

Gene-Nutrient Interactions in Cancer: A Systematic Review

Atena Ramezani ^{1,*}

¹ Faculty of Health and Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

* **Corresponding author:** Atena Ramezani, Assistant Professor, Faculty of Health and Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. Tel: +981133543759, E-mail: ramezaniatena@yahoo.com

Received: 2016/05/22

Accepted: 2017/07/28

Online published: 2017/10/25

Abstract

Advances in molecular biology over the past decades have contributed to a profound understanding of the function of genes in the development of diseases. The environment and nutritional factors interact with the genetic background of subject results in development of various diseases including cancer, cardiovascular disease and degenerative nervous disorders. However, the exact mechanisms of gene-nutrient interaction have not yet been fully elucidated. Understanding the interactions of gene-nutrients requires tools for studying nutrigenomics and phenotype characteristics. In order to reviewing studies about the interactions of the gene-nutrient in cancer, I was searched in valuable databases such as PubMed, Science Direct, Medline and Scopus for the period of 2000-2015. The results of the study showed that many micronutrients and vitamins are important in the mechanisms of DNA methylation regulation. Understanding the pattern of DNA methylation through its interaction with nutrients not only addresses the pathophysiology of the disease, but also identifies endangered individuals with the goal of nutritional interventions and their health.

Keywords: Nutrient, Gene, Interaction, Cancer

©2017 Deputy of Research and Technology of Baqiyatallah Hospital

اثرات متقابل ژن - ماده مغذی در بروز سرطان؛ یک مطالعه مروری سیستماتیک

آتنا رضانی^{۱*}^۱ مرکز تحقیقات دیابت و دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

* نویسنده مسئول: آتنا رضانی، استادیار، مرکز تحقیقات دیابت و دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی

مازندران، ساری، ایران. تلفن: ۰۹۸۱۱۳۳۵۴۳۷۵۹، ایمیل: ramezaniatena@yahoo.com

انتشار آنلاین: ۱۳۹۶/۸/۳

پذیرش: ۱۳۹۶/۶/۶

دریافت: ۱۳۹۵/۶/۱

چکیده

پیشرفت در بیولوژی مولکولی در دهه‌های گذشته به درک عمیق عملکرد ژن‌ها در ایجاد بیماری‌ها کمک کرده است. محیط و عوامل تغذیه‌ای با زمینه ژنتیکی فرد در ایجاد بیماری‌های مختلف از جمله سرطان، بیماری قلبی-عروقی و بیماری‌های دژنراتیو عصبی تأثیر متقابل دارند. با وجود این، مکانیسم‌های دقیق تعامل ژن-ماده مغذی هنوز به طور کامل روشن نشده است. شناخت اثرات متقابل ژن-ماده مغذی نیازمند ابزارهایی برای مطالعه اثرات مواد غذایی بر بیان ژن‌ها (نوتریزنومیکس) و خصوصیات فنوتیپی است. به منظور دستیابی به مطالعات موجود در رابطه با اثرات متقابل ژن-ماده مغذی در سرطان و انجام یک بررسی مروری، در بانک‌های اطلاعاتی معتبر پابمد، ساینس دایرکت، مدلاین و اسکوپوس در بازه‌زمانی سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۰۰ انجام شد. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که بسیاری از ریزمغذی‌ها و ویتامین‌ها در مکانیسم‌های تنظیم متابولیسم DNA دارای اهمیت هستند. درک الگوی متیلاسیون DNA از طریق تأثیر متقابل با مواد مغذی نه تنها به بیان پاتوفیزیولوژی بیماری می‌پردازد، بلکه برای شناسایی افراد در معرض خطر با هدف انجام مداخلات تغذیه‌ای و بهبود سلامت آنان نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کلمات کلیدی: ماده مغذی، ژن، تأثیر متقابل، سرطان

تمامی حقوق نشر برای معاونت پژوهش بیمارستان بقیه الله محفوظ است.

مقدمه

تغییرات وسیع در شیوع سرطان‌ها در سراسر جهان و تغییرات در طول زمان نشان داده که بطور نسبی و نه قطعی بسیاری از سرطان‌ها با شناسایی، محافظت و حذف عوامل سبب ساز بالقوه قابل کنترل هستند. عوامل ژنتیکی بدون شک ایجاد بدخیمی‌های مختلف را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اما با توجه به خطر سرطان فهم تأثیرات متقابل ژن- ماده مغذی، در این رابطه اهمیت بسیاری دارد به عبارت ساده، این مفهوم که اعمال ماده مغذی ممکن است با توجه به ژنوتیپ‌های خاص، متفاوت باشد، اغلب در یک مسیر فیزیولوژیک یا متابولیک با کارسینوژن مرتب است [۱]. الگوی متیلاسیون DNA از طریق تأثیر متقابل با ماده مغذی نه تنها به بیان پاتوفیزیولوژیک وضعیت بیماری می‌پردازد، بلکه برای شناسایی افراد در معرض خطر با هدف انجام مداخلات تغذیه‌ای نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲]. اگرچه افزایش خطر ابتلا به سرطان به علت عوامل محیطی دیگر مانند سیگار کشیدن و مواجهه با نور خورشید، به اثرات جهش‌زا یا سرطان‌زای چنین فاکتورهایی ربط داده شده‌اند، مکانیسمی که فاکتورهای رژیم غذایی را به افزایش خطر سرطان ارتباط دهد شناخته شده نیست. روشن است که افزایش خطر ابتلا به سرطان در نتیجهٔ پرخوری به دلیل افزایش دریافت کارسینوژن‌ها یا موتاژن‌ها نیست [۳]. حال اگر اثر متقابل ژن- ماده مغذی ایجاد شده باشد، افراد باید ژنوتیپ شوند و رژیم غذایی‌شان بر اساس نتایج، بررسی گردد در این میان چند عامل مهم باید مورد محاسبه قرار گیرند، از جمله قدرت تعامل خاص، پیامد مشترک حاصل و اینکه اثر احتمالی مواد مغذی بر سلامت عمومی چگونه است [۴-۶]. علاوه بر این، این آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است در بسیاری شرایط دیگر مفید باشند [۶]، هرگونه اثرات مضر بالقوهٔ این مواد مغذی را نمی‌توان نادیده گرفت [۱].

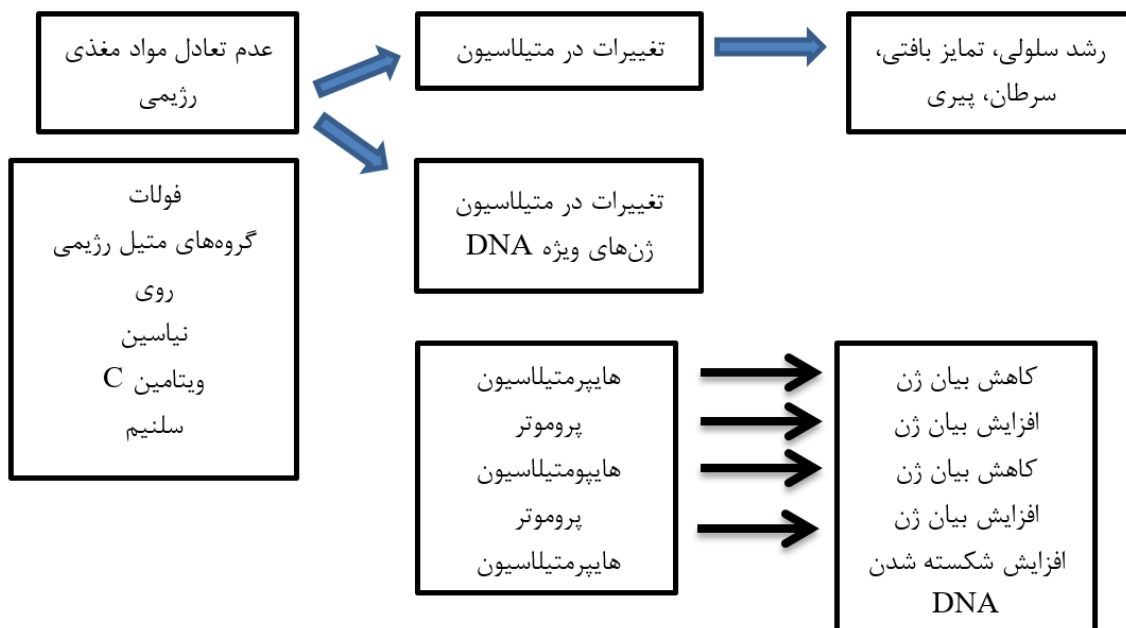
روش کار

به منظور دستیابی به مطالعات موجود در خصوص نقش مواد مغذی در بروز سرطان و اثرات متقابل بین ژنها و مواد مغذی، جستجو در بانکهای اطلاعاتی معتبر مدلاین، پابمد، ساینس دایرکت و اسکوپوس با کلید واژه‌های سرطان، تغذیه، ژن و تعامل در بازه زمانی سالهای ۲۰۰۰ تا سال ۲۰۱۵ انجام و مقالات مرتبط گردآوری شد. از این بین، مطالعات مداخله‌ای که از آنتی‌اکسیدان‌ها استفاده کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

بررسی تأثیر متقابل ژن- ماده مغذی و متیلاسیون DNA

بسیاری از ریزمغذی‌ها و ویتامین‌ها برای سنتز، ترمیم و حفظ الگوی متیلاسیون DNA حیاتی می‌باشند [۷]. در این راستا فولات به دلیل عملکرد منحصر به فرد آن به عنوان دهندهٔ متیل برای سنتز نوکلئوتیدها و متیلاسیون بیولوژیکی بطور بسیار گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات مختلف نشان داده که کمبود فولات باعث اختلال در DNA و تغییر در وضعیت متیلاسیون آن می‌گردد. اخیراً تأثیر متقابل بین وضعیت فولات و موتاسیون شایع در ژن کدکنندهٔ متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز در تعیین متیلاسیون DNA ژنومی مشاهده شده است [۴]. کمبود این مواد مغذی ممکن است منجر به اختلال در یکپارچگی ژنومی و تغییر متیلاسیون DNA شود، که نشان دهندهٔ ارتباط تغذیه با تلفیق بیان ژن است [۴]. در این مبحث اطلاعاتی در زمینهٔ اثرات متقابل ژن- ماده مغذی و متیلاسیون DNA ارائه می‌شود (تصویر ۱). چندین ماده مغذی در حفظ متابولیسم DNA دخیل‌اند، با وجود این اکثر مقالات نقشی حیاتی برای فولات قائل‌اند، چرا که در سنتز و ترمیم و متیلاسیون DNA دخیل می‌باشد [۴].

متیلاسیون DNA یک مکانیسم اپی‌ژنتیک مهم کنترل رونویسی است که نقش اساسی در حفظ عملکرد سلولی بازی کرده و تغییر در الگوی آن ممکن است به ایجاد سرطان کمک نماید. متیلاسیون غیرطبیعی DNA به فراوانی در سلولهای تومور یافت می‌شود. هیپومتیلاسیون سراسری می‌تواند باعث بی‌ثباتی کروموزوم گردد و هیپرمتیلاسیون با رکود ژن‌های سرکوبگر تومور مرتبط می‌باشد. مطالعات بالینی و پیش‌بالینی نشان داده که بخشی از اثرات محافظت کننده در برابر سرطان مرتبط با چند ترکیب بیواکتیو غذایی ممکن است مربوط به الگوهای متیلاسیون DNA باشد. کمبود متیل غذایی (فولات، کولین و متیونین) به صورت ترکیبی باعث کاهش S-آدنوزیل متیونین، هیپومتیلاسیون سراسری DNA، استئاتوز کبدی، سیروز و در نهایت سرطانی شدن کبد در جوندگان در عدم درمان کارسینوم می‌گردد. برخی از دیگر ترکیبات غذایی مانند ویتامین B₁₂، الکل، و سلنیوم نیز ممکن است پاسخ به فولات ناکافی رژیم غذایی را تغییر دهند [۸-۱۲].



تصویر ۱: اثرات مولکولی مواد مغذی روی یکپارچگی و بیان ژن از طریق تنظیم متیلاسیون DNA (۷)

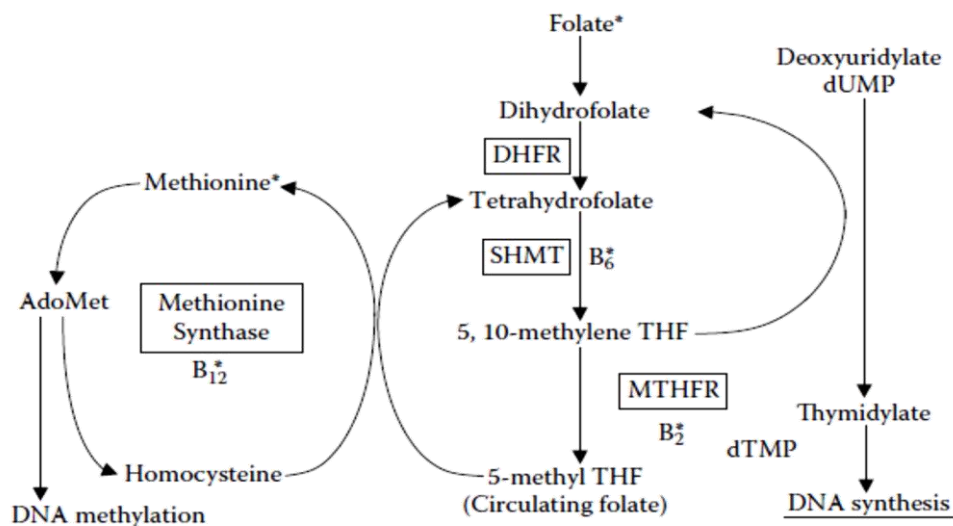
فولات

فولات برای سنتز DNA و متیلاسیون آن ضروری است [۱۳]. فولات نقش مرکزی در متابولیسم واحدهای تک کربنی دارد. بطور طبیعی در متابولیسم تک کربنی‌ها، یک واحد کربن از سرین یا گلیسین به شکل ۵،۱۰ متیلن تتراهیدروفولات به تتراهیدروفولات منتقل می‌شود. ویتامین B6 یک کوفاکتور ضروری برای گلیسین‌هیدروکسی‌متیل‌ترانسفراز در سنتز ۵،۱۰ متیلن تتراهیدروفولات می‌باشد. این شکل فولات می‌تواند برای سنتز تیمیدین، اکسیداسیون به فرمیل تتراهیدروفولات برای سنتز پورین‌ها یا احیا به ۵-متیل تتراهیدروفولات، و برای متیله کردن هموسیستئین به متیونین استفاده شود [۵]. هنگامی که تأمین فولات محدود باشد، سطوح سلولی و پلاسمایی هموسیستئین افزایش می‌یابد. بنابراین، هنگامی که متابولیسم هموسیستئین مهار می‌شود (مثلاً در کمبود فولات)، S-آدنوزیل هموسیستئین سلولی افزایش خواهد یافت. افزایش SAH، فعالیت متیل‌ترانسفراز و در نتیجه واکنش‌های متیلاسیون DNA را مهار می‌نماید. این مهار DNA متیلاسیون مرتبط با فولات ناکافی رژیم غذایی با افزایش استعداد به سرطان نیز مرتبط می‌باشد (تصویر ۲) [۵، ۱۰، ۱۱]. افراد با ژنوتیپ MTHFR 677TT، در صورتی که دریافت فولات کافی داشته باشند، تمایل به تجمع میزان قابل ملاحظه‌ای ۵،۱۰ متیلن THF داخل سلولی دارند، در حالی که افراد با ژنوتیپ‌های CC و CT فولات شان را به میزان زیادی به فرم ۵-متیل THF دارند (تصویر ۳) [۱، ۱۴، ۱۵].

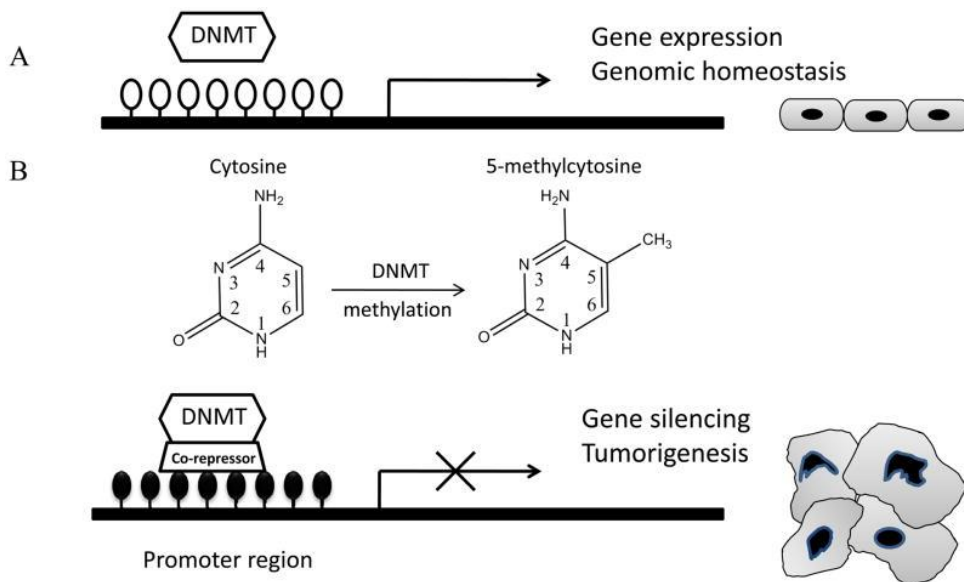
MTHFR در یک محل اتصال حیاتی قرار دارد، هدایت فولات در مسیر برای متیلاسیون از جمله سنتز DNA یا متیلاسیون DNA ضروری است (۱). مطالعه‌ای نشان داد افرادی که فولات به میزان کافی در بدنشان موجود است و کسانی که ژنوتیپ MTHFR 677TT دارند بطور کلی به نظر می‌رسد در معرض کمترین خطر باشند برخی منافع در دارا بودن سطح بالاتر ۵،۱۰-متیلن THF نشان داده شده، در حالی که بطور بالقوه افزایش خطر مرتبط با شرایط فقر فولات همراه با ژنوتیپ MTHFR 677TT اثر مضر کاهش متیلاسیون را نشان می‌دهد [۱، ۱۴]. مطالعات حیوانی نشان داده که کمبود فولات باعث هیپومتیلاسیون DNA پیش از ایجاد تومور می‌گردد. همچنین هیپومتیلاسیون DNA در لنفوسیت‌های انسان با رژیم کم‌فولات ایجاد شده و می‌تواند با ذخیره سازی فولات معکوس شود. در مقابل، کمبود مطالعات نشان داد که اثرات کمبود فولات روی DNA متیلاسیون بسیار پیچیده است، و نشان داد که وابسته به نوع سلول، عضو هدف و مرحله تغییر شکل بوده، و خاص ژن و موقعیت هستند [۵]. فقدان یا مقدار زیاد آرسنیک رژیم غذایی باعث هیپومتیلاسیون سراسری در کبد رت می‌گردد [۵، ۱۶]. همچنین آرسنیک رژیم غذایی با یک رژیم کم متیل تأثیر متقابل دارد. تجویز آرسنیک با یک رژیم کم‌متیل به موش منجر به هیپومتیلاسیون وسیع ژنوم و کاهش متیلاسیون ناحیه پروموتور آنکوژن Haras می‌گردد. این فرآیند انتظار می‌رود بیان آنکوژن را روشن کرده و به ایجاد تومور کمک نماید [۵، ۱۶]. رژیم‌هایی که کمبود کولین، یا کولین و متیونین دارند نیز نشان داده شده

سلیوم برخی از اثرات کمبود فولات را، احتمالاً بوسیله تغییر جهت مسیر ساخت هموسیستئین (در نتیجه کمبود فولات) از طریق مسیر ترانس سولفوراسیون اصلاح می کند [۵، ۱۷].

که ۱۲-۲۴ ماه پس از مصرف باعث کارسینوم سلول کبدی در ۲۰-۵۰٪ حیوانات می گردد. با وجود این، سرطان زایی یک رژیم کم متیل با وجود ویتامین B₁₂ کافی، در مقایسه با رژیم غذایی کم متیل بدون ویتامین B₁₂ بسیار بیشتر است [۵].



تصویر ۲: متابولیسم واحدهای تک کربتی شامل تعدادی از مواد مغذی (با علامت * نشان داده شده اند).



تصویر ۳: متیلاسیون DNA در سلولهای طبیعی و سرطانی

مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی مصرف فولات کم را در افزایش خطر نئوپلاسم کولورکتال دخیل دانسته اند و پیشنهاد داده اند که مکانیسم های بیولوژیک زمینه ساز این ارتباط شامل اختلال در الگوهای متیلاسیون DNA یا اثرات نامطلوب روی سنتز و ترمیم DNA می باشد. با تکمیل پروژه ژنوم انسانی، اطلاعات زیادی در

تأثیر متقابل بین فولات، ریبوفلاوین، ژنوتیپ، و سرطان، با اشاره به سرطان های کولورکتال و سرویکس

باره تغییرپذیری ژنتیک ارثی قابل دسترس شده است. این اطلاعات ژنتیکی می تواند در مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی برای تأمین اطلاعاتی درباره جنبه های متعدد متابولیسم فولات استفاده شود. اول، مطالعات ارتباط پلی مورفیسم ها در متابولیسم فولات با تغییر خطر سرطان شواهدی برای یک ارتباط علیتی بین این مسیر و کارسینوز کولورکتال فراهم می کند [۱۸]. دوم، مطالعات روی خصوصیات ژنتیکی می تواند کمک کند تا روشن شود آیا افراد خاصی ممکن است از دریافت کمتر یا بیشتر فولات یا مواد مغذی مرتبط با متابولیسم فولات سود ببرند. سوم، مطالعات روی پلی مورفیسم ژنتیکی می تواند باعث ایجاد فرضیاتی درباره مکانیسم های بیولوژیک احتمالی که این مسیر را به کارسینوز مرتبط می نماید، گردد [۱۹، ۲۰]. مطالعات اپیدمیولوژیک دریافت کم فولات را با افزایش خطر سرطان های اپیتلیال، از جمله سرطان کولورکتال و سرطان سرویکس مرتبط دانسته اند. ریوفلاوین توجه بسیار کمتری به خود جلب کرده است، اما علاقه فزاینده ای در تثبیت نقشی که فلاوین ها در متابولیسم فولات ایفا می کنند و امکان هم افزایی اثر محافظت کننده بین این دو ویتامین وجود دارد. فولات نقش کلیدی در سنتز، ترمیم، و متیلاسیون DNA بازی می کند، ریوفلاوین، بصورت FAD، کوفاکتوری برای MTHFR است و شواهدی از تأثیر متقابل بین وضعیت ریوفلاوین، وضعیت فولات، و ژنوتیپ در تعیین هموسیستئین پلاسما (یک مارکر عملکردی وضعیت فولات) وجود دارد [۲۱]. شواهد بسیاری به اثر محافظت کننده این پلی مورفیسم در برابر خطر سرطان کولورکتال اشاره دارد [۲۲]. تعدادی از مطالعات مورد شاهدهی ارتباط معکوس بین دریافت فولات و خطر سرطان کولورکتال، با متوسط کاهش حدود ۳۰ درصد برای بیشترین دریافت در برابر کمترین دریافت فولات را نشان داده اند. نکته جالب توجه این است که، مصرف الکل ممکن است اثرات محافظتی فولات را کاهش دهد [۲۳]. به وضوح، کارآزمایی های مداخله ای بیشتر فولات در انسان مورد نیاز است اثرات متقابل ژنتیکی و محیطی یک چشم انداز خوب و چالشی برای استراتژی های پیشگیری از سرطان کولورکتال ارائه می دهند زیرا آنها از این دیدگاه که این سرطان بسیار شایع، قابل پیشگیری است حمایت می کنند [۲۴].

مصرف کلسیم و سرطان پروستات

دریافت غذایی بالای کلسیم به عنوان یک علت احتمالی سرطان پروستات طبقه بندی شده است، هر چند که مکانیسم زمینه ای ارتباط بین کلسیم رژیم غذایی و خطر سرطان پروستات نامعلوم است [۲۵، ۲۶]. گیرنده ویتامین یک تنظیم کننده کلیدی جذب کلسیم است. در روده کوچک، بیان VDR بوسیله فاکتور رونویسی CDX-2 تنظیم می شود، که به یک محل پلی مورفیسمی در پروموتور ژن VDR متصل می شود [۲۷]. در

بین مردان با دریافت کلسیم زیرحد متوسط (۶۸۰ میلی گرم در روز)، حاملین آلل G تقریباً ۵۰٪ کاهش خطر در مقایسه با مردان با ژنوتیپ AA دارند. اگرچه مطالعات متعددی نشان داده که کلسیم با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط است، به ویژه بیماری پیشرفته و یا کشنده، مطالعات دیگر نشان داده اند که سطوح کافی (در مقایسه با کمبود) 25OHD با کاهش خطر بعدی سرطان پروستات همراه است. با توجه به اینکه کلسیم برای سلامت استخوان و محافظت در برابر سرطان کولورکتال ضروری به نظر می رسد، بهتر است در باره توصیه عمومی به منظور محدود کردن دریافت کلسیم توجه نمود [۲۸، ۲۹].

بررسی اثر ترکیبات بیواکتیو رژیم غذایی روی متیلاسیون DNA

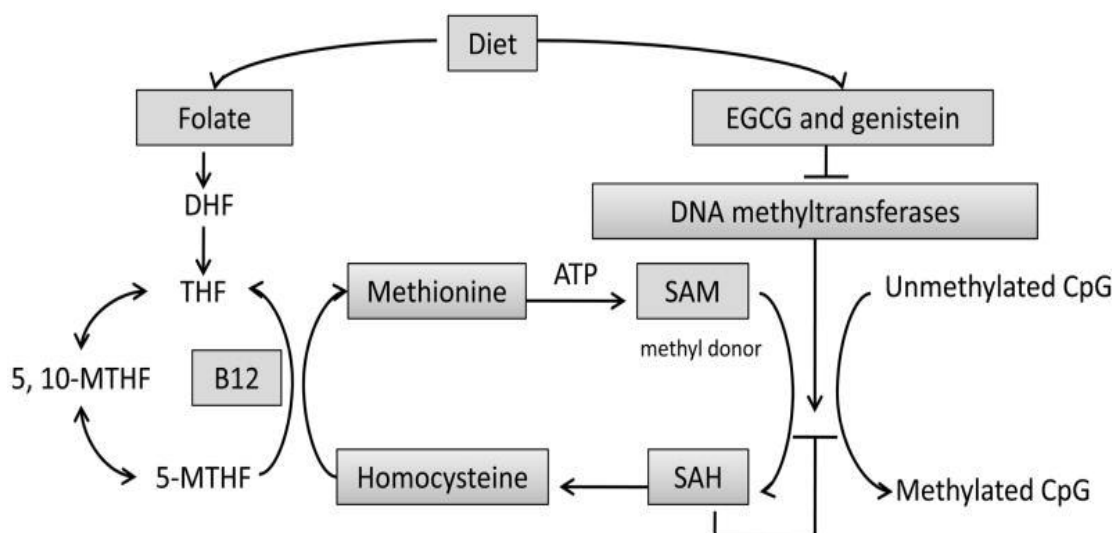
برخی از اجزای بیواکتیو غذایی فعالیت های سرطانی را با کاهش هیپرمتیلاسیون DNA ژن های کلیدی مسبب سرطان از طریق مهار خواص DNA متیل ترانسفراز آنها مهار می کنند. پلی فنل های رژیم غذایی، اپی گالوکاتچین-۳-گالات چای سبز، جنیستئین سویا و احتمالاً ایزوتیوسیاناتهای غذاهای گیاهی، برخی از نمونه هایی از این ترکیبات بیواکتیو غذایی تعدیل شده توسط عوامل اپی ژنتیک می باشند. فعالیت مهاری سرطان در اثر پلی فنل های رژیم غذایی با فعال سازی مجدد ژن از طریق دمتیلاسیون در پروموتور ژن های خاموش کننده متیلاسیون، مانند $p16^{INK4a}$ و گیرنده β رتینوئیک اسید در ارتباط است. پلی فنل های رژیم غذایی مانند EGCG به نظر می رسد اثرات مهاری مستقیم خود روی DNMTs را از طریق تأثیر متقابل با محل های کاتالیتیک مولکول DNMT1 داشته باشد و نیز ممکن است وضعیت متیلاسیون را بطور غیرمستقیم از طریق اثرات متابولیک مرتبط با متابولیسم انرژی تحت تأثیر قرار دهد [۸]. متیلاسیون DNA نابجا (تصویر ۴) در ژنهای خاصی در تقریباً کلیه نئوپلاسم ها اتفاق می افتد، پیشنهاد شده که این تغییر شاید یک مارکر مولکولی در رویکردهای پیشگیری و درمانی باشد [۳۰].

(A)، متیلاسیون DNA در سلول های طبیعی. یک پروموتور هیپومتیله شده به بیان ژن مربوط است. (B)، متیلاسیون DNA در سلول های سرطانی. DNA هیپرمتیلاسیون نابجا در پروموتور منجر به خاموشی ژن و تومورزایی می شود. فرایند متیلاسیون DNA بوسیله DNA متیل ترانسفرازها با افزودن یک گروه متیل (CH_3) به موقعیت ۵- حلقه سیتوزین دی نوکلئوتیدهای CpG کاتالیز می شود. دایره های سفید، محل های CpG متیله نشده، دایره های سیاه، محل های CpG هیپرمتیله شده [۳۱]. پلی فنل چای سبز، EGCG، یک عنصر کلیدی فعال برای مهار سرطان از طریق کنترل اپی ژنتیک می باشد [۳۲، ۳۳]. علاوه بر این، EGCG برای تنظیم بیان ژن از طریق مکانیسم بازسازی

کروماتین عمل می‌کند، که EGCG می‌تواند توانایی ضدسرطانی خود را از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی اعمال نماید [۱۱، ۳۴].

جدول ۱: خلاصه ترکیبات غذایی برای مهار سرطان

منابع	ژن‌های هدف	نقش در پیشگیری از سرطان	عملکرد آنها در متیلاسیون DNA	طبقه بندی	منابع غذایی	ترکیبات رژیمی
[۱۴]	ناشناخته	کمبود سبب	فراهم کردن گروه متیل برای S	ویتامین‌های محلول در آب	لوبیاهای، سبزیجات و برخی از میوه‌ها	فولات
[۳۵]		هایپومتیلاسیون وسیع DNA و ناپایداری ژنی	ادنوزیل متیونین (دهنده متیل)			
[۳۶]						
[۳۷]	<i>p16^{INK4a}; RAR</i>	فعال کردن ژن‌های	مهارکننده بالقوه DNA متیل	پلی فنول‌های گیاهی (فلاونول)	چای سبز	اپی گالو کاتچین گالات
[۴۱]	<i>β; MGMT; hMLH1; GSTP1; WIF-1; RECK</i>	تومورسایپرور بوسیله هایپومتیلاسیون پروموتور	ترانسفراز ۱ و سبب کاهش نسبت S آدنوزیل متیونین به S آدنوزیل هموسیستین			
[۴۲]	<i>p16^{INK4a}; RAR</i>	فعال کردن ژن‌های	مهارکننده DNA متیل	پلی فنول گیاهی (ایزوفلاونون)	لوبیای سویا	جنیستین
[۴۳]	<i>β; MGMT; PTEN; CYLD</i>	تومورسایپرور بوسیله هایپومتیلاسیون پروموتور	ترانسفراز ۱			
[۴۴]	<i>p53, p16</i>	کمبود سبب: هایپومتیلاسیون و متیلاسیون پروموتور ژن‌های <i>p16</i> و <i>p53</i>	مهارکننده DNA متیل ترانسفراز ۱ و اثر بر نسبت S آدنوزیل متیونین به S آدنوزیل هموسیستین	از مینرال‌های ضروری	مغز دانه‌ها، جگر و کلیه	سلنیم
[۴۵]	<i>GSTP1</i>	فعال کردن پروموتور ژن <i>GSTP1</i> بوسیله هایپومتیلاسیون پروموتور	ناشناخته	متابولیت گلیکوزینولات‌ها	سبزیجات گروه کلم	ایزوتیوسیانات



تصویر ۴: خلاصه‌ای از عوامل رژیم غذایی که فرآیند متیلاسیون DNA را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱۴)

را کاهش دهد، اما اطلاعات کمی در مورد سرطان تخمدان وجود دارد [۶، ۴۶، ۴۷]. EGCG می‌تواند فعالیت DNMT را از طریق تعامل مستقیم با آنزیم‌ها مهار کند، در نتیجه منجر به دمتیلاسیون و فعال سازی مجدد ژن‌های خاموش شده متیلاسیون شود (تصویر ۴) [۱۱].

یک رژیم غذایی دهنده متیل (ترکیباتی از رژیم غذایی مثل فولات، ویتامین B12 و بسیاری ترکیبات دیگر) می‌تواند برای سنتز SAM استفاده شود (جدول ۱). غذاهای حاوی فولات ممکن است در برابر بعضی سرطانها محافظت ایجاد کند و ممکن است تا حدی افزایش خطر سرطان پستان مرتبط با مصرف الکل

باعث هیپومتیلاسیون سراسری شده و علاوه بر آن، متیلاسیون پروموتور ژن‌های p53 و p16، نشان می‌دهد که تأثیر متیلاسیون DNA ممکن است یک مکانیسم قاطع سلنیوم برای پیشگیری از سرطان باشد. ایزوتیوسیانات‌ها، به طور طبیعی در سبزیجات خانواده کلم مانند کلم بروکلی، کلم و شاهی یافت می‌شوند و که بروز سرطان پروستات را کاهش می‌دهند. فنتیل ایزوتیوسیانات، محصول هیدرولیتیک گلوکوزینولات، رشد سلول‌های سرطانی پروستات را کاهش می‌دهد و می‌تواند بیان ژن گلوکوتایون S- ترانسفراز، را از طریق القاء هیپومتیلاسیون پروموتور ژن گلوکوتایون S- ترانسفراز در سلول‌های سرطانی پروستات مجدداً فعال نماید. با وجود این، مکانیسم دقیق اثر ایزوتیوسیانات‌ها روی متیلاسیون DNA هنوز ناشناخته است و نیاز به تحقیقات بیشتر دارد [۱۱].

نتیجه گیری

طبق بررسی مطالعات اپیدمیولوژیکی در انسان و حیوان، ترکیبات متعدد رژیم غذایی خطر سرطان را تغییر می‌دهند و در حقیقت عدم تعادل مواد مغذی و ترکیبات بیواکتیو دیگر منجر به DNA هیپومتیلاسیون و هیپومتیلاسیون خاص ژنی و یا هیپرمتیلاسیون می‌شود. تغییر شکل بدخیم سلول‌ها به شدت بر تنظیم ژنتیکی چرخه سلولی، تکثیر، آپوپتوز، آنژیوژنز، و متاستاز تأکید دارد و تکثیر کنترل نشده و متاستاز سلول‌های سرطانی با عدم تنظیم، به سبب حضور پروموتورهای سرطان یا عدم وجود ژن‌های سرکوبگر تومور مرتبط می‌باشد. باوجود این، این الگوی قطعی اتیولوژی سرطان برای توضیح تنوع زیاد در بیان ژن‌های انسان در پاسخ به جهش و تغییرات محیطی، تغذیه، شیوه زندگی، و سن که منجر به تنوع فنوتیپ‌های سرطان می‌شود، کفایت نمی‌کند. در کل اگر اثر متقابل ژن- ماده مغذی ایجاد شده باشد، افراد باید ژنوتیپ شوند و رژیم غذایی‌شان بر اساس نتایج، بررسی شود در این میان چند عامل مهم باید مورد محاسبه قرار گیرند، از جمله قدرت تعامل خاص، پیامد مشترک حاصل و اینکه اثر احتمالی مواد مغذی بر سلامت عمومی چگونه است بنابراین کشف مکانیسم ارتباط مواد مغذی با سرطان، با توجه به اینکه ارتباط بین مواد مغذی و خطر سرطان بطور ضعیفی شناخته شده است، با این مطالعات دشوار است. لذا لزوم انجام مطالعات بیشتر با تأکید بر مکانیسم‌های مهم مواد مغذی، آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان یکی از پیامدهای مهم در ارتباط با سرطان ضروری می‌رسد.

اختصارات

MTHFR = Methylene tetrahydrofolate reductase
MS = Methionine synthase

متیونین بوسیله متیلاسیون هموسیستئین بازسازی می‌شود. فولات و ویتامین B12 به تولید ۵- متیل تتراهیدروفولات کمک می‌کنند که گروه متیل را برای سنتز متیونین و SAM فراهم می‌کند، دهنده عمومی متیلاسیون بیولوژیکی. EGCG و جنیستئین متیلاسون DNA را با مهار DNMT تحت تأثیر قرار می‌دهند.

جنیستئین، ایزوفلاون سویا

دیگر ترکیب شناخته شده بیواکتیو رژیم غذایی نوعی ایزوفلاون سویا با نام جنیستئین است که تومورزایی را از طریق کنترل اپی ژنتیک در چندین مسیر سلولی مهار می‌کند [۴۸، ۴۹]. مکانیسم‌های احتمالی برای خاصیت ضد تکثیری جنیستئین عبارت از جلوگیری از موتاسیون DNA، کاهش تکثیر سلول سرطانی، مهار آنژیوژنز، و القای تمایز می‌باشد. اما مکانیسم بالقوه‌ای که اخیراً مورد توجه قرار گرفته این است که جنیستئین ممکن است در تنظیم فعالیت رونویسی ژن بوسیله تنظیم وقایع اپی ژنتیکی مانند متیلاسون DNA و یا تغییر کروماتین دخیل باشد [۱۱، ۱۷]. در حقیقت جنیستئین فعالیت DNMT را مهار می‌کند و در سلول‌های سرطانی مری و پروستات متیلاسون DNA نابجا را معکوس می‌کند، منجر به فعال سازی مجدد بیان ژن‌هایی مانند $p16^{INK4a}$, RAR β , MGMT، هومولوگ فسفاتاز و CYLD شده، و اثر هم‌افزایی در ترکیب با 5-aza-2'-deoxycytidine دارد. با وجود این، خواص ضد سرطان جنیستئین در سرطان پستان نگرانی‌هایی ایجاد کرده زیرا اثرات شبه استروژن آن ممکن است برای زنان در معرض خطر بالای سرطان پستان یا بیماران مبتلا به سرطان پستان با تومورهای حساس به استروژن منع مصرف داشته باشد [۵۰]. مطالعات اپیدمیولوژی و حیوانی تأیید کرده‌اند که مواجهه با رژیم سویا در زنان در اوایل زندگی تا حد زیادی خطر ابتلا به سرطان پستان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، پیشنهاد شده که رعایت زمان مواجهه برای جنیستئین ضروری است تا اثرات آن بر پیشگیری از سرطان پستان اعمال شود. همچنین درمان با جنیستئین منجر به سرکوب رونویسی hTERT می‌شود که منجر به مهار فعالیت آنزیم تلومراز با تحت تأثیر قرار دادن بیان DNMT در سلول‌های سرطانی پستان انسان می‌شود [۵۰]. با وجود این، Fang و همکاران پی‌بردند که، اثر مهار جنیستئین روی DNMT ضعیف‌تر از EGCG می‌باشد، ولی در عین حال در فعالیت دمتیلاسیون منجر به فعال سازی مجدد ژن‌های خاموش شده متیلاسیون فعال تر است [۱۱].

سلنیوم و ایزوتیوسیانات‌ها

سلنیوم یک عنصر کمیاب ضروری با خواص آنتی اکسیدانی و پروآپوپتوزی است [۱۱، ۵۱]. کمبود سلنیوم در کولون و کبد،

hTERT = Human Telomerase Reverse Transcriptase gene
 PEITC = Phenethyl isothiocyanate
 GSTP1 = Glutathione S-transferase
 RAR β = Retinoic acid receptor beta
 MGMT = O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase gene
 TSC = Tumor Suppressor Cylindromatosis
 EGCG = Epigallocatechin gallate
 SAM-e = S-Adenosyl-L-methionine; ademetionine
 SAH = S-Adenosylhomocysteine
 VDR = Vitamin D receptor

BHMT = Betaine-homocysteine S-methyltransferase
 MAT = Methionine adenosyltransferase
 DNMT = DNA methyltransferase
 CBS = Cystathionine- β -synthase
 Gly = Glycine
 Cys = Cysteine
 THF = Tetrahydrofolate
 MTHF = 5, 10-methyltetrahydrofolate
 DMG = Dimethylglycine
 GSH = Glutathione
 DHF = Dihydrofolate
 Ser = Serine
 GHMT = Glycine hydroxymethyltransferase

References

- Giovannucci E. Nutrient and Gene Interactions in Cancer In: Choi S-W, Friso S, editors. Nutrient-gene interactions in cancer: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2006. p. 1-17.
- Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions in one-carbon metabolism. *Curr Drug Metab.* 2005;6(1):37-46. [PMID: 15720206](#)
- Lee WN, Go VL. Nutrient-gene interaction: tracer-based metabolomics. *J Nutr.* 2005;135(12 Suppl):3027S-32S. [PMID: 16317166](#)
- Ramezani A, Koohdani F, Djazayeri A, Nematipour E, Keshavarz SA, Saboor-Yaraghi AA, et al. Effects of administration of omega-3 fatty acids with or without vitamin E supplementation on adiponectin gene expression in PBMCs and serum adiponectin and adipocyte fatty acid-binding protein levels in male patients with CAD. *Anat J Cardiol.* 2015;15(12):981-9. [DOI: 10.5152/akd.2015.5849](#)
- Ramezani A, Djazayeri A, Koohdani F, Nematipour E, Javanbakht MH, Keshavarz SA, et al. Omega-3 fatty acids/vitamin e behave synergistically on adiponectin receptor-1 and adiponectin receptor-2 gene expressions in peripheral blood mononuclear cell of coronary artery disease patients. *Curr Topics Nutr Res.* 2015;13(2):103-.
- Yousefinejad A, Siassi F, Mirshafiey A, Eshraghian MR, Koohdani F, Javanbakht MH, et al. Effect of Genistein and L-Carnitine and Their Combination on Gene Expression of Hepatocyte HMG-COA Reductase and LDL Receptor in Experimental Nephrotic Syndrome. *Iran J Public Health.* 2015;44(10):1339-47. [PMID: 26576346](#)
- Ramezani A. Effects of administration of omega-3 fatty acids with or without vitamin E supplementation on adiponectin gene expression in PBMCs and serum adiponectin and adipocyte fatty acid-binding protein levels in male patients with CAD. *Growth.* 2015;8:11-3.
- Ramezani A. Omega-3 fatty acids/vitamin e behave synergistically on adiponectin receptor-1 and adiponectin receptor-2 gene expressions in peripheral blood mononuclear cell of coronary artery disease patients. *Curr Topics Nutr Res.* 2015;13(2):23-32.
- Cheng TY, Makar KW, Neuhouser ML, Miller JW, Song X, Brown EC, et al. Folate-mediated one-carbon metabolism genes and interactions with nutritional factors on colorectal cancer risk: Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer.* 2015;121(20):3684-91. [DOI: 10.1002/ncr.29465](#) [PMID: 26108676](#)
- Liu AY, Scherer D, Poole E, Potter JD, Curtin K, Makar K, et al. Gene-diet-interactions in folate-mediated one-carbon metabolism modify colon cancer risk. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(4):721-34. [DOI: 10.1002/mnfr.201200180](#) [PMID: 22961839](#)
- Gong Z, Ambrosone CB, McCann SE, Zirpoli G, Chandran U, Hong CC, et al. Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women. *Int J Cancer.* 2014;134(6):1422-35. [DOI: 10.1002/ijc.28466](#) [PMID: 23996837](#)
- Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients.* 2015;7(2):922-47. [DOI: 10.3390/nu7020922](#) [PMID: 25647662](#)
- Yousefinejad A. Effect of Genistein and L-Carnitine and Their Combination on Gene Expression of Hepatocyte HMG-COA Reductase and LDL Receptor in Experimental Nephrotic Syndrome. *Iranian J Public Health.* 2015;44(10):1339-47.
- He JM, Pu YD, Wu YJ, Qin R, Zhang QJ, Sun YS, et al. Association between dietary intake of folate and MTHFR and MTR genotype with risk of breast cancer. *Genet Mol Res.* 2014;13(4):8925-31. [DOI: 10.4238/2014.October.31.7](#) [PMID: 25366783](#)
- Weiwei Z, Liping C, Dequan L. Association between dietary intake of folate, vitamin B6, B12 & MTHFR, MTR Genotype and breast cancer risk. *Pak J Med Sci.* 2014;30(1):106-10. [DOI: 10.12669/pjms.301.41](#) [PMID: 24639841](#)
- Melak D, Ferreccio C, Kalman D, Parra R, Acevedo J, Perez L, et al. Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;274(2):225-31. [DOI: 10.1016/j.taap.2013.11.014](#) [PMID: 24296302](#)
- Vieira ML, Fonseca FL, Costa LG, Beltrame RL, Chaves CM, Cartum J, et al. Supplementation with selenium can influence nausea, fatigue, physical, renal, and liver function of children and adolescents

- with cancer. *J Med Food*. 2015;18(1):109-17. DOI: [10.1089/jmf.2014.0030](https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0030) PMID: [25379637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25379637/)
18. Takata Y, Shrubsole MJ, Li H, Cai Q, Gao J, Wagner C, et al. Plasma folate concentrations and colorectal cancer risk: a case-control study nested within the Shanghai Men's Health Study. *Int J Cancer*. 2014;135(9):2191-8. DOI: [10.1002/ijc.28871](https://doi.org/10.1002/ijc.28871) PMID: [24692023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24692023/)
 19. Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2382S-7S. PMID: [12163697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163697/)
 20. Keum N, Giovannucci EL. Folic acid fortification and colorectal cancer risk. *Am J Prev Med*. 2014;46(3 Suppl 1):S65-72. DOI: [10.1016/j.amepre.2013.10.025](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.025) PMID: [24512932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512932/)
 21. Jung AY, van Duijnhoven FJ, Nagengast FM, Botma A, Heine-Bröring RC, Kleibeuker JH, et al. 6] Dietary B vitamin and methionine intake and MTHFR C677T genotype on risk of colorectal tumours in patients with Lynch Syndrome: the GEOLynch Cohort Study. PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen. 2014:119.
 22. Giovannucci E. Alcohol, one-carbon metabolism, and colorectal cancer: recent insights from molecular studies. *J Nutr*. 2004;134(9):2475S-81S. PMID: [15333745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333745/)
 23. Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004;229(10):988-95. PMID: [15522834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15522834/)
 24. Webb PM, Ibiebele TI, Hughes MC, Beesley J, van der Pols JC, Chen X, et al. Folate and related micronutrients, folate-metabolising genes and risk of ovarian cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(10):1133-40. DOI: [10.1038/ejcn.2011.99](https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.99) PMID: [21629268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21629268/)
 25. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):87-117. DOI: [10.3945/ajcn.113.067157](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.067157) PMID: [25527754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25527754/)
 26. Monteith GR. Prostate cancer cells alter the nature of their calcium influx to promote growth and acquire apoptotic resistance. *Cancer Cell*. 2014;26(1):1-2. DOI: [10.1016/j.ccr.2014.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.06.015) PMID: [25026203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25026203/)
 27. Batai K, Murphy AB, Shah E, Ruden M, Newsome J, Dixon MA, et al. Abstract B16: Association of calcium and vitamin D intake and vitamin D receptor genotypes with prostate cancer in multiethnic samples. AACR; 2015.
 28. Ulrich CM. Nutrigenetics in cancer research--folate metabolism and colorectal cancer. *J Nutr*. 2005;135(11):2698-702. PMID: [16251633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251633/)
 29. Fetahu IS, Hobaus J, Aggarwal A, Hummel DM, Tennakoon S, Mesteri I, et al. Calcium-sensing receptor silencing in colorectal cancer is associated with promoter hypermethylation and loss of acetylation on histone 3. *Int J Cancer*. 2014;135(9):2014-23. DOI: [10.1002/ijc.28856](https://doi.org/10.1002/ijc.28856) PMID: [24691920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691920/)
 30. Powers HJ. Interaction among folate, riboflavin, genotype, and cancer, with reference to colorectal and cervical cancer. *J Nutr*. 2005;135(12 Suppl):2960S-6S. PMID: [16317155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16317155/)
 31. Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem*. 2010;17(20):2141-51. PMID: [20423306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423306/)
 32. Tyagi T, Treas JN, Mahalingaiah PK, Singh KP. Potentiation of growth inhibition and epigenetic modulation by combination of green tea polyphenol and 5-aza-2'-deoxycytidine in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):655-68. DOI: [10.1007/s10549-015-3295-5](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3295-5) PMID: [25663548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663548/)
 33. Deb G, Thakur VS, Limaye AM, Gupta S. Green tea polyphenol-mediated epigenetic reactivation of TIMP-3 reduces invasiveness and gelatinolytic activity in human breast cancer cells. AACR; 2014.
 34. Zhang Y, Wang X, Han L, Zhou Y, Sun S. Green tea polyphenol EGCG reverse cisplatin resistance of A549/DDP cell line through candidate genes demethylation. *Biomed Pharmacother*. 2015;69:285-90. DOI: [10.1016/j.biopha.2014.12.016](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.12.016) PMID: [25661371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661371/)
 35. Rowland GW, Schwartz GG, John EM, Ingles SA. Calcium intake and prostate cancer among African Americans: effect modification by vitamin D receptor calcium absorption genotype. *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):187-94. DOI: [10.1002/jbmr.505](https://doi.org/10.1002/jbmr.505) PMID: [21887707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21887707/)
 36. Ahmed FE. Gene-gene, gene-environment & multiple interactions in colorectal cancer. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2006;24(1):1-101. DOI: [10.1080/105905006006142_95](https://doi.org/10.1080/105905006006142_95) PMID: [16690537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690537/)
 37. Suh JR, Herbig AK, Stover PJ. New perspectives on folate catabolism. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:255-82. DOI: [10.1146/annurev.nutr.21.1.255](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.255) PMID: [11375437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11375437/)
 38. Shane B, Stokstad EL. The interrelationships among folate, vitamin B12, and methionine metabolism. *Adv Nutr Res*. 1983;5:133-70. PMID: [6405588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6405588/)
 39. Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem*. 1999;10(2):66-88. PMID: [15539274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15539274/)
 40. 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. PMID: [14633667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633667/)
 41. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):223S-8S. PMID: [17182830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182830/)
 42. Pandey M, Shukla S, Gupta S. Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells. *Int J Cancer*. 2010;126(11):2520-33. DOI: [10.1002/ijc.24988](https://doi.org/10.1002/ijc.24988) PMID: [19856314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19856314/)
 43. Gao Z, Xu Z, Hung MS, Lin YC, Wang T, Gong M, et al. Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells. *Anticancer Res*. 2009;29(6):2025-30. PMID: [19528461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528461/)
 44. Kato K, Long NK, Makita H, Toida M, Yamashita T, Hatakeyama D, 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):647-54. DOI: [10.1038/sj.bjc.6604521](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604521) PMID: [18665171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665171/)
 45. Fang MZ, Chen D, Sun Y, Jin Z, Christman JK, Yang CS. Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RARBeta, and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy. *Clin Cancer Res*.

- 2005;11(19 Pt 1):7033-41. [DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0406](#) [PMID: 16203797](#)
46. Liu TP, Lo HL, Wei LS, Hsiao HH, Yang PM. S-Adenosyl-L-methionine-competitive inhibitors of the histone methyltransferase EZH2 induce autophagy and enhance drug sensitivity in cancer cells. *Anticancer Drugs*. 2015;26(2):139-47. [DOI: 10.1097/CAD.000000000000166](#) [PMID: 25203626](#)
47. Ham MS, Lee JK, Kim KC. S-adenosyl methionine specifically protects the anticancer effect of 5-FU via DNMTs expression in human A549 lung cancer cells. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(2):373-8. [DOI: 10.3892/mco.2012.53](#) [PMID: 24649178](#)
48. Xie Q, Bai Q, Zou LY, Zhang QY, Zhou Y, Chang H, et al. Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. *Genes Chromosomes*
- Cancer. 2014;53(5):422-31. [DOI: 10.1002/gcc.22154](#) [PMID: 24532317](#)
49. Xia J, Cheng L, Mei C, Ma J, Shi Y, Zeng F, et al. Genistein inhibits cell growth and invasion through regulation of miR-27a in pancreatic cancer cells. *Curr Pharm Des*. 2014;20(33):5348-53. [PMID: 24479798](#)
50. Mahmoud AM, Al-Alem U, Ali MM, Bosland MC. Genistein increases estrogen receptor beta expression in prostate cancer via reducing its promoter methylation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;152:62-75. [DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.04.018](#) [PMID: 25931004](#)
51. Wallenberg M, Misra S, Bjornstedt M. Selenium cytotoxicity in cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(5):377-86. [DOI: 10.1111/bcpt.12207](#) [PMID: 24529300](#)