNA-mRNA. *International Journal of Biological Sciences*. 2022;18(1):315.
- ۳۸ Zhu X, Wu Y-B, Zhou J, Kang D-M. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016;469(2):319-25.
- ۳۹ Wang Y, Zhong H, Xie X, Chen CY, Huang D, Shen L, et al. Long noncoding RNA derived from CD244 signaling epigenetically controls CD8+ T-cell immune responses in tuberculosis infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(29):E3883-E92.
- ۴۰ Liao K, Xu J, Yang W, You X, Zhong Q, Wang X. The research progress of lncRNA involved in the regulation of inflammatory diseases. *Molecular immunology*. 2018;101:182-8.
- ۴۱ Bhat AA, Afzal O, Agrawal N, Thapa R, Almalki WH, Kazmi I, et al. A comprehensive review on the

- emerging role of long non-coding RNAs in the regulation of NF- $\kappa$ B signaling in inflammatory lung diseases. *International journal of biological macromolecules*. 2023;253:126951.
- ۴۲ Kotey SK, Tan X, Kinser AL, Liu L, Cheng Y. Host Long Noncoding RNAs as Key Players in Mycobacteria–Host Interactions. *Microorganisms*. 2024;12(12):2656.
- ۴۳ Obi P, Chen YG. The design and synthesis of circular RNAs. *Methods*. 2021;196:85-103.
- ۴۴ Feng K, Jiang Z, Liu P, Liu J, Wen X, He L. Circular RNA, circ1-3p, is involved in cyflumetofen resistance by acting as a competitive RNA against miR-1-3p in *Tetranychus cinnabarinus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022;70(4):1068-78.
- ۴۵ Li Z, Yu X, Shen J. Long non-coding RNAs: emerging players in osteosarcoma. *Tumor Biology*. 2016;37:2811-6.
- ۴۶ Yang W, Bai C, Zhang L, Li Z, Tian Y, Yang Z, et al. Correlation between serum circRNA and thyroid micropapillary carcinoma with cervical lymph node metastasis. *Medicine*. 2020;99(47):e23255.
- ۴۷ Wang Z, Xu H, Wei Z, Jia Y, Wu Y, Qi X, et al. The role of non-coding RNA on macrophage modification in tuberculosis infection. *Microbial Pathogenesis*. 2020;149:104592.
- ۴۸ Clerbaux LA, Schultz H, Roman-Holba S, Ruan DF, Yu R, Lamb AM, et al. The microRNA miR-33 is a pleiotropic regulator of metabolic and developmental processes in *Drosophila melanogaster*. *Developmental dynamics*. 2021;250(11):1634-50.
- ۴۹ Yang R, Xing L, Zheng X, Sun Y, Wang X, Chen J. The circRNA circAGFG1 acts as a sponge of miR-195-5p to promote triple-negative breast cancer progression through regulating CCNE1 expression. *Molecular cancer*. 2019;18:1-19.
- ۵۰ Wu F, Zhou J. CircAGFG1 promotes cervical cancer progression via miR-370-3p/RAF1 signaling. *BMC cancer*. 2019;19:1-10.
- ۵۱ Luo HL, Pi J, Zhang JA, Yang EZ, Xu H, Luo H, et al. Circular RNA TRAPPC6B inhibits intracellular *Mycobacterium tuberculosis* growth while inducing autophagy in macrophages by targeting microRNA-874-3p. *Clinical & Translational Immunology*. 2021;10(2):e1254.
- ۵۲ Tan W, Zhang L, Wang S, Jiang P. A circRNA-miRNA-mRNA regulatory network associated with the treatment response to tuberculosis. *Microbial Pathogenesis*. 2021;150:104672.

## Epigenetic analysis of tuberculosis: Contribution of DNA methylation, histone modifications, and genomic dark matter to drug resistance

Saber Mahani F.<sup>1</sup> and Alijani Ardeshtir R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kamkar Arabnia Hospital, Qom University of Medical Sciences, Qom, I.R. of Iran

<sup>2</sup> Department of Biotechnology, Faculty of Stem Cells and Tissue Engineering, Amol University of Special Modern Technology, Mazandaran, I.R. of Iran

### Abstract

Tuberculosis caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) remains a global challenge, especially with the emergence of drug-resistant strains. This study analyzes the epigenetics of drug resistance in tuberculosis and the most important factors affecting it, including DNA methylation, histone modifications, and genome dark matter. This review analyzed in vitro, in vivo, and in silico studies published within the last 10 years. This review study shows that DNA methylation of immune cells can cause the silencing or activation of immune-related genes such as interleukins, interferons, and pattern recognition receptors, and affects the survival of Mtb. This methylation can also occur in Mtb in drug resistance-related genes such as drug efflux pump genes. In addition, histone modifications in macrophages and lymphocytes in response to Mtb greatly impact on the disease. While miRNAs mostly inhibit the immune response to Mtb and lead to resistance to anti-TB drugs through post-transcriptional regulation, lncRNAs and circRNAs have dual roles, and circRNAs can influence the immune response to TB by regulating gene expression and recruitment of microRNAs. Identification of epigenetic mechanisms related to tuberculosis could lead to the development of new diagnostic methods and targeted therapies to combat drug-resistant strains and improve TB treatment outcomes.

**Keywords:** Epigenetic, Drug resistance, Non-coding RNAs, Tuberculosis.