

## میانکنش ژنتیک و تغذیه و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان

محمدرضا نوری دلویی<sup>۱</sup>، مائده عرب پور<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استاد، دکترای ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

سابقه و هدف: سرطان از جمله بیماری‌های پیچیده‌ای است که در بروز آن مجموعه‌ای از عامل‌های ژنتیکی و محیطی مشارکت دارند. تغذیه از جمله عامل‌های محیطی است که به سهم خود می‌تواند از بروز سرطان و بیماری‌های دیگر پیشگیری کرده یا موجب آن‌ها شود. هر یک از اجزاء رژیم غذایی در مهار رشد سلول‌های توموری، سازوکاری را به کار می‌گیرند و یا در مسیرهای علامت‌رسانی (signaling) سلول با مولکول‌های دیگر میانکنش برقرار می‌کنند. در این مقاله مروری، مباحث "ژنومیک تغذیه‌ای" و "ژنتیک تغذیه-ای" مطرح شده است. "ژنومیک تغذیه‌ای" اثر تغذیه بر روی بیان ژن و در نتیجه بر روی پروتئوم و متابولوم را بررسی می‌کند. ژنتیک تغذیه‌ای اثر واریانت‌های ژنی در پاسخ به مواد غذایی در افراد را مطالعه می‌کند، به نحوی که واریانت‌های ژنی در افراد می‌تواند پاسخ آن‌ها به مواد غذایی را تغییر دهد. هم‌چنین اجزاء غذایی می‌توانند موجب تغییرات اپی‌ژنتیکی و در نتیجه تغییر بیان ژن شوند. نشان داده شده است که تغذیه بر طول تلومر کروموزوم‌ها نیز اثر می‌گذارد.

واژگان کلیدی: سرطان، ژنتیک تغذیه‌ای، ژنومیک تغذیه‌ای، تغییرات اپی‌ژنتیکی.

## مقدمه

به مناطق دارای فراوانی بالا نشان داده است که احتمال خطر سرطان پستان افزایش می‌یابد، مشاهده‌ای که این ایده را که پیدایش سرطان پستان به طور چشمگیر به عامل‌های محیطی وابسته است نیز تقویت می‌کند. هم‌چنین، حساسیت‌زاهای رژیم‌ویژه، مانند مواد نگاهدارنده و حفاظت‌کننده یا عناصر محیطی بالقوه مانند نیترات‌ها به عنوان سرطان‌زاهای احتمالی سرطان معده پیشنهاد شده‌اند (۱، ۲).

آسیب ژنوم که منجر به بیان ژنی نادرست می‌شود، علت اساسی عموم سرطان‌ها است. این آسیب‌ها، شامل جهش‌ها، مارک‌های نادرست اپی‌ژنتیکی، آسیب کروموزومی و کوتاه شدن تلومرهاست. بیش از ۱۴ گروه ژنی در پیدایش سرطان نقش دارند برای نمونه، تعدادی از ژن‌های بازدارنده تومور به وسیله جهش‌ها یا سازوکارهای اپی‌ژنتیکی خاموش می‌شوند و انکوژن‌ها نیز به طور نادرست بیان می‌شوند. از دست رفتن کارکرد ژن‌های بازدارنده تومور (tumor suppressor genes) و افزایش کارکرد انکوژن‌ها از عامل‌های اساسی تومورزایی است. عامل‌هایی که بیان طبیعی چنین ژن‌هایی را تغییر می‌دهند

برای بسیاری از سرطان‌ها تمایز بین عامل‌های سبب‌شناسی ژنتیکی و محیطی مشخص نیست. معمولاً الگوی آشکار وراثتی و محیطی کاملاً شناخته شده‌ای وجود ندارد. برای نمونه، در سرطان‌های مشخصی از انواع رایج مانند پستان و روده، عامل‌های ژنتیکی در سبب‌شناسی نقش حایز اهمیت را ایفا می‌کنند. بروز سرطان پستان در بین جمعیت‌های گوناگون، بسیار متفاوت است. این میزان در زنان شمال آمریکا و اروپای غربی، بیشترین و در زنان نژاد چینی و ژاپنی تا هشت برابر کمتر است. این تفاوت‌ها در حالی که می‌تواند موید تفاوت‌های ژنتیکی در این گروه‌های جمعیتی محسوب شود، هم‌چنین می‌تواند بر نقش محیط تأکید کند. برای نمونه مطالعه جمعیت‌های مهاجر از ناحیه‌ای با فراوانی پایین سرطان پستان

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی،

محمدرضا نوری دلویی (email: nooridaloi@tums.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۶/۱۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۷/۷

نقش سبب شناسی (etiology) دارند. عامل‌های مربوط به شیوه زندگی از جمله تعیین کننده‌های اصلی خطر بروز سرطان هستند. فرآیندهایی مانند ترمیم آسیب DNA، مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپتوز - apoptosis)، رگ‌زایی (angiogenesis) و متاستاز به وسیله اجزاء غذایی و وضعیت تغذیه قابل تغییر هستند. چندین جزء غذایی زیست فعال، از جمله مواد مغذی ضروری و غیر ضروری می‌توانند الگوهای بیان ژن را تنظیم کنند (۳). تغییر در رفتار غذایی و شیوه زندگی موجب مستعد شدن به اختلالات و بیماری‌های مرتبط با رژیم غذایی می‌شود (۴). رژیم‌های غذایی غنی از میوه‌ها و سبزیجات خطر بروز سرطان را کاهش می‌دهند. برخی از این مواد گیاهی حاوی آنتی اکسیدان‌هایی هستند که آسیب به DNA را کاهش داده و خطر سرطان را از طریق افزایش ترمیم DNA کاهش می‌دهند. نشان داده شده است که مصرف گوشت قرمز خطر بروز سرطان کولورکتال را افزایش می‌دهد، در صورتی که مصرف ماهی خطر بروز این سرطان را کاهش می‌دهد (۱-۳).

### نقش تغذیه در پیشگیری از سرطان

بر اساس مجموعه گزارش‌ها، به ویژه پژوهش‌های اخیر (۲۰۱۷)، تخمین زده شده است که تغذیه بر روی ۳۰ تا ۴۰ درصد تمام موارد سرطان اثر می‌گذارد. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که سرطان‌های پستان، پروستات، کبد، کولون و ریه مرتبط با مواد غذایی مصرفی هستند (۴).

مطالعات نشان داده‌اند که غذاهای با پایه گیاهی، مانع رشد و پیشرفت ریزتومورهای (microtumors) نهفته می‌شوند. این مورد ناشی از مواد موجود در گیاهان است که چندین رخداد کلیدی در پیشرفت و تکامل سرطان را هدف گیری می‌کنند. این مواد می‌توانند به طور مستقیم بر روی سلول‌های توموری اثر بگذارند؛ هم‌چنین، محیط کوچک پیرامون تومور را تغییر دهند و وضعیت فیزیولوژیکی را ایجاد می‌کنند که مخالف رشد تومور هستند. مواد فیتوشیمیایی موجود در غذاهای گیاهی، اثرات ضد سرطانی خود را به وسیله تنظیم سیستم‌های آنزیمی مسئول خنثی کردن سرطان‌زاها (carcinogens) انجام می‌دهند. برای نمونه، ایزوتیوسیانات موجود در خانواده کلم، موجب کاهش آسیب ژنتیکی القا شده به وسیله انواعی از سرطان‌ها می‌شوند و ایجاد تومور را مهار می‌کنند. هم‌چنین چندین ماده فیتوشیمیایی، رشد تومور را به طور مستقیم به وسیله القا مرگ سلولی مهار می‌کنند (۵، ۶). از جمله اثرات مواد فیتوشیمیایی بر روی محیط کوچک پیرامون تومور، خواص ضد رگ زایی و اثرات ضد التهابی است. برای نمونه

شود (۷-۹). ارتباط نزدیکی بین التهاب و سرطان نیز وجود دارد و چندین ماده فیتوشیمیایی، فرایندهای التهابی را کاهش می‌دهند و این اثرات ضد التهابی مرتبط با خصوصیات ضد سرطانی آن‌هاست. برای نمونه، مواد فیتوشیمیایی موجود در زردچوبه، چای سبز، و انواع انگور بیان سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) را کاهش می‌دهند (۵).

مطالعات نشان داده‌اند که مصرف گوشت قرمز و فراوری شده خطر سرطان کولورکتال را به واسطه چندین ترکیب موجود در گوشت قرمز شامل موارد زیر افزایش می‌دهد: ۱- سطح بالای هم در گوشت قرمز مرتبط با سرطان کولورکتال است. هم به میزان کم و ضعیف به وسیله‌ی روده‌ی کوچک جذب می‌شود و هم رژیم غذایی در کولون تجمع پیدا می‌کند و منجر به تکثیر بالا و سرطان کولورکتال می‌شود. ۲- آمین‌های هتروسیکلیک که با پختن گوشت قرمز در دمای بالا ایجاد می‌شوند و قادرند به ترکیباتی متابولیزه شوند که با DNA میانکنش کرده و اداکت‌های DNA را ایجاد کرده و جهش‌هایی را در انکوژن‌های کلیدی مانند APC،  $\beta$ -کاتنین و k-ras، القا کنند. ترکیب دیگر ۳-N-نیتروزو (NOCs) است که با DNA میانکنش برقرار کرده و در انکوژن‌ها جهش‌هایی را القا می‌کند (۱۰).

هم‌چنین اثبات شده است که اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ و امگا-۶ به طور متفاوت بیان ژن مرتبط با التهاب (مانند: TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ، IL-6، IL-18)، رگ‌زایی (مشمول بر VEGF، PDGF، IGF-1) و تکثیر (از جمله سیکلین، p53، Wnt، PTEN) را تحت تاثیر قرار می‌دهند و بنابراین می‌توانند تومورزایی را کنترل کنند (۴). اسیدهای چرب امگا-۳ (مانند آلفا-لینولنیک اسید)، ویتامین D، کلسیم، ماهی و

توجهی، شامل تنظیم رونویسی DNA، کنترل نقاط کنترل چرخه سلول و ترمیم آسیب DNA دارد. BRCA1 به طور اولیه در حفظ یکپارچگی و پایداری ژنوم نقش دارد. یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که BRCA1 به عنوان تنظیم کننده پاسخ آنتی اکسیدان عمل می‌کند (۱۴). BRCA1 بیان ژن‌های فراوان درگیر در پاسخ آنتی‌اکسیدان از جمله گلوکوتایون-S-ترانسفراز، گلوکوتایون پراکسیداز، چندین اکسیدوردوکتاز و نیز دیگر ژن‌های درگیر در پاسخ آنتی‌اکسیدان را افزایش می‌دهد. BRCA1 همچنین رونویسی ژن‌هایی را که دارای عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدان در نواحی تنظیمی خود هستند تنظیم می‌کند (۱۴، ۱۵).

پژوهش‌های متعدد نشان داده‌اند که مصرف قهوه مرتبط با کاهش آسیب اکسیداتیو القا شده با گونه‌های فعال اکسیژن است. کافئین حاوی چندین پلی‌فنول است که به عنوان عوامل پیشگیری کننده به واسطه تنظیم مسیرهای درگیر در پاسخ ضد اکسیداتیو و ترمیم آسیب DNA عمل می‌کنند. در کنار محصولات کاتابولیک کافئین (تئوبرومین، گزانتین)، نشان داده شده است که اثر خاموش کننده بر روی تولید رادیکال‌های هیدروکسیل و نیز بر روی شکستگی DNA اکسیداتیو به وسیله رادیکال‌های هیدروکسیل دارد. از سوی دیگر کافئین به عنوان یک مهار کننده فعالیت ترمیم DNA به واسطه میانکنش با ژن‌های درگیر در نقاط کنترل چرخه سلول مانند ATM و ATR شناسایی شده است و از این رو ممکن است از ترمیم آسیب DNA جلوگیری کند (۱۴). یافته‌ها نشان داده‌اند که مصرف بالای قهوه و یا کافئین ممکن است خطر سرطان پستان را به وسیله حفظ پایداری ژنومی (به‌طور ویژه با ترمیم شکستگی DNA دورشته‌ای، ترمیم جفت شده با رونویسی و نوترکیبی همولوگ) تنظیم کند (۱۴).

#### ژنومیک تغذیه‌ای (nutrigenomics) و سرطان

تغذیه و اجزاء غذایی می‌توانند بر فعالیت ژن به طور مستقیم و غیر مستقیم از جمله در نقش تنظیم کننده اثر بگذارند و برای مثال به عنوان لیگاندهای عامل‌های نسخه برداری عمل می‌کنند و در متابولیت‌های حدواسط مسیرهای علامت رسانی با اثرات مثبت یا منفی نقش تنظیمی داشته باشند (۱۶، ۱۷). این شاخه از علم بررسی می‌کند که چگونه عامل‌های رژیم غذایی بر روی بیان ژن و در پی آن سطوح پروتئین و متابولیت اثر می‌گذارند (۱۷) و در واقع به مطالعه ارتباط بین ژنوم انسان، تغذیه و سلامت می‌پردازد و بررسی می‌کند که چگونه اجزاء و مواد غذایی موجب تغییراتی در ژنوم یا بیان ژن می‌شوند (۱۸) (شکل ۱). راهکارهای ژنومیک تغذیه‌ای شامل

فیتواستروژن‌ها خطر سرطان پستان را کاهش می‌دهند؛ در مقابل اسیدهای چرب امگا-۶ (مانند لینولئیک اسید و آراشیدونیک اسید) و مصرف گوشت و مرغ خطر این نوع سرطان را افزایش می‌دهند (۶، ۱۱). مصرف ماهی غنی از چربی‌های امگا-۳، خطر سرطان پروستات را نیز کاهش می‌دهد. سازوکار (mechanism) اثر امگا-۳، شامل القا آپوپتوز، سرکوب شروع سلول سرطانی، کارکرد افزایش یافته ایمنی و مقابله با آراشیدونیک اسید است. مصرف بالای میوه‌ها و سبزیجات حاوی لیکوپن (رنگیزه طبیعی قرمز) و مصرف سویا خطر سرطان پروستات را کاهش می‌دهد. سلنیم نیز در رژیم غذایی به عنوان سلنوسیستئین و سلنومتیونین وجود دارد و این عنصر در القا آپوپتوز به واسطه افزایش سطح p53 نقش دارد (۱۲، ۱۳).

خطر افراد مونث در ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی برابر یک در هر ۱۲ مورد است و بیماری حدود ۵ تا ۱۰ درصد مواقع ارثی است.

در ژنتیک مولکولی سرطان توارثی پستان ژن‌های BRCA1 و BRCA2 نقش دارند. گزارش شده است که ارتباط معکوسی بین مصرف قهوه و خطر ابتلا به سرطان پستان در بین خانم‌های حامل جهش در ژن‌های BRCA1 یا BRCA2، وجود دارد. خانم‌هایی که ۶ فنجان قهوه یا بیشتر در طول روز مصرف می‌کنند، خطر سرطان پستان به میزان ۴۹ درصد در مقایسه با افرادی که قهوه مصرف نمی‌کنند کاهش پیدا می‌کند. قهوه آنتی اکسیدانی قوی است و نشان داده شده است که حاوی پلی فنول‌ها و مواد فیتوشیمیایی است که خصوصیات آنتی‌اکسیدانی دارند. مطالعات نشان داده‌اند که تنش اکسیداتیو ممکن است مرتبط با شروع و پیشروی چندین نوع سرطان به وسیله آسیب DNA و یکپارچگی سلولی باشد. اثرات حفاظتی قهوه در برابر سرطان و اجزاء آن مرتبط با توانایی قهوه برای میانکنش با چندین آنزیم و عامل نسخه برداری مسیرهای سیگنالینگ آنتی اکسیدان است که به سطوح کاهش یافته تنش اکسیداتیو و سازوکارهای دفاعی بهبود یافته منجر می‌شود. این سازوکارهای دفاعی شامل ترمیم DNA، سیگنالینگ آپوپتوز و فرایندهای سمیت‌زدایی هستند که با کیفیت بهتر و یکپارچگی DNA ارتباط دارند. یافته‌ها نشان داده‌اند که مصرف افزایش یافته قهوه کافئین‌دار نقش مهمی در حفاظت سلول‌ها از آسیب کروموزومی ایفا می‌کند. اختلال در کارکرد BRCA1 در حاملین جهش BRCA1 مرتبط با خطر افزایش یافته سرطان پستان و تخمدان است. پروتئین BRCA1 نقش‌های متعدد و قابل

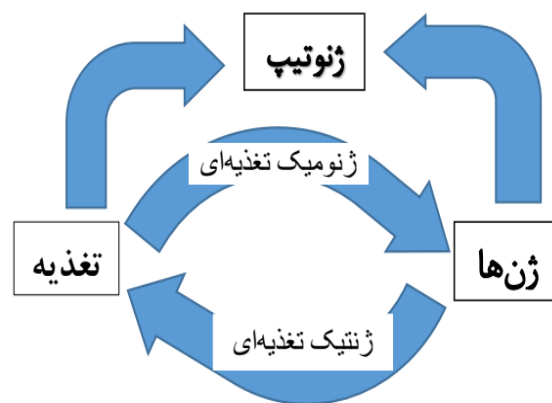
(ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و مواد معدنی) در جلوگیری و درمان سرطان و دیگر بیماری‌ها نقش دارند (۱۶). ژنومیک تغذیه‌ای به جهت تنظیم متابولیسم سرطان و تومورزایی به واسطه مداخلات تغذیه‌ای، چشم‌اندازی امیدبخش دارد. یکی از تغییرات به خوبی شناخته شده در سلول‌های سرطانی، فرایند بازبرنامه‌ریزی تولید انرژی سلولی است که به عنوان اثر واربرگ (Warburg effect) شناخته شده است. برخلاف سلول‌های طبیعی که از فسفریلاسیون-اکسیداتیو استفاده می‌کنند، سلول‌های سرطانی به وسیله نرخ بالای گلیکولیز که به وسیله تخمیر لاکتیک اسید دنبال می‌شود، انرژی تولید می‌کنند. بنابراین نیاز به میزان بالای گلوکز دارند. سنتز لیپید در سلول‌های سرطانی به وسیله افزایش بیان آنزیم‌های متابولیزه کننده اسیدهای چرب مانند اسیدچرب سنتاز، دلتا-۶-دسچوراز،  $\text{stearoyl-CoA desaturase-1}$  انجام می‌یابد. با عنایت به اهمیت متابولیسم مواد مغذی در زیست‌شناسی سرطان، تنظیم مسیرهای متابولیک، آثار عمیقی بر روی ایجاد سرطان دارند. از مداخلات تغذیه‌ای می‌توان به عنوان روشی درمانی برای درمان سرطان استفاده کرد. این مداخلات، سازوکارهای متفاوتی را هدف گیری می‌کنند و در واقع از روش‌های درمان مرسوم موثرترند. بنابراین ژنومیک تغذیه‌ای رویکرد جدیدی را برای تنظیم سرطان پیشنهاد می‌دهد (۲۰).

الگوهای رژیم غذایی، نحوه و کیفیت تغذیه، ژن و بیان پروتئین و متابولیسم را تحت تاثیر قرار می‌دهند و قادرند به واسطه مسیرهای علامت‌رسانی ویژه میانکنش دهند. تغییرات در ساختار ماده غذایی می‌تواند مراحل متابولیک را به نحو متفاوت فعال کنند. یک نمونه آن اسیدهای چرب و درجه غیراشباع بودن زنجیره‌ی کربن است، به‌طوری‌که پلی‌اسیدهای چرب غیراشباع n-3 موجب تقویت مسیرهای ضدالتهابی می‌شوند، در حالی که پلی‌اسیدهای چرب غیراشباع n-6 موجب سنتز مولکول‌های پیش‌التهابی می‌شوند (۱۶).

miR-21 یک ریز RNA (miRNA) انکوژن است و بیان آن با مصرف زردچوبه کاهش پیدا می‌کند و خطر سرطان کولورکتال را کاهش می‌دهد (۱۰).

تغذیه و ژنوم می‌توانند در دو سازوکار مهم میانکنش دهند: ۱- مواد مغذی می‌تواند بیان ژن را فعال یا مهار کرده و موجب تغییر فنوتیپ شود. ۲- چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (single nucleotide polymorphisms, SNPs) می‌توانند فعالیت مسیرهای متابولیک مهم را تغییر داده و میانکنش مواد غذایی با آن را تحت تاثیر قرار دهند. بنابراین چندشکلی‌های

آنالیز بیان ژن و نیم رخ‌های (profiles) بیوشیمیایی است. ازجمله نمونه‌های این راهکار، اثر مهار کلاسترول رژیم غذایی بر رونویسی ژن ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلووتاریل CoA ردوکتاز (HMGCR) است. همچنین پلی‌اسیدهای چرب غیراشباع طویل امگا-۳، رونویسی ژن عامل رشد مشتق از پلاکت و اینترلوکین- $\beta$  را کاهش می‌دهند (۱۷). ژنومیک تغذیه‌ای، احتمالاتی را برای نیازهای غذایی خاص و اثر غذا و اجزاء غذایی بر روی بیان ژن پیشنهاد می‌دهد و فهم میانکنش بیماری-ژنومیک تغذیه‌ای را تسهیل می‌کند. این علم از واریانت‌هایی در نیم رخ‌های ژنتیکی تشکیل می‌شود که همراه با اثر فرآیندهای اپی‌ژنتیکی و هومئوستازی ترانسکریپتومیک بر روی پاسخ به اجزاء غذایی زیست‌فعال است. مفهوم ژنومیک تغذیه‌ای بر روی فرضیاتی مشتمل بر موارد زیر بنا شده است: ۱. اجزاء زیست‌فعال غذا می‌توانند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم بر ژنوم انسان اثر بگذارند و در نتیجه بدان وسیله بیان ژن‌ها و محصولات ژنی را تحت تاثیر قرار دهند. ۲. در نتیجه این اثر، الگوهای رژیم غذایی و یا اجزاء خاص رژیم غذایی ممکن است چندین فرآیند سلولی از جمله پیری، شروع و بروز و پیشرفت و یا شدت چندین بیماری مانند سرطان را تغییر دهند. ۳. نتایج صحت و سلامت یک رژیم غذایی به وضعیت تعادل سلامت و بیماری در یک زمینه ژنتیکی وابسته است (۱۹).



شکل ۱. ژنتیک تغذیه‌ای و ژنومیک تغذیه‌ای و ارتباط میان ژنوم انسان، تغذیه و سلامت

مواد مغذی زیست‌فعال، اثراتی بر روی سلامت انسان دارند و خطر بیماری را به واسطه سازوکارهای مولکولی ویژه کاهش می‌دهد. اجزاء رژیم غذایی ازجمله درشت مغذی‌ها (کربوهیدرات‌ها، پروتئین، چربی، فیبر) و ریزمغذی‌ها

(polymorphisms) ژنتیکی می‌توانند پاسخ به عامل‌های محیطی را تحت تاثیر قرار دهد (۲۱).

### ژنتیک تغذیه‌ای و سرطان

پروژه ژنوم انسان به کشف میلیون‌ها تفاوت در توالی نوکلئوتیدی ژن‌ها منجر شده است. واریانت‌هایی که حداقل در ۱ درصد هر جمعیت رخ می‌دهند، واریانت‌های پلی مورفیک یا چندشکل (polymorphism) نام دارند. یک نوع رایج چندشکل، چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) می‌باشند که جایگزینی یک باز نوکلئوتیدی با باز دیگری است. برخی چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی ممکن است بر سنتز و کارکرد پروتئین‌ها اثر بگذارند و بنابراین نیازهای تغذیه‌ای و متابولیسم مواد مغذی را تغییر دهند. همچنین می‌توانند در خطر بیماری در افراد نقش برجسته‌ای داشته باشند. این قلمرو از دانش، اثر ژنوتیپ (واریانت‌های توالی DNA) بر پاسخ به تغییر غذایی و بر روی خطر بیماری مرتبط با تغذیه را بررسی می‌کند (۱۷، ۲۱). واریانت‌های ژنی که فعال سازی متابولیک، سمیت زدایی یا حذف سرطان زها را تحت تاثیر قرار می‌دهند، مورد بیشترین مطالعات قرار گرفته‌اند (۲۲). ژنتیک تغذیه‌ای تعیین می‌کند که چگونه ساختار ژنتیکی افراد، پاسخ آنها به رژیم غذایی را هماهنگ می‌کند (شکل ۱). هم‌چنین، واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با پاسخ‌های متفاوت به مواد غذایی را شناسایی کرده و این واریانت‌ها را با وضعیت‌های بیماری (میانکنش ژن-رژیم غذایی) مرتبط می‌کند (۱۸). به بیان دیگر، خطرات و فواید رژیم غذایی خاص و اجزاء رژیم غذایی مورد ارزیابی قرار گرفته و برنامه تغذیه شخصی شده را تنظیم می‌کند (۱۶). چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی، واریانت‌های چندژنی (polygenic) با نفوذ پایین هستند که اغلب در ژن‌های کد کننده آنزیم‌های متابولیزه کننده یافت می‌شوند و استعداد به بیماری را تغییر می‌دهند. برای نمونه چندشکل C677T در ژن MTHFR مرتبط با مقاومت و حفاظت در برابر سرطان روده است (۳، ۲۲). همچنین افرادی که مقادیر زیادی گوشت پخته مصرف می‌کنند و نوع خاصی از یک چندشکلی تک نوکلئوتیدی در ژن کد کننده N-استیل ترانسفراز دارند، خطر بالاتری برای نئوپلازی روده بزرگ دارند (۳).

در انسان، فولات، گروه‌های متیل را برای سنتز *de novo* دئوکسی نوکلئوتیدها و واکنش‌های متیلاسیون درون سلولی فراهم می‌کند. اختلال در مسیر متابولیک فولات می‌تواند ناشی از مصرف ناکافی رژیم غذایی حاوی فولات یا حضور واریانت‌های ژنتیکی مانند SNPs در ژن‌های مسیر فولات گردد. در ژن‌های مسیر فولات، چندین SNP (ازجمله

SNP‌هایی در ژن‌های MTHFR، DHFR، RFC) نشان داده شده است که به سطوح فولات تغییر یافته در سرم و سلول‌های قرمز خون منجر می‌شود. خطر افزایش یافته برای ایجاد سرطان پانکراس نیز مرتبط با بیان آلل VV (A222V) در ژن MTHFR است. چندشکل A222V در ژن MTHFR به تغییر نوکلئوتیدی در موقعیت 677 از C به T می‌انجامد. افراد هتروزیگوت (CT) یا هوموزیگوت (TT) برای این چندشکل فعالیت آنزیمی کمتر (به ترتیب ۶۵ درصد و ۳۰ درصد) در مقایسه با هوموزیگوت‌های CC نشان می‌دهند. نشان داده شده است که چندشکلی‌های SHMT1 L474F، PEMT V175M، MTR D919G تفاوت‌های قابل توجهی در سطوح فولات سرم در میان آلل‌ها نشان دهند (۲۳).

شماری از غذاها به‌طور طبیعی حاوی ویتامین D هستند. ماهی‌ها منبع غنی این ویتامین هستند. مقادیر کمتر آن در پنیر، زرده تخم مرغ و قارچ وجود دارد. ویتامین D می‌تواند در پوست پس از مواجهه با پرتو UVB ساخته شود. صرف نظر از این‌که ویتامین D از پوست یا از مواد غذایی تامین می‌شود، ویتامین D در خون به پروتئین متصل شونده به ویتامین D اتصال پیدا می‌کند. این ویتامین به سرعت در کبد به شکل فعال‌تر خود (۲۵ هیدروکسی ویتامین D) تبدیل می‌شود. شکل فعال ویتامین D در بدن ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D است که در کلیه ساخته می‌شود (۲۴). مشخص شده است که افرادی که میزان زیادی نورخورشید (UVB) دریافت می‌کنند، به میزان پایین‌تری به سرطان کولون مبتلا می‌شوند. فرض می‌شود که ویتامین D یا یکی از متابولیت‌های آن در برابر سرطان اثر حفاظتی دارند. ژنی که به میزان زیادی مطالعه شده است و وضعیت ویتامین D را تحت تاثیر قرار می‌دهد، گیرنده ویتامین D (VDR) است. VDR یک گیرنده هورمون درون سلولی است که به نحو ویژه به 1, 25(OH)2D متصل می‌شود و با عناصر پاسخ ویتامین D ژن‌های هدف میانکنش برقرار کرده و آثار زیست‌شناختی متفاوتی را ایجاد می‌کند. پروتئین VDR می‌تواند استعداد به سرطان یا بیماری‌های وخیم‌تر را افزایش دهد. بیش از ۴۷۰ چندشکلی تک نوکلئوتیدی که به نمونه‌های مهمی از آن اشاره می‌شود بر روی ژن VDR انسان شناخته شده است که اکثر آن‌ها فراوانی آللی پایینی دارند (۲۴).

مطالعات ژنتیک تغذیه‌ای مشخص کرده‌اند که تعداد زیادی از ژن‌های دیگر در متابولیسم ویتامین D درگیر هستند. ژن CYP27B1، ۱-آلفا هیدروکسیلاز را کد می‌کند که می‌تواند 25(OH)D را به 1,25(OH)2D تبدیل کند. چهار SNPs

کارکرد گیرنده را تحت تاثیر قرار می‌دهند، ممکن است به‌نحو بالقوه آسیب‌پذیری به رژیم غذایی و دیگر عوامل محیطی را تحت تاثیر قرار دهند (۲۲).

تنش اکسیداتیو در خلال بیماری‌های مرتبط با پیری رخدادی رایج است و آنتی‌اکسیدان‌هایی در میوه‌ها و سبزیجات شناسایی شده‌اند که تنش اکسیداتیو را کاهش می‌دهند (۱۷، ۱۹). تنش اکسیداتیو آسیب DNA را افزایش می‌دهد و ممکن است مرتبط با ایجاد بیماری‌های مزمن، از جمله دیابت نوع ۲، بیماری‌های تخریب‌کننده عصب (neurodegenerative diseases)، بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان باشند (۲۵). آنتی‌اکسیدان‌های خارجی که در مواد غذایی موجود هستند، شامل ویتامین C، ویتامین E، روی، سلنیم و کاروتنوئیدها هستند و نقش مهمی در کاهش تنش اکسیداتیو و همچنین آسیب DNA دارند (۲۵). سطوح در گردش آنتی‌اکسیدان‌های رژیم غذایی به وسیله چندین عامل از جمله واریانت‌های ژنتیکی افراد تحت تاثیر قرار می‌گیرد. برای نمونه سطوح ویتامین C (آسکوربیک اسید) در گردش خون به وسیله چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی در ژن SLC23A1 تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۲۲).

#### میانکنش بین اپی‌ژنتیک، تغذیه و توسعه سرطان

در بروز سرطان، افزون بر اثر ژنوتیپ، اپی‌ژنتیک نیز موثر می‌باشد و تغییر در شیوه‌ی زندگی می‌تواند از بروز بسیاری از سرطان‌ها جلوگیری کند (۲۶). تغییرات اپی‌ژنتیکی نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های متفاوت از جمله سرطان ایفا می‌کنند (۲۶، ۲۷). مطالعات اپی‌ژنتیک تغذیه‌ای، اثر تغذیه بر روی ساختار کروماتین و تغییرات DNA را بی‌آن‌که توالی DNA تغییر کند، بررسی می‌کند. در این مطالعات بیان ژن تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۱۷). تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌تواند به وسیله عامل‌های متفاوتی از جمله داروها، تغذیه و محیط رخ دهد. رژیم غذایی به عنوان عامل‌های محیطی محسوب می‌شوند و می‌توانند تغییرات اپی‌ژنتیکی را القا کنند (۱۶، ۲۶). تغییرات اپی‌ژنتیکی از سلولی به سلول دیگر و از والدین به فرزندان قابل توارث اند (۲۶). این تغییرات شامل متیلاسیون DNA، جرح و تعدیل (modification) هیستون‌ها و تاثیر RNA های غیرکدکننده هستند (۲۶، ۲۷). ژنوم یک انسان سالم دارای جایگاه‌های CpG (CpG sites) در نواحی بین ژنی و توالی‌های تکراری است که اغلب متیله هستند. رخداد متیله شدن DNA سازوکار مسئول غیرفعال‌سازی X و نقش‌گذاری ژنومی است (۱). متیلاسیون DNA رایج‌ترین تغییر اپی‌ژنتیکی گزارش شده است. DNA به طور پراکنده در

غیر مترادف شناسایی شده‌اند که همه آن‌ها نسبتاً نادرند. ژن CYP24A1 که تجزیه 1,25(OH)2D را آغاز می‌کند، می‌تواند SNP‌های کارکردی در پروموتور داشته و بیان پروتئین را کاهش دهد. چندین واریانت در این ژن با احتمال خطر بالای سرطان کولون مرتبط هستند (۲۴).

ژن Gc پروتئین متصل‌شونده به ویتامین D را کد می‌کند (DBP). ۶ SNPs غیر مترادف شناسایی شده‌اند. مطالعات در سال ۲۰۱۱ نشان داده‌اند که واریانت آللی در ژن Gc مرتبط با غلظت‌های 25(OH)D سرمی و DBP است. مشخص شده است که چندشکلی‌های ژنتیکی می‌توانند ارتباط بین وضعیت ویتامین D و احتمال خطر سرطان را تغییر دهند (۲۴).

شمار زیادی مطالعات ریزآرایه بر روی انواع متفاوت سرطان (مانند: پروستات، پستان، تخمدان، کولورکتال، لوکیما و کارسینوما سلول اسکواموس) نیز انجام شده‌اند تا ژن‌های کلیدی را که به طور مستقیم به وسیله 1,25(OH)2D تنظیم می‌شوند، شناسایی کنند. فرایندهای سلولی که به وسیله 1,25(OH)2D هدف‌گیری می‌شوند، شامل پیشروی چرخه سلول، آپوپتوز، اتصال سلولی، تنش اکسیداتیو، کارکرد ایمنی و متابولیسم استروئید هستند. معمول‌ترین ژن تنظیم شده CYP24 است که در سلول‌های سرطانی تیمار شده با 1,25(OH)2D القای بالایی را نشان داد (۲۴).

تغییرات ژنتیکی دیگر، تغییرات ساختاری در DNA مشتمل بر del/ins، جابجایی‌ها و تغییرات تعداد نسخه (copy number variation: CNV) هستند. برخی از CNVs به واسطه همراهی با توسعه و پیشرفت بیماری، در سلامت انسان دارای اهمیت هستند. شناسایی و کشف بیماری‌های مرتبط با واریانت‌های ژنتیکی، فهم بهتری از اثرات رژیم غذایی/تغذیه بر روی سلامت انسان و بیماری را ارائه کرده و به افراد کمک می‌کند تا از درمان‌های تغذیه‌ای بهره مند شوند. یک نمونه در این مورد فنیل‌کتون‌اوریا (PKU) است که به دلیل جهش در ژن کدکننده فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود. مبتلایان به این بیماری باید از مصرف غذاهای غنی از آمینواسید فنیل‌آلانین پرهیز کنند (۱۶، ۱۷). نمونه دیگر مقاومت به لاکتاز است که حاملین واریانت‌های مرتبط با مقاومت به لاکتاز، پس از مصرف شیر، ژن لاکتاز در آنها فعال است و لاکتوز را تجزیه می‌کنند (۱۷).

ژن‌هایی که دیگر جنبه‌های سرطان‌زایی مانند ترمیم DNA، ناپایداری کروموزومی، فعالیت انکوژن‌ها و ژن‌های بازدارنده تومور، کنترل چرخه‌ی سلول، هدایت علامت‌رسانی، متابولیسم هورمون، مسیرهای متابولیسم ویتامین، کارکرد ایمنی و

تعدیل‌های هیستونی شامل متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون، ریبوزیلاسیون و یوبی کوئیتینه شدن هستند. این جرح و تعدیل‌ها بر روی تراکم کروماتین اثر می‌گذارند که به تغییر در دستیابی به DNA و تغییر بیان ژن منجر می‌شود. RNA های غیر کد کننده کوچک می‌توانند موجب تغییرات اپی ژنتیکی بر روی DNA و هیستون‌ها شوند و بیان ژن‌های متفاوت را تحت تاثیر قرار دهند. piRNAs, miRNAs, siRNAs, snRNAs از جمله این RNA ها هستند (۲۶، ۲۹، ۳۰). در خلال تکامل رویان، مارک‌های اپی ژنتیک برداشته شده و دوباره ایجاد می‌شوند و رویان در این زمان به عوامل محیطی آسیب پذیر است. بسته به اینکه مادر در طول دوران بارداری با چه عامل‌هایی مواجه شود، فرزند در خلال زندگی خود به بیماری‌های متفاوتی مبتلا می‌شود یا الگوی متیلاسیون DNA در او تغییر می‌کند (۱۶، ۲۶). مطالعات در الگوهای حیوانی نیز ارتباط بین رژیم غذایی مادر و سطوح متیلاسیون DNA یا تغییرات هیستونی در نوزادان را تایید کرده‌اند (۲۷).

اجزاء غذایی زیادی وجود دارند که در پیشروی یا مهار سرطان اثر دارند که موارد زیر از آن جمله‌اند: فولات از سبزیجات سبز، سینامیک اسید از قهوه و حبوبات و آلوها و کیوی، پلی فنول‌ها همانند EGCG در چای سبز، سولفورافان و ایزوتیوسیانات از سبزیجات خانواده کلم، لیگنان‌ها از بذر کتان، سلنیم و ویتامین E (جدول ۱). تصور می‌شود این ترکیبات رژیم غذایی بر تغییرات اپی ژنتیکی اثر می‌گذارند و فرد را در برابر سرطان حفاظت می‌کنند. مواد غذایی مانند: فولات، ویتامین‌های B12 و B6، ریوفلاوین، متیونین، کولین، بتائین که در متابولیسم تک کربنه نقش دارند، در متیلاسیون DNA به واسطه تنظیم سطوح دهنده متیل به نام S-آدنوزیل متیونین و سطوح مهارکننده متیل ترانسفراز به نام S-آدنوزیل هموسیستئین نقش دارند (۱۶، ۲۷). سایر مواد مغذی و اجزاء زیست فعال غذا مانند رتینوئیک اسید، زردچوبه، پلی فنول‌های چای نیز الگوهای اپی ژنتیکی را به وسیله‌ی تنظیم سطوح S-آدنوزیل متیونین و S-آدنوزیل هموسیستئین یا آنزیم‌هایی که متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون را کاتالیز می‌کنند تحت تاثیر قرار می‌دهند (۱۶). کمبود منابع رژیم غذایی حاوی گروه های متیل از جمله کولین، متیونین، ویتامین B-12 و فولات با عدم کارکرد پانکراسی در موش‌ها مرتبط می‌باشد. خطر پیدایش انواع متفاوت سرطان مانند سرطان پانکراس در انسان با مصرف مواد غذایی حاوی میزان کم فولات، افزایش می‌یابد (۲۳). فولات یک دهنده‌ی تک کربنه است که از طریق رژیم

سرتاسر ژنوم در نواحی بین ژنی یا در CpG islands (اغلب در نواحی پروموتوری ژن‌های بازدارنده‌ی تومور، ژن‌های ترمیم DNA یا انکوژن‌ها) می‌تواند متیله شود. در سرطان‌ها، هیپومتیلاسیون این نواحی به وضعیت باز برای کروماتین منجر گردیده و فرایند رونویسی شکل می‌گیرد. متیلاسیون اشتباه نواحی پروموتوری می‌تواند بر بیان ژن اثر بگذارد و سطوح نادرست متیلاسیون با سرطان‌های متعددی مرتبط می‌باشد (۲۶). متیله شدن DNA دارای اثر خاموش‌کنندگی بیان ژن و ابقای پایداری ژنوم، به ویژه در نواحی دارای مقادیر قابل توجه از DNA تکراری (هتروکروماتین) است که در غیر این صورت می‌تواند به شکل گسترده در رخداد‌های نوترکیبی درگیر باشند که به تنظیم تغییر یافته ژن‌های همجوار می‌انجامد. ژنوم سلول‌های سرطانی، در مقایسه با سلول‌های طبیعی و به طور عمده در درون DNA تکراری، هیپومتیله است. این ازدست رفتگی نقش گذاری (Loss of imprinting: LOI) می‌تواند به فعال شدن آلی منجر شود که به شکل طبیعی خاموش است و از این رو به بیان بالای یک فراورده که مزیت رشد سلولی را اعطا می‌کند، منتهی شود. به همان شکل که هیپومتیلاسیون می‌تواند به فعال‌سازی انکوژن‌ها بیانجامد، اثر معکوس هیپرمتیلاسیون نیز می‌تواند به احتمال خطر افزایش یافته سرطان منجر شود که در این مورد خاموش‌سازی ژن‌های فرونشاندن‌دهی تومور است. هیپرمتیلاسیون ناهنجار معمولاً جزایر CpG را متاثر می‌کند. بیشترین این جزایر در سلول‌های سوماتیکی غیرمتیله‌اند. این نتایج به تغییرات کروماتین (هیپومتیلاسیون هیستون) می‌انجامد که به طور موثر از نظر رونویسی خاموش هستند. زمانی که ژن‌های درگیر در همه‌ی انواع فعالیت تنظیمی سلولی خاموش هستند سلول‌ها از یک مزیت رشد برخوردارند (۱ و ۲۶). ژن‌هایی که مسئول تنظیم چرخه‌ی سلول، ترمیم DNA، رگزایی و آپوپتوز هستند توسط تغییرات اپی ژنتیکی در شکل هایپرمتیلاسیون جزایر CpG خاص خودشان سرکوب و غیرفعال می‌شوند (۲۸). هیپرمتیله شدن اولیه در سرطان کولون شناسایی شده است (۱). تغییر اپی ژنتیکی دیگر، جرح و تعدیل هیستونی می‌باشد. نوکلئوزوم‌ها به فشرده شدن DNA در هسته کمک می‌کنند. یک نوکلئوزوم از 147bp تشکیل شده است که حدود ۲ دور به پیرامون اکتامر هیستونی (H2A, H2B, H3, H4) می‌پیچد. Linker DNA که نوکلئوزوم‌ها را به هم متصل می‌کند طولی حدود ۲۰ تا ۸۰ جفت باز دارد. دم‌های N ترمینال هیستون‌ها که از اکتامر هیستونی بیرون زده اند می‌توانند در خلال تکامل رویانی و زندگی دستخوش جرح و تعدیل‌هایی شوند. جرح و

جدول ۱. اثرات اپی ژنتیکی و ضد سرطانی اجزاء غذایی متفاوت (۲۶)

اجزاء غذایی	اثرات اپی ژنتیکی یا سلولی	تاثیر بر روی سرطان
پلی فنول‌های دانه سویا	سرکوب بیان گیرنده آندروژن (ER-β)، مهار DNMT، دمتیلاسیون پروموتورهای ژن‌های متفاوت.	مهار تکثیر و تهاجم سرطان پروستات، کاهش خطر سرطان‌های پستان و پروستات
پلی فنول‌های انگور ها و بادام زمینی	سرکوب بیان گیرنده‌ی آندروژن، مهار DNMT3b	خطر کاهش یافته سرطان‌های پروستات و پستان
پلی فنول‌های چای سبز	دمتیلاسیون و یا سرکوب متیلاسیون پروموتورهای ژن‌های بازدارنده‌ی تومور، مهار فعالیت HDAC	فعالیت آنتی اکسیدانی، مهار رگزایی، القا آپوپتوز
ایزوتوسیانات‌های سبزیجات صلیبی	میانکنش با ترکیبات زنبوبیوتیک	اثر ضد سرطانی، القا آپوپتوز و سرکوب خاصیت متاستاتیک در سلول‌های ریه
فولات	افزایش متیلاسیون IGF2 در نوزادان، متیلاسیون hMLH1	کاهش وزن در هنگام تولد، خطر افزایش یافته سرطان کولورکتال

غذایی تامین می‌گردد. متابولیسم تک کربنه برای سنتز DNA، پروتئین‌ها و فسفولیپیدها ضروری می‌باشد (۲۶، ۲۷). در انسان، فولات گروه‌های متیل را برای سنتز de novo دئوکسی نوکلئوتیدها و برای واکنش‌های متیلاسیون درون سلولی فراهم می‌کند (۲۶).

متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، در متابولیسم فولات نقش کلیدی بازی می‌کند و تبدیل ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات (5, 10-methylene-THF) را به ۵-متیل تتراهیدروفولات (5-methyl THF) کاتالیز می‌کند. ۵-متیل تتراهیدروفولات شکل اصلی فولات در گردش خون و یک کوسوبسترا برای تبدیل هموسیستئین به متیونین است. سطوح پایین ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز موجب نسبت پایین dUMP/dTMP می‌گردد که به ورود پوراسیل بجای تیمین در ساختار DNA منجر می‌شود و در نتیجه خطر جهش‌های DNA و شکستگی رشته‌ی DNA افزایش می‌یابد. افزون بر این، سطوح پایین ۵-متیل تتراهیدروفولات می‌تواند به کاهش سطوح s-آدنوزیل متیونین (SAM) بیانجامد، که می‌تواند منجر به هیپومتیلاسیون DNA گردد و در نتیجه موجب فعال شدن انکوژن‌های سلولی، ناپایداری ژنوم و آسیب DNA گردد. به نظر می‌رسد که سطوح پایین فولات خطر سرطان را با تحت تاثیر قرار دادن هر دو مسیر تغییر می‌دهد (۲۳). اثر نقص فولات به مهار شدن DNMT1، متیلاسیون نادرست پروموتور و متیلاسیون نادرست در کل ژنوم منجر می‌شود. نقص و کمبود فولات می‌تواند به سرطان‌های زایی منجر شده و خطر ایجاد سرطان کولورکتال، ریه، سرویکال و بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد (۲۲، ۲۶). کمبود فولات در رت‌ها به هیپومتیلاسیون در ژن p53 انجامیده و سرطان‌ها را القا می‌کند (۲۲). پلی فنول‌هایی مانند EGCG موجود در چای سبز به عنوان آنتی اکسیدان عمل می‌کنند و

خطر سرطان کولورکتال، مری، پستان، کارسینومای هیپاتوسلولار، تخمدان، پانکراس و پروستات را در بالغین کاهش می‌دهد. EGCG هم موجب دمتیلاسیون پروموتورهای ژن‌های بازدارنده‌ی تومور شده و هم جرح و تعدیل هیستون‌ها را شکل می‌دهد. EGCG آنزیم HDAC را مهار کرده و بیان هیستون H3 را افزایش می‌دهد، بنابراین متاستاز را مهار می‌کند. کافئیک اسید یک پلی فنول است و مصرف قهوه خطر عود یا پیشروی سرطان پروستات را کاهش می‌دهد. مصرف سویا در دوران کودکی یا نوجوانی خطر سرطان پستان را کاهش می‌دهد. سلنیم از جمله اجزاء غذایی است که نقش مهمی در ایجاد و تغییر اپی ژنوم هیستونی دارد و به طور کلی با کاهش سرطان‌ها ارتباط دارد. سلنیم ششگانه‌ی سلنیم است که در غذاهایی مانند غلات، پیاز، بروکلی‌ها یافت می‌شود. سلنومیتونین به عنوان مهارکننده‌های هیستون داستیلاز هستند که ممکن است در جلوگیری از متیلاسیون نادرست هیستونی کمک کننده باشند. افزون بر سلنیم، ویتامین D در بازگشت تغییرات اپی ژنتیکی نقش مهمی دارد. شکل فعال ویتامین D (کلسی تریول)، موجب توقف چرخه‌ی سلول شده و آپوپتوز را القا می‌کند، بنابراین اثر ضدتوموری دارد (۲۶). چای سبز و سبزیجات خانواده کلم قادر به مهار کردن هیستون داستیلاز هستند (۲۷). بوتیرات به عنوان یک منبع انرژی و مهارکننده هیستون داستیلاز می‌باشد. فلزات سنگین مانند آرسنیک و کادمیم، تنظیم اپی ژنتیکی را به واسطه متیلاسیون هیستون تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۳، ۲۷).

در خلال آغاز و پیشروی سرطان پستان تک‌گیر، افزون بر تغییرات ژنتیکی، فرایندهای اپی ژنتیکی به‌ویژه متیلاسیون نادرست DNA مشاهده می‌شود. گزارش شده است که در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، آنزیم DNA متیل ترانسفراز افزایش بیان پیدا می‌کند و به الگوهای

غذایی تامین می‌گردد. متابولیسم تک کربنه برای سنتز DNA، پروتئین‌ها و فسفولیپیدها ضروری می‌باشد (۲۶، ۲۷). در انسان، فولات گروه‌های متیل را برای سنتز de novo دئوکسی نوکلئوتیدها و برای واکنش‌های متیلاسیون درون سلولی فراهم می‌کند (۲۶).

متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، در متابولیسم فولات نقش کلیدی بازی می‌کند و تبدیل ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات (5, 10-methylene-THF) را به ۵-متیل تتراهیدروفولات (5-methyl THF) کاتالیز می‌کند. ۵-متیل تتراهیدروفولات شکل اصلی فولات در گردش خون و یک کوسوبسترا برای تبدیل هموسیستئین به متیونین است. سطوح پایین ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز موجب نسبت پایین dUMP/dTMP می‌گردد که به ورود پوراسیل بجای تیمین در ساختار DNA منجر می‌شود و در نتیجه خطر جهش‌های DNA و شکستگی رشته‌ی DNA افزایش می‌یابد. افزون بر این، سطوح پایین ۵-متیل تتراهیدروفولات می‌تواند به کاهش سطوح s-آدنوزیل متیونین (SAM) بیانجامد، که می‌تواند منجر به هیپومتیلاسیون DNA گردد و در نتیجه موجب فعال شدن انکوژن‌های سلولی، ناپایداری ژنوم و آسیب DNA گردد. به نظر می‌رسد که سطوح پایین فولات خطر سرطان را با تحت تاثیر قرار دادن هر دو مسیر تغییر می‌دهد (۲۳). اثر نقص فولات به مهار شدن DNMT1، متیلاسیون نادرست پروموتور و متیلاسیون نادرست در کل ژنوم منجر می‌شود. نقص و کمبود فولات می‌تواند به سرطان‌های زایی منجر شده و خطر ایجاد سرطان کولورکتال، ریه، سرویکال و بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد (۲۲، ۲۶). کمبود فولات در رت‌ها به هیپومتیلاسیون در ژن p53 انجامیده و سرطان‌ها را القا می‌کند (۲۲). پلی فنول‌هایی مانند EGCG موجود در چای سبز به عنوان آنتی اکسیدان عمل می‌کنند و



A, C, D و E، منیزیم، روی، آهن، پلی فنول‌ها، زردچوبه نیز با اندازه تلومر مرتبط است (۱۹، ۳۲).  
مطالعات نشان داده است MST-312 که آنالوگ EGCG است و توانایی مهار کردن فعالیت تلومراز را دارد. هم‌چنین، مشخص شده است که فعالیت آنزیم تلومراز به نحو قابل توجه در سلول‌های سرطان پستان پس از ۴۸ ساعت تیمار با MST-312 کاهش می‌یابد و تیمار با این ماده موجب می‌شود که اندازه تلومر در آن جمعیت سلولی کاهش یابد. این ماده به القا آسیب DNA منجر می‌گردد. در معرض قرار گرفتن سلول‌های سرطان پستان با MST-312 به تغییر بیان ژن‌های درگیر در حفاظت از تلومر، ترمیم DNA، بقای سلولی و آپوپتوز منتهی می‌شود. هم‌چنین کاهش در بیان ژن TIN2 در سلول‌های سرطان پستان مشاهده شده است. TIN2 بخشی از مجموعه شلترین را کد می‌کند که در حفاظت از تلومر به واسطه فراخوانی تلومراز نقش دارد. مشاهده شده است که اثرات ضد تکثیری به دنبال مهار تلومراز با MST-312 با سطوح کاهش یافته ATM ارتباط دارد. MST-312، پروتئین پاسخ به آسیب DNA است که در مسیر نوترکیبی هومولوگ اهمیت دارد. بنابراین هدف قرار دادن تلومراز با این ماده می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی برای درمان سرطان پستان به حساب آید (۳۳).

### نتیجه گیری

با پیشرفت دانش و فناوری‌های نوین، ارتباط بین وارپانت‌های ژنی و اجزاء رژیم غذایی بیش‌تر و بهتر مشخص خواهد شد. به‌نحوی که پیش‌بینی می‌شود، در سال‌های آینده، برنامه غذایی و رژیم غذایی هر فرد منطبق با نیم رخ ژنتیکی آن فرد باشد و واژه ای به نام "تغذیه‌ی شخصی شده" مفهوم جدی خواهد یافت. در چنین شرایطی امید می‌رود که بتوان بسیاری از بیماری‌ها را با در نظر گرفتن رژیم غذایی خاص برای هر فرد، پیشگیری یا درمان کرد. به‌طبع هم‌چنان که امروزه "پزشکی شخصی شده" پیشرفت‌های فراوانی کرده است و می‌توان با توجه به نیم رخ ژنتیکی هر فرد، مداخلات درمانی را در نظر گرفت، تغذیه یا رژیم غذایی شخصی شده نیز جایگاه برجسته خود را خواهد یافت.

نادرست متیلاسیون DNA می‌انجامد. هم‌چنان‌که هایپرمتیلاسیون پروموتور می‌تواند به خاموش‌سازی ژن‌های سرکوبگر تومور منجر شود، متیلاسیون DNA و آنزیم‌های کاتالیز کننده واکنش، اهداف مهمی برای درمان ضد سرطان و تغییر اپی ژنتیکی هستند. اثر سولفورافان (Sulforaphane) بر روی متیلاسیون و بیان ژن‌های سرکوبگر تومور PTEN و RARbeta2 و نیز بر روی بیان تنظیم‌کننده‌های واکنش متیلاسیون DNA (DNMT1, p53, p21) در سلول‌های سرطان پستان بررسی شده است. سولفورافان (SFN) یک ماده فیتوشیمیایی است که در برخی از سبزیجات (cruciferous) وجود دارد با ایفای نقش مهارکننده آلوستریک هیستون داستیلاز، DNMTs می‌تواند تنظیم‌کننده بالقوه فرایندهای متیلاسیون DNA در سلول‌های سرطانی باشد. نتایج نشان داده‌اند که سولفورافان به هیپومتیلاسیون پروموتورهای PTEN، RARbeta2 می‌انجامد و با وجود افزایش بیان تنظیم‌کننده‌های بیان/فعالیت DNMT1 از جمله p53 و p21، سرکوب DNMT1 رخ می‌دهد (۳۱).

### رژیم غذایی، طول تلومر و سرطان

اندازه تلومر با خطر چندین بیماری از جمله سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط دارد. تلومرها تکرارهای پشت سرهم TTAGGG هستند که در ارتباط با عامل‌های پروتئینی هستند و انتهای کروموزوم‌ها را حفاظت می‌کنند و با هر دور همانندسازی DNA، کوتاه‌تر می‌شوند. طول تلومر یک نشانگر زیستی (biomarker) تنش اکسیداتیو تجمعی، نمایانگر سن زیست‌شناختی و یک پیشگویی کننده مستقل بقا و نیازهای درمانی است. برای نمونه، اندازه‌ی تلومر لکوسیت به عنوان نشانگر زیستی سن زیست‌شناختی پیشنهاد شده است. مطالعات نشان داده‌اند که الگوی رژیم غذایی می‌تواند از تلومرها حفاظت کرده یا به آنها آسیب برساند. برای نمونه مصرف بالای میوه‌ها و سبزیجات و اسیدهای چرب امگا-۳ و فیبر با تلومرهای طولی‌تر مرتبط است. درحالی‌که مصرف بالای اسیدهای چرب اشباع و گوشت‌های فراوری شده با کوتاه شدن تلومر ارتباط دارد. میزان بالای آنتی‌اکسیدان در رژیم غذایی نیز با تلومرهای طولی‌تر مرتبط است (۱۷). مصرف مواد غذایی حاوی فولات، ویتامین B12، نیکوتینامید، ویتامین‌های

### REFERENCES

- Noori-Dalooi MR, Ed. Emery's elements of medical genetics. 8th ed. Tehran, Iran: Jame-e-negar and Salemi Publication; 2017. [In Persian].
- Noori-Dalooi MR, ed. Medical molecular genetics in third millennium. Tehran, Iran: Samer Publication; 2012. [In Persian].
- Mathers JC. Overview of genes, diet and cancer. *Genes Nutr.* 2007;2:67-70.

4. Sharma P, Dwivedi S. Nutrigenomics and Nutrigenetics: New Insight in Disease Prevention and Cure. *Indian J Clin Biochem.* 2017;32:371-3.
5. Beliveau R, Gingras D. Role of nutrition in preventing cancer. *Canadian family physician Medecin de famille canadien. Can Fam Physician.* 2007;53:1905-11.
6. Riscuta G, Dumitrescu RG. Nutrigenomics: implications for breast and colon cancer prevention. *Methods Mol Biol.* 2012;863:343-58.
7. Li X, Feng Y, Liu J, Feng X, Zhou K, Tang X. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IGF-I-stimulated lung cancer angiogenesis through downregulation of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2013;6:169-78.
8. Noori-Dalooi MR, Yaghoobi MM, Apoptosis and its relation to cancer, Part I. *Journal of Razi* 2000; 1: 7-27. [In Persian].
9. Noori-Dalooi MR, Yaghoobi MM, Apoptosis and its relation to cancer, Part II. *Journal of Razi* 2000; 2: 18-36. [In Persian].
10. Hou TY, Davidson LA, Kim E, Fan YY, Fuentes NR, Triff K, et al. Nutrient-Gene Interaction in Colon Cancer, from the Membrane to Cellular Physiology. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:543-70.
11. Vanden Heuvel JP. Nutrigenomics and nutrigenetics of omega3 polyunsaturated fatty acids. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;108:75-112.
12. Patel VH. Nutrition and prostate cancer: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014; 14:1295-304.
13. Noori-Dalooi MR, Abdolah Zadeh R. Role of p53 in apoptosis and cancer therapy. *Horizon of Medical Sciences,* 2014, 20: 191-201. [In Persian].
14. Nikitina D, Chen Z, Vallis K, Poll A, Ainsworth P, Narod SA, et al. Relationship between Caffeine and Levels of DNA Repair and Oxidative Stress in Women with and without a BRCA1 Mutation. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2015;8:174-84.
15. Noori-Dalooi MR, Tabarestani S. Molecular Genetics and gene therapy in breast cancer. *The Journal of Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Science* 2010; 17:74-87. [In Persian].
16. Rescigno T, Micolucci L, Tecce MF, Capasso A. Bioactive Nutrients and Nutrigenomics in Age-Related Diseases. *Molecules.* 2017;22: pii: E105.
17. Da Costa LA, Badawi A, El-Sohemy A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Ann Nutr Metab.* 2012;60:27-36.
18. Theodoratou E, Timofeeva M, Li X, Meng X, Ioannidis JPA. Nature, Nurture, and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:293-320.
19. Riscuta G. Nutrigenomics at the Interface of Aging, Lifespan, and Cancer Prevention. *J Nutr.* 2016;146:1931-39.
20. Kang JX. Nutrigenomics and cancer therapy. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2013;6:I-II.
21. Preuss C, Das MK, Pathak YV. Genomics and natural products: role of bioinformatics and recent patents. *Recent Pat Biotechnol.* 2014;8:144-51.
22. Rock CL, Lampe JW, Patterson RE. Nutrition, genetics, and risks of cancer. *Annu Rev Public Health.* 2000;21:47-64.
23. Chittiboyina S, Chen Z, Chiorean EG, Kamendulis LM, Hocevar BA. The role of the folate pathway in pancreatic cancer risk. *PloS One.* 2018;13:e0193298.
24. Davis CD, Milner JA. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011;4:1-11.
25. Marcadenti A, Assis Coelho RCL. Dietary Antioxidant and Oxidative Stress: Interaction between Vitamins and Genetics. *J Nutrition Health Food Sci.* 2015;3(1): 1-7.
26. Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients.* 2015;7:922-47.
27. Sapienza C, Issa JP. Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:665-81.
28. Elsamanoudy AZ, Neamat-Allah MAM, Mohammad FAH, Hassanien M, Nada HA. The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. *J Microsc Ultrastruct.* 2016;4:115-22.
29. Noori-Dalooi MR, Eshaghkhani Y. IncRNAs: significance and function mechanisms. *Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch* 2015;25:79-94.

30. Noori-Dalooi MR, Eshaghkhani Y. lncRNAs roles in cancer occurrence. The Journal of Medical Science of Azad Islamic University 2015; 25:163-182. [In Persian].
31. Lubecka-Pietruszewska K, Kaufman-Szymczyk A, Stefanska B, Cebula-Obrzut B, Smolewski P, Fabianowska-Majewska K. Sulforaphane Alone and in Combination with Clofarabine Epigenetically Regulates the Expression of DNA Methylation-Silenced Tumour Suppressor Genes in Human Breast Cancer Cells. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2015;8:91-101.
32. Noori-Dalooi MR, Shahriar H. Telomerase and its inhibition in cancer. Tehran Uni Med J 2009;67:599-607. [In Persian].
33. Gurung RL, Lim SN, Low GK, Hande MP. MST-312 Alters Telomere Dynamics, Gene Expression Profiles and Growth in Human Breast Cancer Cells. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2014;7:283-98.