

# Meme Kanseri Epigenetiğinde Biyobelirteçler: Çevresel Faktörlerin Etkisi

## *Biomarkers in Breast Cancer Epigenetics: Effect of Environmental Factors*

Ela Tuğrul KARATAŞ<sup>1,2</sup>

ORCID: 0000-0001-7372-709X

Muhammet Osman KARATAŞ<sup>3</sup>

ORCID: 0009-0002-1883-1438

Sibel ÖZDEN<sup>2\*</sup>

ORCID: 0000-0002-1662-2504

<sup>1</sup>"İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü" İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Silivri Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Corresponding author:

Sibel ÖZDEN

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD. Beyazıt, 34116, İstanbul

Email: stopuz@istanbul.edu.tr

Tel: 0 212 440 00 00 (13567)

Received date : 23.01.2024

Accepted date : 25.03.2024

DOI: 10.52794/hujpharm.1424049

### ÖZET

Meme kanseri, dünya çapında kadınlardaki kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Meme kanseri hormonal, genetik, yaşam tarzı gibi birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Ancak günümüzde artan kanıtlar çevresel kirlenmeye maruziyetin meme kanseri gelişiminde göz ardı edilemez bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, bazı çevresel kirlenmeler; DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA (miRNA)'lardaki değişiklikler gibi epigenetik mekanizmalarla gen ifadesini değiştirebilir. Çevresel kirlenmelere bağlı bu modifikasyonlarda saptanan epigenetik biyobelirteçlerin, meme kanserinde erken teşhis ve prognozun belirlenmesinde anahtar olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde miRNA'lar meme kanseri araştırmalarında yeni biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır. Doku, tam kan, serum ve plazmadan izole edilebilmesi ve biyobelirteç olarak kullanım kolaylığı miRNA'ları önemli bir teşhis aracı haline getirmiştir. Bu derlemenin çevresel kirlenmelere maruziyet sonucu değişiklik gözlenen epigenetik biyobelirteçler ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiye ışık tutacağı düşünülmektedir. Bu derlemede aril hidrokarbon reseptör agonistleri (doksinerler, poliklorlu bifenoller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar), ftalatlar, bisfenol A ve arsenik gibi çevresel kirlenmelerin epigenetik mekanizmalardaki etkisine odaklanılmıştır. Meme kanseri vakalarında epigenetik araştırmaların artması ile çevresel maruziyetlerin azalacağı ve kişiselleştirilmiş önleyici stratejilerin geliştirilebileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri; epigenetik mekanizmalar; çevresel kirlenmeler; DNA metilasyonu; mikroRNA'lar

### ABSTRACT

Breast cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths in women worldwide. Breast cancer has been associated with many risk factors like hormonal, genetics and lifestyle. However, emerging evidence highlights the significant role of environmental pollutants as a risk factor in breast cancer development. Especially some environmental pollutants can change gene expression through epigenetic mechanisms like DNA methylation, histone modification and microRNA changes. Epigenetic biomarkers from environmental pollutants may aid early diagnosis and prognosis in breast cancer. Nowadays, microRNAs are used as new biomarkers in breast cancer research. The ability to isolate from tissue, whole blood, serum and plasma and the ease of use as a biomarker has made miRNAs an important diagnostic tool. This review aims to shed light on the relationship between epigenetic biomarkers observed to change due to exposure to environmental pollutants and the risk of breast cancer. In this review the effects of environmental pollutants such as aryl hydrocarbon receptor agonists (dioxins, polychlorinated biphenyls, polycyclic aromatic hydrocarbons), phthalates, bisphenol A, and arsenic on epigenetic mechanisms is focused. It is thought that environmental exposures will decrease and personalized preventive strategies can be developed with the increase in epigenetic researches in breast cancer cases.

**Keywords:** Breast cancer; epigenetic mechanisms; environmental pollutants; DNA methylation; microRNAs

## 1. Giriş

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda teşhis edilen en yaygın kanser türüdür. Yapılan çalışmalar meme kanserinin cinsiyet, yaş, ırk, vücut kitle indeksi, yaşam tarzı gibi risk faktörleri ile ilişkisi olduğunu göstermiştir [1]. Meme bezlerinin normal gelişimi ve işlevi, vücudun endokrin sistemiyle ilişkilidir. Bu sebeple meme kanseri riskini etkileyen bazı faktörler menopoz yaşı, menarş yaşı, doğum sayısı, ilk gebelik yaşı gibi endokrin süreçler ile ilişkilidir [2]. Meme kanserinde bilinen değiştirilebilir risk faktörleri arasında fiziksel aktivite eksikliği, obezite, aşırı alkol kullanımı, çevresel kirlenmeye maruziyet ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır [1]. Özellikle, insan dokusunda birikebilen östrojenik özelliklere sahip çevresel kirlenmelerin meme kanseri riski ile ilişkisinin olduğu araştırılmıştır. Endokrin bozucu kimyasallar (EDC) gibi çevresel ve eksojen bileşenlerin endokrin süreçleri değiştirme kapasitesi ve meme kanseri riskini artırması son yıllarda bu konuda farkındalığın oluşmasında önem arz etmektedir. Bu risk faktörlerine maruziyetin azaltılması ise meme kanserinde primer korunmayı sağlayabilir [2,3]. Epigenetik çalışmalar, çevresel kirlenmeye maruz kalan kişinin, çocuklarının ve torunlarının dahi meme kanseri riskinin saptanmasına olanak sağlamaktadır [4]. Çevresel kirlenmeler, meme kanseri riskini arttıran epigenetik modifikasyonlara sebep olur. Epigenetik modifikasyonlar, tersine çevrilebilir özellikleri ile kanser biyolojisinde önemli bir araştırma konusudur [2]. Epigenetik modifikasyonlar; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA (miRNA) ekspresyonlarını kapsar. Bu modifikasyonların meme kanserinde erken tanı ve prognozun öngörülmesine biyobelirteçler olarak yarar sağlayacağı düşünülmektedir [5]. Aşağıdaki bölümlerde iyi karakterize edilmiş bazı EDC'ler ve çevresel etkileri, insanda meme bezi gelişimini bozma yetenekleri ve maruziyetleriyle meme kanseri risk ilişkileri ayrıntılı olarak açıklanmaktadır [2].

### 1.1. DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, en çok çalışılan epigenetik modifikasyonlardan biridir. Bir metil (-CH<sub>3</sub>) grubunun sitozin halkasının 5 numaralı karbonuna bağlanması sonucunda 5-metilsitozin (5-mC) oluşumu ile gerçekleşen doğal bir modifikasyondur [5]. DNA metilasyonu, DNA metiltransferaz (DNMT) enzimlerinden DNMT1, DNMT2, DNMT3a ve DNMT3b ile

katalize edilir [2]. İnsan genomunda yaygın olarak sitozin-guanin (CpG) dinükleotid bölgelerinde meydana gelerek gen ekspresyonunu düzenler. Promotör bölgelerdeki CpG adacıklarındaki hipermetilasyon tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna; genom çapındaki CpG dinükleotid bölgelerinde DNA hipermetilasyonu ise genomik kararsızlığın indüklenmesine sebep olarak karsinogeneze zemin hazırlar [5,6]. 5-mC'nin yeniden sitozine dönüştürülmesini sağlayan pasif ve aktif DNA demetilasyon mekanizmaları, önemli genlerdeki transkripsiyonel aktivasyonu etkiler [2,7]. Uzun yıllardır DNA demetilasyonunun sadece ardışık DNA replikasyonu sonucunda metillenen DNA'nın tüketilerek pasif yoldan gerçekleştiği düşünülse de on-onbir translokasyon (TET) proteininin keşfedilmesiyle bu düşünce değişmiştir [5]. 5-mC, TET enzim ailesi tarafından hidroksimetilasyon ile 5-hidroksimetilsitozine (5-hmC) katalize edilir. TET1, TET2 ve TET3, aktif DNA demetilasyonunda yer alan enzimlerdir ve DNMT'lerin etkilediği susturulmuş genlerin geri kazanılmasında etkilidir [7]. Global 5-hmC seviyesindeki azalma meme kanseri hastalarının sağkalım oranı ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur. Gen ekspresyonunu etkileyen ancak DNA sekansında değişikliklere sebep olmayan bu modifikasyonların incelenmesi çevresel maruziyetlerin sebep olduğu hastalıklara yatkınlığın anlaşılmasında anahtar olabileceği bildirilmektedir [4].

Geçmiş yıllarda yapılan meme kanseri ve epigenetik ilişkili çalışmalarda insanda duktal lavaj sıvısından alınan örneklerde tümör baskılayıcı genlerden *siklin D2 (CCND2)*, *retinoik asit reseptörü beta 2 (RARβ2)*, *glutasyon S-transferaz P1 (GSTP1)*, *siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A, p16<sup>INK4A</sup>, p14<sup>ARF</sup>, p16, ARF)*, *ras ilişkili domain aile üyesi 1A (RASSF1A)*, *adenomatöz polipozis koli (APC)* ve potansiyel metastaz inhibitörü olan *ölümle ilişkili protein kinaz (DAPK)* gibi genlerde promotör hipermetilasyon gözlenmiştir [8,9,10,11].

### 1.2. Histon Modifikasyonları

Histon proteinleri; genetik materyalin korunması, paketlenmesi ayrıca DNA transkripsiyonu, replikasyonu ve onarımının düzenlenmesinde etkilidir. Histonlar nükleozomal alt birimin ana bileşenidir. Bu proteinler histon 2A ve 2B (H2A, H2B), histon 3 (H3) ve histon 4 (H4) olmak üzere dört histon içeren iki özdeş alt birimden oluşur [5]. Histonlar, histon kuyruk alanları olarak bilinen N-terminalinde post-translasyonel değişikliklere maruz kalır [6]. Histon

modifikasyonları, kromatin yapısının yoğun olmadığı transkripsiyonel olarak aktif durumdan (ökromatin), yoğunlaştırılmış aktif olmayan durum (heterokromatin) haline getirerek gen ekspresyonunu etkiler [5]. Histon kuyruk alanları asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikuitinasyon, ADP ribozilasyon ve sumozilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlara maruz kalır. Çevresel kirleticilere maruziyet sonucunda en yaygın saptanan histon modifikasyonları; H3 ve H4'ün N-terminal kuyruğundaki asetilasyon ve metilasyondur [6].

Meme kanserinde tümör baskılayıcı genlerin promotöründeki CpG adalarının anormal metilasyonu ve histon modifikasyonlarının incelendiği çalışmada, *metilasyonla indüklenen susturmanın hedefi 1 (TMS1)* genindeki promotör hipermetilasyona, histon 3 lizin 4 (H3K4)'ün hipometilasyonu, histon 3 lizin 9 (H3K9)'ün hipermetilasyonu, histon 4 lizin 16 (H4K16) deasetilasyonunun eşlik ettiği gözlenmiştir [12]. *Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1C (CDKN1C)*, promotör hipermetilasyon yoluyla karsinojenizde transkripsiyonu azalan bir siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörüdür. *CDKN1C*, histon metiltransferazın regülasyonundan sorumlu *zeste homolog 2 arttırıcı (EZH2)* aracılı histon 3 lizin 27 trimetilasyonu (H3K27me3) tarafından hedeflenmektedir. 2009 yılında Yang ve ark. [13] tarafından yapılan çalışmada meme kanserinde *EZH2*'nin anormal ekspresyonu ile düşük *CDKN1C* seviyeleri gözlenmiştir.

### 1.3. Mikrorna'lar

MiRNA'lar kısa ve kodlayıcı olmayan ribonükleik asit (RNA) molekülleridir. DNA'dan kopyalanır ancak proteinlere çevrilmez [6]. MiRNA'lar hedef RNA'nın 3'-UTR (çevrilmemiş bölge)'sine bağlanarak ve translasyonun inhibisyonu ile gen ekspresyonunu düzenlerler. MiRNA'lar hücre proliferasyonu, invazyon, apoptoz ve tümör metastazında mRNA'ların hedeflenmesiyle ilişkilidir. Ayrıca, miRNA'ların genom stabilitesinin korunması ve kromatin yapısının modifiye edilmesinde kilit bir rolü vardır. Genel olarak onkogenik miRNA (onkomiR) ve tümör baskılayıcı miRNA'lar olarak sınıflandırılır [5]. OnkomiR'ler, tümör baskılayıcı veya apoptozdan sorumlu genlerin ekspresyonunu baskılayarak; tümör baskılayıcı miRNA'lar ise karsinojenize neden olan genleri inhibe ederek yani apoptoz ve farklılaşmayı kontrol ederek hareket ederler. Karsinojenizde onkomiR'lerin ekspresyon artışı görülürken, tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonu azal-

maktadır [14]. Meme kanserinde miR-21 ekspresyon artışı, ileri klinik evre, lenf nodu pozitifliği ve kötü sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Meme kanserinde bir diğer onkomiR olan miR-155'in ekspresyonunda artış gözlenmiş olup ileri derecede klinik evre, metastaz ve kötü prognozla ilişkisi gözlenmektedir [15]. Meme kanserinde anormal ekspresyon artışı gösteren miRNA'lar arasında miR-9, miR-10b, miR-21, miR-22, miR-27a, miR-29a, miR-29b, miR-96, miR-155, miR-181, miR-221, miR-222, miR-373, miR-375, miR-520c, miR-589 yer alırken; ekspresyonu azalan genler arasında ise; miR-17, miR-20b, miR-26a, miR-30a, miR-31, miR-34a, miR-101, miR-125, miR-126, miR-137, miR-143, miR-145, miR-200, miR-205, miR-206 ve let-7 bulunmaktadır [16]. Meme kanserinde rol oynayan miRNA'lar ve fonksiyonları Tablo-1'de gösterilmiştir. Günümüzde miRNA'lar meme kanserinde teşhis, prognoz ve tedavi yanıtında umut verici biyobelirteçlerdir [5]. Doku, tam kan, serum ve plazmadan izole edilebilir olması sebebiyle önemli bir teşhis aracı haline gelmiştir. Çevresel kirleticilere maruziyet sonucunda görülen anormal miRNA ifadesi meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur [6].

## 2. Meme Kanseri Epigenetiğinde Çevresel Etkenler

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, genetik yatkınlığa ek olarak yaşam tarzı ve çevresel etkenlerin meme kanseri gelişiminde risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Hava kirliliği, gıdalarda ve içme suyunda bulunan çevresel kirleticilere maruziyet epigenetik mekanizmalar yoluyla hormonal regülasyonu bozabilir. Çevresel kirleticilerden aril hidrokarbon reseptör (AhR) agonistleri, plastik ürünlerin üretiminde yoğun olarak kullanılan bisfenol A (BPA), ftalatlar, arsenik bileşikler onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin epigenetik düzensizliğine sebep olur [7,60]. Tablo 2'de çevresel kirleticilere maruziyet sonucunda epigenetik mekanizmalarda gözlenen değişiklikler ve meme kanseri ile ilişkisi özetlenmiştir. Bu derlemede, önemli çevresel kirleticilerin sebep olduğu epigenetik değişiklikler ve meme kanseri ile ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır.

### 2.1. AHR Agonistleri

AhR, çevresel etkenlere karşı toksik etkileri düzenlemektedir ve dioksinler, poliklorlu bifeniller (PCB), poliaromatik hidrokarbonların (PAH) karsinojenik

**Tablo 1.** Meme kanserinde rol oynayan miRNA'lar, hedef genleri ve fonksiyonları.

MiRNA	OnkomiR / Tümör baskılayıcı miRNA	Hedef Gen	Fonksiyonu	Kaynak
MiR-7	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT1E</i> ( <i>SETDB1</i> )	<i>SETDB1</i> 'in miR-7 aracılı inhibisyonu <i>STAT3</i> 'ün baskılanmasıyla sonuçlanmış, bu da <i>c-MYC</i> , <i>Twist Ailesi Bazık Heliks-Loop-Heliks Transkripsiyon Faktörü (TWIST)</i> ve miR-9'un ekspresyonlarının azalmasına yol açmıştır.	17
MiR-7	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT5A</i> ( <i>SET8</i> )	MiR-7, <i>SET8</i> ekspresyonunu ve H4K20 monometilasyonunu inhibe ederek, meme kanseri hücrelerinin metastazını baskıladığı gözlenmiştir.	18
MiR-10b	OnkomiR	<i>HDAC4</i>	MCF-7 hücre dizisinde miR-10b'nin aşırı ekspresyonu, tamoksifene karşı direncin artmasına, tamoksifen aracılı migrasyon inhibisyonunun zayıflamasına yol açmış, MCF-7TR hücre dizisinde miR-10b ekspresyonunun azalması tamoksifene duyarlılığın artmasına neden olmuştur.	19
MiR-10b	OnkomiR	<i>HOXD10</i>	MiR-10b ekspresyonu, miR-10b'nin promotörüne doğrudan bağlanan transkripsiyon faktörü <i>TWIST</i> tarafından indüklenmiş olup <i>homeobox D10'u (HOXD10)</i> translasyonunu inhibe ederek pro-metastatik gen olan <i>RHOC</i> 'nin ekspresyonunun artmasına neden olmuştur. MiR-10b artan ekspresyonunun, güçlü invazyon ve metastaza neden olduğu görülmüştür.	20
MiR-17	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KAT13B</i> ( <i>NCOA3</i> )	MiR-17 ve miR-20b inhibisyonunun <i>NCOA3</i> ekspresyonunu indükleyerek meme kanserinin taksol direncini arttırdığı görülmüştür. <i>NCOA3</i> , <i>BCL-2</i> ifadesini artırarak taksol direncini desteklemiştir.	21
MiR-17-5p	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KAT13B</i> ( <i>NCOA3</i> ) <i>AIB1</i> , <i>CCND1</i> , <i>E2F1</i>	Mir-17-5p ekspresyonu, <i>AIB1</i> ekspresyonunun inhibe ederek <i>E2F1</i> ve östrojen reseptörü aracılı gen ekspresyonunda azalmaya ve meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunda azalmaya yol açtığı gözlenmiştir.	22
MiR-20b	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KAT13B</i> ( <i>NCOA3</i> )	MiR-17 ve miR-20b inhibisyonu, <i>NCOA3</i> ekspresyonunu indükleyerek meme kanserinin taksol direncini arttırmıştır. <i>NCOA3</i> , <i>BCL-2</i> ifadesini artırarak taksol direncini desteklemiştir.	21
MiR-21	OnkomiR	<i>TPM1</i> , <i>PDCD4</i> , <i>PTEN</i> , <i>MASPIN</i> , <i>BCL-2</i>	MiR-21'in aşırı ekspresyonu <i>TPM1</i> , <i>PDCD4</i> , <i>PTEN</i> , <i>MASPIN</i> , <i>BCL-2</i> inhibisyonuna neden olmuştur. MiR-21 tarafından <i>PDCD4</i> ve <i>PTEN</i> 'in baskılanması meme kanseri hücrelerinde PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivasyonuna neden olarak tümörün ilerlemesine ve metastaza yol açmıştır.	23,24,25
MiR-22	OnkomiR	<i>HDAC4</i>	MiR-22'nin ekspresyonundaki artış, <i>FOXP1</i> ve <i>HDAC4</i> 'ün ekspresyonunu baskılayarak <i>HDAC4</i> hedef histonlarının asetilasyonunu indüklediği görülmüştür.	26
MiR-22	OnkomiR	<i>KAT5 (TIP60)</i>	MiR-22 ekspresyon artışı, <i>TIP60</i> 'in inhibisyonuna neden olarak EMT'yi indüklemiştir.	27
MiR-22	OnkomiR	<i>TET1</i> , <i>TET2</i> , <i>TET3</i>	MiR-22, TET ailesi üyelerinin doğrudan hedeflenmesi yoluyla miR-200 ekspresyonunu baskılamıştır.	28
MiR-22	OnkomiR	<i>KDM7B</i> ( <i>PHF8</i> )	MiR-22 seviyelerindeki artış, <i>PHF8</i> 'in aşırı ekspresyonuna neden olmuş, <i>SNAIL</i> ve <i>ZEB1</i> 'in ekspresyon artışı da dahil olmak üzere EMT'yi indüklemiştir. <i>PHF8</i> 'in ekspresyon artışının, meme kanseri hücre migrasyonunda ve tümör büyümesinde önemli rolü olduğu saptanmıştır.	29

MiRNA	OnkomiR / Tümör Baskılayıcı miRNA	Hedef Gen	Fonksiyonu	Kaynak
MiR-25	OnkomiR	<i>KAT3B</i> ( <i>EP300</i> )	MiR-25 seviyelerindeki artışın, <i>EP300</i> ve <i>E-Kadherin</i> ekspresyonundaki azalış ile ilişkili olduğu ve tümör hücrelerinin invazyonunu artırdığı gözlenmiştir.	30
MiR-26a	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT6A</i> ( <i>EZH2</i> )	Meme kanserinde miR-26a seviyelerindeki azalma, <i>EZH2</i> ekspresyonunda artışa sebep olmuştur. <i>EZH2</i> ekspresyonundaki artış meme kanseriyle ilişkilendirilmiştir.	31
MiR-29a, MiR-29b	OnkomiR	<i>TET1</i>	MiR-29a ekspresyonundaki artışın, <i>TET1</i> 'i inhibe ettiği ve EMT'yi indükleyerek meme kanserinde hücre proliferasyonuna neden olduğu saptanmıştır. MiR-29b aşırı ekspresyonu <i>TET1</i> inhibisyonuna neden olarak hücre proliferasyonu ve migrasyonu arttırmıştır.	32
MiR-31	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>ITGA5</i> , <i>RDX</i> , <i>RHOA</i>	MiR-31 inhibisyonu, <i>ITGA5</i> , <i>RDX</i> ve <i>RHOA</i> 'nın ekspresyon seviyelerindeki artışla birlikte meme kanseri hücrelerinde invazivliği artırarak <i>in vivo</i> metastaza neden olmuştur.	33
MiR-34a	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>HDAC1</i> , <i>HDAC7</i>	Meme kanserinde miR-34a inhibisyonu <i>HDAC1</i> ve <i>HDAC7</i> ekspresyonunu arttırmıştır.	34
MiR-34a	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>CCND1</i> , <i>CDK6</i> , <i>E2F3</i> , <i>MYC</i>	MiR-34a'nın inhibisyonu MYC protein seviyelerini yükseltmiştir. MYC; <i>CCND1</i> , <i>E2F1</i> ve <i>E2F3</i> 'ün ifadesini arttırmıştır.	35
MiR-34a	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>SIRT1</i>	MiR-34a ekspresyon artışının, <i>SIRT1</i> 'in inhibisyonu ile <i>p53</i> 'e bağlı apoptozu indükleyerek meme kanseri proliferasyon ve migrasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir.	36
MiR-92b	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT6A</i> ( <i>EZH2</i> )	MiR-92b'nin artan ekspresyonu <i>EZH2</i> inhibisyonuna sebep olarak meme kanseri hücresi canlılığını, invazyon ve migrasyonunu inhibe etmiştir.	37
MiR-93	OnkomiR	<i>KAT3B</i> ( <i>EP300</i> )	MiR-93 seviyelerindeki artışın, <i>EP300</i> ve <i>E-Kadherin</i> ekspresyonundaki azalış ile ilişkili olduğu ve tümör hücrelerinin invazyonunu artırdığı gözlenmiştir.	30
MiR-101	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT6A</i> ( <i>EZH2</i> )	Meme kanserinde miR-101 seviyelerindeki azalma ile histon metiltransferaz <i>EZH2</i> 'nin aşırı ekspresyonu saptanmıştır.	38
MiR-106a	OnkomiR	<i>KAT3B</i> ( <i>EP300</i> )	MiR-106a seviyelerindeki artışın, <i>EP300</i> ve <i>E-Kadherin</i> ekspresyonundaki azalış ile ilişkili olduğu ve tümör hücrelerinin invazyonunu artırdığı gözlenmiştir.	30
MiR-125a-5p	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>HDAC4</i>	MiR-125a-5p ekspresyonunun, <i>HDAC4</i> ekspresyonunu azalttığı ve meme kanseri inhibisyonuna sebep olduğu görülmüştür.	39
MiR-128	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>SIRT1</i>	MiR-128'in artan ekspresyonu, <i>SIRT1</i> inhibisyonuna sebep olarak, <i>p53</i> asetilasyonunun artmasına, <i>p53</i> transkripsiyonel aktivitesinin artmasına ve <i>p21</i> , <i>NOXA</i> ve <i>PUMA</i> ekspresyonunun artmasına, diğer yandan asetillenmiş <i>FOXO3A</i> 'nın artmasına sebep olmuştur.	40
MiR-137	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>NCOA1</i> ( <i>SRC1</i> ), <i>NCOA2</i> ( <i>SRC2</i> ), <i>NCOA3</i> ( <i>SRC3</i> )	MiR-137 ekspresyon seviyelerindeki azalışın, meme kanseri hücrelerinde <i>SRC1</i> , <i>SRC2</i> ve <i>SRC3</i> ekspresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir.	41
MiR-138	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KDM6B</i> ( <i>JMJD3</i> )	MiR-138'in meme kanseri örneklerinde ekspresyonunun azaldığı, <i>KDM6B</i> ekspresyonundaki artış ile H3K27me3 demetilasyonu yoluyla EMT'yi aktive ettiği görülmüş olup hücre proliferasyonu, invazyon, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.	42

MiRNA	OnkomiR / Tümör Baskılayıcı miRNA	Hedef Gen	Fonksiyonu	Kaynak
MiR-143	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>DNMT3A</i>	Meme kanseri hücrelerinde mir-143 inhibisyonuyla birlikte <i>DNMT3A</i> ekspresyonunun arttığı, dolaylı yoldan <i>PTEEN</i> promotör hipermetilasyonunu arttığı saptanmıştır.	43
MiR-148a	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>DNMT1</i>	MiR-148a ekspresyon seviyelerindeki azalma Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunu indükleyerek, meme hücrelerinin invazyon ve migrasyonunu artırmıştır.	44
MiR-152	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>DNMT1</i>	MiR-152 seviyelerinde azalma, <i>IGF-IR</i> ve <i>IRSI</i> 'i hedefleyerek AKT ve MAPK/ERK sinyal yollarını indükleyerek ve meme kanseri hücre proliferasyonunu, tümör anjiyogenezini artırmıştır.	45
MiR-155	OnkomiR	<i>RHOA</i>	MiR-155'in artan ekspresyonu, RhoA proteinini azaltmıştır. MiR-155'in, TGF- $\beta$ kaynaklı EMT ve <i>RHOA</i> 'yı hedefleyerek hücre invazyon ve migrasyonunda önemli bir rol oynadığı görülmüştür.	46
MiR-185	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>DNMT1</i>	MiR-185 seviyelerindeki azalmayla birlikte <i>BRCA-1</i> seviyelerinde düşük ekspresyonlar saptanmıştır.	47
MiR-199	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT6A</i> ( <i>EZH2</i> )	Meme kanseri hücrelerinde miR-199'un artan ekspresyonu, <i>EZH2</i> ekspresyonunun azalmasıyla sonuçlanmıştır.	48
MiR-200a	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>SIRT1</i>	MiR-200a inhibisyonu <i>SIRT1</i> ekspresyonunu artırmıştır. <i>SIRT1</i> 'in aşırı ekspresyonunun, diğer epigenetik mekanizmalarla ( <i>DNMT1/3A/3B</i> ) birlikte meme kanserinde EMT benzeri süreçlerde yer aldığı saptanmıştır.	49
MiR-200b	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>DNMT3A</i>	MiR-200b inhibisyonu <i>DNMT3A</i> ekspresyonunu arttırmış olup meme kanseri metastazı ile ilişkilendirilmiştir.	50
MiR-200b	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>SUZ12</i>	MiR-200b inhibisyonunun, <i>SUZ12</i> ekspresyonunu artırarak, H3K27me3 ve <i>E-Kadherin</i> geninin Polycomb aracılı baskısını artırdığı ve tümör gelişimini desteklediği saptanmıştır.	51
MiR-206	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>ESR1</i>	MiR-206'nın inhibisyonu <i>ESR1</i> ekspresyonunu indükleyerek <i>MYC</i> transkripsiyonunu artırmıştır.	52
MiR-211-5p	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>SETBP1</i>	MiR-211-5p inhibisyonu, <i>SETBP1</i> seviyesini artırarak meme kanseri hücre proliferasyonu ve invazyonu desteklemiştir.	53
MiR-214	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT6A</i> ( <i>EZH2</i> )	MiR-214 inhibisyonu; <i>EZH2</i> aşırı ekspresyonu, kontrolsüz hücre proliferasyonu ve invazyonuna sebep olarak meme tümör oluşumuna neden olmuştur.	48
MiR-221, MiR-222	OnkomiR	<i>DNMT3B</i>	MiR-221 artan ekspresyonunun <i>DNMT3B</i> proteini ve mRNA seviyelerini azalttığı, <i>Nanog</i> , <i>Oct 3/4</i> ve $\beta$ - <i>Katenin</i> gibi genlerin ekspresyonunu indüklediği gözlenmiştir.	54
MiR-340	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT6</i> ( <i>EZH2</i> )	MiR-340 inhibisyonu, <i>EZH2</i> , <i>DNMT1</i> , H3K27me3, $\beta$ - <i>Katenin</i> , <i>P-STAT3</i> ekspresyonlarını artırarak meme kanseri hücrelerinin proliferasyon, invazyon ve migrasyonunu indüklemiştir.	55
MiR-342	OnkomiR	<i>DNMT1</i>	MCF-7 hücre dizisinde saptanan miR-342 seviyelerindeki artışın, <i>DNMT1</i> ekspresyonunu düzenleyerek <i>ID4</i> promotöründe hipermetilasyona sebep olduğu gözlenmiştir.	56
MiR 373 MiR-520c	OnkomiR	<i>CD44</i>	MiR-373 ve MiR-520c artan ekspresyonunun, <i>CD44</i> inhibisyonuyla tümör invazyon, migrasyon ve metastazında rol oynadığı görülmüştür.	57

MiRNA	OnkomiR / Tümör Baskılayıcı miRNA	Hedef Gen	Fonksiyonu	Kaynak
MiR-381-3p	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KMT1E</i> ( <i>SETDB1</i> )	MiR-381-3p inhibisyonu ile <i>SETDB1</i> ekspresyon artışı meme kanseri hücre proliferasyon ve migrasyonunu indüklemiştir.	58
MiR-448	Tümör baskılayıcı miRNA	<i>KDM5B</i> ( <i>JARID1B</i> )	MiR-448 ekspresyonundaki düşüş, <i>KDM5B</i> ekspresyon artışı ile ilişkilendirilmiş olup <i>MALAT</i> aracılı onkogenik ve metastatik potansiyeli indüklemiştir.	59

etkilerine aracılık ederek agonistler varlığında aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür [61]. İleri evre meme kanserlerinde AhR'nin aktif olduğu saptanmıştır [62]. Meme bezi tümör hücrelerindeki AhR aktivasyonu, sitokrom P450 (CYP) 1 enzimlerini kodlayan genler dahil olmak üzere hücre büyümesi, apoptoz ve epitelyal mezenkimal geçişi kontrol eden genleri regüle eder. Artmış AhR ifadesi; DNA hasarı, inflamasyon, proliferasyon, anjiyogenez, migrasyon, invazyon ve metastaz gibi süreçlerin aktivasyonları ile ilişkili bulunmuştur [63]. AhR agonistinin tipi, maruziyet dozu ve süresine bağlı olarak etkileri değişmektedir. İleri meme kanseri vakalarında AhR aracılı yolun aktivasyonu gözlenirken, bazı AhR agonistlerinin ise bu maruziyetler sonucu gelişen meme kanseri tedavisinde umut vaat ettiği bildirilmektedir [62].

Dioksinler, yanma, orman yangınları, atık yakma, kağıt hamuru ağartma ve pestisit üretimi gibi endüstriyel işlemler esnasında oluşurlar ve AhR aracılığıyla etki ederler. Bu gruptaki 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) ve 2,3,7,8-tetraklorodibenzofuran reseptör aktivasyonu üzerindeki güç ve etkinlikleri sebebiyle prototipik AhR agonistlerindedir [64]. Yüksek afiniteli AhR agonisti olan TCDD'ye maruziyet sonucunda artan AhR aktivasyonu, ksenobiyotik metabolize edici enzimleri kodlayan *CYP1A1* ve *CYP1B1* gen ekspresyonlarını arttırarak TCDD'nin reaktif metabolitlere biyoaktivasyonunu katalizleyerek memede preneoplastik lezyonların oluşumuna sebep olmuştur. *CYP1B1* geninin artan ekspresyonu 17β-estradiol metabolizmasını arttırarak çeşitli prokarsinogenlerin metabolik aktivasyonunu katalizlerken, *CYP1B1*'in katekol metaboliti olan 4-hidroksi-estradiol, DNA hasarına neden olan serbest radikaller üreterek meme kanseri gibi östrojene bağımlı kanser türlerinin gelişimine katkı sağlar [65]. DNMT'ler CpG dinükleotidlerindeki sitozin metilasyonundan sorumludur. TCDD kaynaklı meme karsinogenezin-

de *DNMT1*, *DNMT3a* ve *DNMT3b* ekspresyonlarının indüklendiği düşünülmektedir. *Meme kanseri 1 (BRCA-1)* gen promotöründeki CpG metilasyonunun indüklenmesiyle inhibe olan *BRCA-1* ifadesinde *DNMT3b*'nin yüksek ekspresyonu gözlenmiştir [66]. *BRCA-1*'in promotör bölgelerinde görülen DNA metilasyonu, transkripsiyonel mekanizmanın tanıma dizilerine bağlanmasını engelleyerek veya promotörlere daha yüksek afiniteye sahip olan metil-CpG bağlayıcı alan (MBD) ile proteinleri bağlayarak gen ekspresyonunu inhibe eder. MBD proteinleri; histon deasetilaz kompleksleri ile kromatin yeniden modelleme faktörlerini birbirine bağlar. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının birbirine bağlanması sonucunda kromatin yoğunlaşması ve transkripsiyonel inhibisyon görülür [5]. AhR agonistlerine maruziyet sonucunda MBD2 bağlanma bölgelerindeki CpG metilasyonunun indüklenmesi ve H3K9 metiltransferaz enzimleri arasındaki etkileşimler ile *BRCA-1* ekspresyonunu inhibe edebilir. Azalmış *BRCA-1* ifadesi, meme tümör gelişiminde rol oynayan faktörlerden olan *siklin D1 (CCND1)* ve *siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4)* gen ekspresyonlarını arttırarak karsinogeneze zemin hazırlamıştır. AhR'nin TCDD kaynaklı aktivasyonu; *CYP1A1*, *CCND1* ve *CDK4* gen ekspresyonlarını indüklemiştir. Ayrıca, *BRCA-1* promotör hipermetilasyonu ile tümör baskılayıcı genler olan *p16* ve *tümör protein 53 (TP53, p53)*'ün transkripsiyonel olarak baskılanmasını indüklemiştir. Bu veriler ışığında TCDD'ye maruziyetin *BRCA-1* inhibisyonuna sebep olarak meme kanseri riski oluşturduğunu göstermiştir [66]. TCDD ile yapılan bir başka çalışmada AhR aktivasyonu hücre siklus düzenleyici proteinlerinden *CCND1* ve *siklin E (CCNE)*'nin regülasyonunu indüklerken bunların bağımlı kinazları olan *CDK4* ve *siklin bağımlı kinaz 2 (CDK2)*'nin ekspresyonlarını arttırmıştır. TCDD'nin insan meme kanseri hücre dizisinde (MCF-7) indüklediği *CYP1A1* ve *CYP1B1*'in promotör bölgelerindeki histon 3 lizin 9 asetilasyonu (H3K9Ac) ve

histon 3 lizin 14 asetilasyonu (H3K14Ac), histon 3 lizin 9 trimetilasyonu (H3K9me3) ve histon 4 asetilasyonunu (H4Ac) arttırdığına ilişkin veriler mevcuttur [67,68]. Meme kanseri vakalarındaki *CYP1B1* ve miR-27b ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada TCDD maruziyetinin *CYP1B1* gen ekspresyonunu arttırırken, miR-27b ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır [65].

PCB'ler elektrik transformatörlerinde ısı transfer maddesi, plastikleştirici, çözücü, yapıştırıcı, kimyasallar, baskı mürekkepleri, alev geciktiriciler, floresan balastları gibi ticari ürünlerde kullanılan güçlü AhR agonistlerindedir [2]. İnsanlarda steroid hormonları ve PAH metabolizmasında yer alan *CYP1A1* ekspresyonunu indükleyerek ksenobiyotik metabolizmasına katılır. Meme kanseri için risk faktörü olduğu öngörülmektedir [64]. Sıçanlarda yapılan *in vivo* çalışmada PCB kombinasyonlarının *in utero* ve emzirme döneminde uygulanması metil donörü olan S-adenosil metiyonini (SAM) ve *DNMT1* ekspresyonunu inhibe ederek global DNA metilasyonunu ve *p16<sup>INK4a</sup>* promotöründeki CpG metilasyonunu azalttığı tespit edilmiştir. DNA metilasyon seviyelerindeki bu azalma meme kanserinde hedef genlerin ekspresyon artışıyla ilişkilendirilmiştir. PCB'nin aynı zamanda karsinogenezde H4K16Ac seviyelerini azalttığı verileri mevcuttur [2].

PAH'lar sigara, yakıt, ızgara, tütsülenmiş et veya organik maddelerin yanması sonucu oluşur ve hava kirliliğinin önemli bileşenlerindedir. Memeli hücrelerinde PAH maruziyetinin yanıtında AhR yolu aracılık eder. Etki mekanizması ile ilgili olarak, PAH'ların AhR'yi aktive etmesi sonucunda ksenobiyotik metabolize edici enzimleri kodlayan *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* ve meme kanseri prognozunda önemli bir faktör olan *CYP3A4* genlerini indükleyerek PAH'ların reaktif metabolitlere biyoaktivasyonunu katalize ederek karsinogenez başlatır [63]. PAH'ların karsinogen özellikleri; AhR için bağlanma afinitelerine, PAH'lara maruziyet miktarına ve süresine, östrojen reseptörü (ER) ve *p53* gibi etkenlere bağlı olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur. Benzo[a]piren (BaP), 7,12-dimetilbenzo[a]antrasen (DMBA), 3-metilkolantren (3-MC) AhR için farklı bağlanma afiniteleri gösterir [67,68,69]. ERα pozitif MCF-7 ve ERα negatif MDA-MB-231 hücre dizisindeki *CYP1A1* ekspresyon seviyelerinin de incelendiği çalışmada, BaP maruziyeti MCF-7 hücre dizisindeki *CYP1A1* ekspresyonunu indükleyerek, *BRCA-1*'in östrojen kaynaklı ekspresyonunda doz ve zama-

na bağlı inhibisyona sebep olmuştur. BaP ve 3-MC maruziyetinde *BRCA-1* protein ekspresyon seviyelerinin değişkenlik göstermesi AhR'ye bağlanma afinitelerinin farklı olmasına bağlanmıştır. Ancak, her ikisinin de *BRCA-1* geninde inhibisyona neden olduğu gözlenmiştir [69]. BaP'nin MDA-MB-231 hücre dizisindeki miR-21 ekspresyonunda doza bağlı şekilde artış, miR-381-3p ekspresyon seviyelerinde ise düşüş gözlenmiştir. AhR agonisti olan DMBA ile indüklenen meme tümörlerinde artan *BRCA-1* CpG metilasyonuna; AhR aktivasyonunun artışı, *CYP1B1* ve proliferasyon belirteçlerinden *CCND1* ve *CDK4*'ün artan ekspresyonunun eşlik ettiği görülmüştür [70,71]. *CYP1B1*'in, endojen östrojeni genotoksik 4-hidroksiestradiol'e metabolize etmesi ve östrojen homeostazının metabolik kontrolünde büyük öneme sahip olması meme ve yumurtalık tümörlerinde DMBA kaynaklı *CYP1B1* indüksiyonunun araştırılmasına neden olmuştur [63].

2019'da Sahay ve ark. tarafından yapılan çalışmada trafikle ilişkili hava kirliliği maruziyetini meme kanseriyle ilişkisi incelenmiştir. Trafikle ilgili hava kirliliği bileşenlerinden PAH ve azot dioksite maruziyetin *EPH reseptör B2 (EPHB2)* ve *lon proteaz 1 (LONP1)* genlerinde metilasyonu azalttığı ve PAH'lara maruziyetin artan meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır [72].

## 2.2. Ftalatlar

Ftalatlar, BPA gibi polivinil klorür (PVC) yapımında kullanılan ve artan plastik kullanımı sebebiyle ilgi çeken ftalik asit diester grubudur [73]. Plastik üretimi esnasında malzeme özelliklerini geliştirmek amacıyla ftalat bileşikler eklenir. Ancak, eklenen bileşikler doğrudan kovalent polimerizasyona katılmaz, polimer zincirlerine zayıf olarak bağlanırlar. Bu da ftalatların plastikten sızarak, mikroplastik olarak yutulması ile deniz hayvanları ve ardından insanlara maruziyet ile sonuçlanabilir [74]. Dietilheksil ftalat (DEHP), bağırsaktaki lipazlar ile sonradan emilebilen mono-(2-etilheksil) ftalat'a (MEHP) çevrilir. Çözücü olarak boyalarda, lateks yapıştırıcılarda ve kozmetikler ürünlerde kullanılan dibütil ftalat (DBP) ve bütilbenzil ftalatın (BBP) metaboliti olan monobütil ftalat (MBP) toksik bileşendir [73]. BBP, DBP ve DEHP gibi ftalatlar, yalnızca PI3K/AKT sinyal yoluyla proliferatif etkiyi indüklemekle kalmayıp, aynı zamanda düşük konsantrasyonda bile östrojenik aktivite göstermektedir [64]. BBP maruziyeti sonucunda onkogenik özellikte olan miR-19a ve miR-19b



ekspresyon seviyelerinde artış görülmüştür. *Protein tirozin fosfotaz ve tensin homoloğu (PTEN)*, miR-19 tarafından hedeflenir ve tümör baskılayıcı olarak görev yapar. BBP maruziyeti sonucunda miR-19 yoluyla *PTEN* mRNA seviyeleri azaldığı gözlenmiştir. Bu da PI3K/AKT yolunun indüklenmesi ve hücre proliferasyonunun uyarılmasıyla sonuçlanmıştır [71]. Bütül oktil ftalat (BOP) ile yapılan bir çalışmada ise MCF-7 hücre dizisinde *CYP1A1*, *DNA hasarı ile indüklenen transkript 4 (DDIT4)*, *kelch benzeri aile üyesi 24 (KLHL24)*, *'solute carrier' aile 7 Üye 11 (SLC7A11)*, *CEA hücre adezyon molekülü 5 (CEACAM5)*, *stanniocalcin 2 (STC2)*, *'solute carrier' aile 7 üye 5 (SLC7A5)* ve *'immediate early response 3' (IER3)* gen ekspresyonları artarken; *siklin bağımlı kinaz 1 (CDK1)*, *siklin A2 (CCNA2)*, *progesteron reseptörü (PGR)*, *prolin/glutamin açısından zengin ekleme faktörü (SFPQ)*, *FKBP prolin izomeraz 4 (FKBP4)*, *transkripsiyon faktörü AP-2 gama (TFAP2C)* ve *adenozin A1 reseptörü (ADORA1)* ekspresyonlarının azaldığı saptanmıştır. *TFAP2C*'nin, hücre döngüsü inhibitörü olan *siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1A (CDKN1A, p21)*'nin ekspresyonunu daha da azalttığı görülmüştür. Ftalatlar arasında en yaygın kullanılan ve araştırılan BBP'dir. Ancak toksik ve endokrin bozucu etkileri sebebiyle kullanımı kısıtlanmıştır. Günümüzde ise BOP gibi diğer ftalat bileşiklerinin meme kanserindeki risk değerlendirilmesi yapılmalıdır [74].

### 2.3. Bisfenol A

Bisfenol A [BPA, 2,2-bis(4-hidroksifenil)propan] dünya çapında üretilen en yüksek hacimli kimyasallardan biridir [64]. BPA'ya maruziyet oral, inhalasyon veya transdermal yollarla gerçekleşebilir. Özellikle, gıda ambalajlama endüstrisinde BPA kullanımı oldukça yaygındır. PVC ürünlerin esnekliğini arttırmak için plastikleştirici olarak kullanılır [73]. Gıda ambalajlarının iç kaplamasında, karton ambalajlarda ve konserve kutulardaki gıda ile metalin temasını önlemek için BPA kullanılır [75]. Konserve besinler BPA'ya maruziyette dikkat çekmektedir. Gıda işlemede sterilizasyon esnasında kutuların ısıtılması yolu ile kutu duvarındaki kaplamadan gıda içeriğine sızarak gıda kontaminasyonuna sebep olur [60]. İnsanlar; plastik ürünler, yazarkasa fişlerinde kullanılan termal kağıtlar, inşaatta kullanılan malzemeler, boya kaynaklı tozlar ve yapıştırıcılar yoluyla BPA'ya geniş çapta maruz kalmaktadır [75]. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından 2015 yı-

linda yayınlanan görüşe göre BPA'nın 2011 yılından itibaren biberonlarda ve bebeklerin kullandığı plastik malzemelerde kullanımının yasaklanması dikkate alındığında ergenlerin BPA'ya en fazla maruz kalan nüfus grubu olduğu düşünülmektedir [64]. Dış endüstrisinde ise, dış dolgu macunları ve dolguda kullanılan kompozitler yoluyla da BPA'ya maruziyet gerçekleşir [75]. En yüksek BPA konsantrasyonu dış dolgusu yaptıran hastaların işleminden hemen sonra tükürüğünde saptanmış olup zamanla giderek düşmüştür. Bunların yanı sıra intravenöz kanül, prob, yenidoğan kuvözleri, kontakt lens, kateter ve inhaler gibi tıbbi ekipmanlardan az da olsa BPA salınımı gözlenmiştir [60]. BPA maruziyetinin meme kanseriyle ilişkili genlerin epigenetik düzenlenmesini değiştirerek karsinogenez gelişimini destekleyeceğine dair kanıtlar bulunmaktadır [64].

BPA, hem ER $\alpha$  hem de ER $\beta$ 'ya bağlanan östrojenik bir endokrin bozucudur, ancak diğer nükleer reseptörlerle de etkileşime girebilir [64]. BPA, ER $\alpha$ 'ya bağlanarak *hücre nükleer antijen (PCNA)* ve *CCNA2* gen ekspresyonunun aktivasyonu ile gen ifadesinde değişikliklere sebep olur. BPA, ER $\alpha$  pozitif meme kanseri hücrelerinde *siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6)*, *CDK2*, *siklin D3 (CCND3)*, *CCNA2* ve *PCNA* aktivasyonu ve bunları takiben ER $\alpha$ /ER $\beta$  oranını arttırmıştır. Sonucunda ise MCF-7 hücre dizisinde proliferasyonun artması, *CCND1*, *sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3)* aktivasyonu ve apoptozu indükleyen genlerin inhibisyonuna neden olmuştur. Nükleer olmayan yollardan olan ERK1/ERK2/MAPK/AKT ve *G protein eşli reseptör (GPER)*'ün aktivasyonu ile proliferasyonu indükleyebilir. Birkaç çalışmada meme epitelindeki proliferasyon ve karsinogenez gelişiminde BPA'ya yanıt olarak epigenetik değişikliklerin meydana geldiği gen hedefleri belirlenmiştir. BPA'ya maruziyet; primer meme epitel hücrelerinde *lizozomla ilişkili membran protein 3 (LAMP3)*'ün promotöründeki DNA metilasyon seviyelerini arttırarak, *LAMP3* gen ekspresyonunu baskılamıştır. Bunun sonucunda meme kanseri görülme olasılığının arttığı gözlenmiştir [2,60,75]. BPA'ya maruz bırakılan MCF-7 hücre dizisinde, kronik maruziyette düşük dozlarda dahi proliferasyonu arttırdığına ilişkin bulgular mevcuttur. Gebelik sırasında BPA maruziyeti yavrularda DNMT1 ve DNMT3A gen ekspresyonunu değiştirerek östrojen reseptör genlerin ekspresyonlarında sapmalara yol açtığı saptanmıştır [34].

*EZH2*, hücre proliferasyonunun epigenetik düzenlenmesi yoluyla meme kanserinde risk oluşturan histon metiltransferazdır [60]. MCF-7 hücre dizisinin BPA maruziyetinde *EZH2* ekspresyonu artarak karsinogeneze sebep olmaktadır. Bu etki, *EZH2* ile katalizlenen ve gen ekspresyonu ile ilişkilendirilen histon 3 lizin 27 trimetilasyonundaki (H3K27me3) artışla gerçekleşmiştir [73]. BPA maruziyeti *EZH2* dışında *homeobox (HOX)* genleri, kodlanamayan RNA'lar ve epigenetik faktörlerin ifadesini değiştirir [76].

Yapılan araştırmalarda, *homeobox B9 (HOXB9)*'un MCF-7 hücre dizisinde transkripsiyonel olarak estradiol tarafından indüklendiğine dair veriler vardır. *HOXB9* promotöründeki H3K4 metiltransferaz (MLL3) ve H3K27 asetiltransferazların (p300 ve CBP) artışı, BPA ve estradiol'den kaynaklanan *HOXB9*'un artan ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur [75]. Bir başka çalışmada BPA'nın, *p16<sup>INK4</sup>* ve *BRCA-1* promotöründeki DNA metilasyonunu arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. MCF-7 hücre dizisi BPA'ya maruz bırakıldığında *homeobox C6 (HOXC6)* promotöründe H3K4me3 ve histon asetilasyon seviyelerindeki artışa, *HOXC6* ekspresyon artışı eşlik etmiştir. BPA maruziyeti *BRCA-1*, *siklin A1 (CCNA1)*, *CDKN2A*, *thrombospondin 1 (THBS1)*, *TNF reseptör süper aile üyesi 10C ve 10D (TNFRSF10C ve TNFRSF10D)*'nin promotör metilasyon seviyelerini arttırdığını göstermiştir [2,60]. BPA maruziyetiyle, miR-19a, miR-19b ve miR-21 onkogenlerinin stimülasyonu ve *PTEN*'in baskılanması sonucunda MCF-7 hücre dizisinde proliferasyon indüklenmiştir. Bir başka çalışmada ise BPA maruziyeti MCF-7 hücre dizisinde *HOX transkript antisens RNA (HOTAIR)* ekspresyonunu arttırmış olup; H3K4me3 ve histon asetilasyonu gibi histon modifikasyonlarına neden olarak endokrin bozulmaya yol açtığı saptanmıştır [77].

#### 2.4. Arsenik (As)

Renksiz, tatsız ve kokusuz bir metaloiddir. Toprak, kaya, su ve havada yüksek konsantrasyonlarda bulunması nedeniyle önemli bir çevre sorunudur. Gıda tüketimi ve su yolu ile oral maruziyet, kontamine toprakla dermal maruziyet, seramik, ahşap koruyucular, insektisit, pestisitler ve boya endüstrisinde ise mesleki maruziyet gerçekleşir [78]. Arsenik ve arsenik bileşikleri IARC tarafından Grup 1 insan karsinogeni ve ABD Çevre Koruma Ajansı (USEPA) tarafından A Grubu karsinogen olarak sınıflandırılmıştır [79].

2016'de Romagnolo ve ark. tarafından yapılan As ve

meme kanseri riskine ilişkin çalışmada As maruziyetinin *BRCA-1* gen ekspresyonunu azaltarak DNA onarım yolunun normal fonksiyonunu bozduğuna ve hücre döngüsünde rol oynayan tümör baskılayıcı genlerin (*p16<sup>INK4</sup>*, *RASSF1*) inhibisyonuna ilişkin veriler bulunmaktadır [60].

2011 yılında Smeester ve ark. tarafından yapılan çalışmada As maruziyetinin *cilia ve flagella ilişkili protein 300 (CFAP300, C11orf70)*, *sentromer protein E (CENPE)*, *Endonükleaz G (ENDOG)*, *'forkhead box' F1 (FOXF1)*, *homeobox B5 (HOXB5)*, *HOXB9*, *miR-126*, *matriks metalloproteinaz 15 (MMP15)*, *msh homeobox 1 (MSX1, HOX7)*, *DNA polimeraz delta 4 (POLD4, P12)*, *PR domain 2 (PRDM2)*, *'ring finger' protein 20 (RNF20)*, *'fused' supresörü (SUFU)*, *'T-Box brain' transkripsiyon faktörü 1 (TBR1)*, *TSC22 domain aile üyesi 3 (TSC22D3)* genlerindeki hipermetilasyonla ilişkisi gözlenmiştir [80]. Gene özgü DNA metilasyonunun yanı sıra *uzun dağılmış nükleer elementler 1 (LINE-1)* ve Alu tekrarları gibi transposable elementlerin metilasyonu As maruziyetiyle ilişkilendirilmiştir. Histon modifikasyonlarına *mitojen ve stresle aktive edilen protein kinaz 1 (MSK1)* gibi histon kinazlar aracılık etmektedir. As maruziyetiyle birlikte *MSK1*'in aktive olduğu bildirilmiştir. Strese yanıt olarak aktifleşen *MSK1*, transkripsiyonel aktiviteyi arttıran H3K9 demetilasyonuna ve *Fos protoonkogen (C-Fos)*, *Jun protoonkogen (C-Jun)*'in aktivasyonunu indükleyen histon 3 serin 10 (H3S10)'un fosforilasyon artışıyla ilişkilendirilmiştir [81].

*Mineral tozu kaynaklı gen (MDIG)*; *MINA53*, *RIOX2*, *NO52* olarak da adlandırılarak çevresel olarak uyarılabilmektedir [82]. Mineral tozu, As, sigara dumanı, silika vb. *MDIG* gen ekspresyonunun arttırdığı saptanmıştır [83]. Meme kanseri hücrelerinde ise *MDIG* gen ekspresyonu azalırken, migrasyon ve invazyonun arttığı görülmüştür. *MDIG* gen ekspresyonunun azalmasıyla birlikte H4K20me3, H3K9me3 ve H3K36me3 seviyeleri artmıştır [7]. H4K20me3'teki artış, somatik hücrelerde büyümeyi önleyici aktiviteye katkı sağlamıştır [83]. *MDIG*'in DNA demetilaz görevi gören veya DNA metilazların TET ailesi yoluyla DNA metilasyonunu düzenlediği bildirilmiştir [84].

#### 2.5. Fitoöstrojenler

Çoğunlukla diyet östrojenleri olarak adlandırılan fitoöstrojenler; fitoöstrojenik bitkilerin tüketilme-

siyle vücuda alınmaktadır [85]. Estradiol yapısal benzerlikleri sebebiyle östrojenik ve antiöstrojenik etkiler gösterebilirler. Fitoöstrojenler kimyasal yapılarına göre genel olarak izoflavonlar, kumestanlar, lignanlar ve stilbenler olarak 4 sınıfa ayrılır. ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'ya bağlanabilmesi sebebiyle meme kanseri ile ilişkileri önemli bir araştırma konusu olmuştur [86]. Soya fasülyesinde bulunan izoflavonlar, yani genistein son yıllarda araştırmaların odağı haline gelmiştir. Soya bazlı tüketimin yüksek olduğu Asya popülasyonunda, beyaz Amerikalı kadınlara kıyasla meme kanseri gelişiminin daha düşük görülmesinin genisteinle ilişkili olduğu düşünülmüştür [87].

MCF-7 ve MDA-MB 231 meme kanseri hücre dizisinin izoflavonlar, genistein ve daidzein maruziyeti DNA hipermetilasyonunu tersine çevirdiği ve *BRCA-1*, *BRCA-2* gibi tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonlarının normal haline döndüğü gözlenmiştir [88]. Domates fitoöstrojeni likopen ve genistein tümör baskılayıcı gen olan *GSTP1*'in promotöründe demetilasyona sebep olmuştur [89]. Meme epitel hücrelerindeki izoflavon kaynaklı promotör demetilasyonla ilişkili olduğu düşünülen diğer genler *RAR $\beta$ 2* ve *CCND2* 'dir [90]. Genistein, DNMT enzimlerinin ekspresyonu baskılar, de novo metilasyonu azaltarak, DNA metilasyonunun anormal artışını inhibe eder [91]. DNMT inhibisyonunun, meme kanseriyle ilişkili tümör baskılayıcı genlerin resveratrol aracılı yeniden aktivasyonu ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür [92]. Resveratrol aynı zamanda *BRCA-1* promotörüne MBD2'nin bağlanmasını sağlayarak meme kanseri hücrelerinde *BRCA-1*'in susturulmasını önlemiştir. Bu sonuçlar, doğal AhR agonistleriyle ilgili çalışmaların gelecekte meme kanserinde önleyici stratejiler geliştireceğini düşündürmüştür [93].

## 2.6. Dietilstilbesterol (DES)

DES 1970'lere kadar milyonlarca kadına ilk trimesterde düşükleri önlemek, anormal jinekolojik kanamayı engellemek, hızlı büyüyen kızlarda büyümeyi durdurmak için laktasyonun inhibisyonu ve meme kanseri tedavisinde reçete edilmekteydi. 1970'lerin sonlarına kadar tavuk ve sığır yemlerinde yağsız et üretimini hızlandırmak ve büyümeyi teşvik etmek için kullanılmıştır [94]. Ancak vajinal şeffah hücreli karsinom vakalarında hamilelikte DES kullanan annelerin kızlarında yapılan çalışmada karsinojenik özellikte olduğu tespit edilmiştir. İnsanlar ve hayvanlar için kullanımı durdurulmuştur [95].

DES'in neden olduğu epigenetik değişikliklerle ilişkili çalışmalar az olmasına rağmen östrojenik etkilerinin tümör gelişimine sebep olabileceği düşünülmüştür. Yapılan fare çalışmalarında DES maruziyetinin *DNMT1* ekspresyonunu arttırarak karsinojenik gelişimine sebep olduğu tespit edilmiştir [96]. MCF-7 hücre dizisi ve fare kullanılan bir diğer çalışmada DES maruziyetiyle birlikte *EZH2* ekspresyonunun ve H3K27me3 seviyelerinin arttığı gösterilmiş olup meme kanseriyle ilişkilendirilmiştir [97]. Epitel progenitör hücrelerde yapılan çalışmada DES maruziyeti miRNA'larda farklı ekspresyon profilleri göstermiştir. MiR-9-3 tarafından hedeflenen *ARF* ve *sirtuin 1 (SIRT1)* p53 aracılı apoptozda rol oynadığı saptanmıştır. Meme kanserinde görülen miR-9-3 inhibisyonu, p53 sinyal yolu ile ilişkili *ARF* apoptotik yolun inhibisyonu ile ilişkili bulunmuştur. *ARF* ve *SIRT1* genlerindeki epigenetik susturma apoptozu azaltarak ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı gözlenmiştir [98].

## 3. Sonuç

Çevresel epigenetik son yıllarda oldukça gelişmiştir ve çevresel kirlenmelere maruziyet sonucu doğrudan epigenetik mekanizmaların etkilenebileceği bildirilmiştir. Özellikle, yaşamın erken evrelerinde gelişmekte olan organ sistemleri epigenomdaki değişikliklere oldukça duyarlıdır. Epigenetik değişiklikler hücre bölünmesi ile aktarılabilmesi sebebiyle maruziyet bittikten sonra dahi devam edebilmektedir. Yapılan araştırmalarda erken yaşlardan itibaren çevresel kirlenmelere maruziyetin meme kanseri riskini arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu çalışmada meme gelişimini değiştiren ve meme kanseri riski ile ilişkili bulunan çevresel etkenleri epigenetik mekanizmalar üzerinden etkileri incelenmiş ve özetlenmiştir. Meme kanserinde çevresel etkenlerin özellikle miR-21, miR-19 gibi miRNA'lar, *EZH2* geninde histon modifikasyonu ve *BRCA-1*, *p16<sup>INK4A</sup>* genlerinde DNA metilasyonunun biyobelirteçler olarak öne plana çıktıkları gözlenmektedir. Çevresel etkenler ve epigenetik mekanizmalar üzerine gerçekleştirilecek araştırmalar, meme kanserinde önleyici ve terapötik stratejiler geliştirmek için katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Tablo 2.** Çevresel kirleticilere maruziyet sonucunda epigenetik mekanizmalarda gözlenen değişiklikler

Çevresel Kirleticisi	Maruziyet Kaynağı	Meme Kanserindeki Epigenetik Değişiklikler	Kaynak
TCDD	Kimyasalların üretimi, kimyasalların yanması	<i>CYP1A1</i> ve <i>CYP1B1</i> indüksiyonu, <i>BRCA-1</i> inhibisyonu, <i>CCND1</i> , <i>CCNE</i> , <i>CDK4</i> , <i>CDK2</i> indüksiyonu, <i>P16</i> ve <i>p53</i> inhibisyonu, H3K9ac ve H3K14ac, H3K9me3 ve H4ac indüksiyonu, miR-27b inhibisyonu	65,66,67,68,93
PCB	Isı transfer maddesi, plastikleştiriciler, çözücüler, yapıstırıcılar, kimyasallar, baskı mürekkepleri, alev geciktiriciler	<i>CYP1A1</i> ekspresyon artışı	64
BaP	Sigara, odun yakılması	<i>CYP1A1</i> indüksiyonu, <i>BRCA-1</i> inhibisyonu	69
DMBA	Kömür, ham petrol ve organik maddelerin yanması	<i>CYP1A1</i> , <i>CYP1B1</i> indüksiyonu, <i>BRCA-1</i> inhibisyonu, <i>CCND1</i> , <i>CDK4</i> indüksiyonu	63,70
BOP, BBP	Mikroplastikler	<i>ESR1</i> , <i>CYP1A1</i> , <i>DDIT4</i> , <i>KLHL24</i> , <i>SLC7A11</i> , <i>CEACAM5</i> , <i>STC2</i> , <i>SLC7A5</i> ve <i>IER3</i> indüksiyonu, <i>CDK1</i> , <i>CCNA2</i> , <i>PGR</i> , <i>SFPQ</i> , <i>FKBP4</i> , <i>TFAP2C</i> , <i>p21</i> ve <i>ADORA1</i> inhibisyonu,	74
BPA	Plastikler, Diş dolguları, Epoksi reçineler, Termal kağıtlar	<i>CDK6</i> , <i>CDK2</i> , <i>CCND1</i> , <i>CCND3</i> , <i>CCNA2</i> , <i>PCNA</i> , <i>STAT3</i> indüksiyonu, <i>EZH2</i> , <i>HOXB9</i> , <i>HOXC6</i> , <i>HOTAIR</i> indüksiyonu, <i>LAMP3</i> , <i>BRCA-1</i> , <i>CCNA1</i> , <i>CDKN2A (p16)</i> , <i>THBS1</i> , <i>TNFRSF10C</i> ve <i>TNFRSF10D</i> , <i>PTEN</i> inhibisyonu, miR-19a, miR-19b ve miR-21 indüksiyonu, H3K27me3 ve H3K4me3 indüksiyonu, Histon asetilasyonu	1,60,73,75,99,100
As	Toprak, kaya, su ve havada	<i>BRCA-1</i> inhibisyonu, <i>P16<sup>ink4</sup></i> ve <i>RASSF1A</i> inhibisyonu	60

## Araştırmacıların Katkı Beyanı

Tasarım – S.Ö.; Literatür Tarama, Veri Toplama ve Kaynaklar – E.T.K.; Yorumlama, Yazma ve Düzenleme – S.Ö., E.T.K.; Nihai Makalenin Düzenlenmesi ve Revizyonu – M.O.K.

## Referanslar

- Moslehi R, Freedman E, Zeinomar N, Veneroso C, Levine PH. Importance of hereditary and selected environmental risk factors in the etiology of inflammatory breast cancer: a case-comparison study. *BMC Canc*. 2016;16:334. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2369-z>
- Knower KC, To SQ, Leung YK, Ho SM, Clyne CD. Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):T33-T55. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0513>
- Moslehi R, Stagnar C, Srinivasan S, Radziszowski P, Carpenter DO. The possible role of arsenic and gene-arsenic interactions in susceptibility to breast cancer: a systematic review. *Rev Environ Health*. 2021;36(4):523-534. <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0080>
- Park HL. Epigenetic biomarkers for environmental exposures and personalized breast cancer prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1181. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041181>
- Buocikova V, Rios-Mondragon I, Pilalis E, Chatziioannou A, Miklikova S, Mego M, et al. Epigenetics in breast cancer therapy—New strategies and future nanomedicine perspectives. *Cancers*. 2020;12(12):3622. <https://doi.org/10.3390/cancers12123622>
- Sharavanan VJ, Sivaramakrishnan M, Sivarajasekar N, Senthilrani N, Kothandan R, Dhakal N, et al. Pollutants inducing epigenetic changes and diseases. *Environ Chem Lett*. 2020;18:325-343. <https://doi.org/10.1007/s10311-019-00944-3>
- Thakur C, Qiu Y, Fu Y, Bi Z, Zhang W, Ji H, et al. Epigenetics and environment in breast cancer: New paradigms for anti-

- cancer therapies. *Front Oncol.* 2022;12:971288. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.971288>
8. Evron E, Dooley WC, Umbricht CB, Rosenthal D, Sacchi N, Gabrielson E, et al. Detection of breast cancer cells in ductal lavage fluid by methylation specific PCR. *Lancet.* 2001;357(9265):1335–1336. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04501-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04501-3)
  9. Krassenstein R, Sauter E, Dulaimi E, Battagli C, Ehya H, Klein-Szanto A, et al. Detection of breast cancer in nipple aspirate fluid by CpG island hypermethylation. *Clin Cancer Res.* 2004;10(1):28–32. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0410-3>
  10. Silva JM, Garcia JM, Dominguez G, Silva J, Miralles C, Cantos B, et al. Persistence of tumor DNA in plasma of breast cancer patients after mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(1):71–76. <https://doi.org/10.1245/aso.2002.9.1.71>
  11. Dulaimi E, Hillinck J, de Caceres II, Al-Saleem T, Cairns P. Tumor suppressor gene promoter hypermethylation in serum of breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10(18):6189–6193. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0597>
  12. Kapoor-Vazirani P, Kagey JD, Powell DR, Vertino PM. Role of hMOF-dependent histone H4 lysine 16 acetylation in the maintenance of TMS1/ASC gene activity. *Cancer Res.* 2008;68(16):6810–6821. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0141>
  13. Yang X, Karuturi RM, Sun F, Aau M, Yu K, Shao R, et al. CDKN1C (p57) is a direct target of EZH2 and suppressed by multiple epigenetic mechanisms in breast cancer cells. *PLoS One.* 2009;4(4):e5011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005011>
  14. Christodoulatos GS, Dalamaga M. Micro-RNAs as clinical biomarkers and therapeutic targets in breast cancer: quo vadis?. *World J Clin Oncol.* 2014;5(2):71–81. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i2.71>
  15. Mattiske S, Suetani RJ, Neilsen PM, Callen DF. The oncogenic role of miR-155 in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(8):1236–1243. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0173>
  16. Corcoran C, Friel AM, Duffy MJ, Crown J, O'Driscoll L. Intracellular and extracellular microRNAs in breast cancer. *Clin Chem.* 2011;57(1):18–32. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.150730>
  17. Zhang H, Cai K, Wang J, Wang X, Cheng K, Shi F, et al. MiR-7, inhibited indirectly by lincRNA HOTAIR, directly inhibits SETDB1 and reverses the EMT of breast cancer stem cells by downregulating the STAT3 pathway. *Stem Cells.* 2014;32(11):2858–2868. <https://doi.org/10.1002/stem.1795>
  18. Yu N, Huangyang P, Yang X, Han X, Yan R, Jia H, et al. MicroRNA-7 suppresses the invasive potential of breast cancer cells and sensitizes cells to DNA damages by targeting histone methyltransferase SET8. *J Biol Chem.* 2013;288(27):19633–19642. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.475657>
  19. Ahmad A, Ginnebaugh KR, Yin S, Bollig-Fischer A, Reddy KB, Sarkar FH. Functional role of miR-10b in tamoxifen resistance of ER-positive breast cancer cells through down-regulation of HDAC4. *BMC Cancer.* 2015;15(1):540. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1561-x>
  20. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature.* 2007;449(7163):682–688. <https://doi.org/10.1038/nature06174>
  21. Ao X, Nie P, Wu B, Xu W, Zhang T, Wang S, et al. Decreased expression of microRNA-17 and microRNA-20b promotes breast cancer resistance to taxol therapy by upregulation of NCOA3. *Cell Death Dis.* 2016;7(11):e2463. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.367>
  22. Hossain A, Kuo MT, Saunders GF. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA. *Mol Cell Biol.* 2006;26(21):8191–8201. <https://doi.org/10.1128/MCB.00242-06>
  23. Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *J Biol Chem.* 2007;282(19):14328–14336. <https://doi.org/10.1074/jbc.M611393200>
  24. Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, Lindow M, Krogh A, Lund AH. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2008;283(2):1026–1033. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707224200>
  25. Qi L, Bart J, Tan LP, Platteel I, Sluis Tvd, Huitema S, et al. Expression of miR-21 and its targets (PTEN, PDCD4, TM1) in flat epithelial atypia of the breast in relation to ductal carcinoma *in situ* and invasive carcinoma. *BMC Cancer.* 2009;9:163. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-163>
  26. Wang B, Li D, Filkowski J, Rodriguez-Juarez R, Storzynsky Q, Malach M, et al. A dual role of miR-22 modulated by RelA/p65 in resensitizing fulvestrant-resistant breast cancer cells to fulvestrant by targeting FOXP1 and HDAC4 and constitutive acetylation of p53 at Lys382. *Oncogenesis.* 2018;7(7):54. <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0063-5>
  27. Pandey P, Zhang Y, Zhang S, Li Y, Tucker-Kellog G, Yang H, et al. TIP60-miR-22 axis as a prognostic marker of breast cancer progression. *Oncotarget.* 2015;6(38):41290–41306. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5636>
  28. Song SJ, Poliseno L, Song MS, Ala U, Webster K, Ng C, et al. MicroRNA-antagonism regulates breast cancer stemness and metastasis via TET-family-dependent chromatin remo-

- deling. *Cell*. 2013;154(2):311–324. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.026>
29. Shao P, Liu Q, Maina PK, Cui J, Bair TB, Li T, et al. Histone demethylase PHF8 promotes epithelial to mesenchymal transition and breast tumorigenesis. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(4):1687–1702. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1093>
  30. Zhou Y, Hu Y, Yang M, Jat P, Li K, Lombardo Y, et al. The miR-106b~25 cluster promotes bypass of doxorubicin-induced senescence and increase in motility and invasion by targeting the E-cadherin transcriptional activator EP300. *Cell Death Differ*. 2014;21(3):462–474. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.167>
  31. Zhang B, Liu XX, He JR, Zhou CX, Guo M, He M, et al. Pathologically decreased miR-26a antagonizes apoptosis and facilitates carcinogenesis by targeting MTDH and EZH2 in breast cancer. *Carcinogenesis*. 2011;32(1):2–9. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq209>
  32. Pei YF, Lei Y, Liu XQ. MiR-29a promotes cell proliferation and EMT in breast cancer by targeting ten eleven translocation 1. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1862(11):2177–2185. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.08.014>
  33. Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, Calogrias D, Szász AM, Wang ZC, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis. *Cell*. 2009;137(6):1032–1046. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.047>
  34. Wu MY, Fu J, Xiao X, Wu J, Wu RC. MiR-34a regulates therapy resistance by targeting HDAC1 and HDAC7 in breast cancer. *Cancer Lett*. 2014;354(2):311–319. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.08.031>
  35. O'Day E, Lal A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(2):201. <https://doi.org/10.1186/bcr2484>
  36. Ma W, Xiao GG, Mao J, Lu Y, Song B, Wang L, et al. Dysregulation of the miR-34a-SIRT1 axis inhibits breast cancer stemness. *Oncotarget*. 2015;6(12):10432–10444. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3394>
  37. Liu F, Sang M, Meng L, Gu L, Liu S, Li J, et al. MiR92b promotes autophagy and suppresses viability and invasion in breast cancer by targeting EZH2. *Int J Oncol*. 2018;53(4):1505–1515. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4486>
  38. Varambally S, Cao Q, Mani RS, Shankar S, Wang X, Ateeq B, et al. Genomic Loss of microRNA-101 Leads to Overexpression of Histone Methyltransferase EZH2 in Cancer. *Science*. 2008;322(5908):1695–1699. <https://doi.org/10.1126/science.1165395>
  39. Hsieh TH, Hsu CY, Tsai CF, Long CY, Chai CY, Hou MF, et al. MiR-125a-5p is a prognostic biomarker that targets HDAC4 to suppress breast tumorigenesis. *Oncotarget*. 2014;6(1):494–509. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2674>
  40. Adlakha YK, Saini N. miR-128 exerts pro-apoptotic effect in a p53 transcription-dependent and -independent manner via PUMA-Bak axis. *Cell Death Dis*. 2013;4(3):e542. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.46>
  41. Eedunuri VK, Rajapakshe K, Fiskus W, Geng C, Chew SA, Foley C, et al. miR-137 Targets p160 Steroid Receptor Co-activators SRC1, SRC2, and SRC3 and Inhibits Cell Proliferation. *Mol Endocrinol*. 2015;29(8):1170–1183. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1080>
  42. Wang K, Yang F, Men X, Li G, Sun C. MiR-138 suppresses EMT through degradation KDM6B in breast carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:4724–4733.
  43. Ng EK, Li R, Shin VY, Siu JM, Ma ES, Kwong A. MicroRNA-143 is downregulated in breast cancer and regulates DNA methyltransferases 3A in breast cancer cells. *Tumour Biol*. 2014;35(3):2591–2598. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1341-7>
  44. Elhelbawy NG, Zaid IF, Khalifa AA, Gohar SF, Fouda EA. miRNA-148a and miRNA-30c expressions as potential biomarkers in breast cancer patients. *Biochem Biophys Rep*. 2021;27:101060. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101060>
  45. Xu Q, Jiang Y, Yin Y, Li Q, He J, Jing Y, et al. A regulatory circuit of miR-148a/152 and DNMT1 in modulating cell transformation and tumor angiogenesis through IGF-IR and IRS1. *J Mol Cell Biol*. 2013;5(1):3–13. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjs049>
  46. Kong W, Yang H, He L, Zhao J-j, Coppola D, Dalton WS, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol*. 2008;28(22):6773–6784. <https://doi.org/10.1128/MCB.00941-08>
  47. Tang H, Liu P, Yang L, Xie X, Ye F, Wu M, et al. miR-185 suppresses tumor proliferation by directly targeting E2F6 and DNMT1 and indirectly upregulating BRCA1 in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):3185–3197. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0243>
  48. Derfoul A, Juan AH, Difilippantonio MJ, Palanisamy N, Ried T, Sartorelli V. Decreased microRNA-214 levels in breast cancer cells coincides with increased cell proliferation, invasion and accumulation of the Polycomb Ezh2 methyltransferase. *Carcinogenesis*. 2011;32(11):1607–1614. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr184>
  49. Eades G, Yao Y, Yang M, Zhang Y, Chumsri S, Zhou Q. miR-200a regulates SIRT1 expression and epithelial to mesenchymal transition (EMT)-like transformation in mammary epit-

- helial cells. *J Biol Chem.* 2011;286(29):25992–26002. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.229401>
50. Pang Y, Liu J, Li X, Xiao G, Wang H, Yang G, et al. MYC and DNMT3A-mediated DNA methylation represses microRNA-200b in triple negative breast cancer. *J Cell Mol Med.* 2018;22(12):6262–6274. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13916>
  51. Iliopoulos D, Lindahl-Allen M, Polytarchou C, Hirsch HA, Tsiichlis PN, Struhl K. Loss of miR-200 inhibition of Suz12 leads to polycomb-mediated repression required for the formation and maintenance of cancer stem cells. *Mol Cell.* 2010;39(5):761–772. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.013>
  52. Adams BD, Furneaux H, White BA. The micro-ribonucleic acid (miRNA) miR-206 targets the human estrogen receptor-alpha (ERalpha) and represses ERalpha messenger RNA and protein expression in breast cancer cell lines. *Mol Endocrinol.* 2007;21(5):1132–1147. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0022>
  53. Chen LL, Zhang ZJ, Yi ZB, Li JJ. MicroRNA-211-5p suppresses tumour cell proliferation, invasion, migration and metastasis in triple-negative breast cancer by directly targeting SETBP1. *Br J Cancer.* 2017;117(1):78–88. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.150>
  54. Roscigno G, Quintavalle C, Donnarumma E, Puoti I, Diaz-Lagares A, Iaboni M, et al. Mir-221 promotes stemness of breast cancer cells by targeting DNMT3b. *Oncotarget.* 2015;7(1):580–592. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5979>
  55. Shi Z, Li Y, Qian X, Hu Y, Liu J, Zhang S, et al. MiR-340 Inhibits Triple-Negative Breast Cancer Progression by Reversing EZH2 Mediated miRNAs Dysregulated Expressions. *J Cancer.* 2017;8(15):3037–3048. <https://doi.org/10.7150/jca.19315>
  56. Weng C, Nguyen T, Shively JE. miRNA-342 Regulates CEACAM1-induced Lumen Formation in a Three-dimensional Model of Mammary Gland Morphogenesis. *J Biol Chem.* 2016;291(32):16777–16786. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.710152>
  57. Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, le Sage C, Nagel R, Nair S, et al. The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol.* 2008;10(2):202–210. <https://doi.org/10.1038/ncb1681>
  58. Wu M, Fan B, Guo Q, Li Y, Chen R, Lv N, et al. Knockdown of SETDB1 inhibits breast cancer progression by miR-381-3p-related regulation. *Biol Res.* 2018;51(1):39. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0189-0>
  59. Bamodu OA, Huang WC, Lee WH, Wu A, Wang LS, Hsiao M, et al. Aberrant KDM5B expression promotes aggressive breast cancer through MALAT1 overexpression and downregulation of hsa-miR-448. *BMC Cancer.* 2016;16(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2108-5>
  60. Romagnolo DF, Daniels KD, Grunwald JT, Ramos SA, Propper CR, Selmin OI. Epigenetics of breast cancer: Modifying role of environmental and bioactive food components. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(6):1310-1329. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201501063>
  61. Sweeney C, Lazennec G, Vogel CF. Environmental exposure and the role of AhR in the tumor microenvironment of breast cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:1095289. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1095289>
  62. Eltom SE, Gasmelseed AA, Saoudi-Guentri D. The aryl hydrocarbon receptor is over-expressed and constitutively activated in advanced breast carcinoma. *Cancer Res.* 2006;66(8\_Supplement):408.
  63. Schlezinger JJ, Liu D, Farago M, Seldin DC, Belguise K, Sounschein GE, et al. A role for the aryl hydrocarbon receptor in mammary gland tumorigenesis. *Biol Chem.* 2006;387(9):1175-1187. <https://doi.org/10.1515/BC.2006.145>
  64. Del Pup L, Mantovani A, Cavaliere C, Facchini G, Luce A, Sperlongano P, et al. Carcinogenic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers. *Oncol Rep.* 2016;36(2):603-612. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4886>
  65. Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1. *Cancer Res.* 2006;66(18):9090-9098. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1403>
  66. Papoutsis AJ, Borg JL, Selmin OI, Romagnolo DF. BRCA-1 promoter hypermethylation and silencing induced by the aromatic hydrocarbon receptor-ligand TCDD are prevented by resveratrol in MCF-7 cells. *J Nutr Biochem.* 2012;23(10):1324-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.08.001>
  67. Beedanagari SR, Taylor RT, Bui P, Wang F, Nickerson DW, Hankinson O. Role of epigenetic mechanisms in differential regulation of the dioxin-inducible human CYP1A1 and CYP1B1 genes. *Mol Pharmacol.* 2010;78(4):608-616. <https://doi.org/10.1124/mol.110.064899>
  68. Donovan MG, Selmin OI, Romagnolo DF. Focus: Nutrition and Food Science: Aryl Hydrocarbon Receptor Diet and Breast Cancer Risk. *Yale J Biol Med.* 2018;91(2):105-127.
  69. Jeffy BD, Chirnomas RB, Romagnolo DF. Epigenetics of breast cancer: polycyclic aromatic hydrocarbons as risk factors. *Environ Mol Mutagen.* 2002;39(2-3):235-244. <https://doi.org/10.1002/em.10051>
  70. Romagnolo DF, Papoutsis AJ, Laukaitis C, Selmin OI. Constitutive expression of AhR and BRCA-1 promoter CpG hypermethylation as biomarkers of ERα-negative breast tumorigenesis. *BMC Cancer.* 2015;15:1026. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-2044-9>

71. Miret NV, Pontillo CA, Buján S, Chiappini FA, Randi AS. Mechanisms Of Breast Cancer Progression Induced BY Environment-Polluting ARYL Hydrocarbon Receptor Agonists. *Biochem Pharmacol.* 2023;216:115773. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115773>
72. Sahay D, Terry MB, Miller R. Is breast cancer a result of epigenetic responses to traffic-related air pollution? A review of the latest evidence. *Epigenomics.* 2019;11(6):701-714. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0158>
73. Singh S, Li SSL. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. *Int J Mol Sci.* 2012;13(8):10143-10153. <https://doi.org/10.3390/ijms130810143>
74. Böckers M, Paul NW, Efferth T. Butyl octyl phthalate interacts with estrogen receptor  $\alpha$  in MCF7 breast cancer cells to promote cancer development. *World Acad Sci J.* 2021;3(2): 1-1. <https://doi.org/10.3892/wasj.2021.92>
75. Deb P, Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Pandita TK, et al. Endocrine disrupting chemical, bisphenol-A, induces breast cancer associated gene HOXB9 expression in vitro and in vivo. *Gene.* 2016;590(2):234-243. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.009>
76. Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Perrotti LI, Mandal SS. Histone methyltransferase EZH2 is transcriptionally induced by estradiol as well as estrogenic endocrine disruptors bisphenol-A and diethylstilbestrol. *J Mol Biol.* 2014;426(20):3426-3441. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.07.025>
77. Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Perrotti LI, Mandal SS. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long non-coding RNA HOTAIR in vitro and in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;141:160-170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.02.002>
78. Orloff K, Mistry K, Metcalf S. Biomonitoring for environmental exposures to arsenic. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12(7):509-524. <https://doi.org/10.1080/10937400903358934>
79. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10(5): 453–454. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70134-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70134-2)
80. Smeester L, Rager JE, Bailey KA, Guan X, Smith N, Garcia-Vargas G, et al. Epigenetic changes in individuals with arsenicosis. *Chem Res Toxicol.* 2011;24(2):165–167. <https://doi.org/10.1021/tx1004419>
81. Chen QY, DesMarais T, Costa M. Metals and mechanisms of carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:537–554. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031>
82. Wu K, Li L, Thakur C, Lu Y, Zhang X, Yi Z, et al. Proteomic characterization of the world trade center dust-activated mdig and c-myc signaling circuit linked to multiple myeloma. *Sci Rep.* 2016;6(1):36305. <https://doi.org/10.1038/srep36305>
83. Zhang Y, Lu Y, Yuan BZ, Castranova V, Shi X, Stauffer JL, et al. The human mineral dust-induced gene, mdig, is a cell growth regulating gene associated with lung cancer. *Oncogene.* 2005;24(31):4873–4882. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208668>
84. Zhang Q, Thakur C, Shi J, Sun J, Fu Y, Stemmer P, et al. New discoveries of mdig in the epigenetic regulation of cancers. *Semin Cancer Biol.* 2019;57:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.013>
85. Cos P, De Bruyne T, Apers S, Vanden Berghe D, Pieters L, Vlietinck AJ. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med.* 2003;69(7):589–599. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41122>
86. Maggiolini M, Bonofiglio D, Marsico S, Panno ML, Cenni B, Picard D, et al. Estrogen receptor  $\alpha$  mediates the proliferative but not the cytotoxic dose-dependent effects of two major phytoestrogens on human breast cancer cells. *Mol Pharmacol.* 2001;60(3):595–602.
87. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):459–471. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj102>
88. Bosviel R, Dumollard E, Dechelotte P, Bignon YJ, Bernard-Gallon D. Can soy phytoestrogens decrease DNA methylation in BRCA1 and BRCA2 oncosuppressor genes in breast cancer?. *OMICs.* 2012;16(5):235–244. <https://doi.org/10.1089/omi.2011.0105>
89. King-Batoon A, Leszczynska JM, Klein CB. Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells. *Environ Mol Mutagen.* 2008;49(1):36–45. <https://doi.org/10.1002/em.20363>
90. Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett JE, Ruhlen RL, MacDonald RS, et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer.* 2009;61(2):238–244. <https://doi.org/10.1080/01635580802404196>
91. Li Y, Liu L, Andrews LG, Tollefsbol TO. Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms. *Int J Cancer.* 2009;125(2):286–296. <https://doi.org/10.1002/ijc.24398>
92. Paluszczak J, Krajka-Kuzniak V, Baer-Dubowska W. The effect of dietary polyphenols on the epigenetic regulation of gene expression in MCF7 breast cancer cells. *Toxicol Lett.* 2010;192(2):119–125. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.10.010>
93. Papoutsis AJ, Lamore SD, Wondrak GT, Selmin OI, Romagnolo DF. Resveratrol prevents epigenetic silencing of BRCA-1



- by the aromatic hydrocarbon receptor in human breast cancer cells. *J Nutr*. 2010;140(9):1607–1614. <https://doi.org/10.3945/jn.110.123422>
94. Harris RM, Waring RH. Diethylstilboestrol - a long-term legacy. *Maturitas*. 2012;72(2):108–112. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.002>
95. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284(15):878–881. <https://doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>
96. Sato K, Fukata H, Kogo Y, Ohgane J, Shiota K, Mori C. Neonatal exposure to diethylstilbestrol alters expression of DNA methyl-transferases and methylation of genomic DNA in the mouse uterus. *Endocr J*. 2009;56(1):131–139. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K08E-239>
97. Doherty LF, Bromer JG, Zhou Y, Aldad TS, Taylor HS. In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer*. 2010;1(3):146–155. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0015-9>
98. Hsu PY, Deatherage DE, Rodriguez BA, Liyanarachchi S, Weng YI, Zuo T, et al. Xenoestrogen-induced epigenetic repression of microRNA-9-3 in breast epithelial cells. *Cancer Res*. 2009;69(14):5936–5945. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4914>
99. Weng YI, Hsu PY, Liyanarachchi S, Liu, J, Deatherage DE, Huang YW, et al. Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;248(2):111-121. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.07.014>
100. Qin XY, Fukuda T, Yang L, Zaha H, Akanuma H, Zeng Q, et al. Effects of bisphenol A exposure on the proliferation and senescence of normal human mammary epithelial cells. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(5):296-306. <https://doi.org/10.4161/cbt.18942>