



## Nütrigenetik ve Kanser

Zeynep Şilan CEYLAN<sup>a1,\*</sup>, Huriye TÜMER<sup>b2</sup>,

<sup>a</sup> İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>b</sup> İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (2023) 5 (1): 18-31

<https://doi.org/10.47769/izufbed.1343199>

ORCID <sup>1</sup> 0009-0004-9510-575X; <sup>2</sup> 0000-0001-7199-4338

### YAYIN BİLGİSİ

Yayın geçmişi:

Gönderilen tarih: 14 Ağustos 2023

Kabul tarihi: 18 Ekim 2023

### Anahtar kelimeler:

Beslenme,

Nütrigenetik,

Kanser ve beslenme.

### ÖZET

Sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için dengeli ve yeterli beslenmek elzemdir. Yapılan çalışmalar neticesinde, bulaşıcı olmayan hastalıklar ve beslenme arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Kanser, küresel sağlık sorunlarından biridir ve dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni olarak kabul edilir. Epidemiyolojik çalışmalarda, kanserin büyük bir kısmının yaşam tarzı ve diyet ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kanserın önlenmesi ve tedavi sürecindeki başarı oranının artırılması açısından, kanser ve beslenmenin genler üzerindeki etkileşimine odaklanılır. Beslenmenin kanser gelişimindeki rolü ve kanserde gerçekleşen epigenetik değişiklikler, nütrigenetik ve kanser arasındaki ilişkiyi ilgi çekici kılmaktadır. Mikro besin öğeleri ve bazı biyoaktif gıda bileşenlerinin kanser üzerindeki koruyucu ve terapötik etkileri, yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla ortaya konulmuştur. Beslenmenin, kanser üzerindeki etkileri DNA metilasyonu, apoptoz, otofaji, gen ekspresyonundaki değişiklikler ile gözlemlenebilmektedir. Bu derlemenin amacı, nütrigenetik açıdan bazı temel mikro besin öğelerinin (A vitamini, C vitamini, D vitamini), polifenollerin (epigallocateşin-3-gallat, kurkumin, resveratrol, genistein) ve bazı makro besin öğelerinin (çoklu doymamış yağ asitleri) farklı kanser türlerinin önlenmesinde ve/veya tedavisinde sahip olabileceği etki mekanizmalarını değerlendirmek ve sunmaktır.

## Nutrigenetics and Cancer

### ARTICLE INFO

Article history:

Received: 14 August 2023

Accepted: 18 October 2023

### Key words:

Nutrition,

Nutrigenetics,

Cancer and nutrition.

### ABSTRACT

A balanced and adequate diet is essential for a healthy life. Studies have shown a link between non-communicable diseases and nutrition. Cancer is a global health problem and is recognised as the second leading cause of death worldwide. Epidemiological studies have shown that a large proportion of cancers are related to lifestyle and diet. In order to prevent cancer and increase the success rate of treatment, it is important to investigate the relationship between cancer and diet. Nutrigenetics studies diet at the gene level and focuses on the interaction of nutrients with genes. The role of diet in cancer development and epigenetic changes in cancer make the relationship between nutrigenetics and cancer interesting. The protective and therapeutic effects of micronutrients and some bioactive food constituents on cancer have been demonstrated by in vivo and in vitro studies. Dietary effects on cancer can be observed through changes in DNA methylation, apoptosis, autophagy and gene expression. The aim of this review is to evaluate and present the mechanisms of action of some essential micronutrients (vitamin A, vitamin C, vitamin D), polyphenols (epigallocatechin-3-gallate, curcumin, resveratrol, genistein) and some macronutrients (polyunsaturated fatty acids) in the prevention and/or treatment of different types of cancer.

### 1. Giriş

Beslenmenin sağlık üzerindeki önemli etkileri çok uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat ‘besinler ilacımız, ilacımız besininiz olsun’ demiştir. Beslenme, hastalığın patogeneğinde veya görünümünde doğrudan veya dolaylı bir rol oynayabilir (Nasir vd, 2020). Bireylerin besinlere karşı farklı metabolik yanıt gösterebildiği bilinmektedir. Genetik farklılık, aynı zamanda farklı bireyler arasında diyetle verilen çeşitli tepkilerin ana sebebi olarak kabul edilmektedir. İnsan sağlığı hem çevresel hem genetik faktörlerden etkilenir. Önceki çalışmalar daha çok bu etkileri

tek yönlü olarak ele alsa da güncel çalışmalar çevresel ve genetik etkileri beraber incelemektedir (Elsamanoudy vd., 2016). Son zamanlarda çalışmalar, gen-besin etkileşimini incelemek için tasarlanmıştır (Bull ve Fenech, 2008). Gen-besin etkileşimleri, sağlık yönetimine ve hastalıkların önlenmesine önemli katkılarda bulunur. Son on yılda beslenmenin insan genomu üzerinde önemli etkiler gösterebileceği daha net hale gelmiştir ve birçok çalışma erken yaşta beslenme davranışının yetişkinlikte kronik hastalık geliştirme riskini etkileyebileceğini göstermektedir (Andreescu vd., 2018).

\* Sorumlu yazar:

E-mail adresi: [dytzeynepsilanceylan@gmail.com](mailto:dytzeynepsilanceylan@gmail.com) (Zeynep Şilan Ceylan)

Kanser, çoklu genetik mutasyonlar ve mekanizmaların değişiklikleri ile karakterize edilen çok faktörlü ve kapsamlı bir hastalıktır (Ardekani ve Jabbari, 2009). Epigenetik değişikliklerin kanser oluşumunda önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Çalışmalar, CpG (C:sitozin-P;fosfat-G;Guanin) bölgelerindeki DNA metilasyon modellerinde gerçekleşen epimutasyonların veya epigenetik değişikliklerin, tümörün ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. DNA onarım genlerinin susturulması, kanser gelişimine yol açabilecek mutasyonların birikmesine yol açar. DNA metiltransferazlar (DNMT'ler), bu değişikliklerde önemli bir rol oynamaktadır. Epigenetik değişiklikler geri dönüşümlüdür ve diyet müdahaleleriyle hedeflenebilir. Bunun başlıca nedenlerinden biri, besinlerin metil gruplarının ana kaynağı olması veya metil transferini ve DNA sentezini düzenleyen tek karbonlu metabolizma için koenzim görevi görmesidir (Bag ve Bag, 2018; Henning vd., 2013).

Nütrigenetik, beslenmeyi gen düzeyinde inceler ve belirli gen varyantlarının besinlerle etkileşimlerini nasıl etkileyebileceğine ve bunlardan nasıl etkilendiğine odaklanır (Irimie vd, 2015). Beslenme, metabolizma ve gen ekspresyonu arasındaki etkileşim vücut homeostazisinin sürdürülmesi için zorunludur. Beslenme ile insan genomu arasında etkileşimli iki yönlü bir ilişki vardır. İlk olarak, bireyin genetik geçmişi beslenme durumunu, metabolik yanıtı ve diyetle bağlı veya ilgili sağlık bozukluklarına duyarlılığı tanımlayabilir. İkincisi, besinler, gen ifadesini değiştiren transkripsiyon faktörlerini yukarı veya aşağı doğru düzenler ve sonuç olarak metabolik tepkileri moleküler düzeyde ayarlar (Elsamanoudy vd., 2016; Fenech, 2008). Beslenmenin kanser gelişimindeki rolüyle ilgili olarak mevcut kanıtlar, bazı diyet bileşenlerinin, tümör baskılayıcı genlerin aktivasyonu, hücrel apoptoz, protein translasyonu ve kodlamayan mikroRNA'lar (miRNA'lar), mesajcı RNA (mRNA) stabilitesi ve translasyonundaki roller gibi kanserle ilgili epigenetik mekanizmaları etkileyebileceğini göstermektedir (Ducasse ve Brown, 2006; Esteller, 2007; Majid vd., 2008; Landis-Piwovar vd., 2008; Li ve Tollefsbol, 2010; Meeran vd., 2010; Paluszczak vd., 2010). Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF), diyet/beslenme ve fiziksel aktivite yoluyla kanseri önleme ve hayatta kalma konusunda yayınlanmış araştırmaları özetleyen uzman raporları yayınlar. WCRF ayrıca beslenme ve fiziksel aktivitedeki değişikliklerle kaç kanser vakasının önlenebileceğine dair tahminler üretir. En yaygın 13 kanser için ABD'deki vakaların %31'inin sağlıklı beslenme, fiziksel olarak aktif olma ve sağlıklı kiloyu koruma yoluyla önlenabilir olduğunu bildirmişlerdir (Theodoratou vd., 2017).

İnsanların tükettiği gıdalarda 25.000'den fazla farklı biyoaktif besin bileşeninin mevcut olduğu ileri sürülmektedir (Komduur vd., 2008). Bu besin bileşeni grupları kanser riskini modüle edebilir. Spesifik genetik polimorfizmlerle etkileşimlerine ve birbirlerini nasıl etkilediklerine göre kanserojen ve antikarsinojenik (koruyucu) besinler olarak sınıflandırılabilirler. Farklı besin türleri arasındaki etkileşimler, genel yanıtı etkileyebilir. Tümör patolojisiyle ilişkili besin-gen-kanser bağlantıları ağımlı netleştirilerek, ilgili veriler bu ölümcül hastalık için terapötik stratejilere ve müdahalelere entegre edilebilir (Braicu vd., 2017). Bu derlemenin amacı nütrigenetik açıdan beslenme ve kanser ilişkisini inceleyerek bazı vitamin ve besin bileşenlerinin kanser üzerindeki olası etki mekanizmalarına dair bilgi vermektir.

## 2. Beslenme ve Kanser

Besinler, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'ya bağımlı geni susturma gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla epigenetik durumu etkileyebilir. Yapılan çalışmalar sonucunda, bu değişiklikler

kanser gelişimi için artan veya azalan riskle ilişkilendirilmiştir (Ong vd., 2012; Ross ve Davis, 2011; Andreescu vd., 2018). Diyet mutajeni, birçok biyolojik ve patolojik koşulda yer aldığı için normal yollarda mutasyonlara yol açabilmektedir (Nasir vd., 2020). Benzer bir şekilde, DNA metabolizması ve onarımı metabolik yollarda bir kofaktör olarak görev yapan diyet faktörlerine bağlı olduğundan, diyetle bağlı rejimler ve diyet bileşenleri de kansere karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Bazı biyoaktif besin bileşiklerinin, epigenetik mekanizma, genetik modifikasyon ve besin-gen etkileşimleri yoluyla vücudu oksidatif strese bağlı hasarlardan koruma ve kanseri önlemede rolü olduğu kanıtlanmıştır (Fenech, 2008). Besin alımıyla ilişkili kanser riskini değerlendiren epidemiyolojik çalışmalara dayanarak kanser riskini azaltacak diyetler tavsiye edilmektedir. Genel çerçevede bireyin ihtiyaç duyduğu enerji açısından yeterli, günlük meyve ve sebze alımını desteklediği, rafine şeker, un ve kırmızı et içermeyen, az yağlı gıdaların tercih edildiği ancak keten tohumu gibi dengeli bir omega-3 ve omega-6 oranına sahip esansiyel yağ asitleri ile sağlıklı yağ alımının desteklediği diyet modelleri önerilmektedir. Besin alımının yanı sıra besinlerdeki kontaminasyonunda kanser ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Tahıllar ve yer fıstığı, Aflatoxin B ile kontamine olabilir ve bu durum karaciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (Andreescu vd., 2018). Yiyeceklerin hazırlanması sırasında bazı kanserojen bileşikler oluşabilmektedir. Tuz veya diğer koruyucularla korunmuş, tütülenmiş veya kurutulmuş et ve balıklar, artan mide ve kolon kanseri riski ile ilişkili N-nitrozo bileşiklerini içerebilir (Food, 2007).

### 2.1 Beslenme, Kanser Epigenetiği ve DNA Metilasyonu

Epigenetik terimi, dizisini değiştirmeden DNA yapısındaki sürekli değişiklikleri ifade eder ancak bu değişiklikler genetik bilginin ifadesini değiştirebilir. Epigenetik değişiklikler, kanser de dahil olmak üzere farklı hastalıkların gelişimi ve patogenezi sırasında önemli bir rol oynayabilir (Elsamanoudy vd., 2016). En yaygın olarak tanımlanan ve karakterize edilen epigenetik mekanizma, histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu yoluyla kromatinin yeniden şekillenmesidir (Robertson ve Wolffe, 2000). DNA metilasyon mekanizmaları, tek karbon döngüsü tarafından sağlananlar gibi metil donörlerinin mevcudiyetine ve ayrıca DNA metiltransferaz (DNMT)'ların enzimatik aktivitesini modüle eden kofaktörlere bağlıdır (Zhang, 2015). S-Adenozil Metiyonin (SAM), metil gruplarının bilinen tek fizyolojik donördür ve 5-metil-sitozin (5mC) transferine izin verir (Feil ve Fraga, 2012). SAM, metilasyon substratı olarak homosistein kullanılarak farklı diyet öncülerinden (folat, kolin ve betain) metionin yoluyla sentezlenir (Zeisel, 2009). Metil donörleri genellikle DNA hipermetilasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Metil donörlerinin azalan mevcudiyetinin, düşük SAM sentezine neden olduğu ve bunun da DNA metilasyon değişiklikleriyle (doku tipine ve gelişim aşamasına bağlı olarak hipermetilasyon veya hipometilasyon) sonuçlandığı bildirilmiştir (Cheng ve Blumenthal, 2008; Niculescu ve Lupu, 2011). DNA hipermetilasyonu, tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel susturulmasıyla sonuçlanabilir, bu da onların inaktivasyonuna ve ardından çeşitli kanser türleri için malign transformasyona neden olurken, DNA hipometilasyonu proto-onkogenlerin aktivasyonunda rol oynar (Wajed vd., 2001). Yapılan çalışmalar sonucunda DNA hipometilasyonu, kronik lenfositik lösemi, meme, yumurtalık, prostat ve karaciğer kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türü için artan risk ile ilişkilendirilmiştir (Daniel ve Tollefsbol, 2015). Kanser başlangıcına etki etmesinin yanı sıra kanser hücrelerinde DNA hipometilasyonunun, belirli yumurtalık kanseri türleri için kötü prognozu gösterdiği öne sürülmüştür (Liao vd., 2014). Beslenmenin

metilasyon durumu üzerindeki etkisi ve kanser gelişimindeki potansiyel rolü, Hollanda Açlık Kışı (1944–1945) geçiren bireylerin durumunu inceleyen çalışmalarda gösterilmiştir. Çocukluk ve ergenlik çağındaki yaşanan şiddetli kıtlığın, kanserle ilgili birkaç gen için metilasyon durumunda önemli değişikliklerle sonuçlandığı ve kolorektal kanser için daha düşük bir riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Issa, 2004; Hughes vd., 2009).

Çalışmalar tek karbon metabolizmasında yer alan folat, metionin, kobalamin, piridoksin ve riboflavin gibi besin bileşenlerinin mevcudiyetini, kansere bağlı DNA metilasyonu değişiklikleri ile ilişkilendirmiştir (Andreescu vd., 2018). Çoğu çalışma, folattan zengin diyetin DNA metilasyon durumunu modüle edebileceğini ve antikanserijenik etkilere sahip olduğunu ileri sürmüştür (Kyle ve Pichard, 2006; Saffery, 2014). Aksine düşük folat alımları, DNA hasarı, anormal metilasyon ve DNMT'lerin inhibisyonu yoluyla kanser gelişimi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Yamaji vd., 2008; Lillycrop ve Brudge, 2012; Teegarden vd., 2012). Fang ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada, metil eksikliği olan diyetlerin, normal hücrelerin kanserli hücelere dönüşme sürecinde gözlemlenen metilasyon modellerinde belirgin bir değişikliğe yol açabileceği gösterilmiştir. Genistein, bitkilerde bulunan ve östrojene benzer bir yapıya sahip olan izoflavon sınıfının afitoöstrojenik bileşimidir. Genistein ve ilgili soya izoflavonlarının, DNA metiltransferaz enzimi üzerindeki olası doğrudan düzenleyici etkileri yoluyla, susturulmuş genleri yeniden etkinleştirebildiği bildirilmiştir (Fang vd., 2007). Yapılan bir çalışmada ise folat takviyesinin, premenopozal kadınlarda, özellikle östrojen reseptörü negatif (ER-) için meme kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir (Maruti vd., 2009). Düşük folat konsantrasyonları, Urasil'in DNA sarmalına dahil edilmesi ve çift sarmallı kopmaların neden olmasıyla karsinogeneze ilişkilendirilmiştir, bunun da daha sonra kansere bağlı mutasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (Berger vd., 2008).

### 3. Besin Bileşenlerinin Kanser Üzerine Etkisi

#### 3.1 Vitaminler

##### 3.1.1 C Vitamini

C vitamini veya askorbik asit, doğal olarak meyvelerde veya ek formda yaygın olarak bulunan bir vitamindir. Kanserli hastalarda C vitamini serum konsantrasyonunun sağlıklı bireylere kıyasla önemli miktarda azaldığının bildirilmesi üzerine kanser ve C vitamini üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır (Irimie vd, 2019). C vitamininin rapor edilen doza bağlı etkileri de kanser tipine özeldir; örneğin melanomda, yüksek dozlarda C vitamini apoptozu indüklerken, düşük dozlarda, hücre proliferasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir (Mastrangelo vd., 2018; Mustafa vd., 2018). C vitamininin bilinen bir anti-kanserojen özelliği, antioksidan işlevinden gelir. Askorbik asit az miktarda hidrojen peroksit üretir. Yüksek dozlarda C vitamininden üretilen hidrojen peroksit miktarlarının, düşük miktarlarda hidrojen peroksit işleyen enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalar nedeniyle kanser hücreleri için öldürücü etkide olabileceği bildirilmiştir. Apoptozun indüklenmesi ile hidrojen peroksit birikimi gerçekleşir, sonunda bu durum tümör hücresi lizisine yol açabilir (Verrax ve Calderon, 2008; Chen vd., 2015). Laringeal skuamoz hücreli karsinomlu insan denekler üzerinde yürütülen bir çalışmada, C vitamininin reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve ayrıca protein kinaz C (PKC) sinyalinin uyarılması yoluyla nekrotik hücre ölüm mekanizmalarını aktive ettiği, böylece sitozolik kalsiyumu arttırdığı ve malignite risklerini azalttığı gösterilmiştir (Banikazemi vd., 2018; Irimie vd., 2019). Yapılan bir çalışmada, mesane kanserinde C vitamininin etkisi in vivo ve in vitro olarak incelenmiştir. C vitamini ile tedavi edilen

mesane kanseri hücrelerinde, 5hmC seviyelerini arttırdığı bulunmuştur. 5hmC, on-onbir translokasyon (TET) familyası dioksijenazları olarak adlandırılan bir grup enzim tarafından 5mC'den dönüştürülür. 5hmC kaybı çoğu kanser türünün ayırt edici özelliği olarak tanımlanmıştır ve tümör oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Çalışma sonuçlarına göre C vitamini tedavisinin, transkriptomu kaydardığı ve hem in vitro hücre hatlarında hem de in vivo ksenograftlarda mesane kanseri hücreleriyle ilişkili malign fenotipleri inhibe ettiği rapor edilmiştir. C vitamini tedavisinden sonra mesane kanser hücrelerinin transkriptomunun analiz edilmesi sonucunda toplam 482 genin yukarı regüle edildiği, 690 genin C vitamini tedavisinden sonra aşağı regüle edildiği ve 503 genin 5hmC seviyelerindeki değişikliklerle ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak C vitamini tedavisinin, 5hmC'nin global içeriğini kısmen artırarak ve transkriptomu değiştirerek mesane kanserinin malign fenotiplerini in vitro ve in vivo azaltabileceği gösterilmiştir (Peng vd., 2018).

Azasitidin (DNA metiltransferaz inhibitörü) tedavisi alan miyeloid kanserli hastalarda yapılan bir başka çalışmada, C vitamini takviyesinin, plazma C vitamini seviyesine ve epigenetik ifadeye etkisi incelenmiştir. Çalışma, miyeloid kanserli Danimarkalı hastalar üzerinde randomize, çift kör plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu ve C vitamini takviyesi alan grup (500mg/gün) karşılaştırıldığında, plazma C vitamininin takviyesi alan hastaların mononükleer miyeloid hücrelerinde plaseboya kıyasla global 5-hidroksimetilsitozin (5hmC)/5-metilsitosin (5mC) seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Ayrıca bazı viral savunma genlerinin, yalnızca 5-azasitidin ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında, C vitamini ile tedavi edilen hastalardaki malign miyeloid hücrelerde artan yukarı regülasyon gösterdiği bildirilmiştir (Gilberg vd., 2019).

##### 3.1.2 A Vitamini

Vücudumuz, A vitamini ihtiyacını iki kaynak aracılığıyla karşılar; bunlardan esas olan hayvansal gıda kaynaklarıdır (etler, özellikle karaciğer, balık ve süt ürünleri), hayvansal kaynaklarda bulunan A vitamini formları retinol, retinal, retinoik asit ve retinil esterleridir, diğer kaynak ise havuç, kabak ve patates gibi yüksek pigmentli sebzelere bulunan provitamin A karotenoidleridir ( $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -kriptoksantin gibi) (Maiani vd., 2009; Al Binali, 2014). A vitamininin, kansere karşı çok çeşitli biyokimyasal ve immünolojik rollerden oluşan karmaşık bir etki mekanizmasına sahip olduğu düşünülmektedir (Alizadeh vd., 2014). A vitamini ile ilişkili etkiler, esas olarak geniş bir nükleer reseptör yelpazesini hedefleyen all-trans retinoik asit (ATRA) yoluyla tamamlanır. ATRA tedavisinin, Cx32 ve Cx43'ün yukarı regülasyonu yoluyla oral kanser hücreleri için boşluklu hücreler arası iletişimi yeniden kurabildiği bildirilmiştir (Wang vd., 2013). Bazı tümörlerin, esas olarak protein kinaz B (AKT) veya hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK), Jun N terminal kinaz (JNK) dahil olmak üzere farklı mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar (MAPK'ler) yoluyla retinoik asitin antiproliferatif etkisine dirençli olduğu gözlemlenmiştir (Mustafi vd., 2018).

Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda, A vitamini alımındaki artışın kanser insidansındaki artışla bağlantılı olduğunu gösterilmiştir. Beta-Karoten ve Retinol Etkinliği Denemesi çalışmasında, akciğer kanserine yakalanma riski yüksek olan 18314 erkek ve kadında günlük olarak alınan 30 mg beta-karoten ve 25.000 IU retinil palmitat (A vitamini) kombinasyonu, plaseboya karşı test edilmiştir. Beta-karoten tüketimi ile akciğer kanseri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Omenn vd., 1996). Sigara kullanan erkek

bireyler üzerinde gerçekleştirilen Finlandiya Alfa-Tokoferol, Beta-Karoten Kanseri Önleme Çalışmasında (ATBC),  $\beta$ -karoten takviyesinin (20 mg/gün) akciğer kanseri riskini ve toplam ölüm oranını artırdığı bildirilmiştir (Virtamo vd., 2003). Altta yatan olası moleküler mekanizmaların açıklanmasına rağmen, A vitamini (retinol ve karotenoidler dahil) ve kanser arasındaki ilişki hala tartışmalıdır (Irimie vd., 2019).

A vitamininden zengin diyetin, mesane kanseri üzerindeki etkisini incelemek için fareler üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada 84 yetişkin C57BL/6 erkek fare kullanılmış ve fareler şu şekilde 4 gruba ayrılmıştır; standart diyet uygulanan grup, A vitamininden zengin diyet uygulanan grup, N-butil-N-(4-hidroksibutil) nitrozamin (BBN) ile kanserin indüklendiği grup, BBN ile kanser indüklenmiş ve A vitamini takviyesi alan grup. Çalışma sonucunda A vitamininin, BBN tarafından indüklenen erken mesane karsinogenezi sırasında ürotelyal atipi ve apoptozu azalttığı bildirilmiştir. Azalan atipinin, muhtemelen transkripsiyon faktörleri (PPARG, PPARA, RXRA, HOXA5 ve SOX9) ve retinonik asit (RA) yolu düzenleyicileri (Wnt-5a) için genlerin azalan yukarı veya aşağı regülasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir (Zupančič vd., 2020). İn vitro olarak yapılan bir başka çalışmada ise likopen ve beta-karotenin insan meme kanseri hücre hatlarındaki etkisi incelenmiştir. Likopen ve beta-karoten, potansiyel antikanser aktivitesine sahip, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan karotenoidlerdir. Meme kanseri ile ilişkili MCF-7, MDA-MB-235 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde inceleme yapılmıştır. Likopen tedavisinin 96 saat sonrasında, MCF-7 ve MDA-MB-235 hücrelerinin hücre canlılığı sırasıyla %30 ve %20 oranında inhibe ettiği, MDA-MB-231 hücrelerinde ise bu oranın %75 olduğu bulunmuştur. Beta karoten ile 48 saatlik tedaviden sonra hücre canlılığında meydana gelen inhibe oranları MCF-7 hücre hattında %40, MDA-MB-235 hücre hattında %30 ve MDA-MB-231 hücre hattında %70 olarak rapor edilmiştir. Likopen ve beta-karotenin tüm meme kanseri hücre hatlarında apoptozu indüklediği, likopenin farklı olarak beta-karotenin, 48 saat sonra apoptozun hızlı bir şekilde artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek apoptoz indeksi, önemli anti-tümörojenik aktivitenin bir işaretidir. Bu çalışmada likopen ve beta-karotenin programlanmış hücre ölümüne neden olduğunu gösterilmiştir (Gloria vd., 2014).

Güncel bir vaka kontrol çalışması, Kore popülasyonunda koleraktal kanser riski açısından retinol alımı ve ISX rs5755368 polimorfizmi arasındaki etkileşimi ele almıştır. Homeobox genleri, bölgesel spesifikasyon, modelleme ve farklılaşma gibi gelişimsel süreçler sırasında anahtar düzenleyiciler olan, evrimsel olarak korunmuş bir transkripsiyon faktörleri sınıfıdır (Duverger ve Morasso, 2008). Bağırsağa özgü homeobox (ISX) geni, homeobox süper ailesinin bir üyesidir (NCBI, 2021). ISX'in tümöre özgü bir ekspresyon modeli sergilediği ve hastanın hayatta kalmasının yanı sıra tümör boyutu, sayısı ve evresiyle de yüksek düzeyde ilişkili olduğu belirtilmektedir. Diyet retinol ve koleraktal kanser (CRC) riski arasındaki ilişkiyi belirlemek için 600 CRC hastası ve 819 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Diyet retinol alımı, yarı niceliksel bir gıda sıklığı anketi kullanılarak değerlendirilmiştir. ISX rs5755368 polimorfizminin CRC riski ile ilişkisi incelendiğinde, homozigot AA genotipini taşıyan katılımcıların, G aleli taşıyanlara kıyasla %46 daha düşük CRC riskine sahip olduğu, ISX'in AA genotipinin rs5755368 polimorfizminin, CRC oluşumuna karşı koruyucu bir faktör olabileceği rapor edilmiştir. Çalışma sonuçları, CRC riskini azaltmada rs5755368 genotipleri ile retinol alımı arasında anlamlı bir etkileşim olduğunu göstermiştir. En yüksek düzeyde retinol alımı sağlayan homozigot AA deneklerinde, en düşük retinol alımını gösteren G aleli taşıyan deneklere kıyasla CRC

geliştirme olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (Bui vd., 2023).

### 3.1.3. D Vitamini

Kanser gelişimi ile ilişkilendirilen bir diğer vitamin de D vitamini'dir. D vitamini, kemik metabolizmasındaki önemli rolü ile bilinmesinin yanında kanser, kardiyovasküler hastalıklar, cilt sağlığı, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve bağışıklık sistemi üzerinde de önemli etkilere sahiptir (Bikle, 2014). İnsanlar D vitaminini, güneş ışığı ve diyetten alabilmektedir. D vitamininin iki ana formu vardır: D2 vitamini ve D3 vitamini. D2 vitamini ergosterolden sentezlenir ve mayalarda, güneşte kurutulmuş ve ultraviyole ışınlanmış mantarlarda ve bitkilerde bulunur. D3 vitamini, derideki 7-dehidrokolesterolden endojen olarak sentezlenir, morina karaciğeri yağı ve yağlı balıklarda doğal olarak bulunur (Charoenngam ve Holick, 2020). Dolaşımdaki D vitamininin yalnızca %20'si diyetten elde edilir, geri kalan %80'i ciltte güneş ışığına maruz kalmakla sentezlenir ve burada kolesterolün öncüsü olan 7-dehidrokolesterol, güneş ışığının UVB bileşeni tarafından D vitamini veya kolekalsiferole dönüştürülür (Bikle, 2014). D vitamininin kanserdeki rolünün miktara ve zamana bağlı olduğu bildirilmiştir (Ulrich, 2007). Güneş ışığına maruz kalmanın artırılması veya D vitamini alımının yaklaşık 1000 IU.d<sup>-1</sup>'ye çıkarılması ile meme, kolorektal ve prostat kanseri riskinde yaklaşık %30-50 azalma olduğu tahmin edilmektedir (Holick, 2008).

Yapılan bir çalışmada D vitamini Reseptörü (VDR) genlerinin ve D vitamini metabolizma yolu başlatıcıları olan CYP27B1 ve CYP24B1'in genetik polimorfizmlerinin, oral skuamöz hücreli karsinom için spesifik bir duyarlılık ve hasta prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zeljic vd., 2012). D vitamini ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) prostat kanseri, kolon ve meme malignitelerinin gelişiminde etiyolojik role sahip olabileceği tahmin edilmektedir (Holick vd., 2007; Reimers vd., 2015). Genomik düzeyde, D vitamini, VDR aracılığıyla çok çeşitli nükleer etkilere aracılık eder. D vitamininin, kanser öncesi lezyonlarda VDR ekspresyonunu modüle ederek oral kanser hücrelerinde apoptoz direncini önleyebileceği bildirilmiştir (Peterlik vd., 2009; Grimm vd., 2015). Artan kanıtlar ile birlikte VDR polimorfizmleri, 25(OH)D düzeyleri, kanser gelişimi ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (Fatemeş vd., 2019).

D vitamini durumu, VDR Fokl polimorfizmi, insülin direnci ve melanom dışı cilt kanseri (NMSC), arasındaki ilişkinin incelenmesi için İran'da bir vaka kontrol çalışması yürütülmüştür. Fokl polimorfizmi VDR gen polimorfizmleri içerisinde hastalıklarla ilişkisi en çok araştırılan polimorfik bölge olup, genin başlangıç bölgesinde yer alan Timin(T)>Sitozin(C) baz değişikliğine göre iki protein varyantı (ATC yerine ACG kodonunun yer alması) olabilmektedir (Yılmaz, 2019). Çalışmaya 73 NMSC vakası ve 72 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda VDR Fokl polimorfizmleri (rs2228570) ile NMSC riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak VDR Fokl polimorfizmlerinin, NMSC hastalarında insülin direncini etkilediği ve NMSC hastalarında metabolik sendrom gelişimi için genetik bir belirleyiciyi temsil edebileceği bildirilmiştir (Fatemeş vd., 2019).

Meme kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada ise, D3 takviyesi verilen hastalarda, D vitamini genetik varyasyonu ve kanser biyobelirteçleri incelenmiştir. Araştırma kaydından en az altı ay önce meme kanseri teşhisi konan ve tedaviyi (cerrahi, radyo ve kemoterapi dahil) tamamlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ve 176 meme kanseri hastası ile çalışma yürütülmüştür. Uygun

katılımcılara 12 hafta boyunca 4000 IU D3 takviyesi yapılmıştır. VDR polimorfizmlerinin (ApaI, TaqI, FokI, BsmI ve Cdx2), E-kaderin dahil olmak üzere potansiyel kanser biyobelirteçleri aracılığıyla, meme kanserinden kurtulanlar da D3 vitamini takviyesine verdiği yanıtları etkileyip etkilemediği incelenmiştir. DNA ekstrasyonu, genotipleme, plazma 25(OH)D ölçümü, enflamatuar, proliferatif ve farklılaştırıcı biyobelirteçlerin ölçümü yapılmış ve analizler sonucunda D3 vitamini ile desteklenmiş düşük plazma 25(OH)D seviyelerine sahip meme kanseri sağ kalanlarında meme kanseri riski ve hayatta kalma ile ilişkili enflamatuar biyobelirteçlerdeki (matris metalloproteinaz-9 ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$ ) değişikliklerin VDR SNP'lerine (Cdx2, TaqI, BsmI) ve haplotiplerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada ölçülen diğer kanser biyobelirteçlerinde, VDR genetik polimorfizmleri ile boylamsal değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Kazemian vd., 2019). Bir çalışmada, sülföröfanın D vitamini ile kombinasyonunun insan prostat tümör hücreleri üzerindeki etkisi incelenmiştir (Tuttis vd., 2023). Sülföröfan (SFN), turpgilerde (brokoli, karnabahar, lahanası, brüksel lahanası, turp gibi) bulunan bir izotiyosiyandır (ITC). Turpgil grubu sebzelerin kanser önleyici özellikleri, içerdikleri ITC'ye atfedilir (Çelik ve Köksal, 2013). SFN'nin D vitamini ile kombine etkisini değerlendiren çalışma sonucunda, Sülföröfan-D vitamini kombinasyonunun, insan prostat tümör hücrelerinde hücre canlılığını azalttığı, oksidatif stresi indüklediği bildirilmiştir. Kombine uygulamanın, PC-3 insan prostat tümör hücrelerinde Bcl-2 ilişkili X-proteini (Bax) ve nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2'nin (NRF2) yukarı regüle edilmiş ekspresyonu ve Jun-N-terminal kinaz (JNK), Kaspaz-8 (CASP8) ve B hücreli lenfoma 2 (Bcl2)'nin aşağı regüle edilmiş ekspresyonu yoluyla sitotoksititeyi, oksidatif stresi ve otofajiyi arttırdığı bildirilmiştir. Sülföröfan ve D vitamini kombinasyonunun etkisinin JNK/MAPK yolunun modülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Tuttis vd., 2023).

### 3.2. Diyet Polifenoller

Polifenoller meyve ve sebzelerde bulunur. Şikimat yolu ile üretilir ve bitkilerin ikincil metabolitleri olarak adlandırılırlar. Bitkilerde şikimat yolu, flavonoidler, alkaloidler ve ligninler gibi bir dizi aromatik ikincil metabolite dönüştürülebilir aromatik amino asitler (L-triptofan, L-fenilalanin ve L-tirozin) için karbon iskeletleri sağlar ve karbonhidrat metabolizması ile protein metabolizması arasında bir köprüdür. Pentoz fosfat yolunun ve glikoliz yolunun ara ürünleri olan eritroz-4-fosfat (E4P) ve fosfoenolpiruvat (PEP) kullanılarak, altı anahtar enzim katalizöründe yedi basamaklı katalitik reaksiyonla korizmat sentezlenir (Bentley ve Haslam, 1990; Herrmann, 1995; Herrmann ve Weaver, 1999; Roberts vd., 1998). Diyet polifenoller, yapılarına göre çeşitli gruplara ayrılırlar. Ana sınıflar arasında flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar bulunur (Spencer vd., 2008). Yapılan çalışmalar, diyet polifenollerinin kanser önleme dahil olmak üzere potansiyel sağlık yararları olduğunu kanıtlamıştır (Khan ve Mukhtar, 2015; Pan vd., 2015; Crew vd., 2015). Polifenollerin, kanseri önlemedeki rolü, DNA metiltransferazı inhibe etme ve histonları değiştirme mekanizmaları üzerindeki etkileri şeklinde özetlenebilir (Cui vd., 2010; Gomez-Casati vd., 2013; Nasir vd., 2020). Yapılan bir çalışmada epigallokateşin-3-gallatın insan MCF-7 meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını muhtemelen p53/Bcl-2 sinyal yolu ile baskıladığı ve apoptozu teşvik ettiği rapor edilmiştir (Huang vd., 2017). Farelerde kolit ile hızlandırılmış kolon kanseri hücreleri üzerinde kurkuminin etkisinin incelendiği bir çalışmada, kurkuminin DNA metilasyon kaybını etkili bir şekilde onardığı ve

böylece inflammatuar genlerin ekspresyonlarını bastıracağı gösterilmiştir (Guo vd., 2018). Bir izoflavonoid olan genisteinin, östrojen reseptör- $\alpha$  ekspresyonunu düzenleyebileceği ve Bax/Bcl-2 oranını değiştirerek MCF-7 ve 3T3-L1 hücrelerinde proliferasyonu, farklılaşmayı ve apoptozu aktive edebileceği bildirilmiştir (Choi vd., 2014). Kanserlere karşı koruma özellikle aktif bir araştırma alanıdır. Deneysel modeller, yüksek polifenol alımı nedeniyle kanser riskinin azaltılmasının makul olduğunu ileri sürmektedir; ancak bu etki kanser bölgesine, polifenol yapısına ve polifenol kaynağının doğasına bağlıdır (Rothwell vd., 2017).

#### 3.2.1 Epigallokateşin-3-Gallat

Çay ve yeşil çaydan elde edilen polifenollerin kanser dahil olmak üzere birçok hastalık üzerindeki rolleri yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Çay polifenollerinin bir alt kategorisi, epigallokateşin-3-gallat (EGCG), epikateşin ve epigallokateşini içeren kateşinlerdir. Epigallokateşin-3-gallatın, epigenetik mekanizmadaki modifikasyonlar, hücre döngüsü durması ve programlanmış hücre ölümü, oksidatif stres ve anjiyogenezden korunma yolu ile kanseri önlemedeki etkileri bildirilmiştir (Nasir vd., 2020). Yeşil çayın prostat kanseri hücrelerini tedavi ettiği, matris metalopeptidaz-9 (MMP9), matris metalloproteinaz-2 (MMP2), vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGFA) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolunun değişmesi ile tümör belirteçlerinde önemli bir azalma sağladığı bildirilmiştir (Shankar vd., 2016). Yapılan bir çalışmada C57BL/6 farelerinde %0.05 ve %0.1'lik epigallokateşin-3-gallat solüsyonunun uygulanması ile akciğerlerdeki ortalama nodül sayısında azalma ve B16 malign hücrelerinin akciğer metastazlarında inhibisyon olduğu gösterilmiştir (Fujiki vd., 2018).

Yakın zamanda yapılan çalışmada ise epigallokateşin-3-gallatın üçlü negatif meme kanserleri (TNMC) üzerindeki etkisi fare modelleri ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda EGCG'nin, prolin dehidrojenazı (PRODH) ve TNMC hücrelerinde alfa-düz kas aktin ( $\alpha$ -SMA) ekspresyonu gibi düzenlenmiş proteinleri önemli ölçüde inhibe ettiği rapor edilmiştir. PRODH proteininin çeşitli insan meme kanseri hücre dizilerinde normal meme epitelyal (MCF-10A) hücrelerinden daha yüksek bir seviyede tespit edildiği bilinmektedir. EGCG'nin PRODH protein ekspresyonunu ve hücre büyümesi proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. PRODH'nin inhibisyonunun, yeni anti-tümör ajanların tasarlanması için moleküler bir hedef olarak değerli olacağı vurgulanmaktadır (Lee vd., 2021).

İn vivo olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, tütün kanserojeninin neden olduğu akciğer karsinogenezi olan A/J fare modellerinde EGCG ile tedavinin etkinliği incelenmiştir. Fareler EGCG ile tedavi edilen ve kontrol grubu olarak sınıflandırılmıştır, EGCG tedavi grubuna 1 hafta boyunca diyetten %0.4'lük EGCG solüsyonu verilmiştir. Analiz sonuçlarında, EGCG tarafından düzenlenen 21 miRNA belirlenmiştir. EGCG'nin indüklediği ekspresyon profili değişiminin, AKT, NK-k $\beta$ , MAP kinazları ve hücre döngüsü düzenlenmesini içeren hücrel sinyalleri etkileyen düzenleyici ağlar olduğu bildirilmiştir. Bu yolların, karsinogenezde önemli rol oynaması nedeniyle, çalışma sonuçları EGCG'nin kanser inhibisyonunda önemini desteklemektedir (Zhou vd., 2014). İn vitro olarak yapılan bir çalışmada, EGCG'nin insan rahim ağzı kanseri hücreleri üzerindeki epigenetik değiştirici rolü araştırılmıştır. EGCG'nin zamana bağlı olarak (24, 48 ve 72 saat), tedavi edilen HeLa hücrelerinde, DNMT'lerin aktivitesi üzerinde önemli bir inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur. HeLa hücrelerinde EGCG tarafından indüklenen mRNA transkripsiyonu, DNMT3B

ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Tedavi edilmeyen HeLa hücreleri, artan DNMT3B mRNA seviyeleri gösterirken, 25 µm EGCG ile tedavi edilen hücrelerinde DNMT3B ekspresyonunda zamana bağlı bir şekilde (24, 48 ve 72 saat), önemli bir azalma tespit edilmiştir. Araştırmacılar, EGCG'nin potansiyel bir epigenetik değiştirici olarak işlev gördüğü sonucuna varmıştır (Khan vd., 2015).

### 3.2.2 Kurkumin

Kurkumin, zerdeçalda bulunan polifenolik bir bileşiktir. Yapılan çalışmalarda, kurkumin alımından sonra MV4-11 hücrelerinin hipometilasyonu yolu ile lösemi hücrelerinin genomik DNA'sı üzerinde epigenomik bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Kapsamlı bir derleme çalışmasında, kurkumin tedavisinden sonra beyin tümörü hücrelerinde H3 ve H4'ün global asetilasyonunda bir azalma olduğu bildirilmiştir (Nasir vd., 2020). Yakın zamanda kurkumin moleküllerinin, meme kanseri hücrelerinde meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini (BRCA1) ve gama sinüklein (SNCG) genlerine, normal DNA metilasyonunu ve gen ekspresyon modellerini geri kazandırma potansiyelini değerlendirmeye yönelik bir çalışma yürütülmüştür. BRCA1 geni, hücre döngüsü kontrol noktaları ve transkripsiyon mekanizmalarında önemli bir rol oynayan, DNA onarımı ile ilgili kritik bir genidir. SNCG, çeşitli insan kanseri türlerinde anormal derecede aşırı eksprese edilen bir nöronal proteindir (Liu vd., 2022). Hücre kültürü ve tedavisi için HCC-38, UACC-3199 ve T47D meme kanseri hücre çizgileri kullanılmıştır. Hücreler, 6 gün boyunca 5 ve 10 µm kurkumine, 48 saat boyunca 5-aza-2'-deoksisitidine (5'-aza-CdR) maruz bırakılmıştır. 5-aza-20-deoksisitidin (5-aza-CdR veya Desitabin (ticari adı Dacogen), ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış bir demetilasyon ajanıdır; bu ajan, DNA replikasyonu (S-faz hücreleri) sırasında sitozin yerine DNA molekülüne dahil edilir ve genom hipometilasyonunu tetikleyen kovalent bir protein, DNA eklentisi oluşturarak DNMT'lerin aktivitesini bloke eder (Patra ve Bettuzzi, 2009; Castilho vd., 2017). Yapılan analizler sonucunda kurkumin tedavisinin, HCC-38 ve UACC-3199 hücrelerinde DNA promotör metilasyon seviyesini azaltarak BRCA1 gen ekspresyonunu onardığı ve SNCG ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur. Bu çalışma kurkuminin meme kanseri hücre hatlarında metilasyonu indükleyici özelliklerini gösteren ilk çalışmadır (Al-Yousef vd., 2020).

Liu ve arkadaşları, epitelyal over kanseri (EOC) hücrelerinde kurkuminin anti-kanser aktivitesini araştırmak için, bir çalışma yürütmüştür. Üç yumurtalık kanseri hücre dizisi (SK-OV-3, A2780 ve HO-8910) incelenmiştir. Hücreler sırasıyla 24, 48 ve 72 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda (0, 5, 10, 20, 40, 80 µm) kurkumin ile muamele edilmiş ve daha sonra hücre canlılığı tespiti yapılmıştır. Analizler sonucunda kurkuminin, her üç yumurtalık kanseri hücre hattında, hücre canlılığını doza ve zamana bağlı bir şekilde azalttığı rapor edilmiştir. Kurkuminin, yumurtalık kanseri hücrelerinde hücre büyümesini inhibe etmesinin altında yatan mekanizma incelenmiştir ve 40 µm kurkuminin SK-OV-3 hücre hattında apoptozu önemli ölçüde indükleyebildiği, 30 µm kurkuminin ise A2780 hücre hattında apoptozu tetiklediği tespit edilmiştir. Kurkuminin neden olduğu hücre ölümünün, EOC hücrelerinde kaspaz aktivasyonu yoluyla apoptozla bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kurkuminin apoptoz ve koruyucu otofaji etkisini artırmadaki mekanizmaları incelendiğinde yumurtalık kanseri hücreleri üzerindeki koruyucu etkilerinin AKT/mTOR sinyal yolunun inhibisyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir (Liu vd., 2019).

Kurkuminin, A549 akciğer kanseri hücre hattında kodlamayan RNA (ncRNA) bazlı epigenetik etkilerini araştırmak için bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma kapsamında küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (NSCLC) A549 hücre hattında, kurkuminin etkisi incelenmiştir. Kurkuminin kanser hücrelerinin çoğalmasını zamana ve konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir. Epigenetik mekanizmaların önemli bir bileşeni olan mikroRNA'lar (miRNA'lar), uzun ncRNA'ların (lncRNA) ifadesinin düzenleyici mekanizmalarının önemli bir parçasıdır (Fabbri vd., 2007; Garzon vd., 2009; Braconi vd., 2011; Zhang vd., 2011). Maternal olarak ifade edilen 3 gen (MEG3), bilinen bir uzun ncRNA türüdür ve birçok normal insan dokusunda eksprese edilen bir tümör baskılayıcıdır. miRNA-26 kümesi, hücrelerin indirgenmesinde ve tümör oluşumunda rol oynayan genlerin ifadesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir tür ncRNA'dır.. Gen ekspresyonu analizi sonucunda, kurkuminin miRNA-26a ve MEG3 ifadesinde anlamlı bir artışa, DNMT ifadesinde ise önemli bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Mahmoudi vd., 2023).

### 3.2.3 Resveratrol

Resveratrol kırmızı üzüm, şarap, yaban mersini ve duttan elde edilen bir biyoaktif bileşiktir. Resveratrolün antikanser özellikleri ile akciğer, deri, prostat ve meme kanserinde önleyici bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Resveratrol, lenfositlerde bakırı mobilize etme kapasitesine sahiptir, böylece lösemilerde DNA oksidatif hasar mekanizmasının aktivasyonuna yol açar ve bu arada pro-oksidan mekanizmayı tetikler (Peluso ve Serafini, 2017). Ayrıca resveratrolün tümör baskılayıcı genlerin susturulmasını önlemek için epigenetik bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Weng vd., 2010; Nasir vd., 2020). Gao ve arkadaşının 2018'de yaptığı bir çalışmada kombinasyonel olarak kırmızı şarapta bulunan proantosiyanidinlerin (GSP) ve resveratrolün (Res) insan meme kanseri hücreleri üzerindeki sinerjistik etkileri ve epigenetik mekanizmaları araştırılmıştır. Çalışmada, DNMT aktivitesinin ve histon deasetilaz (HDAC) aktivitesinin, GSP'ler ve Res'in kombinasyon halinde uygulanması ile birlikte MDA-MB-231 ve MCF-7 hücrelerinde büyük ölçüde azaldığı bulunmuştur. GSP'lerin ve Res'lerin apoptozu indüklemenin yanı sıra DNA metilasyonunu ve histon modifikasyonlarını modüle ederek insan meme kanseri hücrelerini sinerjik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Gao ve Tollefsbol, 2018). Prostat kanseri (PCa), dünya çapında erkeklerde en sık görülen malignitelardan biridir, kansere bağlı ölümlerin ise ikinci en yaygın nedenidir ve androjen reseptörü (AR) aracılığıyla dihidrotestosteronun (DHT) etkisinden etkilendiği bilinmektedir. Resveratrolün anti-PCa etkisinin altında yatan mekanizmaların incelendiği çalışmada, resveratrolün DHT'nin indüklediği hücre proliferasyonunu 50 µm ve 100 µm'de etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca Res'in, prostat kanseri tedavisinde kullanılan bicalutamidinin (BCT) ve kanser tedavisinde kullanılan pleriksadorun (AMD), p53'ün protein ekspresyonunu, Bax ve poli (ADP-riboz) polimeraz 1'in (PARP-1) bölünmüş formu gibi proapoptotik genlerin protein ekspresyonunu arttırdığı ve anti-apoptotik bir gen olan Bcl-2'nin protein ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, Res'in PCa'da BCT ve AMD gibi geleneksel ilaçlarla tekli veya kombinasyon halinde kullanılmasında öne çıkan bir aday olduğunu göstermektedir (Jang vd., 2019).

### 3.2.4 Genistein

Genistein bir soya izoflavonudur ve flavonoid grubu olarak bilinen en büyük polifenol sınıfına aittir. Soya fasulyesinde bol miktarda

bulunmaktadır. Fitoöstrojen veya kanser önleyici özelliklere sahip östrojen benzeri bir bileşik olarak da bilinirler. Yapılan bir çalışmada prostat hücrelerinde genisteinin, histon ve promotör metilasyonunu değiştirerek p16 ve p21 dahil olmak üzere tümör baskılayıcı genlerin reaktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (Majid vd., 2008). Genisteinin üçlü negatif meme kanserleri (TNBC) üzerindeki etkilerinin in vivo olarak incelendiği bir araştırmada, gebelikten başlayarak yaşam boyu diyetle genisteine maruz bırakılan fareler incelenmiştir. Diyetle uygulanan genistein takviyesinin, yetişkin farelerin meme bezinde doza bağlı olarak bazal BRCA1 metilasyonunu ve aril hidrokarbon reseptörü (AHR) aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. AHR sıklıkla TNBC'de aşırı eksprese edilir ve bunun aktivasyonu, östrojen reseptörü- $\alpha$ 'nın (ER $\alpha$ ) transkripsiyonel aktivasyonu için gerekli bir faktör olan BRCA1'in epigenetik susturulmasıyla sonuçlanır. Çalışma sonuçlarına göre diyetdeki genisteinin, aktifleştirilmiş AHR'li TNBC için terapötik bir ajan olarak umut vaat edebileceği sonucuna varılmaktadır (Donovan vd., 2019).

Shafiee ve arkadaşları, genisteinin HT29 insan kolon kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmalarını araştırmıştır. HT29 hücrelerine genisteinin eklenmesi, 48 saatlik süre zarfında canlı hücrelerin sayısı azaltmıştır ve genisteinin, HT29 hücrelerinin göçü üzerindeki etkisine bakıldığında, 50  $\mu$ m genistein ile tedavi edilen hücrelerin sayısı kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır. HT29 hücrelerinin, 30, 50 ve 70  $\mu$ m genistein solüsyonlarına maruz bırakılması, kaspaz-3 gen ekspresyonunu zamana ve doza bağlı bir şekilde yukarı regüle etmiştir. Genisteinin, kaspaz-3 içeren yolları aktive ederek HT29 kolon kanseri hücrelerinde apoptozu indüklediği ve p38/MAPK yolunu bloke ederek hücrelerin proliferasyonunu ve metastazını inhibe ettiği rapor edilmiştir (Shafiee vd., 2016). Yapılan bir başka çalışmada, genisteinin insan hepatoselüler karsinom Hepa1-6 hücre hattındaki etkileri incelenmiştir. Hepatoselüler karsinom dünya çapında ölümlerin ana nedenlerinden biridir. Genisteinin, tümör hücrelerinde büyüme önleyici etkisini araştırmak için Hepa1-6 hücreleri, 24 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda (1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75 ve 100  $\mu$ m) genistein ile tedavi edilmiştir. Genisteinin (belirtilen tüm konsantrasyonlarla) Hepa1-6 hücrelerinin hücre sayısını doza ve zamana bağlı bir şekilde önemli ölçüde azalttığı, Hepa1-6 kanser hücre hatlarının %50'sini inhibe eden genisteinin etkili dozunun 20  $\mu$ m olarak tespit edildiği ve hücre büyümesinin maksimum inhibisyonu %52 olduğu rapor edilmiştir. Çalışmanın bir diğer bulgusu da apoptozun genistein tarafından indüksiyonudur. Genisteinin, zamana bağlı bir şekilde kontrol grubuna karşı tedavi edilen gruplarda apoptozu indüklemiştir. Bu sonuçların, hepatoselüler karsinom tedavisi için yeni bir strateji sağlayabileceği bildirilmiştir (Sanaei vd., 2018).

### 3.3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Diyet yağ asitlerinin, karsinogenik süreci etkilediğini öne sürülen moleküler mekanizmalar arasında hücrelerin yapısal bileşenlerinin modifikasyonu, metabolik etki, sinyal iletimi ve gen ekspresyonu modülasyonu yer almaktadır. Bazı yağ asitlerinin diğerlerine göre daha kolay oksitlendiği göz önüne alındığında, hücresel membranların bileşimi karsinogenez duyarlılığı açısından büyük önem taşımaktadır. Örneğin, esas olarak çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)'nden oluşan bir hücresel membran, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA)'nden zengin olana göre oksidasyona daha duyarlıdır (Hulbert vd., 2005). Çoklu doymamış yağ asidi metabolizmalarındaki bozulmalar, hücresel anormalliklere ve kanser riskinde artışa yol açar. Dengesiz pro- ve anti-inflamatuar lipid

metabolitlerinin üretimi, hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi aktive edebilir (Azrad vd., 2013). Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin veya bunların metabolik ürünlerinin, temel yollarda peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler (PPAR'lar) gibi transkripsiyon faktörlerin, tümör nekroz faktörü (TNF $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) gibi enflamasyon ile ilgili çok çeşitli kilit moleküller üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Marques-Rocha vd., 2018). Çoklu doymamış yağ asitlerinin anjiyogeneze, hücre döngüsüne ve proliferasyona müdahale ettiği, bu nedenle tümörojenik yollarda önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin durumu, kanser açısından bazı tutarsızlıklara sahip olsa bile, bu yağ asitlerinin doğru doz ve oranlarda alınması ile anti-kanserojen etkilerinin olabileceği bilinir (Kang, 2013; Irimie vd., 2019).

Notarnicola ve arkadaşları, omega-3 yağ asidinin farelerde tümör büyümesine yönelik etkisini incelemek için bir çalışma gerçekleştirmiştir. Apc Min/+ transgenik fareler, 3 farklı gruba ayrılmış, 10 hafta boyunca farklı diyet modelleri uygulanmıştır. Kontrol grubuna standart bir diyet (ST) (%12.5 protein, %12 soya fasulyesi yağı, %3 lif) uygulanmıştır, oleik asit grubu (OO), soya fasulyesi yağının yerine zeytinyağının kullanıldığı standart bir diyet sağlanmıştır (%12.5 protein, %12 zeytinyağı, %3 lif), son olarak omega-3 grubuna, (OM-3) soya fasulyesi yağının yerine zengin omega-3 içeriğine sahip %12 somon balığının kullanıldığı standart bir diyet planlanmıştır. Bu çalışmanın amacı doğrultusunda omega-3 yağ asitlerinin ve zeytinyağının etkileri, farelerde hem bağırsak hem de yağ dokusunda, CB1 reseptör ekspresyonu arasındaki olası bağlantıyla incelenmiştir. CB1 reseptörünün insan kolon kanseri hücre çoğalmasının negatif modülatör rolünü doğrulamak için, koleraktal kanserli (CRC) hastaların tümör dokusunda ve çevresindeki normal mukozada CB1 reseptörü gen ekspresyonu da ayrıca tespit edilmiştir. CB1 reseptörünün aşağı regülasyonu, bir dizi nörodejeneratif hastalıkla (Micale vd., 2007) ve kanser gelişimine katılan ve muhtemelen ilerlemesini etkileyen farklı süreçlerle ilişkilendirilmiştir (D'Addario vd., 2013). Uygulanan diyetler sonrasında üç fare grubu arasında polip sayısı ve hacminde farklılıklar gözlemlenmiştir. Zeytinyağı ve omega-3 diyet modeli ile beslenen farelerde, poliplerin sayısının ve hacminin standart diyetle beslenen farelerde tespit edilene kıyasla önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Zeytinyağı ve omega-3 ile zenginleştirilmiş diyetlerin anti-proliferatif etkisi, CB1 gen reseptörü ekspresyonunun indüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bağırsak dokusundaki CB1 reseptör gen ekspresyon seviyelerinin, ST grubu ile karşılaştırıldığında, OO ve OM-3 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir indüksiyonu ortaya çıkardığı bulunmuştur. ST grubu ve OM-3 grubunun yağ dokusundaki etkileri karşılaştırıldığında, OM-3 grubunun CB1 reseptör gen ekspresyonunda çarpıcı artışı gözlemlenmiştir. Test edilen iki diyet modelinin (OO ve OM-3 grubu), Apc Min/+ farelerinde bağırsak polip büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği, ancak diyetteki omega-3 tedavisinin, hücre proliferasyonunu zeytinyağından daha etkili bir şekilde kontrol edebildiği rapor edilmiştir (Nornicola vd., 2017).

Yapılan bir başka çalışmada ise PUFA'ların CRC hücrelerinde DNA metilasyonu üzerindeki doğrudan etkisi incelenmiştir. 5 insan CRC hücresi, 6 gün boyunca 100  $\mu$ m dokosaheksaenoik asit (DHA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve linoleik asit (LA) ile tedavi edilmiştir. DHA ve EPA tedavisinin HT29/219 ve HCT116 hücrelerinde global hipermetilasyonu indüklediği, ancak Caco2 hücrelerinde metilasyonu anlamlı derecede azalttığı bulunmuştur. PUFA ile tedavi edilen hücreler ile kontrol hücreleri arasında DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b genlerinin ekspresyonunda hücre tipine özgü farklılıklar gözlemlenmiştir. Genel olarak, bu çalışmada



EPA ve DHA'nın global veya gene spesifik DNA metilasyonunda değişiklikleri tetiklemede LA'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir (Sarabi ve Naghibalhossain, 2018).

#### 4. Sonuç

Besin değişiklikleri ile diyet ve yaşam tarzına bağlı hastalıkların önlenebileceği bilinen bir gerçektir. Dünya nüfusu yaşlandıkça kanser giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Kanser ortaya çıkmasında ve prognozunda, beslenmenin önemi dikkate alındığında nütrigenetik, kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin uygulaması için önemli bir disiplin olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar ile bazı makro ve mikrobeyin öğelerinin, polifenollerin kanser üzerinde tedaviyi olumlu etkileyen rolleri ortaya konulmuştur. Ancak besin bileşimlerinin kanser üzerindeki etkisine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu noktada nütrigenetik alanındaki çalışmaların katkıları oldukça önemli olacaktır.

#### Kaynaklar

- Al Binali, H. H. (2014). Night blindness and ancient remedy. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 15(4), 136.
- Alizadeh, F., Bolhassani, A., Khavari, A., Bathaie, S. Z., Naji, T., & Bidgoli, S. A. (2014). Retinoids and their biological effects against cancer. *International immunopharmacology*, 18(1), 43-49.
- Al-Yousef, N., Shinwari, Z., Al-Shahrani, B., Al-Showimi, M., & Al-Moghrabi, N. (2020). Curcumin induces re-expression of BRCA1 and suppression of  $\gamma$  synuclein by modulating DNA promoter methylation in breast cancer cell lines. *Oncology reports*, 43(3), 827-838.
- Andreescu, N., Puiu, M., & Niculescu, M. (2018). Effects of dietary nutrients on epigenetic changes in cancer. *Cancer Epigenetics for Precision Medicine*, 121-139.
- Ardekani, A. M., & Jabbari, S. (2009). Nutrigenomics and cancer. *Avicenna journal of medical biotechnology*, 1(1), 9.
- Azrad, M., Turgeon, C. E., & Demark-Wahnefried, W. (2013). Current evidence linking polyunsaturated fatty acids with cancer risk and progression. *Frontiers in oncology*, 3, 60076.
- Bag, A., & Bag, N. (2018). Tea polyphenols and prevention of epigenetic aberrations in cancer. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 9(1), 2.
- Banikazemi, Z., Haji, H. A., Mohammadi, M., Taheripak, G., Iranifar, E., Poursadeghiyan, M., ... & Mirzaei, H. (2018). Diet and cancer prevention: Dietary compounds, dietary MicroRNAs, and dietary exosomes. *Journal of cellular biochemistry*, 119(1), 185-196.
- Bentley, R., & Haslam, E. (1990). The shikimate pathway—a metabolic tree with many branches. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 25(5), 307-384.
- Berger, S. H., Pittman, D. L., & Wyatt, M. D. (2008). Uracil in DNA: consequences for carcinogenesis and chemotherapy. *Biochemical pharmacology*, 76(6), 697-706.
- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21(3), 319-329.
- Braconi, C., Kogure, T., Valeri, N., Huang, N., Nuovo, G., Costinean, S., ... & Patel, T. (2011). microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene*, 30(47), 4750-4756.
- Braicu, C., Mehterov, N., Vladimirov, B., Sarafian, V., Nabavi, S. M., Atanasov, A. G., & Berindan-Neagoie, I. (2017, October). Nutrigenomics in cancer: Revisiting the effects of natural compounds. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 46, pp. 84-106). Academic Press.
- Bui, A. Q., Gunathilake, M., Lee, J., Oh, J. H., Chang, H. J., Sohn, D. K., ... & Kim, J. (2023). Interaction between retinol intake and ISX rs5755368 polymorphism in colorectal cancer risk: a case-control study in a Korean population. *Scientific Reports*, 13(1), 10187.
- Bull, C., & Fenech, M. (2008). Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics: nutritional requirements or 'nutriomes' for chromosomal stability and telomere maintenance at the individual level: Symposium on 'Diet and cancer'. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(2), 146-156.
- Castilho, R. M., Squarize, C. H., & Almeida, L. O. (2017). Epigenetic modifications and head and neck cancer: implications for tumor progression and resistance to therapy. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1506.
- Charoengam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 12(7), 2097.
- Chen, Q., Polireddy, K., Chen, P., & Dong, R. (2015). The unpaved journey of vitamin C in cancer treatment. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 93(12), 1055-1063.
- Cheng, X., & Blumenthal, R. M. (2008). Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective. *Structure*, 16(3), 341-350.
- Choi, E. J., Jung, J. Y., & Kim, G. H. (2014). Genistein inhibits the proliferation and differentiation of MCF-7 and 3T3-L1 cells via the regulation of ER $\alpha$  expression and induction of apoptosis. *Experimental and therapeutic medicine*, 8(2), 454-458.
- Crew, K. D., Ho, K. A., Brown, P., Greenlee, H., Bevers, T. B.,



- Arun, B., ... & Hershman, D. L. (2015). Effects of a green tea extract, Polyphenon E, on systemic biomarkers of growth factor signalling in women with hormone receptor-negative breast cancer. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 28(3), 272-282.
- Cui, X., Jin, Y., Hofseth, A. B., Pena, E., Habiger, J., Chumanovich, A., ... & Hofseth, L. J. (2010). Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer prevention research*, 3(4), 549-559.
- Çelik, F., & Köksal, G. (2013). Kanser ve Sülföröfan. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41(3), 266-273.
- D'Addario, C., Di Francesco, A., Pucci, M., Finazzi Agrò, A., & Maccarrone, M. (2013). Epigenetic mechanisms and endocannabinoid signalling. *The FEBS journal*, 280(9), 1905-1917.
- Daniel, M., & Tollefsbol, T. O. (2015). Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *Journal of Experimental Biology*, 218(1), 59-70.
- Donovan, M. G., Selmin, O. I., Doetschman, T. C., & Romagnolo, D. F. (2019). Epigenetic activation of BRCA1 by genistein in vivo and triple negative breast cancer cells linked to antagonism toward aryl hydrocarbon receptor. *Nutrients*, 11(11), 2559.
- Ducasse M, Brown M.A. (2006). Epigenetic aberrations and cancer. *Molecular cancer*, 5, 1-10.
- Duverger, O., & Morasso, M. I. (2008). Role of homeobox genes in the patterning, specification, and differentiation of ectodermal appendages in mammals. *Journal of cellular physiology*, 216(2), 337-346.
- Elsamanoudy, A. Z., Neamat-Allah, M. A. M., Mohammad, F. A. H., Hassanien, M., & Nada, H. A. (2016). The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 4(3), 115-122.
- Esteller, M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature reviews genetics*, 8(4), 286-298.
- Fabbri, M., Garzon, R., Cimmino, A., Liu, Z., Zanesi, N., Callegari, E., ... & Croce, C. M. (2007). MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(40), 15805-15810.
- Fang L, Robertson KD, Wolffe AP. (2007). DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet*, 1:11.
- Fatemeh Rezaian, Sayed Hossein Davoodi, Bahareh Nikooyeh et al. Vitamin D status and its relation with insulin resistance and VDR-FokI polymorphism in Iranian non-melanoma skin cancer (NMSC) patients: a case-control study, 14 June 2019, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.2.10291/v1]
- Feil, R., & Fraga, M. F. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature reviews genetics*, 13(2), 97-109.
- Fenech, M. (2008). Genome health nutrigenomics and nutrigenetics—diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Chemical Toxicology*, 46(4), 1365-1370.
- Food, N. (2007). Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. *Washington, DC*.
- Fujiki, H., Watanabe, T., Sueoka, E., Rawangkan, A., & Suganuma, M. (2018). Cancer prevention with green tea and its principal constituent, EGCG: From early investigations to current focus on human cancer stem cells. *Molecules and cells*, 41(2), 73.
- Gao, Y., & Tollefsbol, T. O. (2018). Combinational proanthocyanidins and resveratrol synergistically inhibit human breast cancer cells and impact epigenetic—mediating machinery. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2204.
- Garzon, R., Liu, S., Fabbri, M., Liu, Z., Heaphy, C. E., Callegari, E., ... & Marcucci, G. (2009). MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(25), 6411-6418.
- Gillberg, L., Ørskov, A. D., Nasif, A., Ohtani, H., Madaj, Z., Hansen, J. W., ... & Grønbaek, K. (2019). Oral vitamin C supplementation to patients with myeloid cancer on azacitidine treatment: Normalization of plasma vitamin C induces epigenetic changes. *Clinical epigenetics*, 11(1), 1-11.
- Gloria, N. F., Soares, N., Brand, C., Oliveira, F. L., Borojevic, R., & Teodoro, A. J. (2014). Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. *Anticancer research*, 34(3), 1377-1386.
- Gomez-Casati, D. F., Zanon, M. I., & Busi, M. V. (2013). Metabolomics in plants and humans: applications in the prevention and diagnosis of diseases. *BioMed research international*, 2013.
- Grimm, M., Cetindis, M., Biegner, T., Lehman, M., Munz, A., Teriete, P., & Reinert, S. (2015). Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 20(2), e188.
- Guo, Y., Wu, R., Gaspar, J. M., Sargsyan, D., Su, Z. Y., Zhang, C.,

- ... & Kong, A. N. (2018). DNA methylome and transcriptome alterations and cancer prevention by curcumin in colitis-accelerated colon cancer in mice. *Carcinogenesis*, 39(5), 669-680.
- Henning, S. M., Wang, P., Carpenter, C. L., & Heber, D. (2013). Epigenetic effects of green tea polyphenols in cancer. *Epigenomics*, 5(6), 729-741.
- Herrmann, K. M. (1995). The shikimate pathway: early steps in the biosynthesis of aromatic compounds. *The Plant Cell*, 7(7), 907.
- Herrmann, K. M., & Weaver, L. M. (1999). The shikimate pathway. *Annual review of plant biology*, 50(1), 473-503.
- Holick, C. N., Stanford, J. L., Kwon, E. M., Ostrander, E. A., Nejentsev, S., & Peters, U. (2007). Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16(10), 1990-1999.
- Holick, M. F. (2008). Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 3(5), 1548.
- Huang, C. Y., Han, Z., Li, X., Xie, H. H., & Zhu, S. S. (2017). Mechanism of EGCG promoting apoptosis of MCF-7 cell line in human breast cancer. *Oncology letters*, 14(3), 3623-3627.
- Hughes, L. A., van den Brandt, P. A., De Bruïne, A. P., Wouters, K. A., Hulsmans, S., Spiertz, A., ... & van Engeland, M. (2009). Early life exposure to famine and colorectal cancer risk: a role for epigenetic mechanisms. *PLoS one*, 4(11), e7951.
- Hulbert, A. J., Turner, N., Storlien, L. H., & Else, P. L. (2005). Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biological Reviews*, 80(1), 155-169.
- Irimie, A. I., Braicu, C., Cojocneanu-Petric, R., Berindan-Neagoe, I., & Campian, R. S. (2015). Novel technologies for oral squamous carcinoma biomarkers in diagnostics and prognostics. *Acta Odontologica Scandinavica*, 73(3), 161-168.
- Irimie, A. I., Braicu, C., Pasca, S., Magdo, L., Gulei, D., Cojocneanu, R., ... & Berindan-Neagoe, I. (2019). Role of key micronutrients from nutrigenetic and nutrigenomic perspectives in cancer prevention. *Medicina*, 55(6), 283.
- Issa, J. P. (2004). CpG island methylator phenotype in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(12), 988-993.
- Jang, Y. G., Go, R. E., Hwang, K. A., & Choi, K. C. (2019). Resveratrol inhibits DHT-induced progression of prostate cancer cell line through interfering with the AR and CXCR4 pathway. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 192, 105406.
- Kang, J. X. (2013). Nutrigenomics and cancer therapy. *Lifestyle Genomics*, 6(3), I-II.
- Kazemian, E., Akbari, M. E., Moradi, N., Gharibzadeh, S., Mondul, A. M., Jamshidi-Naeini, Y., ... & Rozek, L. S. (2019). Vitamin D receptor genetic variation and cancer biomarkers among breast cancer patients supplemented with vitamin D3: a single-arm non-randomized before and after trial. *Nutrients*, 11(6), 1264.
- Khan, M. A., Hussain, A., Sundaram, M. K., Alalami, U., Gunasekera, D., Ramesh, L., ... & Quraishi, U. (2015). (-)-Epigallocatechin-3-gallate reverses the expression of various tumor-suppressor genes by inhibiting DNA methyltransferases and histone deacetylases in human cervical cancer cells. *Oncology reports*, 33(4), 1976-1984.
- Khan, N., & Mukhtar, H. (2015). Dietary agents for prevention and treatment of lung cancer. *Cancer letters*, 359(2), 155-164.
- Komduur, R. H., Korthals, M., & Te Molder, H. (2008). The good life: living for health and a life without risks? On a prominent script of nutrigenomics. *British Journal of Nutrition*, 101(3), 307-316.
- Kyle, U. G., & Pichard, C. (2006). The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 9(4), 388-394.
- Landis-Piwowar KR, Milacic V, Dou Q.P. (2008). Relationship between the methylation status of dietary flavonoids and their growthinhibitory and apoptosis-inducing activities in human cancer cells. *J Cell Biochem* 105 (2):514–523.
- Lee, W. J., Cheng, T. C., Yen, Y., Fang, C. L., Liao, Y. C., Kuo, C. C., ... & Ho, Y. S. (2021). Tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits cell proliferation in a patient-derived triple-negative breast cancer xenograft mouse model via inhibition of proline-dehydrogenase-induced effects. *Journal of Food and Drug Analysis*, 29(1), 113.
- Li Y, Tollefsbol T.O. (2010). Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem* 17(20):2141–2151.
- Liao, Y. P., Chen, L. Y., Huang, R. L., Su, P. H., Chan, M. W., Chang, C. C., ... & Lai, H. C. (2014). Hypomethylation signature of tumor-initiating cells predicts poor prognosis of ovarian cancer patients. *Human molecular genetics*, 23(7), 1894-1906.
- Lillycrop, K. A., & Burdge, G. C. (2012). Epigenetic mechanisms

- linking early nutrition to long term health. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 26(5), 667-676.
- Liu, J., Shao, T., Zhang, J., Liu, Q., Hua, H., Zhang, H., ... & Jiang, Y. (2022). Gamma synuclein promotes cancer metastasis through the MKK3/6-p38MAPK cascade. *International Journal of Biological Sciences*, 18(8), 3167.
- Liu, L. D., Pang, Y. X., Zhao, X. R., Li, R., Jin, C. J., Xue, J., ... & Liu, P. S. (2019). Curcumin induces apoptotic cell death and protective autophagy by inhibiting AKT/mTOR/p70S6K pathway in human ovarian cancer cells. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 299, 1627-1639.
- Mahmoudi, Z., Jahani, M., & Nekouian, R. (2023). Role of curcumin on miR-26a and its effect on DNMT1, DNMT3b, and MEG3 expression in A549 lung cancer cell. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*.
- Maiiani, G., Periago Castón, M. J., Catasta, G., Toti, E., Cambrodón, I. G., Bysted, A., ... & Schlemmer, U. (2009). Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Molecular nutrition & food research*, 53(S2), S194-S218.
- Majid S, Kikuno N, Nelles J, Noonan E, Tanaka Y, Kawamoto K, Hirata H, Li LC, Zhao H, Okino ST, Place RF, Pookot D, Dahiya R. (2008). Genistein induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification. *Cancer Res* 68(8):2736–2734.
- Marques-Rocha, J. L., Garcia-Lacarte, M., Samblas, M., Bressan, J., Martínez, J. A., & Milagro, F. I. (2018). Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *Journal of physiology and biochemistry*, 74, 579-589.
- Maruti, S. S., Ulrich, C. M., & White, E. (2009). Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *The American journal of clinical nutrition*, 89(2), 624-633.
- Mastrangelo, D., Pelosi, E., Castelli, G., Lo-Coco, F., & Testa, U. (2018). Mechanisms of anti-cancer effects of ascorbate: Cytotoxic activity and epigenetic modulation. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 69, 57-64.
- Meeran SM, Ahmed A, Tollefsbol T.O. (2010). Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. *Clin Epigenetics* 1(3–4):101–116.
- Micale, V., Mazzola, C., & Drago, F. (2007). Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research*, 56(5), 382-392.
- Mustafi, S., Camarena, V., Volmar, C. H., Huff, T. C., Sant, D. W., Brothers, S. P., ... & Wang, G. (2018). Vitamin C sensitizes melanoma to BET inhibitors. *Cancer research*, 78(2), 572-583.
- Nasir, A., Bullo, M. M. H., Ahmed, Z., Imtiaz, A., Yaqoob, E., Jadoon, M., ... & Yaqoob, S. (2020). Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(8), 1375-1387.
- NCBI. (2021). *ISX Intestine Specific Homeobox [Homo sapiens (Human)]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/91464>.
- Niculescu, M. D., & Lupu, D. S. (2011). Nutritional influence on epigenetics and effects on longevity. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(1), 35-40.
- Notarnicola, M., Tutino, V., De Nunzio, V., Dituri, F., Caruso, M. G., & Giannelli, G. (2017). Dietary  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids inhibit tumor growth in transgenic ApcMin/+ mice, correlating with CB1 receptor up-regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 485.
- Omenn, G.S.; Goodman, G.E.; Thornquist, M.D.; Balmes, J.; Cullen, M.R.; Glass, A.; Keogh, J.P.; Meyskens, F.L., Jr.; Valanis, B.; Williams, J.H., Jr.; et al. (1996). Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 88(21), 1550–1559.
- Ong, T. P., Moreno, F. S., & Ross, S. A. (2012). Targeting the epigenome with bioactive food components for cancer prevention. *Lifestyle Genomics*, 4(5), 275-292.
- Paluszczak J, Krajka-Kuzniak V, Baer-Dubowska W. (2010). The effect of dietary polyphenols on the epigenetic regulation of gene expression in MCF7 breast cancer cells. *Toxicol Lett* 192(2):119–125.
- Pan, P., Skaer, C. W., Stirdivant, S. M., Young, M. R., Stoner, G. D., Lechner, J. F., ... & Wang, L. S. (2015). Beneficial regulation of metabolic profiles by black raspberries in human colorectal cancer patients. *Cancer Prevention Research*, 8(8), 743-750.
- Patra, S. K., & Bettuzzi, S. (2009). Epigenetic DNA-(cytosine-5-carbon) modifications: 5-aza-2'-deoxycytidine and DNA-demethylation. *Biochemistry (Moscow)*, 74, 613-619.
- Peluso, I., & Serafini, M. (2017). Antioxidants from black and green tea: From dietary modulation of oxidative stress to pharmacological mechanisms. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1195-1208.

- Peng, D., Ge, G., Gong, Y., Zhan, Y., He, S., Guan, B., ... & Zhou, L. (2018). Vitamin C increases 5-hydroxymethylcytosine level and inhibits the growth of bladder cancer. *Clinical epigenetics*, *10*, 1-13.
- Peterlik, M., Grant, W. B., & Cross, H. S. (2009). Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer research*, *29*(9), 3687-3698.
- Reimers, L. L., Crew, K. D., Bradshaw, P. T., Santella, R. M., Steck, S. E., Sirosh, I., ... & Gammon, M. D. (2015). Vitamin D-related gene polymorphisms, plasma 25-hydroxyvitamin D, and breast cancer risk. *Cancer causes & control*, *26*, 187-203.
- Roberts, F., Roberts, C. W., Johnson, J. J., Kyle, D. E., Krell, T., Coggins, J. R., ... & McLeod, R. (1998). Evidence for the shikimate pathway in apicomplexan parasites. *Nature*, *393*(6687), 801-805.
- Robertson, K. D., & Wolffe, A. P. (2000). DNA methylation in health and disease. *Nature Reviews Genetics*, *1*(1), 11-19.
- Ross, S. A., & Davis, C. D. (2011). MicroRNA, nutrition, and cancer prevention. *Advances in nutrition*, *2*(6), 472-485.
- Rothwell, J. A., Knaze, V., & Zamora-Ros, R. (2017). Polyphenols: Dietary assessment and role in the prevention of cancers. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *20*(6), 512-521.
- Saffery, R. (2014). Epigenetic change as the major mediator of fetal programming in humans: are we there yet?. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *64*(3-4), 203-207.
- Sanaei, M., Kavooosi, F., Valiani, A., & Ghobadifar, M. A. (2018). Effect of genistein on apoptosis and proliferation of hepatocellular Carcinoma Hepa1-6 Cell Line. *International journal of preventive medicine*, *9*.
- Sarabi, M. M., & Naghibalhossaini, F. (2018). The impact of polyunsaturated fatty acids on DNA methylation and expression of DNMTs in human colorectal cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *101*, 94-99.
- Shafiee, G., Saidijam, M., Tavilani, H., Ghasemkhani, N., & Khodadadi, I. (2016). Genistein induces apoptosis and inhibits proliferation of HT29 colon cancer cells. *International journal of molecular and cellular medicine*, *5*(3), 178.
- Shankar, E., J. Montellano, and S. Gupta. (2016a). Green tea polyphenols in the prevention and therapy of prostate cancer. Complementary and alternative medicines in prostate cancer: A comprehensive approach, Boca Raton, FL: CRC Press. 114-24.
- Sharma, S., Stutzman, J. D., Kelloff, G. J., & Steele, V. E. (1994). Screening of potential chemopreventive agents using biochemical markers of carcinogenesis. *Cancer research*, *54*(22), 5848-5855.
- Spencer, J. P., Abd El Mohsen, M. M., Minihane, A. M., & Mathers, J. C. (2008). Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *British Journal of Nutrition*, *99*(1), 12-22.
- Teegarden, D., Romieu, I., & Lelievre, S. A. (2012). Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved?. *Nutrition research reviews*, *25*(1), 68-95.
- Theodoratou, E., Timofeeva, M., Li, X., Meng, X., & Ioannidis, J. P. (2017). Nature, nurture, and cancer risks: genetic and nutritional contributions to cancer. *Annual review of nutrition*, *37*, 293-320.
- Tuttis, K., Machado, A. R. T., Santos, P. W. D. S., & Antunes, L. M. G. (2023). Sulforaphane Combined with Vitamin D Induces Cytotoxicity Mediated by Oxidative Stress, DNA Damage, Autophagy, and JNK/MAPK Pathway Modulation in Human Prostate Tumor Cells. *Nutrients*, *15*(12), 2742.
- Ulrich, C. M. (2007). Folate and cancer prevention: a closer look at a complex picture. *The American journal of clinical nutrition*, *86*(2), 271-273.
- Verrax, J., & Calderon, P. B. (2008). The controversial place of vitamin C in cancer treatment. *biochemical pharmacology*, *76*(12), 1644-1652.
- Virtamo, J., Pietinen, P., Huttunen, J. K., Korhonen, P., Malila, N., Virtanen, M. J., ... & Albert, P. (2003). Incidence of Cancer and Mortality Following  $\alpha$ -Tocopherol and  $\beta$ -Carotene Supplementation: A Postintervention Follow-up. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, *290*(4).
- Wajed, S. A., Laird, P. W., & DeMeester, T. R. (2001). DNA methylation: an alternative pathway to cancer. *Annals of surgery*, *234*(1), 10.
- Wang, J., Dai, Y., Huang, Y., Chen, X., Wang, H., Hong, Y., ... & Cheng, B. (2013). All-trans retinoic acid restores gap junctional intercellular communication between oral cancer cells with upregulation of Cx32 and Cx43 expressions in vitro. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *18*(4), e569.
- Weng, Y. L., Liao, H. F., Li, A. F. Y., Chang, J. C., & Chiou, R. Y. Y. (2010). Oral administration of resveratrol in suppression of pulmonary metastasis of BALB/c mice challenged with CT26 colorectal adenocarcinoma cells. *Molecular nutrition & food research*, *54*(2), 259-267.
- Yamaji, T., Inoue, M., Sasazuki, S., Iwasaki, M., Kurahashi, N., Shimazu, T., ... & Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2008). Fruit and

- vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *International journal of cancer*, 123(8), 1935-1940.
- YILMAZ, A. D. (2019). Vitamin D reseptör geni fokal polimorfizminin temporomandibular eklem dejenerasyonu ile ilişkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 72-79.
- Zeisel, S. H. (2009). Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*, 89(5), 1488S-1493S.
- Zeljic, K., Supic, G., Stamenkovic Radak, M., Jovic, N., Kozomara, R., & Magic, Z. (2012). Vitamin D receptor, CYP27B1 and CYP24A1 genes polymorphisms association with oral cancer risk and survival. *Journal of oral pathology & medicine*, 41(10), 779-787.
- Zhang, N. (2015). Epigenetic modulation of DNA methylation by nutrition and its mechanisms in animals. *Animal nutrition*, 1(3), 144-151.
- Zhang, Z., Tang, H., Wang, Z., Zhang, B., Liu, W., Lu, H., ... & Li, G. (2011). MiR-185 targets the DNA methyltransferases 1 and regulates global DNA methylation in human glioma. *Molecular cancer*, 10(1), 1-16.
- Zhou, H., Chen, J. X., Yang, C. S., Yang, M. Q., Deng, Y., & Wang, H. (2014). Gene regulation mediated by microRNAs in response to green tea polyphenol EGCG in mouse lung cancer. *BMC genomics*, 15, 1-10.
- Zupančič, D., Korać-Prlić, J., Kreft, M. E., Franković, L., Vilović, K., Jeruc, J., ... & Terzić, J. (2020). Vitamin A rich diet diminishes early urothelial carcinogenesis by altering retinoic acid signaling. *Cancers*, 12(7), 1712.
- expression of DNMTs in human colorectal cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 94-99.
- Shafiee, G., Saidijam, M., Tavilani, H., Ghasemkhani, N., & Khodadadi, I. (2016). Genistein induces apoptosis and inhibits proliferation of HT29 colon cancer cells. *International journal of molecular and cellular medicine*, 5(3), 178.
- Shankar, E., J. Montellano, and S. Gupta. (2016a). Green tea polyphenols in the prevention and therapy of prostate cancer. Complementary and alternative medicines in prostate cancer: A comprehensive approach, Boca Raton, FL: CRC Press. 114–24.
- Sharma, S., Stutzman, J. D., Kelloff, G. J., & Steele, V. E. (1994). Screening of potential chemopreventive agents using biochemical markers of carcinogenesis. *Cancer research*, 54(22), 5848-5855.
- Spencer, J. P., Abd El Mohsen, M. M., Minihane, A. M., & Mathers, J. C. (2008). Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *British Journal of Nutrition*, 99(1), 12-22.
- Teegarden, D., Romieu, I., & Lelievre, S. A. (2012). Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved?. *Nutrition research reviews*, 25(1), 68-95.
- Theodoratou, E., Timofeeva, M., Li, X., Meng, X., & Ioannidis, J. P. (2017). Nature, nurture, and cancer risks: genetic and nutritional contributions to cancer. *Annual review of nutrition*, 37, 293-320.
- Tuttis, K., Machado, A. R. T., Santos, P. W. D. S., & Antunes, L. M. G. (2023). Sulforaphane Combined with Vitamin D Induces Cytotoxicity Mediated by Oxidative Stress, DNA Damage, Autophagy, and JNK/MAPK Pathway Modulation in Human Prostate Tumor Cells. *Nutrients*, 15(12), 2742.
- Ulrich, C. M. (2007). Folate and cancer prevention: a closer look at a complex picture. *The American journal of clinical nutrition*, 86(2), 271-273.
- Verrax, J., & Calderon, P. B. (2008). The controversial place of vitamin C in cancer treatment. *biochemical pharmacology*, 76(12), 1644-1652.
- Virtamo, J., Pietinen, P., Huttunen, J. K., Korhonen, P., Malila, N., Virtanen, M. J., ... & Albert, P. (2003). Incidence of Cancer and Mortality Following  $\alpha$ -Tocopherol and  $\beta$ -Carotene Supplementation: A Postintervention Follow-up. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 290(4).
- Wajed, S. A., Laird, P. W., & DeMeester, T. R. (2001). DNA methylation: an alternative pathway to cancer. *Annals of surgery*, 234(1), 10.
- Wang, J., Dai, Y., Huang, Y., Chen, X., Wang, H., Hong, Y., ... & Cheng, B. (2013). All-trans retinoic acid restores gap junctional intercellular communication between oral cancer cells with upregulation of Cx32 and Cx43 expressions in vitro. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18(4), e569.
- Weng, Y. L., Liao, H. F., Li, A. F. Y., Chang, J. C., & Chiou, R. Y. Y. (2010). Oral administration of resveratrol in suppression of pulmonary metastasis of BALB/c mice challenged with CT26 colorectal adenocarcinoma cells. *Molecular nutrition & food research*, 54(2), 259-267.
- Yamaji, T., Inoue, M., Sasazuki, S., Iwasaki, M., Kurahashi, N., Shimazu, T., ... & Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2008). Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC

study. *International journal of cancer*, 123(8), 1935-1940.

- YILMAZ, A. D. (2019). Vitamin D reseptör geni foki polimorfizminin temporomandibular eklem dejenerasyonu ile ilişkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 72-79.
- Zeisel, S. H. (2009). Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*, 89(5), 1488S-1493S.
- Zeljic, K., Supic, G., Stamenkovic Radak, M., Jovic, N., Kozomara, R., & Magic, Z. (2012). Vitamin D receptor, CYP27B1 and CYP24A1 genes polymorphisms association with oral cancer risk and survival. *Journal of oral pathology & medicine*, 41(10), 779-787.
- Zhang, N. (2015). Epigenetic modulation of DNA methylation by nutrition and its mechanisms in animals. *Animal nutrition*, 1(3), 144-151.
- Zhang, Z., Tang, H., Wang, Z., Zhang, B., Liu, W., Lu, H., ... & Li, G. (2011). MiR-185 targets the DNA methyltransferases 1 and regulates global DNA methylation in human glioma. *Molecular cancer*, 10(1), 1-16.
- Zhou, H., Chen, J. X., Yang, C. S., Yang, M. Q., Deng, Y., & Wang, H. (2014). Gene regulation mediated by microRNAs in response to green tea polyphenol EGCG in mouse lung cancer. *BMC genomics*, 15, 1-10.
- Zupančič, D., Korać-Prlić, J., Kreft, M. E., Franković, L., Vilović, K., Jeruc, J., ... & Terzić, J. (2020). Vitamin A rich diet diminishes early urothelial carcinogenesis by altering retinoic acid signaling. *Cancers*, 12(7), 1712.