

نقش تغذیه در سرطان از دیدگاه اپی ژنتیک

میثم عالیپور¹، کسری چراغپور²، سعید شیرعلی³، رضا همایونفر⁴، الهام احرام‌پوش⁴، رقیه شهبازی⁵، سید حسین داوودی^{6,7*}

چکیده

به هر فرآیندی که بدون تغییر در ساختار DNA موجب تفاوت در فنوتیپ یا بیان و عملکرد ژن شود، اپی ژنتیک می‌گویند. ممکن است این تغییر در تقسیم سلولی و در چند نسل باقی بماند، اما هیچ‌گونه تغییری در تناوب DNA ایجاد نشود. تغییرات اپی ژنتیک را می‌توان تغییرات پایداری در بیان ژن دانست که در طی تقسیمات بعدی سلول به سلول‌های دختری، به ارث می‌رسند و این تغییرات ناشی از تغییر در توالی بازها در DNA نیستند. تغییرات اپی ژنتیک به‌عنوان عامل محافظتی یا یک عامل خطر برای بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان در نظر گرفته می‌شوند. عوامل محیطی و تغذیه می‌توانند از طریق تغییرات اپی ژنتیکی بر روی موجود زنده تاثیر بگذارند. نقش بعضی از مواد غذایی و ریزمغذی‌ها در ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته اند که ما در این مطالعه به تعدادی از این موارد اشاره می‌کنیم. مقاله‌ی حاضر یک مقاله‌ی مروری است که از طریق جستجو از بین جدیدترین مقالات در مورد ارتباط بین تغذیه، سرطان و اپی ژنتیک انجام گرفته است.

کلید واژه‌ها: اپی ژنتیک، تغذیه، متیلاسیون، استیلاسیون، سرطان

1. دانشجوی دکتری علوم تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران
2. دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
3. استادیار، مرکز تحقیقات هایپرلیپیدمی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران
4. مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
5. کارشناس ارشد تغذیه، بیمارستان بوعلی سینا، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
6. مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
7. دانشیار گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نویسنده مسؤول: سید حسین داوودی hdavoodi1345@gmail.com

مقدمه

تاریخچه اپی ژنتیک

واژه اپی ژنتیک اولین بار توسط یک بیولوژیست بنام Conrad waddington در سال 1942 مطرح شد (1). اپی ژنتیک به طور کلی به تغییرات قابل وراثت در بیان ژن و تغییرات در ساختمان کروماتین اشاره دارد که بدون تغییر در نوکلئوتیدهای DNA صورت می گیرد. اکثر تغییرات اپی ژنتیکی از طریق متیلاسیون DNA و تغییر در هیستون‌ها صورت می گیرد (1).

متیلاسیون DNA معمولاً در محل جزایر CPG رخ می دهد که درون پروموتور ژن یا در نزدیکی آن واقع شده اند. بیش از 70٪ ژن‌ها دارای این جزایر هستند. جزایر CPG، به توالی غنی از دی نوکلئوتیدهای CG گفته می شود که طول آن‌ها بین 200 تا 500 جفت باز است و درصد بازهای CG در آن‌ها دست کم 55-50٪ است. متیلاسیون معمولاً از طریق آنزیم‌های متیل ترانسفراز (DNAMTs) صورت می گیرد.

هایپرمتیلاسیون جزایر CPG از طریق آنزیم متیل ترانسفراز باعث خاموش شدن ژن و توقف فرآیند رونویسی می شود (2). در شرایط عادی در سلول‌های طبیعی بدن، جزایر CPG معمولاً غیرمتیله هستند. اما در سلول‌های تومورال این جزایر هیپرمتیله می شوند. این تغییر همراه با خاموش شدن ژن‌های سرکوب گر تومور رخ می دهد و بنابراین الگوی متیلاسیون غیرعادی در محل پروموتور با فرآیند بدخیم شدن سلول‌ها مرتبط است (3). مطالعات نشان می دهد که تغییر بیان و فعالیت آنزیم متیل ترانسفراز در بسیاری از بیماری‌ها از جمله اوتیسم، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت نوع دو و سرطان نقش دارد (4-7) و هیپرمتیلاسیون کلی در تمامی سرطان‌ها دیده می شود (8).

تغییر در هیستون‌ها از دیگر سازوکارهای اپی ژنتیک هستند که عمدتاً پس از ترجمه صورت می گیرند و این تغییرات بر روی N-ترمینال هیستون‌ها انجام می گیرد. و این تغییرات شامل استیلاسیون، متیلاسیون و فسفریلاسیون هستند (9، 10). تغییر در هیستون‌ها از طریق آنزیم‌های هیستون متیل ترانسفرازها (HMTs)،

هیستون دمتیلازها (HDMs)، هیستون استیل ترانسفرازها (HATs) و هیستون داستیلازها (HDACs) صورت می گیرد. هیستون متیل ترانسفرازها باعث اضافه شدن گروه‌های متیل به اسید آمینه‌های لیزین و آرژنین در هیستون‌ها می شود. و هیستون دمتیلازها باعث جداسازی این گروه‌های متیل از هیستون‌ها می شود (11، 12). متیلاسیون لیزین می تواند باعث فعال یا توقف فرآیند رونویسی شود در حالی که متیلاسیون لیزین به طور معمول باعث فعال شدن رونویسی می شود (13). تعادل بین عملکرد آنزیم‌های هیستون استیل ترانسفراز (HAD) و هیستون داستیلاز (HDAC) نیز اهمیت زیادی دارد. به طوری که هرچه کروماتین در یک منطقه استیله تر باشد، ژن‌های موجود در آن‌ها ناحیه‌ی بیشتر بیان خواهند شد و استیل زدایی از هیستون‌ها (توسط هیستون داستیلاز) با متراکم شدن کروماتین و خاموش شدن ژن‌ها همراه خواهد بود (14).

از سوی دیگر تغذیه یکی از عناصر مهم و تاثیرگذار در زمینه اپی ژنتیک است و بسیاری از مواد غذایی نقش خود را از طریق فرآیندهای اپی ژنتیکی در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها نشان می دهند. یکی از بیماری‌هایی که در این زمینه به شکل فراوان مورد بررسی قرار گرفته، سرطان است.

مطالعات زیادی نشان می دهند که عوامل تغذیه‌ای موجود در سبزی‌ها و میوه‌ها می توانند از طریق اثرات اپی ژنتیکی باعث فعال شدن ژن‌های سرکوب کننده تومور، آپوپتوز و سرکوب ژن‌های سرطانی می شود (15، 16). فیتوکمیکال‌های غذایی مانند پلی فنل‌های چای، جنسٹین، رزوراترول و کورکومین نشان داده اند که می توانند از طریق اثرات اپی ژنتیکی فعالیت ضد سرطانی داشته باشند (17، 18).

پلی فنل‌های غذایی: پلی فنل‌های غذایی موجود در سبزی‌ها و میوه‌ها بخش مهمی از رژیم غذایی انسان را شامل می شود (19). پلی فنل‌های معمول در مواد غذایی شامل اپی گالوکاتچین گالات (موجود در چای سبز)، کورکومین (موجود در زردچوبه) و رزوراترول

کورکومین: کورکومین یک پلی فنل است که منشأ آن زردچوبه است. کورکومین ترکیب اصلی زردچوبه و مسؤول رنگ زرد آن است. این عنصر غذایی فعالیت ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی و ویژگی ضد سرطانی دارد و به عنوان عامل درمانی در طب هندی و چینی مورد استفاده قرار می گیرد (35، 34). شواهد نشان می دهد که کورکومین یک عامل مؤثر در هیپومتیلاسیون DNA است که می تواند باعث تسهیل بیان پروتئوکوزن های غیرفعال شود (36، 37).

کورکومین دارای اثرات اپی ژنومیک بر روی DNA سلول های سرطانی می باشد و هیپومتیلاسیون کلی بعد از درمان با کورکومین مشاهده شده است (38) و همچنین باعث بیان GADD153 و القاء آپوپتوز در سلول های سرطانی ریه می شود (39). کورکومین با مهار هیستون استیل ترانسفراز (HAT) و هیستون داستیلاز (HDAC) باعث تغییر در هیستون ها می شود. مطالعات نشان می دهند کورکومین با مهار فعالیت HAD و در نتیجه کاهش در استیلاسیون هیستون H3 و H4 در سلول های مغزی همراه است. علاوه بر این کورکومین باعث متیلاسیون هیستون چندین پروموتور و خاموش شدن ژن ها می شود. در حالی که مهار هر دو آنزیم های HAD و HDAC با همدیگر تناقض دارد. بررسی های اخیر نشان می دهند که مهار HAD یک نقش احتمالی در درمان سرطان دارد اما مهار هر دو نوع آنزیم یک راهبرد قوی برای درمان سرطان است و به طور معمول باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می شود (40، 41).

چندین مطالعه نشان دادند که کورکومین می تواند باعث مهار فعالیت p300/CBP در لوسمی و سرطان رحم شود (42) همچنین شواهدی وجود دارد که کورکومین از هایپرمتیله شدن هیستون القاء شده توسط مهارکننده HDAC در لنفوسیت های خون محیطی و سلول های سرطانی جلوگیری می کند (43).

رزوراترول: رزوراترول در مواد غذایی پلی فنلی وجود دارد و به طور معمول در چند گیاه شامل بادام زمینی، توت فرنگی، ذغال اخته دیده می شود و بیشترین مقدار

(موجود در انگور) هستند. این پلی فنل ها نقش حفاظتی در برابر بیماری ها دارند و یک نقش قابل توجه در پیشگیری از سرطان ایفا می کنند (20، 21). پلی فنل ها پتانسیل این را دارند که باعث مهار DNMTs و تغییر در هیستون ها شوند.

پلی فنل های چای: بعد از آب، چای پرمصرف ترین نوشیدنی در سراسر جهان است (22). مطالعات نشان می دهند که ترکیبات موجود در چای می توانند باعث پیشگیری از بسیاری از بیماری ها از جمله سرطان شوند. چای حاوی ترکیبات پلی فنلیک است که نقش حفاظتی در برابر گونه های اکسیژن فعال دارند (17). اپی گالو کاتچین گالات بیش از 50 درصد ترکیبات فعال چای را شامل می شود و نقش ضد سرطانی آن به وفور مورد مطالعه قرار گرفته است (23) و اثرات پیشگیرانه از سرطان این آنتی اکسیدان به اثبات رسیده است (24، 25).

اپی گالو کاتچین گالات (EGCG) اثرات ضد سرطانی خود را از طریق چند سازوکار متفاوت همچون القاء آپوپتوز، مهار چرخه سلولی، مهار استرس اکسیداتیو، مهار آنژیوژنز و کاهش تکثیر سلول های سرطانی اعمال می کند (26-29). مطالعات اولیه که توسط فانگ و همکارانش صورت گرفت نشان داد که EGCG با کاهش فعالیت DNMT در سلول های سرطانی مری باعث کاهش هایپرمتیلاسیون در ژن های سرکوب کننده تومور می شود و از این طریق فعالیت این ژن ها را افزایش می دهد (30). EGCG با مهار HAT، باعث کاهش استیلاسیون در فاکتور رونویسی P65 و در نتیجه کاهش میزان تولید فاکتور هسته ای کاپا-B (NF- κ B) و اینترلوکین-6 (IL-6) می شود (31). همچنین با تعدیل وضعیت هایپرمتیلاسیون در ژن های سرکوب کننده تومور RECK در سلول های سرطانی دهان و در نتیجه افزایش قابل ملاحظه در بیان این ژن ها خواهد شد (32). اخیراً مطالعات نشان داده اند که EGCG باعث تعدیل بیان miRNA در سلول های سرطانی کبد می شود (33).

مشخص شده که جنسیتین یک فیتواستروژن است که با داشتن ترکیبات شبه استروژنی می تواند در پیشگیری از چندین نوع سرطان نقش داشته باشد (53). سازوکار های متعددی به خواص ضد سرطانی جنسیتین نسبت داده شده اند که از آن جمله می توان به توانایی تنظیم رونویسی ژن با تأثیر بر روی استیلایسیون هیستون و متیلایسیون DNA اشاره کرد (54). مطالعات انجام شده بر روی سلول های سرطانی پروستات نشان داد که جنسیتین با تغییر در متیلایسیون هیستون و پروموتور باعث بیان ژن های سرکوب کننده تومور (P21 و P16) می شود (55). جنسیتین آنزیم DNA متیل ترانسفراز (DNMT1 3a, 3b) را مهار می کند و با افزایش فعالیت هیستون استیل ترانسفراز (HAT) استیلایسیون را افزایش می دهد. علاوه بر این جنسیتین و دیگر ایزوفلاون ها باعث تنظیم بیان miRNA در سلول های سرطانی می شوند (56، 57).

ایزوتیوسیانات ها: خانواده کلم ها غنی از گلیکوزینولات هستند. هیدرولیز گلیکوزینولات ها به وسیله آنزیم های گیاهی مایروسیناز باعث تولید ایندول و ایزوتیوسیانات های فعال می شود (58). مطالعات نشان می دهند که ایزوتیوسیانات ها دارای خواص پیش آپتوز و ضد پرولیفراتیو هستند و با اثر بر روی ژنوم سلولی خواص ضد سرطانی دارند (59). درمان با ایزوتیوسیانات ها برای جلوگیری از تومورزایی مری در موش ها گزارش شده است (60). آلیل ایزوتیوسیانات موجود در بروکلی می تواند باعث افزایش استیلایسیون هیستون در سلول های اریترولوسمی موش شود. ایزوتیوسیانات Phenylhexyl (PHI) یک ایزوتیوسیانات سنتتیک است که باعث مهار هیستون داستیلایز (HDAC) و هیپومتیله شدن P16 و هایپرمتیله شدن هیستون H3 می شود (61). به علاوه PHI با مهار فعالیت هیستون داستیلایز (HDAC) در بازسازی کروماتین برای فعال سازی P21 و توقف چرخه سلولی در سرطان پروستات و سلول های لوسمی نقش دارد (62). یکی دیگر از ترکیبات اصلی ایزوتیوسیانات، سولفارافان (SFN) است که در خانواده

آن در پوست انگور یافت می شود (44). ویژگی های آنتی اکسیدانی، ضد التهاب و ضد سرطانی رزوراترول از طریق مسیرهای بیوشیمیایی و مولکولی مختلف رخ می دهد (45). خواص ضد پرولیفراتیو رزوراترول در سرطان کبد، سینه، پروستات، ریه و کولون گزارش شده است (46، 47). مطالعات نشان می دهند اثرات مهارکنندگی DNMT رزوراترول در مقایسه با EGCG کمتر است. با این وجود رزوراترول می تواند از خاموش شدن ژن سرکوب کننده تومور (BRCA1) جلوگیری کند (48).

رزوراترول باعث فعال کردن SIRT1 و P300 می شود که به عنوان مهارکننده هیستون داستیلایز (HDAC) شناخته شده اند (49). آنزیم های HDAC مسؤول جدا کردن گروه های استیل از لیزین های هیستون ها هستند. تا به امروز حداقل 18 ایزوآنزیم از HDACs شناسایی شده که در چند طبقه تقسیم بندی می شوند. چندین مطالعه ارتباط بین کلاس یک HDACs را با پیشرفت تومورهای بدخیم گزارش کرده اند در حالی که این ارتباط در کلاس دو این آنزیم ها کمتر مشاهده شده است (50).

بسیاری از مطالعات اثرات ضد پیری رزوراترول را مورد بررسی قرار دادند در مطالعه ی Baur و همکاران گزارش شد که رزوراترول می تواند باعث افزایش طول عمر و بهبود وضعیت سلامت در موش های با رژیم پرکالری شود (51). اثرات مهاری رزوراترول در شرایط اکسیداسیون امروزه پیش از گذشته مورد تایید قرار گرفته است. رزوراترول از آسیب اکسیداتیو DNA در حضور یون های فلزات همچون آهن و مس جلوگیری می کند (52).

ایزوفلاون ها (جنسیتین): ایزوفلاون ها جزء گروه فلاونوئیدها هستند و بزرگ ترین طبقه ترکیبات پلی فنولی محسوب می شوند. پلی فنل ها در تعدادی از گیاهان مانند سویا و باقلا یافت می شوند. بررسی بر روی ایزوفلاون ها نشان داده شده که این ترکیبات خواص ضد سرطانی دارند. در بین ایزوفلاون ها بیشترین مطالعات بر روی جنسیتین صورت گرفته و

بوتیرات: بوتیرات اسید چرب کوتاه زنجیره است که از تخمیر فیبرهای غذایی و نشاسته مقاوم در کولون توسط باکتری‌های روده‌ای به وجود می‌آید. برای اولین بار در حدود چهل سال پیش مشخص شد که بوتیرات با مهار فعالیت HDAC می‌تواند باعث افزایش سریع هایپراستیلایسیون در محیط کشت سلولی شود (75). مطالعات اخیر نشان می‌دهد بوتیرات با القاء تمایز و آپوپتوز در سلول‌های کولونی تغییر یافته، باعث جلوگیری از سرطان روده بزرگ می‌شود (76). درمان با بوتیرات در سلول‌های سرطانی کولون رده‌های HT-29 و HCT 116، باعث دمتیلایسیون پروموتور و افزایش فعالیت RAR β 2 شده است. از طرفی، بوتیرات باعث دمتیلایسیون کلی DNA نمی‌شود و اثرات دمتیلایسیون خود را تنها بر روی ژن‌های خاصی همچون پروموتور RAR β 2 اعمال می‌کند (77). علاوه بر این بوتیرات یک مهارکننده HDAC است و با افزایش استیلایسیون هیستون‌ها منجر به افزایش بیان ژن‌های درگیر در تمایز سلولی و آپوپتوز در چندین نوع سرطان می‌گردد (78). بوتیرات سدیم به تنهایی یا همراه با فولات در موش‌های مبتلا به سرطان کولورکتال، به طور قابل توجهی باعث افزایش استیلایسیون هیستون H3 و بیان ژن P21 شده است (79).

نتیجه گیری

در این مقاله مروری اثرات ضد سرطانی برخی از ترکیبات طبیعی موجود در رژیم غذایی که می‌تواند از طریق اثر بر فرایندهای مهم دخیل در شروع، پیشرفت و گسترش فرایند سرطان‌زایی، اثرات ضد کارسینوژنز داشته باشند مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات بیشماری نشان داده‌اند که سرطان نیز مانند سایر بیماری‌های مزمن از جمله دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی با التهاب مزمن و استرس متابولیک در ارتباط می‌باشد. بیان ژن‌های دخیل در التهاب از طریق سازوکارهای اپی ژنتیک کنترل می‌شود. ترکیبات طبیعی موجود در رژیم غذایی با اثر بر فرایندهای اپی

کلم‌ها مانند کلم بروکلی یافت می‌شود. بررسی‌ها نشان دادند که SFN موجود در غذا فعالیت ضدسرطانی در چند نوع سرطان دارد (63، 64). SFN می‌تواند باعث القا آپوپتوز و تأثیر در چرخه‌ی سلولی از طریق مهار HDAC شود. مهار HDAC توسط SFN نشان دهنده‌ی اثرات اپی ژنومیک آن است که می‌تواند باعث استیلایسیون هیستون تعداد زیادی از ژن‌ها شده و در نتیجه در تنظیم ژن‌های مرتبط با سرطان نقش داشته باشد (65، 66). مطالعات نشان داده‌اند که درمان با SFN در روده بزرگ و سلول‌های سرطان پروستات باعث مهار فعالیت HDAC می‌شود. علاوه بر این SFN می‌تواند باعث مهار DNA متیل ترانسفرازها در سلول‌های سرطان سینه و مهار بیان ژن تلومراز انسانی (Htert) شود که در بیش از 90 درصد سرطان‌ها دیده می‌شود (67، 68).

آلیوم‌ها: سیر، پیاز و موسیر از خانواده آلیوم‌ها هستند که دارای ترکیبات ارگانوسولفور محلول در چربی و محلول در آب هستند که برخی از آن‌ها در پیشگیری و درمان سرطان مطرح هستند (69، 70). آلیل مشتق شده از سیر جزء اولین ترکیباتی بود که اثر آن بر روی تغییر هیستون مورد بررسی قرار گرفت. آلیل مرکاپتان (AM)، دی آلیل دی سولفید (DADS)، S-آلیل سیستین (SAC)، S-آلیل مرکاپتوسیستین (SAMC) و آلیسین، میزان استیلایسیون هیستون‌ها را در سلول‌های سرطانی انسان افزایش می‌دهند. در میان ترکیبات ارگانوسولفور مشتق شده از سیر، AM اثر قوی تری را در روی مهار HDAC نشان می‌دهد. AM در سلول‌های سرطانی کولون انسان، باعث هایپراستیلایسیون هیستون H3 و تسهیل عمل Sp3 و p53 بر روی پروموتور P21WAF1 می‌شود (71). اخیراً مشخص شده که DADS و DATS به‌طور مستقیم در پاسخ به آسیب DNA در سلول‌های سرطانی واکنش نشان می‌دهند (72، 73). برخی مطالعات نشان دادند که DATS با فعال کردن مسیر Chk1- Chk2-Cdc25C باعث توقف چرخه سلولی در سلول‌های سرطان پروستات می‌شود (74).

طبیعی ژن‌ها، همراه با فعالسازی انکوژن‌ها و مهار ژن‌های سرکوبگر تومور در مراحل آغازین و پیشرفته کارسینوم‌ها گردد. بنابراین ترکیبات طبیعی غذایی هم در پیشگیری و هم در درمان سرطان سودمند می‌باشند و می‌توانند در تولید داروهای جدید ضد سرطان مؤثر باشند (81). نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه ضرورت مصرف ترکیبات طبیعی غذایی را در جهت ارتقا سلامتی نمایان می‌سازند.

ژنتیک می‌تواند بیان ژن‌های التهابی و در نتیجه آسیب‌های ناشی از آن را تعدیل نمایند (80). بر اساس شواهد تجربی و آزمایشگاهی که در این مطالعه‌ی مروری بیان شد، تغییرات اپی ژنتیک یکی از سازوکارهایی است که ترکیبات طبیعی رژیم غذایی می‌توانند از طریق آن رشد سلول‌های سرطانی، پیشرفت و تهاجم سلول‌های سرطانی و متاستاز را کنترل کنند. تغییرات اپی ژنتیک می‌تواند منجر به عدم تنظیم بیان

مآخذ

1. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour*. 1942;1:18-20.
2. Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis*. 2007;22(2):91-1033.
3. Parrella P, Poeta ML, Gallo AP, et al. Nonrandom distribution of aberrant promoter methylation of cancer-related genes in sporadic breast tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10(16): 5349-54
4. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(8):794-809.
5. Klungland A, Dahl JA. Dynamic RNA modifications in disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2014 Jul 5;26C:47-52.
6. Chowdhury S, Erickson SW, Macleod SL, et al. Maternal genome-wide DNA methylation patterns and congenital heart defects. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e16506.
7. Wan GX, Cao YW, Li WQ, Li YC, Li F. The Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism Contributes to the Risk of Breast Cancer in the Chinese Population: An Updated Meta-Analysis. *J Breast Cancer*. 2014 Jun;17(2):149-56.
8. Ashour N, Angulo JC, Andrés G, et al. A DNA hypermethylation profile reveals new potential biomarkers for prostate cancer diagnosis and prognosis. *Prostate*. 2014 Jun 24. [Epub ahead of print]
9. Doi A, Park I-H, Wen B, et al. Differential methylation of tissue- and cancer-specific CpG island shores distinguishes human induced pluripotent stem cells, embryonic stem cells and fibroblasts. *Nat Genet*. 2009;41(12):1350-1353.
10. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet*. 2006;7(1):21-33.
11. Hassan YI, Zemleni J. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin. *J Nutr*. 2006;136(7):1763-1765.
12. Mottet D, Castronovo V. Histone deacetylases: target enzymes for cancer therapy. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25(2):183-189.
13. Lafon-Hughes L, Di Tomaso MV, Méndez-Acuña L, Martínez-López W. Chromatin-remodelling mechanisms in cancer. *Mutat Res*. 2008;658(3):191-214.
14. Lester Sc. The breast In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Elsevier Saunders; 2005. P.1119-54.
15. Li Y, Tollefsbol TO. p16INK4a suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e17421.
16. Paluszczak J, Krajka-Kuzniak V, Baer-Dubowska W. The effect of dietary polyphenols on the epigenetic regulation of gene expression in MCF7 breast cancer cells. *Toxicol Lett*. 2010;192(2):119-125.
17. Link A, Balaguer F, Goel A. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(12):1771-1792.
18. Lee KW, Lee HJ, Lee CY. Vitamins, phytochemicals, diets, and their implementation in cancer chemoprevention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004;44(6):437-452
19. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998;56(11):317-333.
20. Shukla Y, Singh R. Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1215(1):1-8.
21. Cui X, Jin Y, Hofseth AB, et al. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer Prev Res*. 2010;3(4):549-559.

22. Shen FM, Chen HW. Element composition of tea leaves and tea infusions and its impact on health. *Bull of Environ Contam Toxicol.* 2008;80(3):300–304.
23. Lin J-K, Liang Y-C, Lin-Shiau S-Y. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem Pharmacol.* 1999;58(6):911–915.
24. Chen P-N, Chu S-C, Kuo W-H, Chou M-Y, Lin J-K, Hsieh Y-S. Epigallocatechin-3 gallate inhibits invasion, epithelial-mesenchymal transition, and tumor growth in oral cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2011;59(8):3836–3844.
25. Tu S-H, Ku C-Y, Ho C-T, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits nicotine- and estrogen-induced α 9-nicotinic acetylcholine receptor upregulation in human breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(3):455–466.
26. Yang C, Lambert J, Sang S. Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols. *Arch Toxicol.* 2009;83(1):11–21.
27. Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem.* 2010;17:2141–2151. (-)-epigallocatechin-3-gallate combined with histone deacetylase inhibition reactivates the estrogen receptor and may be useful in chemoprevention and therapeutics.
28. Farabegoli F, Papi A, Bartolini G, Ostan R, Orlandi M. (-)-epigallocatechin-3-gallate downregulates P-gP and BCRP in a tamoxifen resistant MCF-7 cell line. *Phytomedicine.* 2010;17:356–362.
29. Balasubramanian S, Adhikary G, Eckert RL. The Bmi-1 polycomb protein antagonizes the (-)-epigallocatechin-3-gallate-dependent suppression of skin cancer cell survival. *Carcinogenesis.* 2010;31(3):496–503.
30. Fang MZ, Wang Y, Ai N, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003;63(22):7563–7570.
31. Balasubramanian S, Adhikary G, Eckert RL. The Bmi-1 polycomb protein antagonizes the (-)-Epigallocatechin-3-Gallate dependent suppression of skin cancer cell survival. *Carcinogenesis* 2010, 31:496-503.
32. Kato K, Long NK, Makita H, et al. Effects of green tea polyphenol on methylation status of *RECK* gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2008;99(4):647–654.
33. Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells. *J Nutr Biochem.* 2010;21(2):140–146.
34. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* 2006;78(18):2081–2087.
35. Goel A, Aggarwal BB. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutr Cancer.* 2010;62(7):919–930.
36. Liu Z, Xie Z, Jones W, et al. Curcumin is a potent DNA hypomethylation agent. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2009;19(3):706–709.
37. Fu S, Kurzrock R. Development of curcumin as an epigenetic agent. *Cancer.* 2010;116(20):4670–4676.
38. Liu H-L, Chen Y, Cui G-H, Zhou J-F. Curcumin, a potent anti-tumor reagent, is a novel histone deacetylase inhibitor regulating B-NHL cell line Raji proliferation. *Acta Pharmacol Sin.* 2005;26(5):603–609.
39. Saha A, Kuzuhara T, Echigo N, Fujii A, Suganuma M, Fujiki H: Apoptosis of human lung cancer cells by curcumin mediated through up-regulation of growth arrest and DNA damage inducible genes 45 and 153. *Biol Pharm Bull* 2010; 33:1291-1299.
40. 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 Cells Dev.* 2006;15(2):165–174.
41. Lee Y-H, Hong SW, Jun W, et al. Anti-histone acetyltransferase activity from allspice extracts inhibits androgen receptor-dependent prostate cancer cell growth. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007;71(11):2712–2719.
42. Marcu MG, Jung YJ, Lee S, et al. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Med Chem.* 2006;2(2):169–174. Shows that curcumin acts as a histone demethylase inhibitor.
43. Kutluay SB, Doroghazi J, Roemer ME, Triezenberg SJ. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology.* 2008;373(2):239–247.
44. Das D, Mukherjee S, Ray D. Resveratrol and red wine, healthy heart and longevity. *Heart Fail Rev.* 2010;15(5):467–477.
45. Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Multiple molecular targets of resveratrol: anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys.* 2009;486(2):95–102.
46. Mao Q-Q, Bai Y, Lin Y-W, et al. Resveratrol confers resistance against taxol via induction of cell cycle arrest in human

- cancer cell lines. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(11):1574–1584.
47. Vanamala J, Reddivari L, Radhakrishnan S, Tarver C. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. *BMC Cancer*. 2010;10(1):238.
 48. Papoutsis AJ, Lamore SD, Wondrak GT, Selmin OI, Romagnolo DF. Resveratrol prevents epigenetic silencing of BRCA-1 by the aromatic hydrocarbon receptor in human breast cancer cells. *J Nutr*. 2010;140(9):1607–1614.
 49. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425(6954):191–196.
 50. Hoshino I, Matsubara H. Recent advances in histone deacetylase targeted cancer therapy. *Surgery Today*. 2010;40(9):809–815.
 51. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444(7117):337–342.
 52. Azmi AS, Bhat SH, Hadi SM: Resveratrol-Cu(II) induced DNA breakage in human peripheral lymphocytes: implications for anticancer properties. *FEBS Lett* 2005;579:3131–3135.
 53. Barnes S. Effect of genistein on *in vitro* and *in vivo* models of cancer. *J Nutr*. 1995;125(Suppl 3):777S–783S.
 54. Li Y, Liu L, Andrews LG, Tollefsbol TO. Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms. *Int J Cancer* 2009;125(2):286–296.
 55. Majid S, Kikuno N, Nelles J, et al. Genistein induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification. *Cancer Res* 2008;68(8):2736–2744.
 56. Li Y, Vandenboom TG, Kong D, et al. Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2009;69(16):6704–6712.
 57. Parker LP, Taylor DD, Kesterson J, Metzinger DS, Gercel-Taylor C. Modulation of microRNA associated with ovarian cancer cells by genistein. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(6):616–621.
 58. Hayes JD, Kelleher MO, Eggleston IM: The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. *Eur J Nutr* 2008, 47:73–88.
 59. Fimognari C, Lenzi M, Hrelia P. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates and anthocyanins: mechanisms of action and structure-activity relationship. *Curr Med Chem* 2008;15(5):440–447.
 60. Wilkinson JT, Morse MA, Kresty LA, Stoner GD. Effect of alkyl chain length on inhibition of *N*-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis and DNA methylation by isothiocyanates. *Carcinogenesis* 1995;16(5):1011–1015.
 61. Lu Q, Lin X, Feng J, et al. Phenylhexyl isothiocyanate has dual function as histone deacetylase inhibitor and hypomethylating agent and can inhibit myeloma cell growth by targeting critical pathways. *J Hematol Oncol* 2008;1:6.
 62. Beklemisheva AA, Fang Y, Feng J, Ma X, Dai W, Chiao JW. Epigenetic mechanism of growth inhibition induced by phenylhexyl isothiocyanate in prostate cancer cells. *Anticancer Res* 2006;26(2A):1225–1230.
 63. Cheung K, Kong A-N. Molecular targets of dietary phenethyl isothiocyanate and sulforaphane for cancer chemoprevention. *AAPS J* 2010;12(1):87–97.
 64. Meeran SM, Patel SN, Tollefsbol TO. Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2010; 5(7):e11457.
 65. Pledge-Tracy A, Sobolewski MD, Davidson NE. Sulforaphane induces cell type-specific apoptosis in human breast cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2007;6(3):1013–1021.
 66. Bhamre S, Sahoo D, Tibshirani R, Dill DL, Brooks JD. Temporal changes in gene expression induced by sulforaphane in human prostate cancer cells. *Prostate* 2009;69(2):181–190.
 67. Telang U, Brazeau DA, Morris ME. Comparison of the effects of phenethyl isothiocyanate and sulforaphane on gene expression in breast cancer and normal mammary epithelial cells. *Exp Biol Med* 2009;234(3):287–295.
 68. Myzak MC, Tong P, Dashwood W-M, Dashwood RH, Ho E. Sulforaphane retards the growth of human PC-3 xenografts and inhibits HDAC activity in human subjects. *Exp Biol Med* 2007;232(2):227–234.
 69. Iciek M, Kwiecień I, Włodek L. Biological properties of garlic and garlic-derived organosulfur compounds. *Environ Mol Mutagen* 2009; 50:247–65.
 70. Nian H, Delage B, Ho E, Dashwood RH. Modulation of histone deacetylase activity by dietary isothiocyanates and allyl sulfides: studies with sulforaphane and garlic organosulfur compounds. *Environ Mol Mutagen* 2009; 50:213–221.
 71. Nian H, Delage B, Pinto JT, Dashwood RH. Allyl mercaptan, a garlic-derived organosulfur compound, inhibits histone

- deacetylase and enhances Sp3 binding on the P21WAF1 promoter. *Carcinogenesis* 2008; 29:1816-1824.
72. Wang HC, Yang JH, Hsieh SC, Sheen LY. Allyl sulfides inhibit cell growth of skin cancer cells through induction of DNA damage mediated G2/M arrest and apoptosis. *J Agric Food Chem* 2010; 58:7096-7103.
 73. Ling H, Wen L, Ji XX, et al. Growth inhibitory effect and Chk1-dependent signaling involved in G2/M arrest on human gastric cancer cells induced by diallyl disulfide. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43:271-278.
 74. Herman-Antosiewicz A, Singh SV. Checkpoint kinase 1 regulates diallyl trisulfide-induced mitotic arrest in human prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2005; 280:28519-28528.
 75. Candido EP, Reeves R, Davie JR. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. *Cell* 1978; 14: 105-113.
 76. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 104-119.
 77. Spurling C, Suhl J, Boucher N, Nelson C, Rosenberg D, et al.: The short chain fatty acid butyrate induces promoter demethylation and reactivation of RAR β 2 in colon cancer cells. *Nutr Cancer*. 2008; 60: 692-702.
 78. Myzak M and Dashwood R. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: Lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane. *Curr Drug Targets* 2006;7: 443-452.
 79. Lu R, Wang X, Sun D, Tian X, Zhao S, et al.: Folic acid and sodium butyrate prevent tumorigenesis in a mouse model of colorectal cancer. *Epigenetics*. 2008; 3: 330-335.
 80. van Szig KS, Ndlovu MN, Haegeman G, Vanden Berghe W. Nature or nurture: let food be your epigenetic medicine in chronic inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol*. 2010; 80: 1816-1832.
 81. Stefanska B, Karlic H, Varga F, Fabianowska-Majewska K, Haslberger AG. Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components – the implications in cancer prevention. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 167: 279-297.

THE ROLE OF NUTRITION IN CANCER FROM THE PERSPECTIVE OF EPIGENETIC

Meysam Alipour¹, Kasra Cheraghpour², Saeid Shirali³, Reza Homayounfar⁴, Elham Ehrampoush⁴, Roghayeh Shahbazi⁵, Hossien Davoodi^{6,7,*}

ABSTRACT

Epigenetics refers to the processes which lead to modification in phenotype or gene expression and function without altering the DNA structure. These Changes may be existing in several generations without any modification in DNA sequences. Epigenetic modifications are persistent changes in gene expression which are imposed to daughter cells due cell division. These Changes are not due to changes in bases sequences in DNA structure. Epigenetic modification is considered as protective or risk factors for some diseases such as cancers. Environmental and nutritional factors can leads to epigenetic modifications. Recently, the role of some foods and micronutrients in epigenetic modifications are noted. This article reviews new articles on association of nutrition, cancer and epigenetics.

Keywords: Epigenetics, Nutrition, Methylation, Acetylation, Cancer

1- PhD student, Nutrition and metabolic disease research center, Ahvaz university of medical sciences, Ahvaz, Iran.

2- Medical school student, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran.

3-Assistant professor, Hyperlipidemia research center, Ahvaz university of medical sciences, Ahvaz, Iran.

4-Noncommunicable diseases research center, Fasa university of medical sciences, Fasa, Iran.

5- MSc In Nutrition Sciences, Booali Sina Hoapital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

6- Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* 7- Associated prof, Dept. of Clinical Nutrition and Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences, Food Science and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding Author: Hossien Davoodi Email: hdavoodi1345@gmail.com