Utjecaj prehrane na promjenu našeg epigenoma

Cetinić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:189614

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Cetinić

Utjecaj prehrane na promjenu našeg epigenoma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Cetinić

Utjecaj prehrane na promjenu našeg epigenoma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Maje Vlahović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

KRATICE

5mC – 5-metilcitozin
ADP – adenozin difosfat
ALDH1- aldehyde dehydrogenases 1
AML – akutna mijeloična leukemija
AP-1 – activator protein 1
APC - adenomatous polyposis coli
ATM - ataxia telangiectasia mutated
ATP – adenozin trifosfat
BAX - Bcl-2-associated X protein
C/EBPβ - CCAAT-enhancer-binding protein beta
cAMP/PKA – ciklički adenozin monofosfat/ protein kinaza A
CBP - CREB binding protein
CCL2 - chemokine ligand 2
Cdc25A - cell division cycle 25 homolog A
COX-2 - cyclo-oxygenase 2
CpG sekvenca - citozin- gvanin dinukleotidna sekvenca
CREB2 - cAMP-response element-binding protein 2
CSF2 - colony stimulating factor 2
CXCL - chemokine (C-X-C motif) ligand
DADS - diallyl disulfide
DIM - Diindolylmethane
DNA – deoksiribonukleinska kiselina
DNMT- DNA metiltransferaza
E-cadherin - epithelial cadherin
EGCG − (-) epigallocatechin-3-gallate
ERα - estrogen receptor α
EZH2 - enhancer of zeste homolog 2

FASN - fatty acid synthase

FOXO1 - forkhead box protein O1

GCNT3 - glycosyltransferase 3

GSTP1 - pi-class glutathione S-transferase

HATs - histone acetyltransferases

HDAC - histone deacetylase

HEL - human erythroleukemia cell

HIF-1α - hypoxia-induced factor

HL-60 - Human promyelocytic leukemia cells 60

HMBPs - histone modification binding proteins

I3C - indol-3-karbinol

IGF2 – insulin-like growth factor 2

IL-8 - interleukin 8

IP-10 - interferon-gamma-inducible protein

LNCaP - androgen-sensitive human prostate adenocarcinoma cells

MCF-7 cells - human breast adenocarcinoma cell line

MeCP2 - methyl CpG binding protein 2

MGMT - O6-alkylguanine DNA alkyltransferase

MIP-2 - macrophage inflammatory protein 2

miRNA – mikro RNA

mRNA - messenger RNA

ncRNA - non-coding RNA

Neurog1 - Neurogenin-1

NF-□ Kb – nuclear factor kappa B

NQO1 - NAD(P)H:quinine oxidoreductase-1

Nrf2 - nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2

p300/HAT – p300 histon acetiltransferaza

PCAF - p300/CBP-associated factor

Pdcd - programmed cell death protein

PEITC - phenethyl isothiocyanate

piRNA – piwi-interacting RNA

PRB - progesterone receptor B

PTEN - phosphatase and tensin homolog

PTGS - post-transcriptional gene silencing

PTMs – posttranslacijske modifikacije histona

RASSF1A - Ras association domain-containing protein 1

RISC - RNA-induced silencing complex

RITS - RNA-induced transcriptional silencing

RNA – ribonukleinska kiselina

rRNA – ribosomal RNA

RUNX 3- (runt-related transcription factor 3

SAMD14 - sterile αmotif domain containing 14

SERPINB5 - mammary serpin peptidase inhibitor

SFN - sulforaphane

sFRP1 - secreted frizzled-related protein 1

siRNA – small interfering RNA

Smad4 - mothers against decapentaplegic homolog 4

SMPD3 - sphingomyelin phosphodiesterase 3

SOCS - Suppressor of cytokine signaling

SPARC - secreted protein acidic and rich in cysteine

TGS - transcriptional gene silencing

TIMP-3 - matrix metalloproteinase-3

TMS1 - target of methylation induced silencing-1

TNF – tumor necrosis factor

TNFaip3 - tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3

TPA - 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate

tRNA – transfer RNA

UV – ultraviolet

WIF-1 - Wnt inhibitory factor 1

XiRNA - X-inactivation RNA

SADRŽAJ

SAŽETAK i
SUMMARY..... ii
1. UVOD …….....1
2. EPIGENETIKA 2
2.1.Epigenetski put 3
3. EPIGENETSKI MEHANIZMI 5
3.1. Metilacija DNA 5
3.2. Modifikacije histona 7
3.3. Sustav nekodirajućih RNA 9
4. UTJECAJ PREHRANE NA PROMJENU NAŠEG EPIGENOMA 11
5. NUTRIJENTI 13
5.1. POLIFENOLI 13
5.1.1. Flavonoli 14
5.1.2. Flavoni 15
5.1.3. Flavanoni 15
5.1.4. Izoflavoni 16
5.1.5. Flavanoli 17
5.1.6. Stilbeni 18
5.1.7. Kurkumin 18
5.2. ORGANOSULFURNI SPOJEVI 20
5.2.1. Sulforafan 20
5.2.2. Fenetil izotiocijanat 20
5.2.3. Dialil disulfid 21
5.3. INDOLI 21
5.3.1. Diindolilmetan 21
5.4. OSTALO 22
5.4.1. Ginseng 22

5.4.2. Bosvelične kiseline 23
5.4.3. Ursolične kiseline 23
5.4.4. Likopen 23
5.4.5. Elagitanini 24
5.4.6. Selen 24
5.4.7. Donori metilnih skupina i vitamin B12 24
6. ZAKLJUČAK 26
7. ZAHVALE 27
8. LITERATURA 28
9. ŽIVOTOPIS 45

SAŽETAK

Utjecaj prehrane na promjenu našeg epigenoma

Marija Cetinić

Epigenetika je znanstvena disciplina koja proučava nasljednje promjene u ekspresiji gena koje nisu uzrokovane promjenama u molekuli DNA. Epigenetske modifikacije uključuju metilaciju DNA, modifikacije histona te utjecaj nekodirajućih molekula RNA. Na njih mogu utjecati okolišni faktori kao što je prehrana. Utjecaj prehrane odnosno komponenata hrane na epigenetske modifikacije jako se istražuje u zadnje vrijeme. Komponente hrane za koje se smatra da utječu na epigenetske modifikacije uključuju polifenole, organosulfurne spojeve, indole te mnoge druge. Važno je razumjeti utjecaj prehrane na epigenetske modifikacije te također utjecaj tih modifikacija na razvoj brojnih bolesti u današnjim i u budućim generacijama. Takvo razumijevanje i odgovarajući odgovor pomoći će nam smanjiti rizik razvoja tih bolesti u budućim generacijama.

Ključne riječi: epigenetika, epigenetički mehanizmi, prehrana, nutriepigenetika, nutrijenti

SUMMARY

Effect of nutrition on epigenomic changes

Marija Cetinić

Epigenetics is a scientific discipline which studies heritable changes in gene expression that are not caused by a change in a DNA molecule. The epigenetic modifications include DNA methylation, histone modifications, and the effect of non-coding RNAs. Environmental factors such as diet can affect them. The effect of diet or dietary components on epigenetic modifications has been under extensive research lately. Dietary components that are considered to influence epigenetic modifications include polyphenols, organosulfur compounds, indoles, and many others. It is important to understand the implications of diet on epigenetic modifications, and also the effect of those modifications on the development of various diseases today and in future generations. Such an understanding and an appropriate response would help us reduce the risk of developing those diseases in future generations.

Key words: epigenetics, epigenetic mechanisms, diet, nutriepigenetics, nutrients

1. UVOD

Epigenetika je znanstvena disciplina koja proučava potencijalno nasljedne promjene u ekspresiji gena koje ne uključuju promjene DNA sekvence. Ona proučava promjene fenotipa bez promjena u genotipu.

Epigenetske promjene uobičajeno se javljaju u ljudskom organizmu još od embrionalnog razvoja, a potaknute su starenjem, raznim okolišnim faktorima i životnim stilom. Jedan od faktora koji utječe na epigenetske promjene je i naša prehrana. Nutriepigenetika odnosno nutriepigenomika područje je koje se intenzivno proučava zadnjih godina. Smatra se da prehranom možemo utjecati na razne fiziološke i patološke procese u organizmu modificirajući ekspresiju kritičnih gena te tako prevenirati i liječiti različita stanja i bolesti kao što su pedijatrijske razvojne bolesti, maligne bolesti, dijabetes tip 2, pretilost, upalna stanja, neurokognitivne bolesti te procese povezane sa starenjem (*Choi & Friso 2010*).
Vrlo je uzbudljivo znati da postoji mogućnost prevenirati i liječiti te bolesti prehranom, no zasada je znanje o tome ograničeno i potrebne su još brojne studije koje bi nam dale odgovor koje komponente hrane i na koji način mijenjaju naš epigenom.

Postoje tri glavna epigenetska mehanizma koja sudjeluju u epigenetskim promjenama. To su metilacija DNA, modifikacije histona te interferencija RNA. Cilj ovog preglednog rada je opisati mehanizme i utjecaj pojedinih nutrijenata na njih.

2. EPIGENETIKA

Naziv epigenetika skovao je britanski znanstvenik Conrad H. Waddington 1942. godine, a definirao ju je kao granu biologije koja proučava uzročne interakcije između gena i njihovih produkata koji dovode do nastanka fenotipa *(Waddington 1942*). Prije toga smatralo se da je fenotip određen jedino DNA sekvencom te da su razlike u fenotipu nastale zbog mutacija ili rekombinacija gena. Waddington se godinama intenzivno bavio proučavanjem genetike i epigenetike. 1965. godine osnovao je Grupu za epigenetička istraživanja te je postavio hipotezu o mogućoj nadopunjivosti epigeneze i preformacije, tvrdeći da su sve osobitosti odraslog organizma prisutne u oplođenoj jajnoj stanici, ali da se trebaju 'odmotati' i razviti. Rekao je da epigenetsku građu ili epigenotip čini niz događaja kroz koje određeno tkivo prolazi tijekom razvoja što znači da određeni organ nastaje zbog osobitih međudjelovanja genotipa, epigenotipa i vanjskih čimbenika (*Trošelj et al. 2009; Waddington 1942*). U to doba nije bilo moguće dokazati njegove hipoteze, ali napretkom tehnologije i znanosti tek nekoliko desetljeća kasnije dokazani su epigenetski mehanizmi koji uzrokuju epigenetske promjene: metilacija DNA, modifikacije histona i RNA interferencija.

Od jedne oplođene jajne stanice nastaje 200- tinjak različitih tipova stanica koje imaju jednaki genotip, ali različiti fenotip. Taj različiti fenotip rezultat je različitog pakiranja kromatina u pojedinoj stanici. Kromatin može biti otvoreni ili eukromatin te zatvoreni ili heterokromatin. Eukromatin je pakiran tako da postoje područja koja su dostupna transkripcijskoj mašineriji, dok je heterokromatin gusto pakiran i to nije moguće. Da li će kromatin biti zatvoren ili otvoren ovisi o različitim informacijama koje stižu na istu DNA u različitim staicama. Te informacije upisuju se “ na ” ili “ preko “ genetičkog materijala odnosno sekvence DNA što je osnova pojma epigenetika (grč. *epi-* na, preko, iznad) (*Vlahović & Sinčić 2012*). Tako epigenetičke modifikacije genoma uvjetuju ekspresiju

pojedinog i inaktivnost preostalog dijela genoma te omogućuju rast, programiranu smrt, proliferaciju, mirovanje, diferencijaciju te akomodaciju na eventualne promjene (*Barrero 2010*).

Definicije epigenetike mijenjale su se tijekom godina. Jedna od današnjih definicija glasi:„ Epigenetika se odnosi na nasljedne promjene aktivnosti gena i njihove ekspresije (u potomstvu stanice ili pojedinaca), ali također i na stabilne, dugotrajne promjene u transkripcijskom potencijalu stanice koje nisu nužno nasljedne" (*US National Institutes of Health 2009)*. Tom definicijom tako je obuhvaćena mogućnost da epigenetske promjene mogu biti i nenasljedne o čemu se još vode razne diskusije, a sigurna sam da će se voditi i u budućnosti te da će se definicija epigenetike zasigurno mijenjati jer to je područje znanosti od sve većeg interesa s brojnim mogućnostima čiji razvoj ubrzano napreduje.

2.1. Epigenetski put

Stanica konstantno komunucira s okolišem i tako mijenja svoj epigenom. U tome sudjeluje epigenetički put koji ima tri komponente: epigenator, epigenetičke inicijatore te epigenetičke održivače.

Epigenator je prvi dio epigenetskog puta. On nosi informacije stanici o potrebama organizma i okoliša te o promjenama u samoj stanici. Može biti egzogeni (faktor iz okoliša organizma), endogeni (faktor iz samog organizma) te iz citoplazme.
Te informacije prenosi dalje epigenetičkim inicijatorima. Oni pak određuju dijelove genoma koji će reorganizacijom ekspresije gena omogućiti najbolji stanični odgovor na dobivenu informaciju.
Zadnji dio epigenetskog puta čine epigenetski održivači. Oni aktivno reorganiziraju epigenom, ali ne mogu samostalno započeti reorganizaciju. Za to su im potrebni epigenetski inicijatori. Kad nema indukcije inicijatorima, održivači

osiguravaju stabilnost uspostavljenog epigenoma tijekom života stanice te predstavljaju molekularni mehanizam staničnog pamćenja koji se prenosi na stanice kćeri staničnom diobom. Time se stanicama kćerima osigurava fenotip koji najbolje odgovara organizmu iako one same nikad nisu primile zahtjev epigenatora koji je potaknuo organizaciju njihovog epigenoma odnosno fenotipa. Epigenetičkim održivačima tako označavamo epigenetske modifikacije koje određuju funkciju kromatina bez zadiranja u DNA sekvencu (genom) (*Vlahović & Sinčić 2012*).

3. EPIGENETSKI MEHANIZMI

Epigenetski mehanizmi procesi su koji određuju status i funkciju kromatina bez zadiranja u genom. To su metilacija DNA, postranslacijske modifikacije histona i sustav nekodirajućih RNA molekula. Oni reguliraju ekspresiju gena. Međusobno su povezani i djeluju kao jedinstveni nedjeljivi sustav tako da promjena u jednom dijelu tog sustava vuče za sobom i promjene ostalih dijelova. Ako dođe do kakve promjene u sustavu ona se nastoji kompenzirati, no ako kompenzacija bude neuspješna, nastaje novi stanični fenotip koji može voditi nastanku različitih patoloških stanja.

3.1. Metilacija DNA

Prije 1980. godine, brojni su radovi sugerirali da metilacija DNA može imati ulogu u regulaciji ekspresije gena. 1980. g. Jones i Taylor proveli su eksperiment, koristeći demetilacijski agens 5-azacitidin na stanicama miševa, kojim su proučili efekte inhibicije metilacije na ekspresiju gena. Taj eksperiment omogućio je bolje razumijevanje utjecaja metilacije na ekspresiju gena (*Phillips 2008*) i tako je metilacija DNA postala najistraživanija epigenetička modifikacija.

Metilacija DNA ključan je proces u epigenetičkom stišavanju transkripcije (*Jin et al. 2011*). To je nasljedna epigenetska promjena u kojoj se metilna ($-CH_3$) skupina kovelentno veže za citozin u CpG sekvenci (citozin-gvanin dinukleotidnoj sekvenci) te tako nastaje 5- metilcitozin (5mC), a odvija se uz djelovanje enzima, DNA metiltransferaza (DNMTs) (*Robertson 2005*).
Diferencirane stanice imaju različiti fenotip zbog različitih metilacijskih obrazaca.

Proučavajući ljudske stanične linije (IMR90) otkriveno je da se 99,98% metilacije DNA događa u CpG dinukleotidnim sekvencama dok se četvrtina svih metilacija u H1 matičnim stanicama događa u non-CpG sekvencama (*Lister et al. 2009*).

Ali, nisu svi CpG dinukleotidi unutar genoma metilirani. Razbacani su po genomu, a mjesta s gusto nakupljenim CpG sekvencama nazivaju se CpG otoci. CpG otoci čine 1-2% cjelokupnog genoma, a sadrže 30 do 200 CpG dinukletida po kilobazi. Oni kontroliraju ekspresiju gena tako što su povezani s čak 70% poznatih genskih promotora, tj. regulatornih, nekodirajućih dijelova gena koji imaju ulogu u kontroli transkripcije. U odnosu na izolirane CpG sekvence, većinom su hipometilirani i povezani s promotorima (*Illingworth & Bird 2009*). Nemetilirani CpG otoci uglavnom se metiliraju u procesima genomskog imprintinga i prilikom inaktivacije X kromosoma u žena (*Sharp 2011*).
Regije bogate CpG dinukleotidima nalaze se još i u repetitivnim i centromeričnim ponavljanjima te retroviralnim i satelitskim sekvencama (*Sincic & Herceg 2011*).

Uglavnom se smatra da metilirani CpG dinukleotidi unutar promotora gena pokreću ostale epigenetičke modifikacije koje dovode do nastanka zatvorene strukture kromatina. Na taj način RNA polimeraza nema pristupa DNA zbog čega nema sinteze mRNA. Tako dolazi do inhibicije transkripcije i nastaje inaktivni gen. Obrnuto, u otvorenoj strukturi kromatina nalaze se demetilirani promotori, dolazi do transkripcije i sinteze proteina što znači da je gen aktivan (*Vlahović & Sinčić 2012*).
U studiji kohorte, koju su proveli Lam i suradnici, u mononuklearnim stanicama periferne krvi mjerena je metilacija DNA na promotorskim regijama više od 14000 gena te je pokazano da različiti demografski, socioekonomski i psihološki faktori uzrokuju različiti obrazac metilacije u različitih osoba (*Lam LL et al. 2012*).

Metilacija DNA omogućena je enzimima koje nazivamo DNA metiltransferaze. To su: DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B i DNMT3L.

DNMT1 metilira hemimetiliranu DNA tijekom DNA replikacije i tako kopira obrasce metilacije DNA na stanice kćeri, odnosno kopira raspored 5mC sa starog, sačuvanog na novonastali lanac. To je temelj epigenetičkog nasljeđivanja (*Jin et al. 2011; Vlahović & Sinčić 2012*).

DNMT2 sudjeluje u metilaciji tRNA Asp (*Goll et al. 2006*).

DNMT3L usmjerava DNMTs na specifične regije na kromatinu, ali eksprimirana je samo tijekom gametogeneze i razvoja embrija (*Bourc'his et al. 2001; Ooi et al. 2007*).

DNMT3A i DNMT3B imaju afinitet za nemetilirane CpG dinukleotide i uzrokuju de novo metilacije tijekom razvoja (*Okano et. al 1999*). Oni su odgovorni za pravilnu aktivaciju gena tijekom diferencijacije stanica što omogućuje pravilan razvoj organizma (*Baubec et al. 2015*).

3.2. Modifikacije histona

Histoni su pozitivno nabijeni proteini koji se snažno vežu za negativno nabijenu DNA i tako formiraju komplekse zvane nukleosomi. Svaki nukleosom sastavljen je od osam histonskih proteina oko kojih je omotana DNA 1.7 puta. Nukleosom, pak, zajedno s H1 histonom čini kromatosom. Kromatosomi formiraju kromatin (*Annunziato 2008*).

Histonski proteini su: H1, H2A, H2B, H3 i H4 (*Van Holde 1988*).

U stanicama koje se ne dijele, kromatin može biti u dva funkcionalna stanja: eukromatin i heterokromatin.

Eukromatin (otvoreni kromatin) pakiran je tako da je DNA dostupna transkripciji. Kod heterokromatina (zatvoreni kromatin) DNA je gusto pakirana i nije dostupna transkripciji. Način na koji je kromatin organiziran tijekom različitih stadija staničnog ciklusa i u različitim stanicama regulira se putem epigenetičkih mehanizama (*Murray et al. 2011*).

Kromatin nije inertna struktura već reagira na brojne vanjske stimuluse te tako regulira brojne funkcije DNA. U tome glavnu ulogu imaju modifikacije histona. Modifikacije histona sudjeluju u brojnim biološkim procesima koji su uključeni u manipulaciju i ekspresiju DNA (*Bannister & Kouzarides 2011*).

Uvid u strukturu nukleosoma pomoću rendgenskih zraka 1997. omogućio nam je vidjeti kako postranslacijske modifikacije histona mogu utjecati na strukturu kromatina. Postoje brojne postranslacijske modifikacije histona (PTMs). To su acetilacija, fosforilacija i metilacija histona (u što spada metilacija lizina i arginina), potom demetilacija histona, deiminacija, modifikacije β-N-acetilglukozaminom, ADP ribozilacija, ubikvinacija i sumoilacija, odrezivanje repova histona te izomerizacija prolina (*Bannister & Kouzarides 2011*).

Amino (N)- terminalni krajevi histona, repovi histona, mogu protrudirati izvan vlastitog nukleosoma te tako doći u kontakt s obližnjim nukleosomima. Modifikacije tih repova histona utječu na strukturu kromatina samim vezanjem, ali i remodeliranjem enzima koji iskorištavaju energiju dobivenu hidrolizom ATP-a za repoziciju nukleosoma. Na taj način modifikacije histona utječu na transkripciju, popravak, replikaciju i rekombinaciju DNA (*Bannister & Kouzarides 2011*).

Postoje tri principa kojima histonske modifikacije mijenjaju strukturu kromatina i reguliraju ekspresiju gena. To su: cis-efekt, trans-efekt i izmjena histona.
Kod cis-efekta specifični enzimi sudjeluju u promjeni fizikalnih svojstava histonskog repa (naboja ili trodimenzionalne strukture) te tako uzrokuju manje promjene organizacije kromatina. On može potaknuti drastičnije promjene ukoliko ga slijedi trans-efekt.
Trans-efekt je promjena afiniteta histona prema brojnim vezujućim proteinima (eng. histone modification binding proteins, HMBPs). HMBPs vežu se na

modificiranu aminokiselinu repa i služe da se na njih vežu veći proteinski kompleksi koji mijenjaju strukturu kromatina.
Nakon cis i trans-efekta može doći do izmjene histona.
Izmjena histona zamjena je kanonskih histona unutar nukleosoma s alternativnima zbog čega dolazi do promjene strukture kromatina i odnosa stanice prema vlastitom genetičkom materijalu. Uključena je u regulaciju staničnog ciklusa, apoptoze, popravka oštećenja DNA te u otpornost genoma na kromosomske aberacije (*Vlahović & Sinčić 2012*).

3.3. Sustav nekodirajućih RNA

Nekodirajuće RNA (ncRNA) molekule su koje se prepisuju s DNA, ali se ne prevode u proteine. Mnoge su od njih funkcionalne i utječu na obradu i regulaciju drugih RNA, kao što su mRNA, tRNA i rRNA.
Možemo ih podijeliti u dvije skupine: kratke ncRNA (<30 nukleotida) i duge ncRNA (>200 nukleotida). Obje skupine uključene su u formiranje heterokromatina, modifikaciju histona, metilaciju DNA i utišavanje genoma (*Collins 2011*).

U kratke ncRNA ubrajaju se mikro RNA (miRNA), kratke interferirajuće RNA (siRNA), RNA koje su u interakciji s PIWI proteinima (piRNA) te XiRNA (*Collins 2011*).

miRNAs vežu se za RISC (RNA-induced silencing complex) te preko njega na komplementarnu mRNA i uzrokuju njezinu razgradnju tj. blokiraju translaciju. Imaju ulogu u tumorigenezi, supresiji tumora, apoptozi, proliferaciji i kretanju stanica (*Collins 2011; Kala et al. 2013*).
Više od 60% ljudskih gena koji kodiraju proteine mete su miRNA (*Friedman 2009*). Zbog svog kratkog slijeda nukleotida, mogu djelovati na mnogobrojne

ciljne gene i transkripcijske faktore te time inducirati posttranskripcijsko utišavanje gena (*Sharma et al. 2010*).

siRNAs također se vežu na RISC, ulaze u PTGS put (post-transcriptional gene silencing) te tako uzrokuju razgradnju mRNA u citoplazmi. Mogu se vezati i za RITS (RNA-induced transcriptional silencing) te tako ući u TGS put (transcriptional gene silencing) koji uzrokuje modifikacije kromatina. Dolazi do metilacije i kondenzacije kromatina te na taj način siRNA potiču stvaranje heterokromatina (*Collins 2011*).

piRNAs vežu se za PIWI proteine te tako utječu na modifikaciju kromatina i utišavanje transpozona (*Collins 2011*).

XiRNAs nastaju iz dugih Xist i Tsix ncRNAs. One kontroliraju metilaciju budućeg inaktivnog X kromosoma te metilaciju Xist promotorske regije budućeg aktivnog X kromosoma (*Collins 2011*).

Duge ncRNA mogu se uključivati u komplekse s proteinima koji modificiraju kromatin i usmjeravati njihovu katalitičku aktivnost na specifična mjesta u genomu te tako utjecati na ekspresiju gena. Imaju ulogu u remodeliranju kromatina, regulaciji transkripcije, posttranskripcijskim procesima te služe kao prekusori siRNA. Osobito važnu ulogu imaju u inaktivaciji X kromosoma (*Collins 2011*).

4. UTJECAJ PREHRANE NA PROMJENU NAŠEG EPIGENOMA

Prehrana i okoliš dva su glavna faktora koja utječu na zdravlje ili bolest pojedinca (*Ronteltap et al. 2009*). Prehrana utječe na sve procese esencijalne za održavanje života i zdravlja. To uključuje dovoljan dnevni unos svih potrebnih nutrijenata u odgovarajućim količinama, ali također i interakcije tih nutrijenata i genoma. Te interakcije opisuje nutriepigenomika. Nutriepigenomika proučava nutrijente i njihove utjecaje na ljudsko zdravlje preko epigenetičkih modifikacija kao stabilnih nasljednih obrazaca ekspresije gena koje se događaju bez promjena u sekvenci DNA (*Tammen et al. 2013*). Ona koristi molekularne metode za istraživanje, pristup i razumijevanje odgovora dobivenih putem određenih vrsta prehrane primjenjenih među pojedincima ili skupinama. Nastoji rasvijetliti kako komponente određene vrste prehrane (bioaktivni sastojci) mogu utjecati na ekspresiju gena. Taj utjecaj ovisit će o tome da li će geni pokazati promijenjenu aktivnost tj. promijeniti ekspresiju (*Sales et al. 2014*).

Poznati primjer nutriepigenomike razvoj je pčela s istim genomom u maticu ili radilicu ovisno o prehrani. Pčele koje se hrane s matičnom mliječi razviju se u maticu dok se pčele koje se hrane s mješavinom meda i peludi razviju u radilice (*Lyko et al. 2010*).

Osim prehrane pojedinca, također moramo uzeti u obzir i transgeneracijske, prenatalne i postnatalne efekte tijekom kritičnih perioda za vrijeme razvoja koji mogu rezultirati stabilnim promjenama u ekspresiji gena te predisponirati pojedince na razvoj bolesti kasnije u životu kao što su metabolički sindromi, maligne bolesti te neurodegenerativne bolesti (*Perera & Herbstman 2011; Vanden 2012*).

Prenatalni i transgeneracijski utjecaj prehrane jasno se prikazuje u proučavanju osoba koje su *in utero* bile izložene gladi tijekom Nizozemske zime gladi (*Lumey et al. 2007*). Dokazano je kako pothranjenost majki za vrijeme trudnoće dovodi do smanjenja metilacije gena *IGF2* u potomaka u odnosu na njihove srodnike istog spola koji nisu bili izloženi gladi (*Heijmans et al. 2008*) te kako se češće javljaju određene bolesti u odrasloj dobi izloženih, ali i u njihove djece (*Lumey et al. 2007*).
Transgeneracijsko epigenetsko naslijeđe nasljeđuje se i po majčinoj i po očevoj liniji, ali još uvijek se malo zna o potrebnoj duljini izloženosti određenim nutrijentima te višku ili nedostatku istih, o mehanizmima nasljeđivanja epigenetskih obrazaca i o tome koliko generacija to nasljeđivanje obuhvaća (*Remely et al. 2015*).

Također postoje brojna istraživanja koja prikazuju utjecaj prehrane u postnatalnom razdoblju na promjene epigenoma i sklonost razvoju bolesti.

5. NUTRIJENTI

Svakodnevno se proučava utjecaj brojnih nutrijenata na epigenom te se stara saznanja konstantno nadopunjuju. Ovdje ću opisati dosad poznata djelovanja nutrijenata na naš epigenom. Pisat ću o utjecaju polifenola, organosulfurnim spojevima, indolima te o nekim ostalim bioaktivnim sastojcima.

5.1. POLIFENOLI

Polifenoli su grupa različitih sekundarnih metabolita obilno zastupljenih u biljkama gdje imaju ključnu ulogu u regulaciji rasta, metabolizma, zaštiti od UV zračenja i brojnih patogena. Identificirano je više od 8000 polifenola u različitim biljnim vrstama. Njihovi zdravstveni učinci istraživani su u brojnim studijama. Istraživan je njihov zaštitnički utjecaj protiv oksidativnog stresa, upale, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, astme, neurodegenerativnih bolesti, starenja i malignih bolesti (*Scalbert et al. 2005).*

Ovisno o broju fenolnih prstena i strukturnim elementima koji vežu te prstene jedne za druge klasificiraju se u grupe: fenolne kiseline, stilbeni, lignani te flavonoidi.

Flavonoidi se nalaze u voću, povrću, mahunarkama, crvenom vinu i zelenom čaju. Podijeljeni su u šest razreda: flavonoli, flavoni, izoflavoni, flavanoni, antocianidini i flavanoli (*Manach et al. 2004*).

5.1.1. Flavonoli

Flavonoli, najprisutniji flavonoidi u hrani, nalaze se uglavnom u niskim koncentracijama. Kvercetin i kempferol glavni su predstavnici, a najzastupljeniji su u luku, kelju, poriluku, brokuli i borovnicama (*Manach et al. 2004*).

Kvercetin djeluje na DNA metilaciju, modifikaciju histona te na miRNA.
Ima ga najviše u citrusnom voću, luku, zelenom i crnom čaju.
On inhibira metilaciju ljudske DNA posredovanu s DNMT1 (*Lee et al. 2005*). Također suprimira rast ljudskih stanica raka debelog crijeva RKO linije tako što demetilira promotor gena p16INK4a (*Tan et al. 2009*). Nadalje, blokira vezanje transaktivatora CREB2, C-Jun, C/EBPβ i NF-□ κB na COX-2 promotor. Suprimira ekspresiju ciklooksigenaze COX-2 u stanicama raka dojke tako što prigušuje p300/HAT posredovano signaliziranje (*Xiao et al. 2011*), inducira Fas ligand vezanu apoptozu preko aktivacije C-jun/ AP-1 signalnog puta, indukciju HAT-a te inhibiciju HADC u HL-60 stanicama leukemije (*Lee WJ et al. 2011*). Inducira starenje u stanicama glioma tako što inhibira HDACs (*Vargas et al. 2014*). Inhibira ekspresiju TNF induciranog IP-10 (interferon-gamma-inducible protein) i MIP-2 (macrophage inflammatory protein 2) tako što inhibira aktivnost CBP/p300 i fosforilaciju i acetilaciju H3 histona na promotorskoj regiji tih gena (*Ruiz et al. 2007*). Djeluje na ekspresiju mi-RNA u stanicama raka pluća i na ekspresiju let-7 tumor supresor gena te na miR-146, miR-26 i miR-17 povezane s karcinogenezom (*Lam TK et al. 2012*). Također up-regulira miR-142-3p koji je negativni regulator heat shock proteina 70 što je povezano s inhibicijom proliferacije stanica duktalnog adenokarcinoma gušterače (MIA PaCa-2, Capan-1 i S2-013) (*MacKenzie et al. 2013*).

5.1.2. Flavoni

Flavoni se uglavnom sastoje od glikozida luteolina i apigenina, a najzastupljeniji su u peršinu i celeru (*Manach et al. 2004*).

Apigenin djeluje na DNA metilaciju, modifikaciju histona te na mi-RNA.
U najvećoj koncentraciji nalazi se u peršinu, celeru i čaju od kamilice. U suhom peršinu ima ga čak 4503.50 mg/100g što je i 9000 puta više nego nekih ostalih flavonoida u prehrani (*Mattila 2000*).
On demetilira Nrf2 promotor što rezultira porastom mRNA i proteinske ekspresije Nrf2 i Nrf2 ciljnog NQO1 (NAD[P]H:quinine oxidoreductase-1) gena u JB6 P+ epidermalnim stanicama kože. To je povezano sa smanjenom ekspresijom epigenetskih proteina: DNMT1, DNMT3a, DNMT3b te nekih HDACs (*Paredes-Gonzalez et al. 2014*). Također inducira zastoj rasta i apoptozu ljudskih stanica raka prostate tako što aktivira acetilaciju H3 i H4 histona te hiperacetilaciju H3 histona na p21/waf1 promotoru u PC-3 i 22Rv1 stanicama raka prostate. To je možda uzrokovano inhibitornim efektom apigenina na HDAC enzimatsku aktivnost i ekspresiju HDAC1 i HDAC3 (*Pandey et al. 2012*). Tumor supresor miR-138 povezana je s aktivnošću telomeraza u mnogim ljudskim zloćudnim tumorima, a njezina prekomjerna ekspresija apigeninom snažno inducira apoptozu stanica ljudskog zloćudnog neuroblastoma u kulturi stanica i animalnim modelima (*Chakrabarti et al. 2013*).

5.1.3. Flavanoni

Flavanoni se nalaze u krumpiru, aromatičnim biljkama poput metvice, a u velikim koncentracijama nalaze se jedino u citrusima (*Manach et al. 2004*).

Hespertin i naringenin su epigenetski aktivni. Inhibiraju DNMT aktivnost u KYSE-510 skvamoznim stanicama karcinoma jednjaka (*Fang et al. 2007*).

5.1.4. Izoflavoni

Izoflavoni strukturno sliče estrogenima zbog čega se mogu vezati za estrogenske receptore pa se klasificiraju kao fitoestrogeni. Nalaze se isključivo u mahunarkama. Genistein i daidzein glavni su predstavnici u soji (*Manach et al. 2004*).

Genistein djeluje na DNA metilaciju, modifikaciju histona te na modulacije miRNA.

Suprimira metilaciju DNA, aktivnost DNMT te ekspresiju DNMT1. To uzrokuje hipometilaciju promotora te povećava ekspresiju mRNA mnogih tumor- supresor gena kao što su ATM (ataxia telangiectasia mutated), APC (adenomatous polyposis coli), PTEN (phosphatase and tensin homolog) te SERPINB5 (mammary serpin peptidase inhibitor) u MCF-7 i MDA-MB-231 stanicama raka dojke (*Xie et al. 2014*). Inducira ekspresiju sFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) i Smad4 (mothers against decapentaplegic homolog 4) tumor-supresor gena tako što demetilira njihove promotorske regije te preko modifikacije histona H3K9-me2, H3K9-me3 i H3K27-me3 u stanicama raka prostate. Demetilira WNT5a promotor u SW1116 staničnoj liniji raka debelog crijeva te tako inhibira proliferaciju i rast tih stanica (*Wang & Chen 2010*).

U jetrenim i mišićnim tkivima majmuna uočena je povećana osjetljivost na inzulin uzrokovana povećanjem metilacije DNA (*Dolinoy et al. 2006; Howard et al 2011*). Ima i antidijabetički učinak tako što epigenetski regulira cAMP/PKA signalni put (*Gilbert & Liu 2013*). Također suprimira onko-miRNA-1260b u stanicama raka prostate što je rezultiralo aktivacijom sFRP1 i Smad4 te inhibicijom proliferacije i invazije stanica (*Hirata et al. 2014*). Inaktivacija miR-27a vodi k povećanoj apoptozi i smanjenju rasta i invazije stanica raka gušterače (*Xia et al. 2014*) te također inhibira ZBTB10 gen i tako suprimira rast C918 stanica melanoma uveje (*Sun et al.2009*).

5.1.5. Flavanoli

Flavanoli u monomernom obliku zovu se katehini, a oni u polimernom obliku proantocianidini.

Katehini, galokatehin, epigalokatehin i epigalokatehin galat (EGCG) nalaze se u čajevima, sjemenkama mahunarki i grožđu pa tako i u crnom vinu i čokoladi (*Arts et al. 2000a; Arts et al. 2000b).* Zeleni čaj bogat je izvor koji sadrži i do 200mg katehina u jednoj šalici (*Lakenbrink et al. 2000*). Flavanoli nisu glikozilirani u hrani kao što su ostali razredi flavonoida zbog čega katehini u čaju ostaju vrlo stabilni u kiselom okruženju usprkos izloženosti visokim temperaturama. Samo 15% razgradi se nakon 7 sati vrenja u vodi pH5 (*Zhu et al. 1997*).

Epigalokatehin-3-galat (EGCG) djeluje na DNA metilaciju, modifikaciju histona te na modulacije miRNA.

Jedan je od najobilnijih katehina u zelenom čaju.

Djeluje kao DNMT inhibitor. U H460 i A549 staničnim linijama raka pluća obnavlja ekspresiju WIF-1 (Wnt inhibitory factor 1) tako što demetilira WIF-1 promotor (*Gao et al. 2009*). Inhibira transkripciju DNMT te ekspresiju DNMT1, HDAC1 i MeCP2 tako što reaktivira gene utišane metilacijom promotora kao što su ERα (estrogen receptor α), PRB (progesterone receptor B), TMS1 (target of methylation induced silencing-1), cyclin D2 (G1/S-specific cyclin-D2) te MGMT u MCF-7 stanicama (*Mirza et al. 2013*). Reaktivira tumor supresor gen p16INK4a i Cip1/p21 tako što smanjuje metilaciju DNA i povećava acetilaciju histona u A431stanicama karcinoma kože (*Nandakumar et al. 2011*). Može odgoditi progresiju i invaziju raka dojke tako što inducira ekspresiju matriks metaloproteinaze-3 (TIMP-3). Pretpostavlja se da je to zbog toga što EGCG u stanicama raka dojke smanjuje lokalizaciju EZH2 i trimetilaciju H3K27 na TIMP-3 promotoru što dovodi do porasta u acetilaciji histona H3K9/18 (*Deb et al. 2015*). Suprimira HDAC1 enzim, dovodi do nakupljanja acetiliranog H3 histona u kromatinu i povećava vezanje za p21/waf1 i Bax promotorske sekvence te tako

uzrokuje apoptozu LNCaP i PC-3 staničnih linija raka prostate (*Thakur et al. 2012*). Također inducira ekspresiju miR-210, glavne miRNA regulirane s hipoksija induciranim faktorom (HIF)-1α što dovodi do smanjenja proliferacije i rasta stanica raka pluća (*Wang et al. 2011*). EGCG može suprimirati ekspresiju miR-25, miR-92, miR-141i miR-200a, miRNA koje ciljaju p53 koja je inducirana okolišnim karcinogenom benzopirenom u multiplom mijelomu (*Gordon et al. 2015*.).

5.1.6. Stilbeni

Stilbeni u našoj prehrani nalaze se u niskim koncentracijama. Resveratrol je glavni predstavnik. Zastupljen je u crvenom vinu, kikirikiju, borovnicama, brusnicama i grožđu (*Bhat & Pezzuto 2002*).

Resveratrol djeluje na DNA metilaciju i modifikaciju histona.
Smanjuje metilaciju DNA tumor supresor gena RASSF1A (Ras association domain-containing protein 1) u dojkama žena pod visokim rizikom za razvoj raka dojke (*Zhu et al. 2012*). Suprimira porast ekspresije DNMT3b-a u estradiol-induciranom raku dojke u ženkama ACI štakora što može povećati ekspresiju miRNA-129, -204 te-489 (*Qin et al. 2014*). U stanicama glioma i hepatoblastoma resveratrol djeluje kao HDAC inhibitor (*Venturelli et al. 2013*). Također inhibira rast raka prostate i metastaze te potiče apoptozu stanica raka gušterače tako što inhibira miRNA-21 posredovan put (*Liu P et al. 2013; Sheth et al. 2012*).

5.1.7. Kurkumin

Kurkumin djeluje na DNA metilaciju, modifikaciju histona te na modulacije miRNA.
Glavni je sastojak kurkume.

U različitim malignim stanicama on čuva potencijal metilacije DNA te možda inhibira DNMT. Tako, suprimirajući metilaciju DNA u promotorskoj regiji, on obnavlja ekspresiju Nrf2 i Neurog1 (Neurogenin-1) u Tramp C1 stanicama raka prostate glodavaca i ljudskim LnCap stanicama raka prostate (*Khor et al. 2011; Shuet al. 2011*). Sintetski analozi kurkumina kao što su EF31 and UBS109 hipometilacijom aktiviraju utišane gene uključujući i p16, SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) te E-cadherin (epithelial cadherin) u MiaPaCa-2 i PANC-1 stanicama raka gušterače (*Nagaraju et al. 2013*). Kurkumin također modulira aktivnosti HDAC-a i HAT-a. Obnavlja ekspresiju SOCS1 i SOCS3, supresora citokinske signalizacije, tako što inhibira aktivnost HDAC-a, posebice HDAC8. To rezultira porastom acetilacije histona u SOCS1 i SOCS3 promotorskim regijama mijeloproliferativnih K562 i HEL staničnih linija (*Chen et al. 2013*). Smanjuje aktivnost HDAC4 te tako uzrokuje apoptozu DAOY, D283 Med i D341 stanica meduloblastoma (*Lee SJ et al. 2011*). U MCF-7 stanicama raka dojke, kurkumin inhibira aktivnost HAT-a što povisuje broj acetiliranih H3K18 i H4K16 te na taj način potencijalno vodi k zaustavljanju proliferacije stanica (*Collins et al. 2013*). Također može inducirati apoptozu SKOV3 stanica raka jajnika tako što inducira miRNA-9 posredovan Akt/FOXO1 (forkhead box protein O1) put (*Zhao et al. 2014*). Aktivacija miRNA-181b uzrokovana kurkuminom suprimira ekspresiju protuupalnih citokina CXCL1 (chemokine [C-X-C motif] ligand 1) i CXCL2 što pak smanjuje proliferaciju i invaziju stanica raka dojke (*Kronski et al. 2014*). Smanjuje aktivnost i ekspresiju promotora miR-21 u RKO i HCT116 stanicama raka debelog crijeva te stabilizira ekspresiju Pdcd4 tumor supresora pa tako smanjuje invaziju tumora i metastaze (*Mudduluru et al. 2011*). Demetilira miR-203 u brojnim staničnim linijama karcinoma mokraćnog mjehura te tako povećava ekspresiju miR-203 i suprimira razvoj tumora, smanjuje proliferaciju i invaziju, a povećava apoptozu tumorskih stanica (*Saini et al. 2011*).

5.2. ORGANOSULFURNI SPOJEVI

5.2.1. Sulforafan

Sulforan djeluje na metilaciju DNA, modifikaciju histona te na miRNA.
Sulforafan (SFN) je izotiocijanat koji je obilno zastupljen u krstašicama kao što su brokula, kupus, kelj pupčar, cvjetača.
Suprimira metilaciju DNA promotora Nrf2 gena u JB6 stanicama mišje kože te Tramp C1 stanicama prostate tako što inaktivira DNMT i HDAC. Tako može preventivno djelovati na TPA-inducirane promjene kože te prevenirati rak prostate (*Su et al. 2014; Zhang et al. 2013*). Također djeluje antiproliferativno na LnCaP stanice raka prostate tako što uspostavlja ekspresiju D2 ciklina (*Hsu et al. 2011*). Utišavajući DNMT1 uzrokuje apoptozu stanica raka debelog crijeva (*Traka et al. 2005*). Obnavlja miRNA što smanjuje ekspresiju SOX9 i ALDH1 (aldehyde dehydrogenases 1) te tako smanjuje rast tumora dojke (*Li et al. 2014*). U T24 stanicama raka mjehura inhibira epitelno-mehenhimalni tranzicijski proces (EMT proces), a pretpostavlja se da je to zbog toga što aktivira miRNA-200c (*Shan et al. 2013*).

5.2.2. Fenetil izotiocijanat

Fenetil izotiocijanat (PEITC) djeluje na metilaciju DNA, na modifikacije histona te na miRNA.
Nalazi se u krstašicama.
Demetilira i reaktivira GSTP1 (pi-class glutathione S-transferase), detoksificirajući enzim koji je često utišan u LNCaP stanicama prostate te tako prevenira razvoj raka prostate (*Wang et al. 2007*). Modificira acetilaciju i metilaciju H3 u SW480 stanicama raka debelog crijeva, vodeći do inaktivacije nekih proupalnih gena kao što su CCL2 (chemokine ligand 2), CD40, CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10),

CSF2 (colony stimulating factor 2), IL-8 (interleukin 8), NF-kB teTNFaip3 (tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3) (*Liu Y et al. 2013*).

U pacijenata s akutnom mijeloičnom leukemijom nema acetilacije histona, no kad stanice iz koštane srži pacijenata s AML rastu u kulturi s fenetil izotiocijanatom dolazi do acetilacije što indicira da je došlo do inhibicije HDAC enzima (*Xiao et al. 2010*). PEITC također značajno povećava ekspresiju miRNA-17 te snižava ekspresiju PCAF (p300/CBP-associated factor) u LNCaP stanicama stimuliranima dihidrotestosteronom što može smanjiti rast stanica u raku prostate (*Yu et al. 2013*). Prevenira inaktivaciju 9 različitih miRNA do koje dolazi udisanjem cigaretnog dima (*Izzotti et al. 2010*).

5.2.3. Dialil disulfid

Dialil disulfid (DADS) utječe na modifikacije histona te na miRNA.

Glavna je sulfurna komponenta u povrću roda lukova kao što su češnjak, crveni luk, poriluk.

Inhibira HDAC što rezultira hiperacetilacijom H4 u MCF-7 stanicama raka dojke (*Altonsy et al. 2012*). Također smanjuje proliferaciju i potiče apopotozu u želučanim stanicama preko Wnt-1 signalnog puta tako što aktivira miRNA-200b i miRNA-22 (*Tang et al. 2013*).

5.3. INDOLI

5.3.1. Diindolilmetan

Diindolilmetan (DIM) djeluje na metilaciju DNA, modifikacije histona te na modulacije miRNA.

Derivat je glukozinolata indol-3-karbinola (I3C), a nalazi se u krstašicama.

Utječe na metilaciju DNA mnogih promotora gena povezanih s razvojem malignih bolesti u normalnim PrECs kao i u LnCap i PC3 stanicama raka prostate (*Wong et al. 2014*). Demetilira Nrf2 promotor i aktivira ekspresiju Nrf2 i gen NQO1 te tako prevenira rak prostate (*Wu et al. 2013*). Uzrokuje degradaciju HDAC1, HDAC2, HDAC3 i HDAC8 te apoptozu HT-29 stanica raka debelog crijeva (*Li et al. 2010a*). Inhibira proliferaciju MCF-7 (estrogen ovisnih) i MDA-MB-468 (estrogen receptor negativnih, p53 mutant) stanica raka dojke tako što degradira miRNA-21 posredovan Cdc25A (cell division cycle 25 homolog A) (*Jin Y 2011*). Smanjuje agresivnost raka prostate tako što aktivira miRNA let-7 te inaktivira ekspresiju EZH2 (*Kong et al*. *2012*). Regulira miRNA-146 i tako smanjuje invazivnost stanica raka gušterače (*Li et al. 2010b*).

5.4. OSTALO

5.4.1. Ginseng

Ginseng djeluje na metilaciju DNA i na miRNA.

Jedna je od najčešće korištenih biljaka u istočnoj Aziji. Sadrži komponentu K i ginsenozid Rh2.

Komponenta K (20-O-β-(D-glucopyranosyl)-20(S)-protopanaxadiol) inhibira proliferaciju HT29 stanica raka debelog crijeva tako što demetilira i reaktivira RUNX 3 (runt-related transcription factor 3) koji je povezan sa smanjenom aktivnošću DNMT1-a (*Kang et al. 2013*).

Ginsenozid Rh2 inhibira proliferaciju i uzrokuje apoptozu gliomskih stanica tako što aktivira miR-128 (*Wu et al.2011*). Djelujući na miRNAs također ima antiproliferativni učinak na A549 stanice karcinoma pluća ne-malih stanica (*An et al. 2013*).

5.4.2. Bosvelične kiseline

Bosvelične kiseline djeluju na metilaciju DNA te na miRNA.

Nalaze se u indijskom tamjanu.

Inhibiraju aktivnost DNMT-a te induciraju opću demetilaciju genoma pa tako reaktiviraju tumor- supresor gene kao što su SAMD14 (sterile αmotif domain containing 14) i SMPD3 (sphingomyelin phosphodiesterase 3) u stanicama raka kolona i rektuma (*Shen et al. 2012*). Također aktiviraju tumor-supresivne miRNAs kao što su let-7 i miR-200 u stanicama raka debelog crijeva (*Takahashi et al. 2012*).

5.4.3. Ursolične kiseline

Ursolične kiseline djeluju na miRNA.

Nalaze se u jabukama, bobičastom voću, osobito malinama, timijanu i ružmarinu.

Suprimiraju proliferaciju i induciraju apoptozu U251 gliomskih stanica tako što djeluju na miR-21 put (*Wang et al. 2012).* Aktiviraju GCNT3 (glycosyltransferase 3) te suprimiraju miR-15b u stanicama raka debelog crijeva i gušterače (*Gonzalez-Vallinas et al. 2014*).

5.4.4. Likopen

Likopen djeluje na metilaciju DNA.

Najviše ga ima u rajčicama.

Inhibira rast tumora dojke, prostate i pluća, ali je nedjelotvoran u prevenciji raka debelog crijeva, bubrega i jetre (*Giovannucci* 1999). Demetilira promotor GSTP1 tumor-supresor gena u MB-468 stanicama raka dojke te povećava njegovu mRNA ekspresiju. Demetilira RARβ2 te HIN-1 gene u netumorskim MCF10A fibrocističnim stanicama dojke (King-Batoon et al. 2008).

5.4.5. Elagitanini

Elagitanini djeluju na modulacije miRNA.

Nalaze se u bobičastom voću, malinama, jagodama i borovnicama, šipku, orasima i bademima.

Moduliraju brojne transkripcijske faktore i signalne putove te tako inhibiraju proliferaciju i potiču apoptozu malignih stanica (*Heber 2008*). Inhibira rast i mijenja ekspresiju nekoliko miRNAs povezanih s diferencijacijom i proliferacijom u HepG2 stanicama raka jetre. Povećava ekspresiju miR-let-7e, miR-370, miR-373 i miR-526b te smanjuje ekspresiju let-7a, let-7c i let-7d (*Wen et al. 2009*).

5.4.6. Selen

Selen djeluje na metilaciju DNA.

Glavni izvor selena su brazilski oraščići. Ima ga puno i u školjkama i ribi te mesu, gljivama i sjemenkama.

On inhibira ekspresiju DNMT1 u adenokarcinomu i raku debelog crijeva (*Davis* et al*. 2000*).

5.4.7. Donori metilnih skupina i vitamin B12

Donori metilnih skupina i vitamin B_{12} djeluju na metilaciju DNA.

Jedan od donora metila je folat kojeg ima najviše u grahu, leći i zelenom povrću, dok vitamina B_{12} ima jako puno u školjkama i jetri te u rakovima, mesu, siru i jajima.

Vrlo su važni u prenatalnom razdoblju i njihov nedostatak za vrijeme trudnoće može uzrokovati pojavu različitih kroničnih bolesti u potomaka kasnije u životu. No, učinci njihovog nedostatka mogu biti djelomično ispravljeni dovoljnom konzumacijom u odrasloj dobi (*Cordero et al. 2013a,b*). Tako suplementacija metilnih donora prevenira razvoj masne jetre uzrokovane masnom hranom u

štakora (*Cordero et al. 2013a*) te možda dovodi do promjena metilacije FASN gena jetre (*Cordero et al. 2013b*) i transkripcijskog faktora 29 (*Cordero et al. 2013a*). Pokazuju i dobrotvorni učinak u pretilih pacijenata s dijabetesom tipa 2 (*Gargari et al. 2011*). Donori metilnih grupa također mogu pomoći u prevenciji i liječenju Alzheimerove bolesti (*Scarpa et al. 2006; Kalani et al. 2014*).

6. ZAKLJUČAK

Bioaktivni sastojci hrane relativno su jeftine, lako dostupne i sigurne komponente koje imaju utjecaj na različite procese u tijelu. Taj njihov utjecaj može se iskoristiti za prevenciju i liječenje brojnih bolesti. Još su brojna istraživanja, pogotovo kliniče studije, potrebna kako bismo otkrili točne koncentracije i način primjene potrebne da i ostvarimo te učinke. Problem predstavlja to što se svi nutrijenti nalaze u različitoj koncentraciji u krvi i u organima u odnosu na onu koncentraciju u hrani. To je zbog toga što se dijelom gube i mijenjuju prilikom prerade hrane te probavljanjem, metaboliziranjem i vezanjem za proteine pa stoga ne znači da su oni nutrijenti najzastupljeniji u hrani najzastupljeniji i u krvi. Također postoji sinergistički učinak među nutrijentima pa tako kombinacije određenih nutrijenata u malim koncentracijama, koji su zajedno primjenjeni, mogu imati velike učinke. Moraju se proučavati i sinergistički učinci s različitim već postojećim i budućim lijekovima. Također se mora proučiti da li postoje i koje su nuspojave koje ti nutrijenti mogu prouzročiti te da li postoji, kolika je i čemu doprinosi njihova akumulacija u tijelu, kao i transgeneracijski učinak. Sve to pretpostavlja da će jednom u budućnosti doći do velikog razvoja personalizirane medicine koja će nam omogućiti da ovisno o svojem genotipu koristimo određenu prepisanu prehranu za prevenciju i liječenje bolesti, pogotovo kroničnih koje sada predstavljaju veliki svjetski problem.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Maji Vlahović na pomoći oko izrade rada.

Hvala mami Evici, tati Nikoli i baki Vlatki na povjerenju i što vam nikada ništa nije teško napraviti za nas, pogotovo dragoj baki. Hvala sestri Franki na razumijevanju i pomoći tijekom faksa. Hvala ti Nevene na konstantnom širenju vidika i rješavanju svih informatičkih pitanja koja me znaju mučiti. Hvala Ankici, Luki i Antonu što su me primali k sebi, posebice na prvoj godini.

8. POPIS KORIŠTENE LITERATURE

Adlercreutz H, Mazur W (1997) Phyto-oestrogens and western diseases. Ann. Med. 29:95–120.

Altonsy MO, Habib TN, Andrews SC (2012) Diallyl disulfide-induced apoptosis in a breast-cancer cell line (MCF-7) may be caused by inhibition of histone deacetylation. Nutrition and cancer 64(8):1251-60. doi:10.1080/01635581.2012.721156

An IS, An S, Kwon KJ, Kim YJ, Bae S (2013) Ginsenoside Rh2 mediates changes in the microRNA expression profile of human non-small cell lung cancer A549 cells. Oncology reports 29(2):523–8. doi:10.3892/or.2012.2136

Annunziato A (2008) DNA Packaging: Nucleosomes and Chromatin. Nature Education 1(1):26.

Arts ICW, van de Putte B, Hollman PCH (2000a) Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. Fruits, vegetables, staple foods, and processed foods. J. Agric. Food Chem. 48:1746–1751.

Arts ICW, van de Putte B, Hollman PCH (2000b) Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. Tea, wine, fruit juices, and chocolate milk. J. Agric. Food Chem 48:1752–1757.

Bannister AJ, Kouzarides T (2011) Regulation of chromatin by histone modifications. Cell Research 21(3):381–395.

Barrero MJ, Bowers et al. (2010). Epigenetic mechanism that regulate cell identity. Cell Stem Cell 7(5):565-570.

Baubec T, Colombo DF, Wirbelauer C, Schmidt J, Burger L, Krebs AR et al. (2015) Genomic profiling of DNA methyltransferases reveals a role for DNMT3B in genic methylation. Nature 520(7546):243-7.

Bhat KP, Pezzuto JM (2002) Cancer chemopreventive activity of resveratrol. Ann.N.Y.Acad.Sci. 957:210–229.

Bourc'his D, Xu GL, Lin CS, Bollman B, Bestor TH (2001) Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints. Science 294(5551):2536-9.

Chakrabarti M, Banik NL, Ray SK (2013) miR-138 overexpression is more powerful than hTERT knockdown to potentiate apigenin for apoptosis in neuroblastoma in vitro and in vivo. Experimental cell research 319(10):1575–85.

Chen CQ, Yu K, Yan QX, Xing CY, Chen Y, Yan Z, et al. (2013) Pure curcumin increases the expression of SOCS1 and SOCS3 in myeloproliferative neoplasms through suppressing class I histone deacetylases. Carcinogenesis 34(7):1442–9. doi:10.1093/carcin/bgt07

Choi SW, Friso S (2010) Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. Adv.Nutr.1:8-16.

Collins HM, Abdelghany MK, Messmer M, Yue B, Deeves SE, Kindle KB, et al. (2013) Differential effects of garcinol and curcumin on histone and p53 modifications in tumour cells. BMC cancer 13:37. doi:10.1186/1471-2407-13-37

Collins LJ, Schönfeld B, Chen XS (2011) The epigenetics of non-coding RNA. In T. Tollefsbol (Ed.) Handbook of epigenetics: the new molecular and medical genetics. London: Academic, pp. 49-61.

Cordero P, Campion J, Milagro FI, Martinez JA (2013a) Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: effect of dietary methyl donor supplementation. Mol Genet Metab 3:388–395.

Cordero P, Gomez-Uriz AM, Campion J, Milagro FI, Martinez JA (2013b). Dietary supplementation with methyl donors reduces fatty liver and modifies the fatty acid synthase DNA methylation profile in rats fed an obesogenic diet. Genes Nutr 8: 105–113.

Davis CD, Uthus EO, Finley JW (2000) Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation *in vitro* in Caco-2 cells and *in vivo* in rat liver and colon. J Nutr 12*:* 2903–2909.

Deb G, Thakur VS, Limaye AM, Gupta S (2015) Epigenetic induction of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 by green tea polyphenols in breast cancer cells. Molecular carcinogenesis 54(6):485-99. doi:10.1002/mc.22121

Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL (2006) Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. Environ Health Perspect 4: 567–572.

Fang M, Chen D, Yang CS (2007) dietary polyphenols may affect DNA methylation. J Nutr 137(1):2235-8.

Friedman RC, Farh KKH, Burge CB, Bartel DP (2009) Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome Research 19(1):92–105.

Gao Z, Xu Z, Hung MS, Lin YC, Wang T, Gong M et al. (2009) Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells. Anticancer research 29(6):2025–30.

Gargari BP, Aghamohammadi V, Aliasgharzadeh A (2011) Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 1:33–38.

Gilbert ER, Liu D (2013) Anti-diabetic functions of soy isoflavone genistein: mechanisms underlying its effects on pancreatic beta-cell function. Food Funct 2: 200–212.

Giovannucci E (1999) Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst. 91:317–31.

Goll MG, Kirpekar F, Maggert KA, et al. (2006) Methylation of tRNAAsp by the DNA methyltransferase homolog Dnmt2. Science 311(5759):395-8.

Gonzalez-Vallinas M, Molina S, Vicente G, Zarza V, Martin-Hernandez R, Garcia-Risco MR, et al. (2014) Expression of microRNA-15b and the glycosyltransferase GCNT3 correlates with antitumor efficacy of Rosemary diterpenes in colon and pancreatic cancer. PloS one 9(6):e98556. doi:10.1371/journal.pone.0098556

Gordon MW, Yan F, Zhong X, Mazumder PB, Xu-Monette ZY, Zou D, et al. (2015) Regulation of p53-targeting microRNAs by polycyclic aromatic hydrocarbons: Implications in the etiology of multiple myeloma. Molecular carcinogenesis 54(10):1060-9. doi:10.1002/mc.22175

Heber D (2008) Multi-targeted therapy of cancer by ellagitannins. Cancer Lett 269:262–8.

Heijmans BT, Tobi EW, Stein DA, Putter H, Blauw GJ, Slusser ES et al. (2008) Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci USA 105(44):17046–17049.

Hirata H, Hinoda Y, Shahryari V, Deng G, Tanaka Y, Tabatabai ZL et al. (2014) Genistein downregulates onco-miR-1260b and upregulates sFRP1 and Smad4 via demethylation and histone modification in prostate cancer cells. British journal of cancer 110(6):1645–54. doi:10.1038/bjc.2014.48

Howard TD, Ho SM, Zhang L, Chen J, Cui W, Slager R et al. (2011) Epigenetic changes with dietary soy in cynomolgus monkeys. PLoS ONE 10: e26791. doi: 10.1371/journal.pone.0026791.

Hsu A, Wong CP, Yu Z, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. (2011) Promoter de-methylation of cyclin D2 by sulforaphane in prostate cancer cells. Clinical epigenetics 3:3. doi:10.1186/1868-7083-3-3

Illingworth RS, Bird AP (2009) CpG islands--'a rough guide'. FEBS Lett 583(11):1713-20.

Izzotti A, Calin GA, Steele VE, Cartiglia C, Longobardi M, Croce CM et al. (2010) Chemoprevention of cigarette smoke-induced alterations of microRNA expression in rat lungs. Cancer Prev Res (Phila) 3:62–72.

Jin B, Li Y, Robertson KD (2011) DNA Methylation: Superior or Subordinate in the Epigenetic Hierarchy? Genes & Cancer 2(6):607–617.

Jin Y (2011) 3,3′-Diindolylmethane inhibits breast cancer cell growth via miR-21-mediated Cdc25A degradation. Molecular and cellular biochemistry 358(1-2):345–54.doi:10.1007/s11010-011-0985-0

Kala R, Peek GW, Hardy TM, Tollefsbol TO (2013) MicroRNAs: an emerging science in cancer epigenetics. J.Clin.Bioinforma 3:6.

Kalani A, Kamat PK, Givvimani S, Brown K, Metreveli N, Tyagi SC et al. (2014). Nutri-epigenetics ameliorates blood–brain barrier damage and neurodegeneration in hyperhomocysteinemia: role of folic acid. J Mol Neurosci 2: 202–215.

Kang KA, Kim HS, Kim DH, Hyun JW (2013) The role of a ginseng saponin metabolite as a DNA methyltransferase inhibitor in colorectal cancer cells. International journal of oncology 43(1):228–36. doi:10.3892/ijo.2013.1931

Khor TO, Huang Y, Wu TY, Shu L, Lee J, Kong AN (2011) Pharmacodynamics of curcumin as DNA hypomethylation agent in restoring the expression of Nrf2 via promoter CpGs demethylation. Biochemical pharmacology 82(9):1073–8. doi:10.1016/j.bcp.2011.07.065

King-Batoon A, Leszczynska JM, Klein CB (2008) Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells. Environ Mol Mutagen 49:36–45.

Kong D, Heath E, Chen W, Cher ML, Powell I, Heilbrun L et al. (2012) Loss of let-7 up-regulates EZH2 in prostate cancer consistent with the acquisition of cancer stem cell signatures that are attenuated by BR-DIM. PloS one 7(3):e33729. doi:10.1371/journal.pone.0033729

Kronski E, Fiori ME, Barbieri O, Astigiano S, Mirisola V, Killian PH et al. (2014) miR181b is induced by the chemopreventive polyphenol curcumin and inhibits breast cancer metastasis via down-regulation of the inflammatory cytokines

CXCL1 and -2. Molecular oncology 8(3):581–95. doi:10.1016/j.molonc.2014.01.005

Lakenbrink C, Lapczynski S, Maiwald B, Engelhardt UH (2000) Flavonoids and other polyphenols in consumer brews of tea and other caffeinated beverages. J. Agric. Food Chem 48: 2848–52.

Lam LL, Emberly E, Fraser HB, Neumann SM, Chen E, Miller GE et al. (2012) Factors underlying variable DNA methylation in a human community cohort. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 109(2):17253–60.

Lam TK, Shao S, Zhao Y, Marincola F, Pesatori A, Bertazzi PA et al. (2012) Influence of quercetin-rich food intake on microRNA expression in lung cancer tissues. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 21(12):2176–84. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0745

Lee SJ, Krauthauser C, Maduskuie V, Fawcett PT, Olson JM, Rajasekaran SA. (2011) Curcumin-induced HDAC inhibition and attenuation of medulloblastoma growth in vitro and in vivo. BMC Cancer 11:144. doi:10.1186/1471-2407-11-144.

Lee WJ, Chen YR, Tseng TH (2011) Quercetin induces FasL-related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL-60 cells. Oncology reports 25(2):583–91. doi:10.3892/or.2010.1097

Lee WJ, Shim JY, Zhu BT (2005) Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. Molecular pharmacology 68(4):1018–30. doi:10.1124/mol.104.008367

Li Q, Yao Y, Eades G, Liu Z, Zhang Y, Zhou Q (2014) Downregulation of miR-140 promotes cancer stem cell formation in basal-like early stage breast cancer. Oncogene 33(20):2589–600. doi:10.1038/onc.2013.226

Li Y, Li X, Guo B (2010a) Chemopreventive agent 3,3′-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. Cancer research 70(2):646–54. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1924

Li Y, Vandenboom TG, Wang Z, Ali S, Philip PA, Sarkar FH (2010b) miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. Cancer Res. 70:1486–95.

Lister R, Pelizzola M, Dowen RH et al. (2009) Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. Nature 462(7271):315-22.

Liu P, Liang H, Xia Q, Li P, Kong H, Lei P et al. (2013) Resveratrol induces apoptosis of pancreatic cancers cells by inhibiting miR-21 regulation of BCL-2 expression. Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 15(9):741–6. doi:10.1007/s12094-012-0999-4

Liu Y, Chakravarty S, Dey M (2013) Phenethylisothiocyanate alters site- and promoter-specific histone tail modifications in cancer cells. PloS one 8(5):e64535. doi:10.1371/journal.pone.0064535

Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, van der Pal-de Bruin KM, Blauw GJ, Zybert PA et al. (2007) Cohort profile: The Dutch Hunger Winter Families Study. Int J Epidemiol 36:1196-1204.

Lyko F, Foret S, Kucharski R, Wolf S, Falckenhayn C, Maleszka R (2010) The Honey Bee Epigenomes: Differential Methylation of Brain DNA in Queens and Workers. PLoS Biology 8(11):e1000506.

MacKenzie TN, Mujumdar N, Banerjee S, Sangwan V, Sarver A, Vickers S et al. (2013) Triptolide induces the expression of miR-142-3p: a negative regulator of heat shock protein 70 and pancreatic cancer cell proliferation. Molecular cancer therapeutics 12(7):1266–75. doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-1231

Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jime'nez L (2004) Polyphenols: Food sources and bioavailability. Am.J.Clin.Nutr 79:727–47.

Mattila P, Astola J, Kumpulainen J (2000) Determination of flavonoids in plant material by HPLC with diode-array and electro-array detections. J Agric Food Chem. 48(12):5834-41.

Mirza S, Sharma G, Parshad R, Gupta SD, Pandya P, Ralhan R. (2013) Expression of DNA methyltransferases in breast cancer patients and to analyze the effect of natural compounds on DNA methyltransferases and associated proteins. Journal of breast cancer 16(1):23–31. doi:10.4048/jbc.2013.16.1.23

Mudduluru G, George-William JN, Muppala S, Asangani IA, Regalla K, Nelson LD et al. (2011) Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer. Biosci Rep. 31:185–97.

Murray RK, Bender DA, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA (2011) Harperova ilustrirana biokemija. 28. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 312-5.

Nandakumar V, Vaid M, Katiyar SK (2011) (−)-Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cip1/p21 and p16INK4a, by

reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells. Carcinogenesis 32(4):537–44. doi:10.1093/carcin/bgq285

Nagaraju GP, Zhu S, Wen J, Farris AB, Adsay VN, Diaz R et al. (2013) Novel synthetic curcumin analogues EF31 and UBS109 are potent DNA hypomethylating agents in pancreatic cancer. Cancer letters 341(2):195–203. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.002

Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E (1999) DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. Cell 99(3):247-57.

Ooi SK, Qiu C, Bernstein E, Jia D, Yang Z, Erdjument-Bromage et al. (2007) DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. Nature 448(7154):714-7.

Pandey M, Kaur P, Shukla S, Abbas A, Fu P, Gupta S (2012) Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: in vitro and in vivo study. Molecular carcinogenesis 51(12):952–62. doi:10.1002/mc.20866

Paredes-Gonzalez X, Fuentes F, Su ZY, Kong AN (2014) Apigenin reactivates Nrf2 anti-oxidative stress signaling in mouse skin epidermal JB6 P + cells through epigenetics modifications. The AAPS journal 16(4):727-35. doi:10.1208/s12248-014-9613-8

Perera F, Herbstman J (2011) Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. Reprod Toxicol. 31:363–73.

Phillips T (2008) The role of methylation in gene expression. Nature Education 1(1):116.

Qin W, Zhang K, Clarke K, Weiland T, Sauter ER (2014) Methylation and miRNA effects of resveratrol on mammary tumors vs. normal tissue. Nutrition and cancer 66(2):270–7. doi:10.1080/01635581.2014.868910

Remely M, Stefanska B, Lovrecic L, Magneta U, Haslbergera AG (2015) Nutriepigenomics: the role of nutrition in epigenetic control of human diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 18:328–33.

Robertson KD (2005) DNA methylation and human disease. Nat Rev Genet 6(8):597-610.

Ronteltap A, van Trijp JCM, Renes RJ (2009) Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition. British Journal of Nutrition 1(101):132–144.

Ruiz PA, Braune A, Holzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D (2007) Quercetin inhibits TNF- induced NF-kappaB tran-scription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. J Nutr 137:1208–15.

Saini S, Arora S, Majid S, Shahryary V et al.(2011) Curcumin modulates microRNA-203-mediated regulation of the Src-Akt axis in bladder cancer. Cancer Prev.Res (Phila) 4:1698-709.

Sales NMR, Pelegrini PB, Goersch MC (2014) Nutrigenomics: Definitions and Advances of This New Science. Journal of Nutrition and Metabolism doi:10.1155/2014/202759

Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jime'nez L (2005) Dietary polyphenols and the prevention of diseases. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 45:287–306.

Scarpa S, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Fuso A (2006) Gene silencing through methylation: an epigenetic intervention on Alzheimer disease. J Alzheimers Dis 4:407–414.

Shan Y, Zhang L, Bao Y, Li B, He C, Gao M et al. (2013) Epithelial-mesenchymal transition, a novel target of sulforaphane via COX-2/MMP2, 9/Snail, ZEB1 and miR-200c/ZEB1 pathways in human bladder cancer cells. The Journal of nutritional biochemistry 24(6):1062–9.

Sharma S, Kelly TK, Jones PA (2010) Epigenetics in cancer. Carcinogenesis 31(1):27–36.

Sharp AJ, Stathaki E, Migliavacca E, Brahmachary M, Montgomery SB, Dupre Y et al. (2011) DNA methylation profiles of human active and inactive X chromosomes. Genome Res 21(10):1592-600.

Shen Y, Takahashi M, Byun HM, Link A, Sharma N, Balaguer F et al. (2012) Boswellic acid induces epigenetic alterations by modulating DNA methylation in colorectal cancer cells. Cancer biology & therapy 13(7):542–52.

Sheth S, Jajoo S, Kaur T, Mukherjea D, Sheehan K, Rybak LP et al. (2012) Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21 pathway. PloS one 7(12):e51655. doi:10.1371/journal.pone.0051655

Shu L, Khor TO, Lee JH, Boyanapalli SS, Huang Y, Wu TY et al. (2011) Epigenetic CpG demethylation of the promoter and reactivation of the expression of Neurog1 by curcumin in prostate LNCaP cells. The AAPS journal 13(4):606–14. doi:10.1208/s12248-011-9300-y

Sincic N, Herceg Z (2011) DNA methylation and cancer: ghosts and angels above the genes. Curr Opin Oncol 23(1): 69-76.

Su ZY, Zhang C, Lee JH, Shu L, Wu TY, Khor TO et al. (2014) Requirement and epigenetics reprogramming of Nrf2 in suppression of tumor promoter TPA-induced mouse skin cell transformation by sulforaphane. Cancer prevention research 7(3):319–29. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0313-T

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

Takahashi M, Sung B, Shen Y, Hur K, Link A, Boland CR et al. (2012) Boswellic acid exerts antitumor effects in colorectal cancer cells by modulating expression of the let-7 and miR-200 microRNA family. Carcinogenesis 33(12):2441–9.

Tammen SA, Friso S, Choi SW (2013) Epigenetics: the link between nature and nurture. Mol Aspects Med 34:753–764.

Tan S, Wang C, Lu C, Zhao B, Cui Y, Shi X et al. (2009) Quercetin is able to demethylate the p16INK4a gene promoter. Chemotherapy 55(1):6–10.

Tang H, Kong Y, Guo J, Tang Y, Xie X, Yang L et al. (2013) Diallyl disulfide suppresses proliferation and induces apoptosis in human gastric cancer through Wnt-1 signaling pathway by up-regulation of miR-200b and miR-22. Cancer letters 340(1):72–81. doi:10.1016/j.canlet.2013.06.027

Thakur VS, Gupta K, Gupta S (2012) Green tea polyphenols causes cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells by suppressing class I histone deacetylases. Carcinogenesis 33:377–84.

Traka M, Gasper AV, Smith JA, Hawkey CJ, Bao Y, Mithen RF (2005) Transcriptome analysis of human colon Caco-2 cells exposed to sulforaphane. J Nutr 8:1865–72.

Trošelj K, Novak Kujundžić R, Grbeša I (2009) Epigenetics and gene phisiology Review article. Medicina 2(45):127-35.

US National Institutes of Health, NIH Common Fund (2009). Epigenomics. http://nihroadmap.nih.gov/epigenomics/. Pristupljeno 12.4.2017.

Van Holde KE (1988) Chromatin: Springer Series in Molecular Biology (New York, Springer-Verlag, pp. 69-180.

Vanden Berghe W (2012) Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: Lifelong remodeling of our epigenomes. Pharmacol Res 65:565–576.

Vargas JE, Filippi-Chiela EC, Suhre T, Kipper FC, Bonatto D, Lenz G (2014) Inhibition of HDAC increases the senescence induced by natural polyphenols in glioma cells. Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire 92(4):297–304. doi:10.1139/bcb-2014-0022

Venturelli S, Berger A, Bocker A, Busch C, Weiland T, Noor S et al. (2013) Resveratrol as a pan-HDAC inhibitor alters the acetylation status of histone [corrected] proteins in human-derived hepatoblastoma cells. PloS one 8(8):e73097. doi:10.1371/journal.pone.0073097

Vlahovic M, Sincic N (2012) Epigenetika: Mehanizmi genetske kontrole. Laboratorij za epigenetiku i molekularnu medicinu. Zavod za biologiju. Medicinski fakultet Zagreb

Waddington CH (1942) The epigenotype. Endeavour 1:18–20.

Wang H, Bian S, Yang CS (2011) Green tea polyphenol EGCG suppresses lung cancer cell growth through upregulating miR-210 expression caused by stabilizing HIF-1alpha. Carcinogenesis 32(12):1881–9.

Wang J, Li Y, Wang X, Jiang C (2012) Ursolic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cell lines U251 by suppressing TGF-beta1/miR-21/PDCD4 pathway. Basic & clinical pharmacology & toxicology 111(2):106–12. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00870.x

Wang LG, Beklemisheva A, Liu XM, Ferrari AC, Feng J, Chiao JW (2007) Dual action on promoter demethylation and chromatin by an isothiocyanate restored GSTP1 silenced in prostate cancer. Molecular carcinogenesis 46(1):24–31.

Wang Z, Chen H (2010) Genistein increases gene expression by demethylation of WNT5a promoter in colon cancer cell line SW1116. Anticancer Res 30:4537–45.

Wen XY, Wu SY, Li ZQ, Liu ZQ, Zhang JJ, Wang GF et al. (2009) Ellagitannin (BJA3121), an anti-proliferative natural polyphenol compound, can regulate the expression of miRNAs in HepG2 cancer cells. Phytother Res 23:778–84.

Wong CP, Hsu A, Buchanan A, Palomera-Sanchez Z, Beaver LM, Houseman EA et al. (2014) Effects of sulforaphane and 3,3′-diindolylmethane on genome-wide

promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. PloS one 9(1):e86787. doi:10.1371/journal.pone.0086787

Wu N, Wu GC, Hu R, Li M, Feng H (2011) Ginsenoside Rh2 inhibits glioma cell proliferation by targeting microRNA-128. Acta pharmacologica Sinica 32(3):345–53. doi:10.1038/aps.2010.220

Wu TY, Khor TO, Su ZY, Saw CL, Shu L, Cheung KL et al. (2013) Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3′-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. The AAPS journal 15(3):864-74.

Xia J, Cheng L, Mei C, Ma J, Shi Y, Zeng F et al. (2014) Genistein inhibits cell growth and invasion through regulation of miR-27a in pancreatic cancer cells. Current pharmaceutical design 20(33):5348–53.

Xiao L, Huang Y, Zhen R, Chiao JW, Liu D, Ma X (2010) Deficient histone acetylation in acute leukemia and the correction by an isothiocyanate. Acta Haematol 123:71–6.

Xiao X, Shi D, Liu L, Wang J, Xie X, Kang T et al. (2011) Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling. PloS one 6(8):e22934. doi:10.1371/journal.pone.0022934

Xie Q, Bai Q, Zou LY, Zhang QY, Zhou Y, Chang H et al. (2014) Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. Genes, chromosomes & cancer 53(5):422–31.

Yu C, Gong AY, Chen D, Solelo Leon D, Young CY, Chen XM (2013) Phenethyl isothiocyanate inhibits androgen receptor-regulated transcriptional activity in

prostate cancer cells through suppressing PCAF. Molecular nutrition & food research 57(10):1825–33. doi:10.1002/mnfr.201200810

Zhang C, Su ZY, Khor TO, Shu L, Kong AN (2013) Sulforaphane enhances Nrf2 expression in prostate cancer TRAMP C1 cells through epigenetic regulation. Biochemical pharmacology 85(9):1398–404. doi:10.1016/j.bcp.2013.02.010

Zhao SF, Zhang X, Zhang XJ, Shi XQ, Yu ZJ, Kan QC (2014) Induction of microRNA-9 mediates cytotoxicity of curcumin against SKOV3 ovarian cancer cells. Asian Pacific journal of cancer prevention 15(8):3363–8.

Zhu QY, Zhang AQ, Tsang D, Huang Y, Chen ZY (1997) Stability of green tea catechins. J. Agric. Food Chem 45:4624–8.

Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B et al. (2012) Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. Nutrition and cancer 64(3):393–400.

9. ŽIVOTOPIS

Zovem se Marija Cetinić. Rođena sam 17. lipnja 1991. godine u Dubrovniku. U Blatu na Korčuli završila sam osnovnu školu, opću gimnaziju i osnovnu glazbenu školu, instrument klavir. 2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Plešem klasične i latinoameričke plesove, a prije sam plesala u folkloru. Tečno govorim engleski jezik, a mogu se sporazumjeti na talijanskom i španjolskom te uglavnom razumijem sve slavenske jezike jer godinama vodim apartmane. Dvije godine aktivno sam sudjelovala na SEMEP- u (South-Eastern Mediterranean Environmental Project). U ljeto 2016. završila sam EMSA Summer School of Emergency Medicine u Dubrovniku. Članica sam Studentske sekcije za pedijatriju.