

Beslenme ile İlişkili Genomik Teknolojiler ve Kanserin Önlenmesi

Nutrition-related Genomic Technologies and Cancer Prevention: Review

Can ERGÜN,^a
Nurcan YABANCI^b

^aAnkara Veremle Savaş Derneği
Dr. Nusret Karasu Göğüs Hastalıkları ve
Tüberküloz Hastanesi,

^bGıda ve Beslenme Eğitimi AD,
Gazi Üniversitesi Mesleki Eğitim Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 16.06.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Can ERGÜN
Ankara Veremle Savaş Derneği
Nusret Karasu Göğüs Hastalıkları ve
Tüberküloz Hastanesi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
cergun@hacettepe.edu.tr

ÖZET Diyet düzenleri, besin öğeleri ve diğer yiyecek bileşenleri, kanser riskine katkıda bulunan çevresel etkenlerin önemli bir bileşenidir. Beslenme ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin incelendiği çalışmalar yeni ve önemli bir araştırma alanıdır. Metabolize edici enzimlerin tüm aktivitelerini düzenleyen genlerde çeşitli polimorfizmler bulunmaktadır. Diyetel faktörler ile metabolize edici enzim aktivitesinin başlatılması, bir karsinojenin aktivasyonu veya reaktif ara metabolitin detoksifikasyonu ile sonuçlanabilir. Metilentetrahidrofolat redüktaz geni ve diyetle folat alımı arasındaki ilişki vitamin metabolizması genindeki bir polimorfizmin, diyet-gen etkileşimine katıldığına gösteren önemli bir örnektir. Varyantın varlığı, hem kanser riskini hem de folat gereksinimini etkilemektedir. Diyet-gen etkileşimleri, diyet faktörlerine bağlı olarak ortaya çıkan kanser riskinde, bireyler arasında gözlemlenen büyük varyasyonlara önemli derecede katkıda bulunmaktadır. Hangi diyetel faktörlerin karsinogenez ile ilişkili işlemleri nasıl etkilediği, hedef gen fonksiyonu ve enzim aktivitesi hakkında artan bilgi düzeyi ile cevaplanabilir. Bu alanda artan bilgi düzeyi kanser riskinin azaltılmasına yönelik daha etkili yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacaktır. Genetik olarak yatkınlığı bulunan ve beslenme faktörlerinin etkilerine yanıt veren bireyler ve popülasyon alt gruplarını hedefleyen diyet müdahale programları böylece kanser riskinin azaltılmasında daha başarılı olacaktır. Bu derleme yazısında; beslenme ve genetik faktörler arasındaki ilişkileri araştıran çalışma tipleri ve bu çalışma alanının temel aldığı kavramlar ve ilkeler tanımlanmıştır. Spesifik diyet-gen etkileşimlerine örnekler verilmiş; kanserin önlenmesi ve halk sağlığı ile ilgili uygulamalar yönünden değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nutrigenomiks; tümörler

ABSTRACT Dietary patterns, nutrients and other constituents of food are major contributors of environmental factors which could affect the risk of cancer. The study of interactions between nutritional and genetic factors is a new and important area of research. Polymorphisms may exist in the genes that regulate all activities of metabolizing enzyme. Induction of metabolizing enzyme with dietary factors may result in either activation of carcinogenesis or the detoxification of a reactive intermediate metabolite. The relation between the gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and dietary folate is an example of a diet-gene interaction that involves a polymorphism in a vitamin metabolism gene. The presence of the variant appears to influence both risk for cancer and folate requirements. Diet-gene interactions contribute considerably to the observed inter-individual variations in cancer risk in related to exposures to the dietary factors. Which dietary factors how to effect carcinogenesis-related processes may be answered with increased knowledge of targeted gene function and enzyme activity. Increased knowledge level in this area will allow a more efficient approach to reducing risk for cancer. Dietary intervention programs may be more successful when they targeted individuals and population sub-groups which genetically susceptible and responsive to the effects of nutritional factors. In this review, types of studies that examining the relationships between nutritional and genetic factors have been described, fundamental concepts and principles have been discussed. This review also provides examples of specific diet-gene interactions and evaluated for cancer prevention and public health implications.

Key Words: Nutrigenomics; neoplasms

İnsan genom zincirinin belirlenmesi konusundaki hızlı ilerlemeler, insanlarda var olan polimorfik gen varyantları arasındaki ilişkilerin ve bunların çeşitli patolojik koşulların patogenezi etkilerinin araştırılması için birçok fırsat sunmaktadır. Genetik bağlantı ve pozisyonel klonlama yöntemleri kullanılarak retinoblastoma, kistik fibrozis, ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve diğer bazı az rastlanılan monogenik (Mendel) kalıtsal hastalıklara doğrudan neden olan gen mutasyonlarının keşfedilmesinde tartışılmaz başarılar elde edilmiştir. Bununla beraber; bu yaklaşım tarzı özellikle güçlü bir çevresel bileşenin de katıldığı çok-faktörlü ve karmaşık patogenezi olan hastalıklara uyarlandığında başarısız olmaktadır. Bu hastalıkların, diğer hastalıklardan ayrılan önemli özelliklerden birisi de tek bir spesifik nedenin (örnek: enfeksiyon, toksin veya yüksek derecede girişken bir mutasyon) bulunmamasıdır. Hastalıkların karmaşıklığı nedeniyle katkıda bulunan tüm faktörlerin değerlendirilmesi neredeyse imkansızdır.^{1,2}

Patogenezin genetik bileşenlerinin araştırılması konusunda, polimorfik genler ve bu genlerin hastalık gelişimine katılan ürünleri seçilir ve “adaylar” olarak analiz edilirler. Kronik çok-faktörlü hastalıklara polimorfik gen varyantlarının katılımı hakkındaki bilgilerin çoğu; çeşitli “aday gen” varyantlarının hastalık insidansı veya belirtileri arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalardan elde edilen bilgileri temel almaktadır. Bu ilişkilerin doğası gerçekten de çok karmaşıktır; araştırma ve sonuçların tarafsız olarak birbirlerinden ayrılması ise aşırı derecede zordur.¹

Çevre, diyet, enfeksiyonlar ve diğer bazı yaşam tarzı faktörlerinin neden olduğu genetik bozukluklar tümör hücrelerini oluşturur. Kanser, günümüzde genetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.³ Diyetle alınan besin ögeleri, çeşitli etki mekanizmaları yoluyla karsinogenezi baskılayarak veya destekleyerek kanser riskini etkilemektedir. Bu farklı mekanizmaların tanımlanması ve etki gösterdikleri bölgelerin birbirlerinden ayrılması, beslenme ve kanser araştırmalarının üzerinde odaklandığı önemli bir konudur.^{4,5}

Spesifik yiyecekler ve/veya biyoaktif bileşenlerinin (mineraller, amino asitler, karbonhidratlar, yağ asitleri, karotenoidler, flavonoidler, terpenler, glukozinolatlar, izotiyosiyanatlar ve allil sülfürler) diyetle alım değerlerinin en uygun seviyelere getirilmesi; kanser hastalığının azaltılmasında en kapsamlı, invaziv olmayan ve en az maliyetli bir strateji gibi görünmekle beraber, bu durum basit bir işlemde çok ötedir. Buradaki en büyük problem, her gün tüketilen binlerce bileşen arasından kritik öneme sahip diyetel bileşenlerin tanımlanmasıdır. İnsanlar günlük olarak binlerce birbirlerinden farklı flavonoid tüketmekle beraber bu flavonoidlerin çok az bir kısmı kansere karşı koruyucu etkileri yönünden araştırılmıştır.^{6,7}

GENOMİK TEKNOLOJİLERİN KANSERİN ÖNLENMESİNDEKİ UYGULAMALARI

Teknoloji ve bilgi düzeyinde yakın geçmişte ortaya çıkan hızlı ilerlemelerin bir sonucu olarak genomik teknolojiler büyük gelişmeler göstermişlerdir. Diyetle ilişkili hastalıkların genetiğini ve bunlarla ilişkili polimorfizmleri (**nutrigenetik**), besin ögeleri tarafından başlatılan DNA metilasyonu ve kromatin değişiklikleri (**beslenme epigenetiği**), gen ekspresyonunda besin ögeleri tarafından başlatılan değişiklikleri (**beslenme transkriptomiği**) ve proteinlerin oluşumu ve/veya biyoaktivasyonundaki değişiklikleri (**proteomik**) aynı anda değerlendiren bütünleştirilmiş bir çerçeve, diyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkilerin daha iyi derecede anlaşılabilmesini sağlayacaktır.⁸

BESLENME GENOMİĞİ

Nutrigenetik, spesifik besin ögelerine verilen klinik yanıtlardaki farklılıklar için bireylerdeki genetik varyasyonların retrospektif analizini içermektedir. Nutrigenomik ise spesifik biyoaktif yiyecek bileşenlerine verilen yanıtın büyüklüğü ve bazen de yönünün değerlendirilmesi aşamasında; DNA baz zincirleri, epigenetik olaylar ve transkriptomik arasındaki dinamik etkileşimleri, diğer bir tanımla gen ekspresyonunun düzenlenmesi konusunda besin ögelerinin neden olduğu farklılıkların prospektif analizini kapsamaktadır.⁸

Nutrigenomik ile yakından ilişkili bir kavram olan nutrigenetik, farklı kökenleri bulunsada bir-birleri yerine kullanılabilir. Nutrigenetik ve nutrigenomik kavramları bir bütün olarak "beslenme genomiği" kavramını oluşturmaktadırlar. Bu alan halen gelişiminin ilk aşamalarında olup kullanılan terminoloji de buna paralel olarak gelişmektedir.⁹⁻¹¹

Moleküler düzeyde, tek bir DNA sarmalında oluşan varyasyonlar, gen yapısında varyasyonlarla sonuçlanır. Bu varyasyon, veya tek nükleotid polimorfizmi (SNP), gen veya varyantı ifade edildiğinde protein yapısında varyasyonlara neden olabilir. Bazı yapısal varyasyonlar proteinin fonksiyonu üzerine etki gösterirken, diğer bazıları göstermeyebilir. Bir SNP'in nutrigenetik anlamda önemli olabilmesi için; ilgilenilen popülasyonda yüksek frekansa sahip özelliklerde bulunmalı, biyolojik süreçlerin en üstünde bulunan veya ara metabolik süreçlerde oran-belirleyici basamaklarda yer alan proteinleri düzenlemeli ve değiştirmeli, klinik etkilerinin ölçümünü sağlayabilecek uygun biyomarkere sahip olmalıdır. Bugün çok az sayıda SNP bu kriterleri sağlayabilmektedir; ancak, bu SNP'lerden birçok yeni bilgi elde edilebilir.¹¹⁻¹³

BESİN ÖĞESİ-GEN ETKİLEŞİMLERİNE ÖRNEKLER

Beslenme faktörleri ve kanser riski arasındaki biyolojik bağlantıların araştırıldığı çalışmalarda, diyet-gen etkileşimleri; genetik ve epigenetik değişikliklerin hangi besin öğeleri tarafından gerçekleştirildiği ve diğer bileşenlerin karsinogenez işlemlerini nasıl etkilediğinin tanımlanması aşamalarına katılmaktadır.¹⁴ Sık karşılaşılan SNP'lere örnekler aşağıda verilmiştir.

Sitokrom P450 ve CYP Genleri

Sitokrom P450 (ve bununla ilişkili CYP genleri), endojen bileşenlerin çeşitli oksidasyon reaksiyonlarından ve birçok substratın faz I aktivasyonundan sorumlu enzim grubudur. Polimorfik CYP genleri, substratların oksidasyon yeteneklerinde farklılıklara neden olur.^{15,16}

CYP1A1 geni üzerinde gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda, bu gendeki polimorfizmlerin kanser riskinin önemli bir belirteci olabileceği fikri ortaya

çıkmıştır. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski için artışların, çeşitli CYP1A1 varyantları (MspI, ekson 7 [izolöysin-valin]) ile ilişkili olduğu ve bu varyantlar ile eşlenik enzim polimorfizmleri arasında bir etkileşim bulunduğu gözlemlenmiştir.¹⁷

Perera¹⁸ tarafından hazırlanan bir derleme yazısında; CYP1A1 polimorfizmi ile ilişkili olarak akciğer kanseri riskindeki artış derecesinin, eşit miktarda sigara içen ancak genotip bulunmayan bireylerle karşılaştırıldığında, çok sigara içenlerde 2 kat, daha az sigara içenlerde ise 7 kat fazla olduğu bildirilmiştir.

Sitokrom P450'lerin endojen substratları üzerine diyetel faktörlerin etkileri, çeşitli kanserlerin önlenmesi ile ilişkili olabilir. Karnabahar, lahanası ve Brüksel lahanası gibi sebzelerde bulunan indol-3-karbinol, insanlar ve hayvanlarda CYP1A1'in indüklenmesinden sorumlu estradiol 2-hidroksilaz aktivitesini artırmaktadır.^{19,20}

Obez ve obez olmayan toplam 25 kadından oluşan küçük bir çalışmada; 2 ay boyunca günlük 400 mg saflaştırılmış indol-3-karbinol, östrojen metabolik yolunda 2-hidroksilasyon aktivitesinin doğrudan olmayan ölçütü idrar 2-hidroksiöstron/östriol oranını %82-%93 artırmıştır. Östradiol, 2-hidroksilasyon yoluyla daha az güçlü metabolitleri haline dönüştürülür ve bu metabolik yoldaki bir artış, östrojen-ilişkili kanserler için riski azaltabilir. Ancak, bu etkinin klinik olarak önemli olup olmadığının belirlenmesi amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.²¹

Glutatyon S-Transferazlar

Glutatyon S-Transferazlar (GST), indirgenmiş glutatyon ile sitokrom P450 enzimleri tarafından oluşturulan oldukça fazla sayıdaki elektrofilik bileşenlerin konjugasyonunu sağlayan sitozolik enzim ailesidir. Elektrofillerin DNA'ya bağlanabilme yetenekleri, potansiyel DNA mutasyonlarına neden olabilir; GST'ler, hücreleri bu reaktif bileşenlerin sitotoksik ve mutajenik etkilerinden korunmasında kritik rol oynamaktadır. GST'ler fizyokimyasal ve immünolojik özelliklerine göre alfa (GSTA), pi (GSTP), mu (GSTM) ve teta (GSTT) olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır. GSTM, GSTT ve GSTP sınıflarında genetik polimorfizmler tanım-

lanmıştır. Bugüne kadar üzerinde en çok çalışılanlar GSTM1 ve GSTT1'dir.^{14,22,23} Türk toplumunun %50'si GSTM1 ve %20'si GSTT1 geni içinde delesyonlar taşımaktadır.²⁴

GST'lerin diyetle düzenlenmesi, hayvan çalışmaları ve insanlarda bazı kontrollü besleme çalışmaları ile gösterilmiştir. İnsanlarda, günlük diyetle 300 g glukozinolat-içermeyen sebze yerine aynı miktarda Brüksel lahanası eklenmesi, plazma GSTP konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmaksızın erkeklerin plazma GSTA konsantrasyonlarında 1.4-1.5 kat artışa neden olmuştur.²⁵

Diğer bir çalışmada, sebze suyu tüketimi, periferik lenfosit GSTP ekspresyonundaki yaklaşık 2 katlık artışla ilişkili bulunmuştur. Sebzelerin kanser koruyucu etkilerinin, dokularda yüksek düzeyde GSTP ekspresyonunu başlatabilme yeteneğine bağlı olabileceği fikri ortaya çıkmıştır.²⁶

Karnabahar, brokoli, Brüksel lahanası gibi sebzelerin dahil olduğu Brazika grubu sebzelerin çift yönlü etkileri bulunmaktadır. Bu sebzelerde bulunan bileşenler; prokarsinojenleri güçlü bir şekilde aktive edebilecek CYP1A2'yi başlatırken aynı zamanda karsinojenleri detoksifiye edebilecek GSTM1' i de başlatabilirler. Gerçekte, GSTM1 genotipi ve brazika grubu sebzeler arasındaki etkileşimlerin CYP1A2 aktivitesi üzerine etkileri sadece bir gözlem çalışmasında izlenmiştir. Benzer miktarlarda sebze tüketen ve GSTM1 genotipi bulunmayan bireylerin CYP1A2 aktivitesinin, GSTM1-pozitif bireylerle karşılaştırıldığında, %21 daha yüksek olduğu saptanmıştır. GSTM1-pozitif bireyler arasında CYP1A2 başlatıcı sebzelerin atım oranlarının daha yüksek olmasının, bu durumun nedeni olduğu düşünülmektedir.²⁷

Son zamanlarda araştırmacılar GST genotipi temelinde diyet düzenlerinin koruyucu etkilerindeki farklılaşmaları araştırmaya başlamışlardır. Örnek olarak, brazika grubu sebzeler ve kolonik adenomalar arasındaki ilişkileri değerlendiren bir çalışmada, sadece GSTM1-sıfır bireylerin yüksek miktarlarda brokoli tüketiminden fayda sağladıkları gösterilmiştir.²⁸ Ayrıca, GSTM1-sıfır sigara içenlerde, polisiklik aromatik hidrokarbon-DNA katımı ile E ve C vitaminlerinin serum konsantras-

yonları arasında zıt yönlü bir ilişki rapor edilmiştir.²⁹ Bu çalışmalar; antioksidan ve GST'leri başlatan diyet bileşenlerinin alımının, özellikle polisiklik aromatik hidrokarbonlara yüksek düzeyde maruz kalan ve GSTM1 detoksifikasyon mekanizması bulunmayan bireyler için daha önemli olduğunu göstermektedir.¹⁴

Metilentetrahidrofolat Redüktaz

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) şifreleyen genler ile diyetle folat alımı arasındaki ilişki; vitamin metabolizması genindeki bir polimorfizmin, diyet-gen etkileşimine katıldığını gösteren önemli bir örnektir. Varyantın varlığı, hem kanser riskini hem de folat gereksinimini etkilemektedir. MTHFR şifreleyen gende sıklıkla karşılaşılan genetik değişiklik, val/val genotipi üreten otozomal resesif C677T mutasyonudur. Bu genotip, enzimin spesifik aktivitesini düşürür ve ısıya olan hassasiyetini artırır.^{30,31} C677T polimorfizmi 1rk ve etnik kökenlere göre önemli farklılıklar göstermektedir. Bir çalışmada, Koreliler (%47), Ospanyollar (%42), Amerikan yerlileri (%29) ve Kafkas/Beyazlar (%27) arasında MTHFR C677T alel frekansının Afrikalı Amerikalılar (%12) ve Asya yerlilerinden (%10) daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³²

Folat, DNA sentezi ve metilasyonunda elzem rol oynar; fonksiyonları karsinogenez ile biyolojik olarak ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda düşük folat durumu ve alımdaki yetersizlikler kolorektal, akciğer ve servikal kanserler için riskteki artışlarla ilişkilendirilmiş; kolonik neoplazmlarda DNA metilasyonunda anormallikler sıklıkla gözlemlenmiştir.³³⁻³⁶ Folat alımı, kanser riski ve MTHFR polimorfizmleri arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalarda; folat gereksinimini etkileyen metil sağlayıcılar ve folat metabolizmasını olumsuz yönde etkileyen alkol gibi diğer diyetel faktörler de dikkate alınmalıdır.³⁶ Aşırı düzeyde alkol alımı S-adenozil metionin (SAM) düzeylerini azaltarak folat metabolizmasına karşı olabilir; DNA'nın hipometilasyonuna neden olarak MTHFR ve 5-metiltetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz (MTR) polimorfizmlerinin kanser riski üzerindeki etkilerini değiştirebilir.³⁷⁻³⁹

Çeşitli vaka kontrol çalışmalarında, folat alımı ile folat durumu veya metilasyon kapasitesini etkileyen diyetel faktörlerin, MTHFR polimorfizmleri ile ilişkili olarak kolorektal kanser riskini değiştirdiği bulunmuştur.^{40,41} Örnek olarak, MTHFR'nin C677T varyant formu, diğer tiplerle karşılaştırıldığında daha düşük seviyedeki kolon kanser riski ile ilişkilidir;⁴² ancak, bu enzim aktivitesinin düşük olduğu bireyler folat ve metionin içeriği yüksek, alkol içeriği düşük bir diyetle kolon kanseri riski anlamında en fazla faydayı sağlamak-tadırlar.⁴⁰ Bir olasılıkla, MTHFR'nin C677T varyant formu bulunan bireyler, değişmiş durumdaki folat metabolik yolunun normal DNA sentezini desteklemesi ile kolorektal kanser için daha düşük riske sahiptirler. Ancak bu bireylerde, sınırlı folat kaynakları ve alkol alımı ile beraber metilasyon kapasitesindeki azalmalara bağlı olarak normal DNA metilasyonunun korunumunda zorluklar ortaya çıkabilir.^{40,43}

D Vitamini Reseptör Geni (VDR)

D vitamini, 7-dehidrokolesterol' den güneş ışığı yardımıyla sentezlenen veya süt ürünleri (örnek: süt, peynir ve tereyağı) ve deniz ürünleri dahil olmak üzere çeşitli yiyeceklerin tüketilmesiyle sağlanan elzem bir besin ögesidir. D vitamininin aktif formu 1,25-hidroksikolekalsiferol, intrasellüler olarak sitoplazmik D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanır. Bu reseptör, özellikle bağırsaklar, kemik, pankreas, göğüs, prostat, pituitar, gonadlar, mononükleer hücreler, aktive T lenfositleri ve deri olmak üzere tüm vücutta bulunmaktadır.⁴⁴ VDR geninde çok sayıda polimorfizm tanımlanmıştır, bunlar arasında en sık karşılaşılanlar; BsmI, intron 8 ve ekson 9'da TaqI ve genin 3' ucundaki poli(A) bölgesidir.⁴⁴

VDR polimorfizmleri ve göğüs kanseri riski arasındaki bağlantıların araştırıldığı bir çalışmada; ABD' deki Latin Amerikalılar arasında BsmI B ve VDR geninin 3' ucundaki poli(A) bölgesinin, riskteki artışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁵ Ayrıca BsmI B polimorfizmleri (BB ve Bb), BsmI bb genotipi ile karşılaştırıldığında Japon erkekler arasında prostat kanseri ve benign prostatik hiperplazi riskindeki düşüşlerle bağlantılı bulunmuştur.⁴⁶ TaqI

homozigot genotip (TT) göğüs kanseri riskini etkilememektedir; ancak, östrojen reseptörü (ER) pozitif, tamoksifen tedavisi alan kadınlarda lenf nodu metastazı riskini azalttığı, tümör büyümesini baskıladığı ve hayatta kalma süresini uzattığı gösterilmiştir.⁴⁷ Başka bir çalışmada ise TT ve Tt ile karşılaştırıldığında, tt genotipine sahip bireylerde prostat kanseri riskinin yaklaşık olarak %60 daha düşük olduğu rapor edilmiştir.⁴⁸

Dilmeç ve ark.nın⁴⁹ Şanlıurfa'da kolorektal kanser ile VDR geni c.1024 + 283G>A (BsmIG>A) polimorfizmi arasındaki ilişkileri araştırdıkları çalışmalarında; VDR geni c.1024 + 283A alelinin oranının, sağlıklı bireylerle (%45.9) karşılaştırıldığında kolorektal kanserli hastalar (%33.9) arasında önemli derecede daha düşük olduğunu saptamışlardır. Elde edilen bulgular VDR geni c.1024 + 283A alelinin kolorektal kanser riskini artırdığını işaret etmektedir.

Wong ve ark.,⁵⁰ FF genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında, kolorektal kanser riski için Ff genotipli bireylerde %51, ff genotipli bireylerde ise %84 artış bulunduğunu rapor etmişlerdir. VDR genotipi ile ilişkili olarak riskteki varyasyonlar, yağ ve kalsiyum alımları (sırasıyla <41.54 g/gün ve <387.74 g/gün) relatif olarak düşük bireylerle sınırlıdır. Düşük düzeylerdeki kalsiyum ve yağ alımı bu genotipin kolorektal kanser riski ile olan ilişkisini ortaya çıkartırken;⁵⁰ Batı popülasyonlarında daha yüksek düzeylerdeki kalsiyum ve yağ alımına bağlı olarak bu tür bir ilişki gözlemlenmemiştir.^{51,52}

Kim ve ark.nın⁵³ elde ettikleri veriler; diyetle D vitamini ve kalsiyum alımının BsmI VDR genotipi ve kolorektal adenoma riski arasındaki ilişkileri değiştirebileceği fikrini oluşturmuştur. Slattery ve ark.⁵¹, 3' VDR polimorfizmlerinin (BsmI, TaqI ve poli-A) kolon kanseri riskindeki önemli azalmalarla ilişkili olduğunu; ancak, 5' VDR polimorfizminde (FokI) böyle bir ilişkinin bulunmadığını saptamışlardır. VDR geninde yer alan onlarca polimorfik varyasyonun her birinin kendine özgü biyolojik sonuçları bulunmaktadır.⁵⁴

Enerji dengesi ve VDR genotipinin araştırıldığı bir çalışmada; fiziksel olarak en az aktif ve ff VDR genotipine sahip bireylerin kolon kanseri için

daha fazla risk altında buldukları saptanmıştır.⁵⁵ Ayrıca BsmI ve poli-A polimorfizmlerinin de diyet ve kolorektal kanser riski ile olan ilişkileri araştırılmış; diyetle yüksek düzeylerde kalsiyum ve D vitamini alımının kolorektal kanser riskini azalttığı ve SS (poli-A) ve BB (BsmI) VDR genotipleri için zayıf bir koruyucu etki gösterdiği fikrini destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada, VDR genotipi ile ilişkili kanser riskinin, diyetle kalsiyum ve D vitamini alım düzeyleri ile tümör bölgesine bağlı olduğu bulunmuştur.⁵⁶

Diğer Örnekler

Mangan süperoksit dismutaz (MnSOD) mitokondrideki temel antioksidan enzimdir. Mitokondriyel hedefleme bölgesinin 16. kodonunda meydana gelen bir SNP, proteinde alanin yerine valin amino asitini şifreler.⁵⁷ Göğüs ve prostat kanser riskinin bu polimorfizm ile beraber artış gösterdiği saptanmıştır.^{58,59} Ayrıca, karotenoidler, E vitamini, retinol ve selenyum gibi çeşitli plazma antioksidanlarının teşhis öncesi konsantrasyonlarının, sadece alanin-içeren protein taşıyan bireylerde agresif prostat kanseri riskinde önemli azalmalarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.⁶⁰

Glutasyon peroksidaz (Gpx) enziminde de sıklıkla SNP' ler oluşmaktadır ve enzimin fonksiyonelliği kısmen diyetle alınan selenyum ile bağlantılıdır. Sitozolik Gpx polimorfizmleri kanser riskindeki artışlar ile ilişkilidir ve aynı genin kopyalarından bir tanesinin kaybolması, malignanter ilerleme ve metastaz süreçlerine katılmaktadır.⁶¹ Rapor edilen farklılaşmış ekspresyon düzenleri hakkındaki veriler, bilinen 25 selenoproteinin tümör ve normal hücrelerdeki rolü ile beraber değerlendirildiğinde; selenoproteinlerin özellikle karaciğer, prostat, kolorektal ve akciğer kanserlerindeki koruyucu rollerini destekleyen bulgulara ulaşılmıştır.⁶²

Gpx taşımayan, genetik olarak değiştirilmiş fareler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda; selenyum yetersizliğinin inflamatuvar süreçleri başlattığı ve hidroperoksit-aracılığındaki apoptozisin baskılanmasına katıldığı fikri ortaya çıkmıştır. Bir olasılıkla Gpx izoformları ve apoptozis arasında bir ilişki bulunmaktadır.⁶³

Wu ve ark.,⁶⁴ Tayvanlı erkeklerde alkol dehidrogenaz (ADH2) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH2) enzimlerindeki genetik polimorfizmler, yaşam boyu alkol tüketimi ve ösefajyel kanser riski arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Alkol tüketimi ve diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra; ADH2*2/*2 ile karşılaştırıldığında, ösefajyel kanser geliştirme riski ADH2*1/*2 ve ADH2*1/*1 bireyler arasında sırasıyla 2.28 ve 7.14 kat artış göstermiştir. ALDH2*1/*2 bireyler için, ALDH2*1/*1 bireyler ile karşılaştırıldığında benzer şekilde riskte önemli artışlar bulunmuştur. Ösefajyel kanser riski ADH2*1/*1 and ALDH2*1/*2' nin her ikisini de taşıyan bireylerde en yüksek düzeydedir. Elde edilen bulgular ADH2 ve ALDH2 polimorfizmlerinin, alkol tüketiminin ösefajyel kanseri riski üzerine etkilerini değiştirebileceği fikrini oluşturmuştur.

Araşidonik asit (AA) metabolizmasındaki anahtar enzimleri şifreleyen genlerde karşılaşılan polimorfizmler, kolorektal kanser hassasiyetindeki varyasyonlara katkıda bulunabilir. AA metabolizmasına katılan genlerdeki polimorfizmler ve kolorektal adenomalar arasındaki ilişkileri inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında, yedi aday gen ve 21 polimorfizm değerlendirilmiş, balık tüketiminin potansiyel etkileri de dikkate alınmıştır. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve peroksizom proliferator-aktive reseptör gamma (PPAR- δ) genotiplerinin kolorektal adenoma riski ile olan ilişkilerinin balık tüketimi tarafından değiştirildiği saptanmıştır. PPAR- δ c.-789C>T polimorfizmi için; en yüksek balık tüketimi grubunda CC genotipi ile adenoma riski arasında zıt yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bununla beraber, CT ve TT genotipli bireylerde balık tüketimindeki artış, riski artırmaktadır. COX-2'nin promotör bölgesinde yer alan c.-1329A>G polimorfizmi için AG ve GG genotipli bireyler; AA genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, artan balık tüketimi ile ilişkili olarak adenoma riskinde bir azalma eğilimi göstermektedirler. Balık tüketimi ayrıca COX-2' deki V102V polimorfizminin koruyucu etkisini güçlendirmektedir. Elde edilen sonuçlar AA metabolizmasına katılan enzimleri şifreleyen genlerde oluşan polimorfizmlerin kolorektal adenoma riski ile ilişkili olduğunu; bu ilişki-

lerden bazılarının balık tüketimi ile değiştirilebileceğini ortaya koymaktadır.⁶⁵

Melastatin-benzeri geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı (TRPM7) magnezyum emilimi ve homeostazi için elzem olan ve yeni bulunmuş bir genidir. Dai ve ark.,⁶⁶ TRPM7 genindeki Thr1428 ile polimorfizminin kolorektal poliplerle ilişkili olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında; polimorfizmin hem adenomatöz hem de hiperplastik poliplerle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca; bu polimorfizm her iki polip tipinde de Ca/Mg alım oranı ile önemli derecede etkileşimde bulunmaktadır. Daha yüksek Ca/Mg alım oranı sağlayan bir diyet tüketen ve polimorfizm taşıyan bireylerde; polimorfizm taşımayan bireylerle karşılaştırıldığında, adenoma ve hiperplastik polip için risk daha yüksektir.

Hedelin ve ark.,⁶⁷ 'İsveç' te gerçekleştirdikleri vaka-kontrol çalışmalarında, östrojen reseptörü-beta geninin promotör bölgesindeki spesifik bir polimorfik varyasyona sahip bireylerde yüksek düzeyde fitoöstrojen alımının prostat kanseri riskini aşamalı olarak azalttığını bulmuşlardır. Yabancıl tip alel (TT) için homozigot bireylerde fitoöstrojen alımı ve prostat kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir.

BESLENME EPİGENETİĞİ

Epigenetik, DNA dizisine bağlı olmayan özelliklerin kalıtsallığını ifade etmektedir. DNA metilasyonu, histonların düzenlenmesi ve RNA müdahalesindeki değişiklikler, epigenetik farklılaşmayı oluşturmaktadır. DNA metilasyon düzenlerindeki değişimlerin sağlıkla ilgili sonuçları oldukça belirgindir; çünkü epigenetik süreçlerin hücre döngüsünün kontrolü, DNA tamiri ve apoptozisi düzenlediği bilinmektedir.⁶⁸⁻⁷⁰

Epigenetik olaylar diyet ile değiştirilebilirler, böylece biyoaktif yiyecek bileşenleri için bir müdahale noktası sağlarlar. Diyet, metilasyonu sadece metil sağlayıcıların bulunabilirliğini değil aynı zamanda metil transferaz aktivitesini de değiştirerek etkilemektedir.⁶⁸

Cooney ve ark.,⁷¹ 2002 yılında besin ögesi alımlarının epigenetiği önemli derecede etkilediği-

ni bildirmişlerdir. Araştırmacılar gebeliği boyunca anne farenin folat alımı düzeylerinin aguti geni ekspresyonu üzerindeki epigenetik etkileri yoluyla yenidoğanın tüy rengini etkilediğini göstermişlerdir. Aguti proteini ekspresyonu sarı-tüylü fareler oluşturur. Bununla beraber gestasyon sürecinde aguti geni destekleyici bölgesinin metilasyonu yeni doğanın daha koyu renkli tüylü olmasına yol açmaktadır.

Bu çalışmalar; biyolojik yanıtın belirlenmesinde, biyoaktif yiyecek bileşenlerinin verilme zamanının ne kadar önemli olduğu hakkındaki şüpheleri artırmıştır. Elde edilen sonuçlar; kök hücreden itibaren ortaya çıkan değişikliklerin, yiyecekler ve bileşenlerinin uzun dönemde sağlıkla ilgili sonuçlarının belirlenmesinde anahtar rol oynadığını göstermektedir.⁷²

Bir göğüs kanseri çalışmasında, transkripsiyon faktörü PITX2 için düşük metilasyon düzeylerine sahip kadınların %86' sında on yıl sonunda herhangi bir metastaz bulunmazken bu oran daha yüksek metilasyon düzeyine sahip kadınlarda %67 olarak bulunmuştur.⁷³

Premalignant gastrik lezyonları bulunan 38 hastaya günde üç defa folik asit verildiğinde; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında folik asit tedavisi sonrası epitelyal apoptozis oranı ve p53 tümör baskılayıcı ekspresyonunun önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Genomik metilasyonun kaybedilmesinin, p53-bağımlı apoptozisi başlatabileceği unutulmamalıdır.^{74,75}

Bitkisel kaynaklı, besleyici olmayan çeşitli bileşenler de epigenetik etki gösterebilirler. Örnek olarak, yeşil çaydaki temel polifenol olan epigallocateşin gallat (EGCG), DNA metiltransferaz (DNMT) aktivitesini baskılayabilir. İnsan ösefajiyel kanser hücrelerinin EGCG ile işlem görmesi, 12 saat gibi kısa bir sürede konsantrasyon ve zaman bağımlı olarak tümör baskılayıcı p16, retinoik asit reseptörü beta (RAR-beta) ve O(6)-metilguanin metiltransferaz (MGMT) genlerinin hipermetilasyonunu geri çevirmiştir. Bu olaylar, mRNA ekspresyonundaki değişiklikler ile beraber gerçekleşmiştir.⁷⁶

Diğer bir çalışmada; kateşin, epikateşin ve EGCG dahil olmak üzere çay polifenollerini ile kumarsetin, fisetin ve mirisetin gibi biyoflavonoidlerin konsantrasyon bağımlı olarak DNMT ve DNMT-aracılığındaki DNA metilasyonunu baskıladığı, en güçlü etkiyi ise EGCG' nin gösterdiği rapor edilmiştir.⁷⁷

Epigenetik değişikliklerden bir diğeri ise kısım histon asetilasyonunda azalma ile ortaya çıkan histon değişiklikleri, apoptozis ve kanser riski ile bağlantılı olup diyet tarafından önemli derecede etkilenmektedir.^{78,79}

Histon asetilasyonu; asetil grupları taşıyan ve ya histon asetilasyonunu başlatan, gen susturulması ile ilişkili çeşitli enzimatik aktiviteler tarafından düzenlenmektedir. İnsan tümör hücrelerinde histon H4' ün monoasetilasyonu ve trimetilasyonunun kaybına ek olarak histon asetiltransferaz (HAT) ve histon deasetilaz (HDAC) aktivitelerindeki dengesizlik sık karşılaşılan karakteristik bir özelliktir. Kanser kemoterapisi için HDAC inhibitörlerinin geliştirilmesi bugün için üzerinde çalışılan önemli bir araştırma konusudur.^{12,80-82}

Diyet posasının fermentasyonu ile kolonda oluşan bütirot, sarımsak ve diğer allium sebzelerinde bulunan diallil disülfid ve brazika grubu sebzelerde bulunan sülforafan gibi diyetel faktörlerin HDAC enzimlerini baskılama yeteneği bulunduğu bildirilmiştir.⁸³

Triptofan, niasin ve poli ADP riboz polimeraz (PARP) histonların modifikasyonuna katılmakta ve gen ekspresyonunda kritik öneme sahiptirler. Triptofan ve niasin; histon ve diğer DNA' ya bağlanan proteinlerin modifikasyonu aşamasında PARP için substrat oluşturan nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) haline dönüştürülür.⁸⁴

BESLENME TRANSKRİPTOMİĞİ

DNA modifikasyonu tek başına çeşitli diyet faktörlerinin, bireyin fenotipine nasıl katkıda bulunduğunu açıklamak için yetersiz kalmaktadır. Yiyecek bileşenleri ile genlerin transkript oranlarının düzenlenmesi (transkriptomik) ilgi çekici diğer bir araştırma konusudur. Diyetin gen ekspresyonunu etkilediği fikri genel olarak kabul edilmekle

beraber biyoaktif diyet bileşenlerinin gen ekspresyonu düzenlerinde farklı doku ve organ-spesifik etkileri daha az belirgindir. Gen ekspresyonunun geçici yönleri de dikkate alındığında karmaşıklık önemli derecede artmaktadır.⁸⁵⁻⁸⁷

Farelerde selenyum yetersizliği; DNA hasarının tamiri, oksidatif stres ve hücre-döngüsünün kontrolüne katılan genlerin ekspresyonunu artırırken, ilaç detoksifikasyonuna katılan genlerin ekspresyonunu azaltmaktadır.⁸⁸ Premalignant MCF10AT insan göğüs kanseri hücre hattında selenyumun apoptozis ve hücre-döngüsünün düzenlenmesi ile ilişkili genlerin ekspresyonu üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, selenyum tarafından ekspresyonu değiştirilen genler arasında transkripsiyon faktörü GADD153, siklin A, siklinbağımlı kinaz 1 (CDK1), CDK2, CDK4, hücre bölünmesi kontrol proteini 25 (CDC25), E2F' ler ile mitojen aktive protein kinaz (MAPK)/c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve fosfoinositid-3 kinaz metabolik yolları bulunmaktadır.⁸⁹ Gen ekspresyonunda oluşan bu farklılıkların prostat kanser hücrelerinde de gözlemlenmesi, farklı dokuların selenyum yetersizliğine benzer şekilde yanıt verdiği fikrini oluşturmuştur.⁸⁸ Takip edilen 12.000 gen arasında 2500 genden fazlası insan prostat kanser hücrelerinde selenyum tedavisine yanıt vermektedir.⁹⁰

Japon ve Japonyalı Amerikalı erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, radikal prostatektomi sonrası katılımcılar düşük yağ-yüksek soya ve yüksek yağ-düşük soya gruplarından birisine atanmışlardır. Normal ve neoplastik dokular, çeşitli doku biyomarkerlerinin (apoptozis için Bcl-2 ve kaspas-3) ekspresyonunu belirlemek amacıyla analiz edilmiştir. Normal prostat dokusunun kanserli dokudan farklılaştığı; kaspaslar ve 5-lipoksigenazlarla ilişkili genlerin, Japonyalı Amerikalılarla karşılaştırıldığında, Japonlar arasında daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir.⁹¹ Benzer sonuçlara, ratlarda hepatosellüler karsinomalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da ulaşılmıştır. Ratlara kolinden yetersiz bir diyet verilmiş ve gen ekspresyonu profilleri çıkarılmıştır. Apoptozistekiler dahil olmak üzere toplam 146 genin ekspresyonunda farklılaşmalar saptanmıştır.⁹²

Sınırlı sayıdaki çalışmada folat durumunun gen ekspresyonu ve kolon kanseri hassasiyeti üzerine etkileri araştırılmıştır. Normal farelerde folat yetersizliği; immün sistem-ilişkili genler, ürokinaz ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu artırırken, adhezyon molekülleri (protokadherin-4, midogen ve integrin α V) ve vasküler endotelial büyüme faktörünü baskılamaktadır.⁹³

Farklı sebzeler tüketen farelerin akciğerlerinde gen ekspresyon düzenlerindeki değişiklikler incelendiğinde; sebze tüketiminin, apoptozis ile ilişkili anti-karsinojenik genlerin düzenlenmesi üzerine büyük bir potansiyel gösterdiği bulunmuştur.⁹⁴

Mariadason ve ark.,⁹⁵ kolon kanser hücre hattı SW620'de kurkumin ve kısa zincirli ya asidi bütirata yanıt olarak verilen gen ekspresyonundaki değişiklikler ile iki farklı ilaç (trikostatin A ve sulindak) tarafından oluşturulan değişiklikleri karşılaştırmışlardır. Transkripsiyonel yanıtlar için sırasıyla sulindak ve kurkumin ile bütirat ve trikostatin arasında benzerliklerin bulunması, benzer etki mekanizmalarının kullanıldığı fikrini oluşturmuştur.

Diyetle alınan biyoaktif bileşenler, transkripsiyon faktörleri ekspresyonunu değiştirebilir ve transkripsiyon işlemlerini engelleyebilirler. Örnek olarak, NF-kB'nin aktivasyonu hayatta kalma ve hücre proliferasyonu destekler, apoptozis için uyarılmış hücreleri azaltarak düzenler. Sülfurafan, fenetil izotiyosiyanat (PEITC), kurkumin, yeşil çay, 6-gingerol, resveratol ve soya NF-kB aktivasyonunu önemli derecede baskılayarak prostat kanser hücreleri dahil olmak üzere birçok modelde pro-apoptotik sinyalleri artırır.^{96,97} Deneysel veriler; genistein, 13C, curcumin, EGCG ve apigeninin benzer şekilde, kanser dokularından elde edilen farklı hücre hatlarında NF-kB aktivasyonu ve DNA bağlanmasını baskıladıklarını göstermektedir.⁹⁸

Bir bütün olarak, çeşitli yiyecek bileşenleri birçok genin ekspresyon düzenini değiştirebilmektedir. Hangi hücrel sinyallerin, hücrel ekspresyonda bu kadar geniş ve çeşitli yanıt-

lar oluşturduğu; hangi miktar ve zamanlamanın yanıtı etkilediği tam olarak bilinmemektedir.⁸

PROTEOMİK

Proteomik, moleküler biyolojinin hızlı büyüyen bir kolu olup proteinlerin sistematik, geniş ölçekli analizleri üzerine odaklanmıştır. Proteomik analizlerin temelini oluşturan proteom, bir tür tarafından üretilen bütün proteinleri ifade etmektedir. Genomdan farklı olarak proteom dinamik bir yapıdır ve hücre tipi ile hücrenin fonksiyonel durumuna göre çeşitlilik göstermektedir. Proteomik, araştırmacılara bir hücre veya organ içerisinde eksprese edilen neredeyse tüm proteinleri tanımlama fırsatı sağlamaktadır.⁹⁹

Proteomik analizler, anormal protein yapının tanımlanması amacıyla kullanılabilir. Bu yapıların, biyolojiyi ve diyetle yanıtı nasıl etkilediği gösterilebilir. Biyoaktif yiyecek bileşenlerinin, proteinin üç boyutlu yapısını etkileyip etkilemediğinin kararının verilmesine yardımcı olabilir. Buna rağmen, beslenme ve kanser arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmaların çok az bir kısmında proteomik teknikler kullanılmıştır.⁸⁵

Fonksiyonel proteomik çalışmalar, insan kolon kanser hücrelerinde diyet bileşenlerinin moleküler hedeflerinin birbirlerinden ayrılmasında başarılı olmuşlardır. Kuarsetin ve bütirat ile işlem görmüş HT-29 hücreleri, proteom değişiklikleri ile beraber büyümede baskılanma göstermiştir. Kuarsetin, apoptoziste elzem rol oynayan, metabolizma, detoksifikasyon ve gen düzenlenmesine katılan yaklaşık 20 farklı proteinin ekspresyonunu en az 2 kat değiştirmiştir. Buna zıt olarak, bütirat ile işlem sonrası ekspresyonunda değişiklikler saptanan 35 farklı protein bulunmaktadır.^{100,101}

Diyetle alınan çeşitli biyoaktif ajanlar, çeşitli moleküler protein hedefler ve mitokondriyal fizyolojide oluşturduğu değişiklikler aracılığıyla apoptozisi başlatabilir. Örnek olarak, zerdeçalda bulunan kurkumin ve biberde bulunan kapsaisin mitokondriyal geçiş porlarını (MTP) açarlar, mitokondriyal büyümeye neden olup mitokondriyal membran potansiyelini (MMP) çökerterek, apop-

tozisi başlatabilirler. Baikalin gibi flavonoidler ve nordihidrokuaiaretik asit gibi botanik ajanlar, çeşitli kanser hücrelerinde sitokrom c salınımlarında artış ve MMP' de bozulmalar oluşturarak aynı etkiyi gösterebilirler.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Metastatik fare göğüs karsinoma hücrelerinde EGCG, resveratrol ve karotenoidler Bcl-2/Bax protein oranını değiştirebilir, Apaf1 oluşumu ile PARP ve kaspas proteinlerinin ayrılmasını artırabilir.^{104,106-109}

Kanser araştırmalarında proteomik analizlerin kullanılması yeni diagnostik ve terapötik markerların üretilmesi ile sonuçlanacaktır. Proteomik, çeşitli biyoaktif yiyecek bileşenlerinin spesifik etki bölgelerinin tanımlanması konusunda yardımcı olmaktadır. Transkriptomik ile beraber proteomik analizler diyet müdahaleleri ile ilişkili olarak sadece belirli bir anın görüntüsünü sağlamaktadır. Diyetin etkisini değerlendirmek amacıyla birçok kez ve değişen sürelerle bu analizler tekrarlanmalıdır. Böylece kimin diyet değişimine daha iyi yanıt verdiği sağlıklı bir şekilde tanımlanabilir.^{69, 85}

METABOLOMİK

Biyoaktif yiyecek bileşenine verilen yanıt tek başına değil tüm diyet dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Metabolomik, belirli bir anda bir hücre veya organizmanın tüm metabolik içeriği olarak tanımlanabilecek metabolom üzerine çalışmalardır. Metabolomik, diyet müdahalelerine yanıt olarak hücresel küçük molekül ağırlıklı bileşenlerde gözlemlenen değişikliklerin dozu ve süresi ile ilgilenmektedir.^{8,110}

Metabolik yanıt, biyoaktif yiyecek bileşeninin miktarı ve verilme zamanı ile bağlantılıdır. Örneğin; soyadaki temel izoflavon olan genisteinin kanser koruyucu etki gösterip göstermemesi önemli derecede zamanlamaya bağlıdır. Ratlarda oluşturulan kimyasal karsinogenez modelinde genisteinin prenatal veya hayatın yetişkinlik dönemlerinde verilmesi meme kanseri için yatkınlığı veya koruma düzeyini etkilememektedir. Bunun tersi olarak; genisteinin prepubertal dönemde veya prepubertal dönem ile beraber yetişkinlik döneminde verilmesi kimyasal olarak başlatılan meme kanserine karşı

koruma sağlamaktadır. Bu farklı etkilerin mekanizması, meme dokusu farklılaşmalarını temel almaktadır.¹¹¹

Metabolomik analizler ayrıca metabolik sistemleri bir bütün olarak düzenleyen kritik enzimatik adımların tanımlanması ve yerlerinin belirlenmesi için güçlü bir araç olarak görev yapmaktadır.¹¹²

Tümör proliferasyonu boyunca oluşan metabolik değişiklikler, metabolomik yaklaşımlar kullanılarak takip edilebilir. Tümör metabolomu yüksek derecede glikolitik ve glutaminolitik kapasiteye sahiptir, yüksek fosfometabolit düzeyleri ile glikoz karbonlarının sentez işlemlerine yönlendirilmesi ile karakterizedir. Bu durum, oksijen ve glikoz varlığında tümör hücrelerinin proliferasyon düzeylerinde büyük farklılıklar gözlemlenmesine yol açar. Tümör metabolomunun anahtar düzenleyicilerinden birisi glikolitik izoenzim pirüvat kinaz tip M2' dir.¹¹³

Bir bütün olarak metabolomik, biyolojik sistemlerdeki düzensizliklerin birbirlerinden ayrılmasına önemli derecede katkıda bulunmaktadır; böylece, biyoaktif diyet bileşenlerinin tüm vücut sistemlerindeki etkilerini araştıran çalışmaların önünü açmaktadır.⁷⁹

SONUÇ

Beslenme bilimi, diyet-gen etkileşimleri yönünden emekleme aşamasındadır; genotip, diyet ve kronik hastalık riski arasındaki etkileşimlerin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özel durumlarda, tek bir gendeki polimorfizmler fenotipteki varyasyonların bir kısmını açıklayabilirken, diyetle-ilişkili kronik hastalıkların büyük bir kısmının kökenleri çok-genlidir, bu nedenle etiyojileri oldukça karmaşıktır. İlişki çalışmalarının gerçekleştirilebilmesi için aday genler ve bu genlerde sıklıkla karşılaşılan polimorfizmler tanımlanmalı; çok karşılaşılan varyantların, ileri derecede girişken fakat nadir alellerden daha büyük klinik etkiye sahip oldukları unutulmamalıdır.^{114, 115}

Gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda tek bir gen üzerine odaklanmanın, belirli bir yiyecek bileşenine verilen fizyolojik yanıt hakkında eksik olmayan

fakat yanlış sonuçlar sağlayabileceği açıkça gösterilmiştir. Genetik polimorfizmler hakkında yeterli olmayan bilgi düzeyi de benzer şekilde diyetin fizyolojik önemi hakkında hatalı sonuçlara ulaşılmasına yol açabilir.¹¹⁶

Beslenme ile ilgili kanser araştırmalarında moleküler yaklaşımların geliştirilmesinde beslenme uzmanları, onkologlar, moleküler biyologlar, genetikçiler, istatistikçiler ve klinik kanser araştırmacılarının dahil olduğu bilim insanları arasında iyi bir şekilde koordine edilen disiplinler-arası çabalar ge-

reklidir. Bazı zorluklar bugünkü veya yakın gelecekteki bilimsel ilerlemelerle kolayca çözülebilirken, diğer bazıları ise daha da zorlaşacak ve yakın gelecekte çözümü mümkün olmayacaktır. Bununla beraber, her durumda dikkatli ve yoğun araştırmalarla beslenme-kanser ilişkisinin altında yatan moleküler olaylar hakkındaki bilgi düzeyi artacaktır. Bilgi düzeyindeki bu artışlar, beslenme yoluyla kanserden korunma için kanıt-temelli yeni stratejilerin geliştirilmesinde elzem bir kaynak oluşturacaktır.⁴

KAYNAKLAR

- Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: Emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J Nutr Biochem* 2003;14(8):426-51.
- İmrizaloğlu N, Dursun A. [Multifactorial diseases and genetic counselling]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(2):42-7.
- Go VLM, Butrum RR, Wong DA. Diet, nutrition and cancer prevention: the postgenomic era. *J Nutr* 2003;133(11 Suppl 1):3830-6.
- Milner JA, McDonald SS, Anderson DE, Greenwald P. Molecular targets for nutrients involved with cancer prevention. *Nutr Cancer* 2001;41(1-2):1-16.
- Meyskens FL Jr, Szabo E. Diet and cancer: the disconnect between epidemiology and randomized clinical trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(6):1366-9.
- Milner JA. Molecular targets for bioactive food components. *J Nutr* 2004;134(9):2492S-2498S.
- Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):517S-520S.
- Davis CD, Milner JA. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res* 2004;551(1-2):51-64.
- Elliott R, Ong TJ. Nutritional genomics. *BMJ* 2002;324(7351):1438-42.
- Ommen BV, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol* 2002;13(5):517-21.
- Gillies PJ. Nutrigenomics: the rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003;103(12-Suppl 2):50-5.
- Fogg-Johnson N, Kaput J. Nutrigenomics: an emerging scientific discipline. *Food Technol* 2003;57(4):60-7.
- Bozkaya Giray Ö. [Mutation and polymorphism for clinicians: medical education]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(2):147-53.
- Rock CL, Lampe JW, Patterson RE. Nutrition, genetics and risks of cancer. *Annu Rev Public Health* 2000;21:47-64.
- Guegenrich FP. Influence of nutrients and other dietary materials on cytochrome P450 enzymes. *Am J Clin Nutr* 1995;61(Suppl):651-8.
- Smith G, Stanley LA, Sim E, Strange RC, Wolf CR. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1995;25:27-65.
- Watanabe M. Polymorphic CYP genes and disease predisposition – what have the studies shown so far. *Toxicol Lett* 1998;102-103:167-71.
- Perera FP. Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 1997;278(5340):1068-73.
- Lui H, Wormke M, Safe SH, Bjeldanes LF. Indole [3,2-b]carbazole: a dietary-derived factor that inhibits both antiestrogenic and estrogenic activity. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(23):1758-65.
- Yang CS, Brady JF, Hong JY. Dietary effects on cytochromes P450, xenobiotic metabolism, and toxicity. *FASEB J* 1992;6(2):737-44.
- Michnovicz JJ. Increased estrogen 2-hydroxylation in obese women using oral indole-3-carbinol. *Int J Obesity* 1998;22(3):227-9.
- Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Di Ilio C, Ketterer B, et al. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem J* 1992;282 (Pt 1):305-6.
- Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, Howard GC, Wolf CR. Identification of genetic poly-
- morphisms at the glutathione S-transferase pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997;18(4):641-4.
- Sayıtoğlu M. [Cancer therapy and pharmacogenetic approach: scientific letter]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(3):434-41.
- Nijhoff WA, Mulder TP, Verhagen H, van Poppel G, Peters WH. Effects of consumption of Brussels sprouts on plasma and urinary glutathione S-transferase class-alpha and -pi in humans. *Carcinogenesis* 1995;16(4):955-7.
- Pool-Zobel BL, Bub A, Liegibel UM, Treptow-van Lishaut S, Rechkemmer G. Mechanisms by which vegetable consumption reduces genetic damage in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(10):891-9.
- Probst-Hensch NM, Tannenbaum SR, Chan KK, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. Absence of the glutathione S-transferase m1 gene increases cytochrome P4501A2 activity among frequent consumers of cruciferous vegetables in a caucasian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(7):635-8.
- Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD, Kau IH, Witte JS, Ingles SA, et al. Glutathione transferase null genotype, broccoli, and lower prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(8):647-52.
- Grinberg-Funes RA, Singh VN, Perera FP, Bell DA, Young TL, Dickey C, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in smokers and their relationship to micronutrient levels and the glutathione-S-transferase m1 genotype. *Carcinogenesis* 1994;15(11):2449-54.
- Bailey LB, Gregory JF. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999;129(5):919-22.

31. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10(1):111-3.
32. Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Edean DJ, Friedman KD, Montgomery RR. Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. *Thromb Haemost* 1999;8(5):733-8.
33. Omenn GS. Chemoprevention of lung cancer: the rise and demise of beta carotene. *Annu Rev Public Health* 1998;19:73-99.
34. Potoschman N, Brinton LA. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control* 1996;7(1):113-26.
35. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 1996;25(4):717-735.
36. Makos M, Nelkin BD, Lerman MI, Latif F, Zbar B, Baylin SB. Distinct hypermethylation patterns occur at altered chromosome loci in human lung and colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(5):1929-33.
37. Ma J, Stampfer MJ, Christensen B, Giovannucci E, Hunter DJ, Chen J, et al. A polymorphism of the methionine synthase gene: association with plasma folate, vitamin B12, homocyst(e)ine, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):825-9.
38. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56(21):4862-4.
39. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57(6):1098-102.
40. Chen J, Giovannucci EL, Hunter DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women: an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. *J Nutr* 1999;129(Suppl):560-4.
41. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(6): 513-8.
42. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94(10):2410-6.
43. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93(1):7-9.
44. Giovannucci E. Dietary influences of 1,25 (OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998;9(6):567-82.
45. Ingles SA, Garcia DG, Wang W, Nieters A, Henderson BE, Kolonel LN, et al. Vitamin D receptor genotype and breast cancer in latinas (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11(1):25-30.
46. Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R, Wang L, Sato K, Satoh S, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 2000;60(2):305-8.
47. Lundin AC, Söderkvist P, Eriksson B, Bergman-Jungeström M, Wingren S. Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. south-east Sweden breast cancer group. *Cancer Res* 1999;59(10):2332-4.
48. Sinha R, Caporaso N. Diet, genetic susceptibility and human cancer etiology. *J Nutr* 1999; 129(2):556-9.
49. Dilmeç F, Akkafa F, Özgönül A, Uzunköy A. [VDR gene BsmI G>A polymorphism and risk of colorectal cancer in Şanlıurfa province Turkey]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29(6):1386-91.
50. Wong HL, Seow A, Arakawa K, Lee HP, Yu MC, Ingles SA. Vitamin D receptor start codon polymorphism and colorectal cancer risk: effect modification by dietary calcium and fat in Singapore Chinese. *Carcinogenesis* 2003; 24(6):1091-5.
51. Slattery ML, Yakumo K, Hoffman M, Neuhausen S. Variants of the VDR gene and risk of colon cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(4):359-64.
52. Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N, Gunter E, Garcia-Closas M, Rothman N, et al. Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12): 1267-74.
53. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, Keener CL, Bigler J, Farin FM, et al. Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(8):869-74.
54. Uitterlinden AG, Fang Y, Bergink AP, van Meurs JB, van Leeuwen HP, Pols HA. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Mol Cell Endocrinol* 2002;197(1-2):15-21.
55. Slattery ML, Murtaugh M, Caan B, Ma KN, Wolff R, Samowitz W. Associations between BMI, energy intake, energy expenditure, VDR genotype and colon and rectal cancers (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15(9):863-72.
56. Slattery ML, Neuhausen SL, Hoffman M, Caan B, Curtin K, Ma KN, et al. Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2004;111(5):750-6.
57. Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, Cepanec C, Pessayre D, Degoul F. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics* 2003;13(3):145-57.
58. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, Bowman E, Vena JE, Marshall JR, et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 1999;59(3):602-6.
59. Woodson K, Tangrea JA, Lehman TA, Modali R, Taylor KM, Snyder K, et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) polymorphism, alpha-tocopherol supplementation and prostate cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study (Finland). *Cancer Causes Control* 2003;14(6):513-8.
60. Li H, Kantoff PW, Giovannucci E, Leitzmann MF, Gaziano JM, Stampfer MJ, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism, prediagnostic antioxidant status, and risk of clinical significant prostate cancer. *Cancer Res* 2005;65(6):2498-504.
61. Rayman M. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc* 2005;64(4):527-42.
62. Diwadkar-Navsariwala V, Diamond A. The link between selenium and chemoprevention: a case for selenoproteins. *J Nutr* 2004;134(11):2899-902.
63. Lee EJ, Min HY, Joo Park H, Chung HJ, Kim S, Nam Han Y, et al. G2/M cell cycle arrest and induction of apoptosis by a stilbenoid, 3,4,5-trimethoxy-4'-bromo-cis-stilbene, in human lung cancer cells. *Life Sci* 2004;75(23):2829-39.
64. Wu CF, Wu DC, Hsu HK, Kao EL, Lee JM, Lin CC, et al. Relationship between genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and esophageal squamous cell carcinoma risk in males. *World J Gastroenterol* 2005;11(33):5103-8.
65. Siezen CL, van Leeuwen AI, Kram NR, Luken ME, van Kranen HJ, Kampman E. Colorectal adenoma risk is modified by the interplay between polymorphisms in arachidonic acid pathway genes and fish consumption. *Carcinogenesis* 2005;26(2):449-57.

66. Dai Q, Shrubsole MJ, Ness RM, Schlundt D, Cai Q, Smalley WE. The relation of magnesium and calcium intakes and a genetic polymorphism in the magnesium transporter to colorectal neoplasia risk. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 743-751.
67. Hedelin M, Bälter KA, Chang ET, Bellocco R, Klint A, Johansson JE, et al. Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer. *Prostate* 2006;66(14):1512-20.
68. Ross SA. Diet and methylation interactions in cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 983:197-207.
69. Milner JA. Diet and cancer: facts and controversies. *Nutr Cancer* 2006;56(2):216-24.
70. Sayın DB. [Methylation and Cancer: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(4):513-24.
71. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002;132(8 Suppl):2393S-2400S.
72. Allegrucci C, Denning CN, BurrIDGE P, Steele W, Sinclair KD, Young LE. Human embryonic stem cells as a model for nutritional programming: an evaluation. *Reprod Toxicol* 2005;20(3):353-67.
73. Jang H, Mason J, Choi S. Genetic and epigenetic interactions between folate and aging in carcinogenesis. *J Nutr* 2005;135(12):2967-71.
74. Jackson-Grusby L, Beard C, Possemato R, Tudor M, Fambrough D, Csankovszki G, et al. Loss of genomic methylation causes p53-dependent apoptosis and epigenetic deregulation. *Nat Genet* 2001 27(1):31-9.
75. Karaman A.[Role of the p53 tumor suppressor gene in gastric cancer]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(1):67-73.
76. 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.
77. Go V, Nguyen C, Harris D, Lee W. Nutrient-gene interaction: metabolic genotype-phenotype relationships. *J Nutr* 2005;135(12): 3016-20.
78. Davis CD. Nutrigenomics and the prevention of colon cancer. *Pharmacogenomics* 2007; 8(2):121-4.
79. Martin KR. Using nutrigenomics to evaluate apoptosis as a preemptive target in cancer prevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(5): 438-46.
80. Ross SA, Milner JA. Epigenetic modulation and cancer: effect of metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2007;86(Suppl):872-7.
81. Rosato RR, Grant S. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2003;2(1):30-7.
82. Yavaş Ata Ö. [Histone deasetilaz inhibitörleri ve demetilezyon ajanları]. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2(1):44-7.
83. Davis CD, Ross SA. Dietary components impact histone modifications and cancer risk. *Nutr Rev* 2007;65(2):88-94.
84. Oommen A, Griffin J, Sarath G, Zemleni J. Roles for nutrients in epigenetic events. *J Nutr Biochem* 2005;16(2):74-7.
85. Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006;106(3) 403-13.
86. Afman L, Muller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of diseases. *J Am Diet Assoc* 2006;106(4):569-76.
87. Martin K. Targeting apoptosis with dietary bioactive agents. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231(2):117-29.
88. Rao L, Puschner B, Prolla TA. Gene expression profiling of low selenium status in the mouse intestine: transcriptional activation of genes linked to DNA damage. *J Nutr* 2001; 131(12):3175-81.
89. Dong Y, Ganther HE, Stewart C, Ip C. Identification of molecular targets associated with selenium-induced growth inhibition in human breast cells using cDNA microarrays. *Cancer Res* 2002;62(3):708-14.
90. Dong Y, Zhang H, Hawthorn L, Ganther HE, Ip C. Delineation of the molecular basis for selenium-induced growth arrest in human prostate cancer cells by oligonucleotide array. *Cancer Res* 2003;63(1):52-9.
91. Marks LS, Kojima M, Demarzo A, Heber D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostate cancer in native Japanese and Japanese-American men: effects of dietary differences on prostatic tissue. *Urology* 2004;64(4):765-71.
92. Uematsu F, Takahashi M, Yoshida M, Igarashi M, Watanabe N, Suzuki N, et al. Distinct patterns of gene expression in hepatocellular carcinomas and adjacent non-cancerous, cirrhotic liver tissues in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Cancer Sci* 2005;96(7):414-24.
93. Crott JW, Choi SW, Ordovas JM, Ditelberg JS, Mason JB. Effects of dietary folate and aging on gene expression in the colonic mucosa of rats: implications for carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2004;25(1):69-76.
94. van Breda SG, van Agen E, van Sanden S, Burzykowski T, Kleinjans JC, Delft JH. Vegetables affect the expression of genes involved in carcinogenic and anticarcinogenic processes in the lungs of female C57BL/6 mice. *J Nutr* 2005;135(11):2546-52.
95. Mariadason JM, Corner GA, Augenlicht LH. Genetic reprogramming in pathways of colonic cell maturation induced by short chain fatty acids: comparison with trichostatin a, sulindac and curcumin and implication for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Res* 2000;60(16):4561-72.
96. Chen C, King A. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26(6):318-26.
97. Dorai T, Aggarwal B. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett* 2004;215(2):129-40.
98. Li Y, Che M, Bhagat S, Ellis KL, Kucuk O, Dorge DR, et al. Regulation of gene expression and inhibition of experimental prostate cancer bone metastasis by dietary genistein. *Neoplasia* 2004;6(4):354-63.
99. Marshall T, Williams KM. Proteomics and its impact upon biomedical science. *Br J Biomed Sci* 2002;59(1):47-64.
100. Wenzel U, Herzog A, Kuntz S, Daniel H. Protein expression profiling identifies molecular targets of quercetin as a major dietary flavonoid in human colon cancer cells. *Proteomics* 2004;4(7):2160-74.
101. Tan S, Seow TK, Liang RC, Koh S, Lee CP, Chung MC, et al. Proteome analysis of butyrate-treated human colon cancer cells (HT-29). *Int J Cancer* 2002;98(4):523-31.
102. Mai A, Massa S, Rotili D, Cerbara I, Valente S, Pezzi R, et al. Histone deacetylation in epigenetics: an attractive target for anticancer therapy. *Med Res Rev* 2005;25(3):261-309.
103. Biswal SS, Datta K, Shaw SD, Feng X, Robertson JD, Kehrer JP. Glutathione oxidation and mitochondrial depolarization as mechanisms of nordihydroguaiaretic acid-induced apoptosis in lipoxigenase-deficient FL5.12 cells. *Toxicol Sci* 2000;53(1):77-83.
104. Galati G, O'Brian P. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004;37(3):287-303.
105. Ueda S, Nakamura H, Masutani H, Sasada T, Takabayashi A, Yamaoka Y, et al. Baicalin induces apoptosis via mitochondrial pathway as prooxidant. *Mol Immunol* 2002; 38(10):781-91.
106. Baliga MS, Meleth S, Katiyar SK. Growth inhibitory and antimetastatic effect of green tea polyphenols on metastasis-specific mouse mammary carcinoma 4T1 cells in vitro and in vivo systems. *Clin Cancer Res* 2005;11(5): 1918-27.
107. Palozza P, Serini S, Torsello A, Di Nicuolo F, Maggiano N, Ranelletti FO, et al. Mechanism of activation of caspase cascade during beta-carotene-induced apoptosis in human tumor cells. *Nutr Cancer* 2003;47(1):76-87.

108. Hantz HL, Young LF, Martin KR. Physiologically attainable concentrations of lycopene induce mitochondrial apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005;230(3):171-9.
109. Young L, Hantz H, Martin K. Resveratrol modulate gene expression associated with apoptosis, proliferation and cell cycle in cells with mutated human c-Ha-Ras, but does not alter c-Ha-Ras mRNA or protein expression. *J Nutr Biochem* 2005;16(11):663-74.
110. Davis CD, Hord NG. Nutritional "omics" technologies for elucidating the role(s) of bioactive food components in colon cancer prevention. *J Nutr* 2005;135(11):2694-7.
111. Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, Wang J, Mentor-Marcel R, Elgavish A. Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr* 2002;132(3):552-8.
112. Sugiura Y, Kashiba M, Maruyama K, Hoshikawa K, Sasaki R, Saito K, et al. Cadmium exposure alters metabolomics of sulfur-containing amino acids in rat testes. *Antioxid Redox Signal* 2005;7(5-6):781-7.
113. Mazurek S, Eigenbrodt E. The tumor metabolome. *Anticancer Res* 2003;23(2A):1149-54.
114. Fairweather-Tait SJ. Human nutrition and food research: opportunities and challenges in the post-genomic era. *Phil Trans R Soc Lond B* 2003;358(1438):1709-27.
115. Savaş S. [Public health genomics & nutrigenetics]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29(Suppl):S44.
116. Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):443S-446S.