مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۷، تیر ۱۳۹۶، صفحه ۷۱-۶۳

اثر ترکیبات غذایی بر تنظیم تغییرات اپی ژنتیکی در سرطان

سیامک برقی (MSc)[۱]، مریم امیری (MSc)[۱]، حامد حاجی پور (PhD)[۲]، سعید نمکی (PhD)[۳*]

۱-گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲-گروه بیولوژی تولید مثل، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳-گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۹۵/۸/۲۰، اصلاح: ۹۵/۱۱/۶، پذیرش: ۹۶/۲/۲۰

خلاصه

سابقه و هدف: واژه اپی ژنتیک به کلیه تغییرات غیر موروثی و قابل بازگشت در بیان ژن اطلاق میگردد که تغییری در توالی DNA ایجاد نکند. مهم ترین مکانیسم های اپی‌ژنتیک در رابطه با بیان ژن شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و سرکوب بیان ژن با RNA است. با توجه به ویژگی برگشت پذیر بودن تغییرات اپی ژنتیکی به نظر می‌رسد این ویژگی می‌تواند تحت تاثیر ترکیبات غذایی قرار گیرد و با کنترل رژیم غذایی بتوان از شیوع برخی سرطان ها جلوگیری کرد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیرات مواد غذایی بر پروسه پیشگیری از سرطان های رایج و مکانیسم های سلولی درگیر بر پایه مطالعات اخیر و گردآوری نتایج آنها می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری ساده با جستجوی کلید واژه های اپی ژنتیک، سرطان و تغذیه در پایگاه های Pubmed و Elsevier مقالات مرتبط با تاثیر اپی ژنتیک در سرطان و ترکیبات غذایی مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۴۳۹ مطالعه یافت شده از موتور های جستجو مابین سالهای ۱۹۹۷تا ۲۰۱۶ تعداد۶۴ مقاله انتخاب شد که نتایج آنها نشان دهنده این است که بسیاری از ترکیبات فعال موجود در رژیم غذایی باعث مهار بروز سرطان از طریق مکانیسم های متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و miRNA می شود.

نتیجه‌گیری: اثر ضد سرطانی ترکیبات فعال موجود در رژیم غذایی بر تغییرات ویژه اپی ژنتیکی می تواند به عنوان یک مکانیسم ویژه و شناخته نشده برای پیشگیری از ابتلا به سرطان به کار برده شود.

واژه‌های کلیدی: اپی ژنتیک، سرطان، تغذیه.

مقدمه

تغییرات اپی ژنتیک، تغییرات توارثی در بیان ژن هستند که منجر به تغییر توالی DNA نمی شوند(۱). شواهد زیادی وجود دارد که نشان دهنده رابطه میان اختلالات اپی ژنتیکی و بیماری های مختلف از جمله سرطان، مولتیپل اسکلروزیس (۲) دیابت (۳) و چاقی است. مطالعات سالهای اخیر نشان دهنده اثر ترکیبات موجود در رژیم غذایی بر پروسه ایجاد سرطان است. ایزوتیوسیانات موجود در خانواده کلم (گل کلم، کلم بروکلی)، دی آلیل سولفید (ارگانوسولفور موجود در سیر)، ایزوفلاون، فیتواسترول، تئوفیلین، فولات، سلنیم، ویتامین E، فلاوونوئیدها و فیبرهای غذایی ممکن است خطر ابتلا به سرطان را کاهش دهند(۵و۴). مکانیسمهای اصلی کنترل اپی ژنتیک در پستانداران شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و تداخل RNA می باشد(۷و۶). کلید تغییرات اپی ژنتیک در پستانداران، اضافه شدن گروه متیل به کربن ۵ سیتوزین در توالی های دو نوکلئوتیدی CPG می باشد(۸و۱). توالی های CPG نواحی غنی از CG هستند که به عنوان جزایر CPG شناخته می شوند و با مناطق آغاز رونویسی مرتبط می باشند(۸و۶). هیپرمتیلاسیون این نواحی می‌تواند منجر به خاموشی رونویسی ژنهای سرکوبگر تومور و غیر فعال شدن آنها در سرطانهای مختلف گردد(۱). اضافه شدن کوالانسی گروه متیل توسط خانواده DNA متیل ترانسفرازها (DNMTs) کاتالیز می شود که از S-آدنوزیل متیونین (SAM) به عنوان دهنده گروه متیل بهره می برند(۸). DNMT1 به صورت اولیه در نگهداری متیلاسون DNA بعد از همانندسازی، دخیل است و DNMT3A وDNMT3B با ماشین رونویسی در تعامل اند و متیلاسیون مجدد را میانجیگری می کنند. مطالعات مختلفی افزایش بیان DNMTs را در تعدادی از سرطانها نشان می دهند(۸). هدف از این مطالعه بررسی تاثیرات مواد غذایی بر پروسه پیشگیری از سرطان های رایج و مکانیسم های سلولی درگیر بر پایه مطالعات اخیر و گردآوری نتایج آنها می باشد.

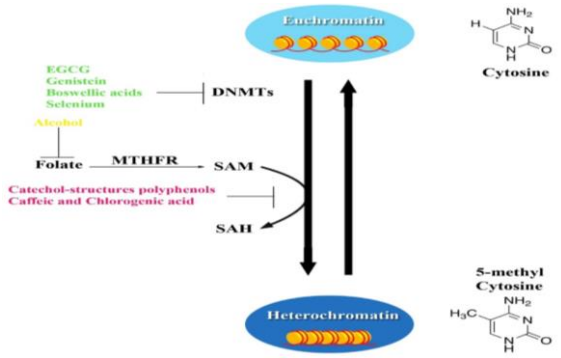
مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری با استفاده از مقالات علمی نمایه شده در پایگاه های اطلاعاتی Pubmed و Elsevier مابین سالهای ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۶ تاثیر مواد غذایی بر پروسه ایجاد سرطان با استفاده از واژه های کلیدی Epigenetic, Cancer, Nutrition (اپی ژنتیک، سرطان، تغذیه) مورد بررسی قرار گرفت و مقالات علمی یافت شده به دقت ارزیابی گردید.

*مسئول مقاله: دکتر سعید نمکی
آدرس: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی. تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۱۸۵۳۱
E-mail: saeednamaki@yahoo.com

یافته‌ها

تعداد ۴۳۹ مقاله در ارتباط با کلیدواژه های مورد نظر استخراج گردید که از این بین ۶۴ مقاله انتخاب شده و مورد بررسی قرار گرفتند. مقالاتی که تاثیر فاکتورهای دیگر مانند سن یا حضور عوامل محیطی مانند UV را بررسی نمودند از مطالعه خارج گردیدند. بر طبق این مطالعات، ترکیبات غذایی فعال با مکانیسم هایی مانند متیلاسیون DNA در جزایر CPG پروموتر ،تغییرات هیستونی و بیان miRNA سبب ایجاد تغییرات اپی ژنتیک می شوند.



شکل۱. متیلاسون DNA در سیتوزین جزایر CPG پروموتر منجر به خاموشی رونویسی ژنهای سرکوبگر تومور و تغییرات بدخیم آنها می‌شود

ترکیبات غذایی، متیلاسیون DNA و تغییرات اپی ژنتیک ارثی: تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک شرایط نامطلوب محیطی و تغذیه ای در مراحل ابتدایی رشد و دوران جنینی و سپس در دوران بلوغ را با ریسک ابتلا به برخی بیماری ها در بزرگسالی مرتبط می دانند. هرچند مکانیسم اساسی این ارتباط کاملا شناخته نشده ولی شواهد حاکی از دخالت اختلالات اپی ژنتیک است(۱۱-۸).

ترکیبات غذایی و متیلاسیون DNA در سرطان: ترکیباتی مانند فولات، پلی فنولهای چای، ایزوفلاونهای سویا و پلی فنولهای کاتکولی خاصیت ضدسرطانی با مکانیسم متیلاسیون DNA دارند(۱۳و۱۲)(شکل۱). فولات در متابولیسم واحد های تک کربنه، سنتز DNA و متیلاسیون DNA دخیل است(۱۴). نقص فولات از طریق آسیب DNA(جفت شدن ناجور یوراسیل)(۱۶و۱۵)، متیلاسیون نابجا مثل متیلاسیون پروموتر (۱۸و۱۷)، و مهار DNMT1 باعث ایجاد سرطان می شود(۱۹).

غنی کردن رژیم غذایی با فولیک اسید یا فولات طبیعی ریسک ابتلا به سرطان کولورکتال را کاهش می دهد(۲۱و۲۰). علاوه بر این دوزهای بالای آن (۲۰mg/kg) موجب کاهش قابل توجه پولیپهای روده در موشهای Apc+/- بعد از ۳ ماه می شود؛ البته بعد از ۶ ماه استفاده مکمل فولات اثر متضاد بر تعداد پولیپهای روده دارد(۲۲). در یک مطالعه مادران دارای کمبود فولات با متیلاسیون نابجا DNA که منجر به نقایص لوله عصبی می‌شود مرتبط هستند. میزان پایین فولات در سرم مادران با هیپومتیلاسیون DNA در مغز و هیپرمتیلاسیون DNA در پوست و قلب جنین که با نقص لوله عصبی همراه می باشد مرتبط است(۲۳). EGCG، پلی فنول اصلی چای سبز با خاصیت آنتی اکسیدانی است که می تواند متاستاز تومور و رگ زایی را مهار کند (۲۴). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که مصرف چای سبز خطر ابتلا به سرطان سلول‌های کبدی را پایین می آورد(۲۵). EGCG به طور مستقیم و غیرمستقیم باعث مهار DNMT می‌گردد (۲۶). تیمار سلول‌های سرطانی انسانی، رده های سلولی سرطان مری KYSE510، سرطان کولون HT-29 و سرطان پروستات PC3 با EGCG باعث برگشت هیپرمتیلاسیون ژنهای p16,RARβ, MGMT می شود(۲۷). تیمار سلول‌های Caco-2 با EGCG باعث مهار رشد سلولی و مهار متیلاسیون پروموتر ژنهای ضدتومور p16 و P15 می شود(۲۸). تیمار سلول های سرطان پستان رده MCF-7 و سلول های لوسمی پرومیلوسیتیک HL-60 با EGCC باعث کاهش تکثیر سلولی و القا آپوپتوز می‌شود (۲۹). در واقع EGCG از طریق هر دو مسیر آنتی اکسیدانی و تغییرات اپی ژنتیکی بر سلولهای مختلف سرطانی موثر است. با این حال اثرات مضر بالقوه ناشی از مصرف بالای چای سبز (هیپومتیلاسیون DNA و فعال شدن آنکوژن ها و ناپایداری ژنومیک) باید در نظر گرفته شود.

جینستئین (ایزوفلاون سویا)، دارای اثرات پیشگیری سرطان از طریق مکانیسم‌های اپی ژنتیک است (۳۰). جینستئین باعث برگشت متیلاسیون نابجای DNA و فعال شدن دوباره ژن های RARß و MGMT در سلول های KYSE510 (۳۱) و در دوز بالا باعث مهار DNA متیل ترانسفرازها در رده سلولی LNcap و PC3 سرطان پروستات می شود(۳۲). این یافته ها نشان می دهند که جینستئین باعث فعال شدن دوباره ژنهای سرکوب کننده تومور که خاموش شده بودند می گردد. رزوراترول یک ترکیب فیتوآلاکسین طبیعی است که دارای فعالیت مهار رشد سلولی بوده و باعث افزایش متیلاسیون P16 و کاهش متیلاسیون P15 در سلولهای Caco2 میشود(۲۸).

کورکومین، فلاوونوئید ریزوم گیاه Curcuma longa، نیز فعالیت ضد سرطانی دارد. کورکومین و جینستئین باعث برگشت هیپرمتیلاسیون ژن RARß2 در رده سلولی سرطان سرویکس SiHa و HeLa (۳۳). کوئرسیتین یک فلاونوئید با فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد تکثیری است که مهار کننده طبیعی برای کاتکول-O-متیل ترانسفراز محسوب می‌شود. کوئرسیتین باعث القا توقف سیکل سلولی و آپوپتوز تومور دهانی همستر می‌شود که اثر آن را مربوط به مهار DNMT1 می دانند (۳۳).

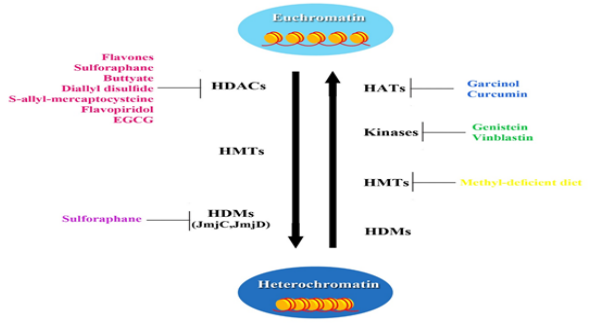
کوئرسیتین همچنین باعث افزایش فراهمی زیستی پلی فنول های چای سبز در مطالعات رده سلولی A549 و O-۷۸۶ و نیز در موش های دچار نقص ایمنی می شود(۳۴). بعلاوه کوئرسیتین باعث افزایش فعالیت ضد تکثیری EGCG از طریق افزایش غلظت درون سلولی EGCG و کاهش متیلاسیون در سلول های سرطانی پروستات می شود(۳۵). سلنیم یک عنصر ضروری است که به دلیل اثرات آنتی اکسیدانی و پروآپوپتوتیک دارای پتانسیل جلوگیری از سرطان است (۳۶و۳۱). تیمار سلولهای Caco2 با سلنیت باعث القا کلی هیپومتیلاسیون و متیلاسیون پروموتر ژن P53 می شود. (۳۶). در سرطان کولون انسانی سلنیم نقش یک ضدسرطان را از طریق مهار DNMT بازی می کند(۳۷). با این حال آزمون مهار سلنیم و ویتامین E هیچ مدرکی دال بر جلوگیری سلنیم از سرطان های پروستات، ریه یا کولورکتال ارائه نداد(۳۸).

تغییرات بعد از ترجمه هیستونی: هیستونها در تنظیم ساختار کروماتین و بیان ژن، عملکرد فعالی دارند. دم هیستون می تواند توسط استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، پلی ADP-ریبوزیلاسیون، سومویلاسیون یا یوبیکوئیتیناسیون تغییر یابد (۳۹و۶). متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی رخدادهای مستقلی نیستند. متیلاسیون سیتوزینهای جزایر CPG با اتصال پروتئینهای متصل شونده

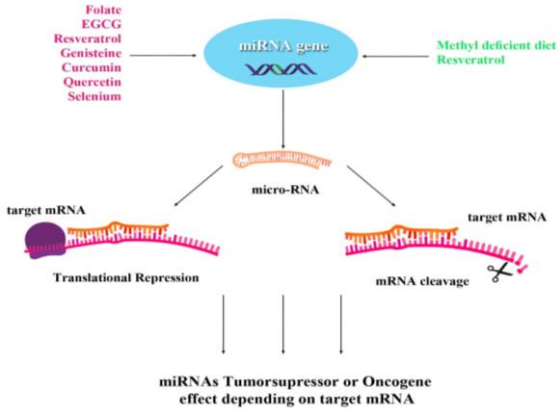
به متیل سیتوزین همراه است و به دنبال آن آنزیمهای کاتالیز کننده تغییرات هیستونی وارد عمل می شوند (۶و۱). استیلاسیون گروه آمین ریشه لیزین هیستون توسط هیستون استیل ترانسفرازها (HATs) بار مثبت لیزین را خنثی کرده و باعث آزاد شدن دم هیستونی از DNA دارای بار منفی می شود. این تغییرات منجر به دسترسی عوامل رونویسی برای بیان ژنهای آن منطقه می‌شود (۶). داستیلاسیون هیستون توسط هیستون داستیلازها (HDACs) منجر به متراکم شدن کروماتین و مهار رونویسی می شود. در حالت داستیله گروه آمین لیزین دارای بار مثبت است و به دم هیستون اجازه تعامل شدید با رشته DNA که دارای بار منفی است را می دهد (۴۱و۴۰).

متیلاسیون ریشه های لیزین و آرژنین هیستون های H3 و H4 می تواند بسته به نوع آمینواسید و موقعیت آن اثرات سرکوب و فعال کنندگی رونویسی را داشته باشد. متیلاسیون هیستون بدون تغییر بار هیستون ویژگیهای شیمیایی آن را تغییر داده و در نتیجه تمایل آنها را به پروتئینهای تنظیمی تحت تاثیر قرار می‌دهد. متیلاسیون هیستون توسط هیستون متیل ترانسفراز ها کاتالیز می شود در حالی که حذف گروه های متیل توسط هیستون دمتیلازها کاتالیز می شود (۴۲)(شکل ۲). فسفریلاسیون H1 اتصالش به DNA را تضعیف کرده و باعث دسترسی آزاد فاکتورهای رونویسی و بیان ژن می‌شود. فسفریلاسیون نابجای هیستون در تعدادی از سرطانها مثل پستان، پروستات و کلورکتال دیده می‌شود (۳۹).

ترکیبات غذایی و تغییرات هیستونی در سرطان: فولات می تواند بر متیلاسیون هیستون ها در سرطان موثر باشد. رژیم غذایی که از نظر دهنده های متیل در سطح پایینی است منجر به تغییرات در متیلاسون H4-K20 و استیلاسیون H3-K9 می شود که این حالت در سرطان کبد دیده می شود(۴۳). EGCG باعث القا تغییراتی در سلولهای ملانومای انسانی A431 می شود. EGCG فعالیت داستیلاسیون هیستون ها را کاهش داده و استیلاسیون لیزین های را در هیستون ۴ و ۳ افزایش و متیلاسیون لیزین ۹ هیستون ۳ را کاهش می دهد(۴۴). جینستئین در سلولهای MCF-7 استیلاسیون هیستون ۳ را کاهش داده و پاسخ رشد به میتوژنها و مهارکننده هیستون داستیلازها را القا می‌کند(۴۵). در رده سلولی سرطان پستان MCF-7 رزوراترول باعث مهار تغییرات هیستونی القا شده توسط دیوکسین در ژن BRCA-1 و سرکوب بیان پروتئین BRCA1 می شود و شکستهای رشته DNA ناشی از دیوکسین را کاهش می‌دهد (۴۶). تیمار سلولهای سرطان مغز با کورکومین باعث هیپواستیلاسیون هیستون های H3 و H4 می شود (۴۷). برعکس، در سلول های سرطان پروستات مشاهده می شود که کورکومین استیلاسیون H3 و H4 را القا می کند و نیز از طریق خانواده Bcl2 و P53 باعث آپوپتوز می شود (۴۸).



شکل۲. تغییرات هیستونی تعامل هیستونها با DNA و تعامل پروتئین های غیر هیستونی با کروماتین را تعیین می کنند.



شکل۳. miRNA ها RNAهای کوچک و غیر کدکننده هستند که از طریق اتصال به mRNA هدف در تنظیم پس از رونویسی نقش دارند.

خاموشی مرتبط با RNA توسط میکرو RNA ها در سرطان: میکرو RNAها یا miRNA ها، در تنظیم پس از رونویسی با اتصال به منطقه غیر ترجمه شونده 3’ (3’UTR) mRNA هدف، ایفای نقش می‌کند (۵۰و۴۹). miRNA به دو طریق عمل میکند: جفت شدن کامل با بازهای مکمل که منجر به تخریب mRNA هدف می‌شود و جفت شدن جزئی که منجر به مهار ترجمه mRNA هدف می شود(۵۰و۴۹) (شکل۳). علاوه بر این در تنظیم رونویسی نیز نقش دارند و می توانند به توالیهای مکمل در ژنوم اتصال یابند و خاموشی ژنها را از طریق به خدمت گرفتن پروتئینهای سرکوبگر و القا علایم سرکوب کروماتین القا کنند (۵۲و۵۱). تغییرات در بیان miRNAها از رخدادهای عمومی در سرطان هستند. برخی از آنها به عنوان تومور ساپرسور ژنهای فرضی عمل می کنند و برخی به عنوان انکوژن هستند (۵۰و۴۹).

☑**ترکیبات غذایی و تغییرات miRNA در سرطان:** تغذیه، سبک زندگی و فاکتورهای ژنتیکی از طریق miRNA ها نیز ریسک ابتلا به سرطان را تحت تاثیر قرار می دهند(شکل ۳). رژیم غذایی غنی از چربی در مادران پیش از لقاح، در دوران حاملگی و شیردهی تغییرات طولانی مدت در بیان IGF2 را القا می کند (۱۱). کمبود فولات باعث افزایش کلی بیان miRNA در لنفوسیت می‌شود (۵۳). هپاتوکارسینوژنز ناشی از نقص متیل در موشها منجر به کاهش بیان ژن miRNA ها (۵۵و۵۴) از جمله miRNA-34a وmiRNA-127 که به ترتیب در آپوپتوز و تکثیر سلولی دخیل هستند، می شود (۵۶). علاوه بر این مکمل فولیک اسید بیان miRNA-10a القا شده توسط مصرف الکل را مهار می کند (۵۷). EGCG بیان تعدادی از miRNA ها را در کارسینومای سلولهای کبدی انسانی تغییر می دهد از جمله miRNA-16 که هدف آن پروتئین آنتی آپوپتوتیک Bcl-2 می باشد (۵۸).

تیمار سلولهای ملانومای uveal با جینستئین تکثیر سلولی را کاهش و بیان miRNA-27a را افزایش می دهد(۵۹). در موشهای BALB/C nu/nu جینستئین به طور قابل توجهی رشد زنوگرافت ملانوم uveal را مهار می کند(۵۹). تیمار سلول های سرطان کولون SW480 با رزوراترول، سطح چندین miRNA آنکوژن که هدفشان PTEN وPDCD4 است را کاهش می دهد(۶۰). به طور همزمان این تیمار باعث افزایش miR-663 که رونوشت فاکتور رشد TGFβ را هدف قرار می دهد، می‌شود (۶۱). تیمار سلول های

سرطانی پانکراس انسانی BxPC-3 با کورکومین باعث افزایش بیان miRNA22 و کاهش بیان miRNA-199a می‌شود (۶۲). کوئرسیتین باعث القا miR-146a که یک تنظیم کننده منفی فعالیت NF-kB پیش التهابی در سلولهای سرطان کولون HT-29 است، می شود (۶۳). تیمار سلولهای سرطان پروستات LNCaP با سلنیت به واسطه P53 باعث القا آپوپتوز و بیان miR-34 که رونوشت P53 را هدف قرار می دهد، می‌شود (۶۴).

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان می دهد که ترکیبات غذایی فعال بر متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و بیان miRNA در سرطان موثر هستند. با این حال بعید است که اثرات حفاظتی به دلیل تنها یک جزء غذایی باشد. بنابراین شناسایی ترکیبات و متابولیت های مربوطه، مورد نیاز است. مساله کلیدی دیگر، غلظتهای مناسب ترکیبات گیاهی برای القا تغییرات مطلوب اپی ژنتیک است (۶). تغییرات اپی ژنتیک مخصوص بافت هستند و در تمایز سلولی نقش مهمی دارند. بنابراین اجزا غذایی فعال ممکن است تغییرات اپی ژنتیک مختلفی را در بافت های مختلف و حتی انواع مختلف سلول از یک بافت اعمال کنند. علاوه بر این تغییرات اپی ژنتیکی القا شده با اجزا غذایی می توانند، موقتی باشند. بنابراین تشخیص اثرات ویژه سلول و بافت یک ترکیب غذایی فعال و کینتیک مربوط به آن مهم است. توسعه مدل های کشت بافت حیوانی مربوطه برای مطالعات تاثیر رژیم غذایی و محیط بر تغییرات اپی ژنتیکی جهت روشن شدن رابطه آنها و پتانسیل فعل و انفعال آنها ضروری است. فعل و انفعالات پیچیده میان فاکتورهای محیطی، ژنتیکی و اپی ژنتیکی در طول توسعه سرطان به طور کامل مشخص نشده است؛ با این حال برای ارائه توصیه های غذایی بی خطر و تعیین دوز مورد نیاز جهت اثرات جلوگیری کننده، تعریف اجزا غذایی فعال زیستی لازم است. بنابراین مطالعات بیشتری با هدف مشخص کردن تغییرات اپی ژنتیکی و ویژگی های سلولی و الگوی زمانی نیاز است. با این حال، علی رغم وجود سوالات بسیار حل نشده، یک آینده امیدوار کننده برای توصیه های رژیم غذایی در جلوگیری از سرطان و ارائه برنامه های درمانی مبتنی بر اجزا غذایی طبیعی در درمان سرطان وجود دارد.

The Effect of Dietary Constituents on Regulation of Epigenetic Changes in Cancer

S. Barghi (MSc)[1], M. Amiri (MSc)[1], H. Hajipour (PhD) [2], S. Namaki (PhD)*[3]

1. Department of Medical Laboratory Sciences, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, I.R.Iran
2.Department of Reproductive Biology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran
3.Department of Immunology, Faculty of Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(7); Jul 2017; PP: 63-71
Received: Nov 10th 2016, Revised: Jan 25th 2017, Accepted: May 10th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The term "epigenetic" refers to all non-heritable and reversible changes in the expression of a gene that does not cause a change in the DNA sequence. The most important epigenetic mechanisms associated with gene expression include DNA methylation, histone modifications, and suppression of gene expression with RNA. Considering the reversibility of epigenetic changes, it seems that this feature can be influenced by dietary constituents and thus, we can prevent the spread of certain cancers by controlling the diet. The purpose of this study is to investigate the effects of food on the prevention of common cancers and the mechanisms involved in cellular activities based on recent studies and the compilation of their results.

METHODS: In this review article, we searched Pubmed and Elsevier databases using certain keywords such as "epigenetics", "cancer" and "nutrition" and articles related to the effects of epigenetics on cancer and dietary constituents were evaluated.

FINDINGS: Of 439 studies found in the search engines between 1997 and 2016, 64 articles were selected and their results indicated that many of the active components in the diet will inhibit the incidence of cancer through DNA methylation mechanisms, histone modifications, and miRNA.

CONCLUSION: The anticancer effect of the active compounds in the diet on specific epigenetic changes can be used as a special and unidentified mechanism for preventing cancer.

KEY WORDS: *Epigenetic, Cancer, Nutrition.*

Please cite this article as follows:

Barghi S, Amiri M, Hajipour H, Namaki S. The Effect of Dietary Constituents on Regulation of Epigenetic Changes in Cancer. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(7):63-71.

* **Corresponding author: S. Namaki (PhD)**
Address: Department of Immunology, Faculty of Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran
Tel: +98 021 22718531
E-mail: saeednamaki@yahoo.com

References

1.Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med. 2003;349(21):2042-54.

2.Mirshafiey A, Aghily B, Namaki S, Razavi A, Ghazavi A, Ekhtiari P, et al. Therapeutic approach by Aloe vera in experimental model of multiple sclerosis. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2010;32(3):410-5.

3.Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Tabatabaei SM, Shahsavari S, Namaki S, Khodakarim S, et al. Identification of new key genes for type 1 diabetes through construction and analysis of protein–protein interaction networks based on blood and pancreatic islet transcriptomes. J Diabet. 2017;9(8):764-77.

4.Amiri M, Kazerouni F, Namaki S, Tamijani HD, Rahimipour H, Boroumand N, et al. Cytotoxic Effects of the Ethanol Bane Skin Extract in Human Prostate Cancer Pc3 Cells. Iran J Cancer Prevention. 2016;9(2): 4755.

5.Saboury AA, Bagheri S, Ataie G, Amanlou M, Moosavi-Movahedi AA, Hakimelahi GH, et al. Binding properties of adenosine deaminase interacted with theophylline. Chem Pharma bulletin. 2004;52(10):1179-82.

6.Laird PW. Cancer epigenetics. Hum Molecul Gen. 2005;14(1):65-76.

7.Donovan MG, Selmin OI, Doetschman TC, Romagnolo DF. Mediterranean Diet, Inflammatory Bowel Diseases, and Colon Cancer. Mediterranean Diet: Springer; 2016. p. 181-201.

8.Tobi EW, Lumey L, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing-and sex-specific. Hum Mol Genet. 2009;18(21):4046-53.

9.Hughes LA, van den Brandt PA, De Bruïne AP, Wouters KA, Hulsmans S, Spiertz A, et al. Early life exposure to famine and colorectal cancer risk: a role for epigenetic mechanisms. PloS One. 2009;4(11):7951.

10.Tobi EW. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Dutch Hung Win. 2008;105(44):55.

11.Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR ,Vatish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. BMC Gen. 2009;10(1):1.

12.Yoon J-H, Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. Yonsei Med J. 2005;46(5):585-96.

13.Yang CS, Landau JM, Huang M-T, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. Ann Rev Nut. 2001;21(1):381-406.

14.Kim Y-I. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. J Nut Biochem. 1999;10(2):66-88.

15.van den Donk M, Pellis L, Crott JW, van Engeland M, Friederich P, Nagengast FM, et al. Folic acid and vitamin B-12 supplementation does not favorably influence uracil incorporation and promoter methylation in rectal mucosa DNA of subjects with previous colorectal adenomas. J Nut. 2007;137(9):2114-20.

16.Duthie SJ, Narayanan S, Blum S, Pirie L, Brand GM. Folate deficiency in vitro induces uracil misincorporation and DNA hypomethylation and inhibits DNA excision repair in immortalized normal human colon epithelial cells. Nut Cancer. 2000;37(2):245-51.

17.Kim Y-I. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer?. Can Epidemiol Biomark Prevent. 2004;13(4):511-9.

18.van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen GM, Brink M, de Bruïne AP, Goldbohm RA, et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. Cancer Res. 2003;63(12):3133-7.

19.Trasler J, Deng L, Melnyk S, Pogribny I, Hiou-Tim F, Sibani S, et al. Impact of Dnmt1 deficiency, with and without low folate diets, on tumor numbers and DNA methylation in Min mice. Carcinogenesis. 2003;24(1):39-45.

20.Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann Inter Med. 1998;129(7):517-24.
21.Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. Inter J Cancer. 2005;113(5):825-8.
22.Song J ,Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim Y-I. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the apcMin mouse. Cancer Res. 2000;60(19):5434-40.
23.Chang H, Zhang T, Zhang Z, Bao R, Fu C, Wang Z, et al. Tissue-specific distribution of aberrant DNA methylation associated with maternal low-folate status in human neural tube defects. J Nut Biochem. 2011;22(12):1172-7.
24.Hajipour H, Hamishehkar H, Raeisi S, Barghi S, Hasani A. Epigallocatechin-3-Gallate Induces Apoptosis through Up-regulation of Bax and Down-regulation of Bcl-2 in Prostate Cancer Cell Line. Inter J Med Lab. 2016;3(4):262-9.
25.Khan N, Mukhtar H. Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea. Cancer Metastasis Rev. 2010;29(3):435-45.
26.Lu H, Meng X, Li C, Sang S, Patten C, Sheng S, et al. Glucuronides of tea catechins: enzymology of biosynthesis and biological activities. Drug Metabolism and Disposition. 2003;31(4):452-61.
27.Fang MZ, Wang Y, Ai N, Hou Z, Sun Y, Lu H, et al. Tea polyphenol (−)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. Cancer Res. 2003;63(22):7563-70.
28.Berner C, Aumüller E, Gnauck A, Nestelberger M, Just A, Haslberger AG. Epigenetic control of estrogen receptor expression and tumor suppressor genes is modulated by bioactive food compounds. Ann Nut Metabol. 2010;57(3-4):183-9.
29.Berletch JB, Liu C, Love WK, Andrews LG, Katiyar SK, Tollefsbol TO. Epigenetic and genetic mechanisms contribute to telomerase inhibition by EGCG. J Cell Biochem. 2008;103(2):509-19.
30.Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. Curr Med Chem. 2010;17(20):2141.
31.Barrera LN, Cassidy A, Johnson IT, Bao Y, Belshaw NJ. Epigenetic and antioxidant effects of dietary isothiocyanates and selenium: potential implications for cancer chemoprevention. Proc Nut Soc. 2012;71(02):237-45.
32.Fang MZ, Chen D, Sun Y, Jin Z, Christman JK, Yang CS. Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RARβ, and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy. Clin Cancer Res. 2005;11(19):7033-41.
33.Priyadarsini RV, Vinothini G, Murugan RS, Manikandan P, Nagini S. The flavonoid quercetin modulates the hallmark capabilities of hamster buccal pouch tumors. Nutrition Cancer. 2011;63(2):218-26.
34.Wang P, Heber D, Henning SM. Quercetin increased bioavailability and decreased methylation of green tea polyphenols in vitro and in vivo. Food Fun. 2012;3(6):635-42.
35.Wang P, Heber D, Henning SM. Quercetin increased the antiproliferative activity of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate in prostate cancer cells. Nut Cancer. 2012;64(4):580-7.
36.Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. J Nut. 2000;130(12):2903-9.
37.Fiala ES, Staretz ME, Pandya GA, El-Bayoumy K, Hamilton SR. Inhibition of DNA cytosine methyltransferase by chemopreventive selenium compounds, determined by an improved assay for DNA cytosine methyltransferase and DNA cytosine methylation. Carcinogenesis. 1998;19(4):597-604.
38.Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009;301(1):39-51.
39.Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. Science. 2001;293(5532):1074-80.

40.Margueron R, Trojer P, Reinberg D. The key to development: interpreting the histone code?. Curr Opin Genet Dev. 2005;15(2):163-76.

41.Mahlknecht U, Hoelzer D. Histone acetylation modifiers in the pathogenesis of malignant disease. Mol Med. 2000;6(8):623.

42.Miremadi A, Oestergaard MZ, Pharoah PD, Caldas C. Cancer genetics of epigenetic genes. Hum Mol Gen. 2007;16(1):28-49.

43.Pogribny IP, Tryndyak VP, Muskhelishvili L, Rusyn I, Ross SA. Methyl deficiency, alterations in global histone modifications, and carcinogenesis. J Nut. 2007;137(1):216S-2۲S.

44.andakumar V, Vaid M, Katiyar SK. (−)-Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cip1/p21 and p16INK4a, by reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells. Carcinogenesis. 2011;32(4):537-44.

45.Jawaid K, Crane SR, Nowers JL, Lacey M, Whitehead SA. Long-term genistein treatment of MCF-7 cells decreases acetylated histone 3 expression and alters growth responses to mitogens and histone deacetylase inhibitors. J Steroid Biochem Molecul Biol. 2010;120(4):164-71.

46.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 Nut. 2010;140(9):1607-14.

47.Shankar S, Srivastava RK. Involvement of Bcl-2 family members, phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT and mitochondrial p53 in curcumin (diferulolylmethane)-induced apoptosis in prostate cancer. Int J Oncol. 2007;30(4):905-18.

48.Kang S-K, Cha S-H, Jeon H-G. Curcumin-induced histone hypoacetylation enhances caspase-3-dependent glioma cell death and neurogenesis of neural progenitor cells. Stem Cell Dev. 2006;15(2):165-74.

49.Shivdasani RA. MicroRNAs: regulators of gene expression and cell differentiation. Blood. 2006;108(12):3646-53.

50.Negrini M, Ferracin M, Sabbioni S, Croce CM. MicroRNAs in human cancer: from research to therapy. J Cell Sci. 2007;120(11):1833-40.

51.Kim DH, Sætrom P, Snøve O, Rossi JJ. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells. Proc Nat Aca Sci. 2008;105(42):16230-5.

52.Benhamed M, Herbig U, Ye T, Dejean A, Bischof O. Senescence is an endogenous trigger for microRNA-directed transcriptional gene silencing in human cells. Nat Cell Biol. 2012;14(3):266-75.

53.Marsit CJ, Eddy K, Kelsey KT. MicroRNA responses to cellular stress. Cancer Res. 2006;66(22):10843-8.

54.Davis CD, Ross SA. Evidence for dietary regulation of microRNA expression in cancer cells. Nut Rev. 2008;66(8):477-82.

55.Pogribny IP, Tryndyak VP, Ross SA, Beland FA. Differential expression of microRNAs during hepatocarcinogenesis induced by methyl deficiency in rats. Nut Rev. 2008;66(1):33-5.

56.Tryndyak VP, Ross SA, Beland FA, Pogribny IP. Down-regulation of the microRNAs miR-34a, miR-127, and miR-200b in rat liver during hepatocarcinogenesis induced by a methyl-deficient diet. Mol Carcinog. 2009;48(6):479-87.

57.Wang L-L, Zhang Z, Li Q, Yang R, Pei X, Xu Y, et al. Ethanol exposure induces differential microRNA and target gene expression and teratogenic effects which can be suppressed by folic acid supplementation. Hum Reproduct. 2009;24(3):562-79.

58.Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells. J Nut Biochem. 2010;21(2):140-6.

59.Sun Q, Cong R, Yan H, Gu H, Zeng Y, Liu N, et al. Genistein inhibits growth of human uveal melanoma cells and affects microRNA-27a and target gene expression. Oncol Rep. 2009;22(3):563-7.

60.Spurling CC, Suhl JA, Boucher N, Nelson CE, Rosenberg DW, Giardina C. The short chain fatty acid butyrate induces promoter demethylation and reactivation of RARβ2 in colon cancer cells. Nutrition and cancer. 2008;60(5):692-702.

61.Tili E, Michaille J-J, Alder H, Volinia S, Delmas D, Latruffe N, et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGFβ signaling pathway in SW480 cells. Biochem Pharmacol. 2010;80(12):2057-65.

62.Sun M, Estrov Z, Ji Y, Coombes KR, Harris DH, Kurzrock R. Curcumin (diferuloylmethane) alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells. Mol Cancer Therapeut. 2008;7(3):464-73.

63.Noratto GD, Kim Y, Talcott ST, Mertens-Talcott SU. Flavonol-rich fractions of yaupon holly leaves (Ilex vomitoria, Aquifoliaceae) induce microRNA-۱۴۶a and have anti-inflammatory and chemopreventive effects in intestinal myofribroblast CCD-18Co cells. Fitoterapia. 2011;82(4):557-69.

64.Sarveswaran S, Liroff J, Zhou Z, Nikitin AY, Ghosh J. Selenite triggers rapid transcriptional activation of p53, and p53-mediated apoptosis in prostate cancer cells: Implication for the treatment of early-stage prostate cancer. Int J Oncol. 2010;36(6):1419-28.