

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: РОЛЬ В ОБРАЩЕНИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Обзор

© 2015 Ручи Аггарвал^{1#}, Минакши Джа^{2#},
Анью Шривастава², Абхиманю Кумар Джа^{1*}

¹ Инженерный колледж IMS, кафедра биотехнологии,
201009 Удха-Прадеш, Индия

² Университет Дели, кафедра зоологии, 110007 Дели, Индия

Поступила в редакцию 05.01.15
После доработки 16.02.15

Процесс канцерогенеза характеризуется изменениями в экспрессии различных генов в результате произошедших генетических и эпигенетических изменений, включая перестановки в геноме и возникновение его нестабильности. Обратимый процесс эпигенетической регуляции, который включает изменения в профиле метилирования ДНК, модификации гистонов и изменения в экспрессии микроРНК, приводящие к изменениям фенотипа без изменений последовательности ДНК, является основным механизмом при метаболизме раковых клеток. Последние достижения в быстро развивающейся области эпигенетики рака показали, что различные биологически активные вещества природного происхождения, благодаря их противоопухолевому потенциалу, нацеленному на эпигенетические механизмы, могут представлять молекулярную основу для разработки лекарств с перспективой их использования при лечении различных форм рака. В настоящем обзоре обобщены данные по потенциальным возможностям природных соединений обращать связанные с опухолевой трансформацией эпигенетические aberrации с помощью регуляции активности деацетилаз и ацетилтрансфераз гистоновых белков, ДНК метилтрансферазы I и микроРНК. Более того, есть острая необходимость в определении новых и эффективных химиопрофилактических стратегий в отдельности или в сочетании с другими противоопухолевыми агентами, демонстрирующими сходные свойства, для улучшения методов лечения рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпигенетический, гистон, метилирование ДНК, рак.

Онкологические заболевания стоят на втором месте в мире по частоте их возникновения. Согласно информации агентства Globocan в 2012 г. (<http://globocan.iarc.fr>) отмечено 14,1 млн новых случаев заболевания раком, 8,2 млн случаев смерти от рака. В мире 32,6 млн людей живут с диагнозом «рак» в течение 5 лет после установления диагноза. Большинство случаев заболевания раком приходится на менее развитые регионы, в которых регистрируется 57% (8 млн) новых случаев заболевания раком, 65% (5,3 млн) случаев смерти от рака. Развитие рака начинается и прогрессирует в результате синхронизированных генетических и эпигенетических изменений, которые приводят к изменениям экспрессии многих генов или же вызывают активацию

онкогенов и сайленсинг генов опухолевых супрессоров [1]. Эпигенетические изменения представляют собой наследуемые изменения уровня экспрессии генов, вызванные химическими модификациями генов, которые не включают изменения первичной последовательности ДНК. Эти эпигенетические модификации рассматриваются в качестве потенциальных иницирующих событий, которые происходят на ранних стадиях канцерогенеза. Эпигенетические механизмы, включая ремоделинг хроматина, соответствующим образом через рекрутирование широкого набора корегуляторов комплекса ремоделинга хроматина, эффекторных молекул и факторов транскрипции, синтез некодирующих микроРНК, метилирование ДНК, а также ковалентную модификацию гистоновых белков, в том числе ацетилирование, деацетилирование, фосфорилирование, убиквитинилиро-

* Адресат для корреспонденции.

Авторы внесли равный вклад в работу.

вание и сумоилирование, рассматриваются как важные детерминанты регуляции экспрессии генов [2].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Метилирование ДНК — это ковалентная модификация эукариотической ДНК с участием ДНК-метилтрансфераз (DNMT), которые осуществляют перенос метильных групп от S-аденозил-L-метионина (SAM — S-adenosyl-L-methionine) в 5-е положение в пиримидиновом кольце цитозина, преимущественно расположенном внутри последовательностей CpG [3]. В геноме человека имеются регионы, богатые CpG (известные как CpG островки), локализованные в регуляторных участках поддерживающих генов, тканеспецифичных генов и генов опухолевых супрессоров, они обычно находятся в неметилированном состоянии в нормальных клетках, за исключением ~6–8% CGIs, метилированных в тканеспецифичной манере [4].

Напротив, гиперметилирование повторяющихся геномных последовательностей (повторы рибосомальной ДНК, сателлитные повторы или центромерные повторы) предотвращают нестабильность хромосом, транслокации и разрушение структуры генов путем ограничения доступа к машинерии процесса транскрипции [5]. Эти метки метилирования добавляются к ДНК ферментами семейства ДНК-метилтрансфераз. DNMT1, широко распространенный фермент, рассматривается в качестве основной метилтрансферазы, участвующих в поддержании уровня метилирования ДНК, которая несет ответственность за копирование паттернов ДНК-метилирования дочерними цепями во время репликации ДНК [6]. Два других ДНК-метилюющих фермента (DNMT3A и DNMT3B) служат в качестве *de novo* метилтрансфераз, осуществляющих метилирование ДНК на ранних стадиях развития [7].

В то же время в геноме опухолевых клеток происходит глобальное гипометилирование повторяющихся геномных последовательностей, что ассоциируется с нестабильностью генома и хромосомными aberrациями [8, 9]. ДНК-метилирование играет существенную роль при различных физиологических процессах, таких как инактивация X-хромосомы, импринтинг и сайленсинг зародышспецифичных генов и могут влиять на транскрипцию генов путем предотвращения связывания ключевых факторов транскрипции [10]. Гиперметилирование промоторных островков CpG в генах опухолевых супрессоров приводит к сайленсингу транскрипции,

что вносит вклад в проявление многих признаков опухолевых клеток [11].

Модификации гистоновых белков. Внутри ядра молекула ДНК обернута октамером гистоновых белков, образованных 4 гистонами, тетрамером H3–H4 и двумя димерами H2A–H2B [12]. Посттрансляционные модификации N-концевых участков гистоновых белков, включая ацетилирование, метилирование, убиквитинилирование, фосфорилирование, биотинилирование, сумоилирование, АДФ-рибозилирование и изомеризацию пролиновых остатков, влияют на стабильность генома и целостность чекпойнтов клеточного цикла, регулирующих транскрипцию генов и репарацию ДНК [13]. Эти модификации катализируются различными гистон-модифицирующими ферментами, которые добавляют или удаляют специфические функциональные группы. В их число входят метилтрансферазы (HMT — histone methyltransferase), деметилазы (HDM — histone demethylase), ацетилтрансферазы (HAT — histone acetyltransferase) и деацетилазы (HDAC — histone deacetylase) гистоновых белков [14].

Ацетилирование гистоновых белков представляет собой высоко динамичный процесс, поддерживаемый взаимодействием ацетилтрансфераз и деацетилаз гистоновых белков, которые действуют противоположно. HAT используют в качестве кофактора ацетилКоА и катализируют перенос ацетильной группы на ε-аминогруппу остатков лизина (K) гистоновых хвостов, что приводит к нейтрализации положительного заряда остатков лизина и более расслабленной структуре хроматина, что облегчает рекрутирование машинерии транскрипции. HDAC обращают ацетилирование остатков лизина, катализируя перенос ацетильной группы на кофермент А (CoA), восстанавливают положительный заряд остатков лизина и стабилизируют локальную архитектуру хроматина. Гиперацетилирование гистоновых белков приводит к активации обычно репрессированных генов, в то время как гипоацетилирование вызывает сайленсинг транскрипции генов [15]. Было показано, что различные регуляторные белки и факторы транскрипции, такие как p53, E2F и ядерный фактор κB (NF-κB), вовлеченные в ответ на стресс, воспаление и апоптоз, подвержены регуляции с помощью ацетилирования [16].

Метилирование гистоновых белков представляет собой процесс переноса метильных групп от S-аденозилметионина на остатки лизина и аргинина гистоновых белков хромосом, связанный с активацией транскрипции, инактивацией или молчащими участками геномов [17]. Метилирование гистонов происходит с участием S-аде-

нозилметионин-зависимых метилтрансфераз гистоновых белков. Эффект метилирования гистонов на функцию генов и состояние хроматина зависит от метилированных остатков лизина (например, K4, K9, K27, K36, K79 в гистоне H3), статуса метилирования (моно-, ди- или триметилирование) и расположения (взаимодействие с промотором, а не с кодирующими участками генов) [18].

Фосфорилирование гистонов включает модификацию остатков серина, треонина и тирозина, которая регулируется протеинкиназами (PK) и протеинфосфатазами (PP), которые добавляют или удаляют фосфатную группу, соответственно [19]. Модификация гистонов протеинкиназами приводит к увеличению их отрицательного заряда за счет добавленной фосфатной группы от молекулы АТФ, что приводит к отталкиванию гистонов друг от друга и, следовательно, ассоциируется с активацией транскрипции. Показано, что фосфорилирование гистонов ассоциируется с различными клеточными ответами, включая регуляцию транскрипции, митоз, репарацию поврежденной ДНК, регуляцию генов развития, прогрессию клеточного цикла, конденсацию хромосом и апоптоз [20].

Убиквитинилирование и сумоилирование гистонов. Убиквитинилирование гистонов представляет собой ферментативный процесс посттрансляционной модификации белков, при котором состоящий из 76 аминокислотных остатков белок убиквитин прикрепляется к остаткам лизина гистоновых белков H2A и H2B путем последовательного действия трех ферментов: E1 убиквитин-активирующий, E2 убиквитин-конъюгирующий и E3 убиквитинлигаз. Комплекс ферментов является специфичным по отношению к субстрату и определяет степень убиквитинилирования, т.е. моно- или полиубиквитинилирование. Убиквитинилирование гистонов H2A и H2B ассоциируется с различными последствиями транскрипции генов. Так, моноубиквитинилирование H2A рассматривается как маркировка репрессии гена, в то время как убиквитинилирование H2B играет важную роль как в активации транскрипции, так и ее репрессии. Убиквитинилирование H2B рассматривается в качестве предшествующей стадии для метилирования H3, в то время как убиквитинилирование H2A вызывает ингибирование метилирования этого белка [21, 22]. Белок SUMO является небольшим родственным убиквитину модифицирующим белком, состоящим из ~100 а.о., который прикрепляется к определенным остаткам лизина гистонового белка через каскад ферментативных реакций аналогично процессу убиквитинилирования. Сумоилирование белков приво-

дит к различным эффектам, включая влияние этой модификации на стабильность белков или активность ферментов, изменение локализации, модуляцию белок-белковых взаимодействий или взаимодействий белков и нуклеиновых кислот. В то же время сумоилирование может антагонизировать другим модификациям остатков лизина, таким как убиквитинилирование, регуляция транскрипции, и включает факторы транскрипции, белки, ассоциированные с машиной транскрипции, и компоненты, изменяющие структуру хроматина [23].

Обнаружено, что сумоилирование активаторов транскрипции ассоциировано с репрессией транскрипции из-за его взаимодействия с другими комплексами репрессии и в связи с тем, что оно предотвращает ацетилирование гистоновых белков, которое может быть обращено ферментами, вызывающими десумоилирование [24].

Взаимосвязь между ДНК-метилированием и модификацией гистоновых белков осуществляется группой белков с метилДНК-связывающей активностью, включая метилСрG-связывающий белок 2 (MeCP2 – methyl CpG binding protein 2), (MBD1 – Methyl-CpG-binding domain protein 1) и Kaiso [также известный как ZBTB 33 (Zinc finger and BTB domain containing protein 33)]. Локализация этих белков на промоторе метилированной ДНК приводит к рекрутированию белкового комплекса, содержащего деацетилазы (HDAC) метилтрансферазы гистоновых белков и таким образом может определять статус экспрессии генов, организацию хроматина и идентичность клеток [25]. Показано, что ДНК-метилирование через несколько НМТ, включая G9a, SUV39H1 и PRMT5, приводит к сайленсингу генов под прямым действием ДНКметилтрансфераз (DNMT) [26–28]. Кроме того, было показано, что НМТ и деметилазы ассоциируются с регуляцией стабильности белков DNMT, которые в свою очередь рекрутируют HDAC и метил-связывающие белки для сайленсинга генов и конденсации хроматина [29].

микроРНК (miRNAs) представляют собой маленькие некодирующие РНК длиной в 20–22 нуклеотида, которые вызывают сайленсинг РНК и участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Установлено, что микроРНК принимают участие в регуляции различных биологических процессов, таких как контроль клеточного цикла, апоптоз и некоторые физиологические процессы, в том числе дифференциация и развитие. Также показано, что набор микроРНК изменяется при развитии опухоли [30]. Вовлечение микроРНК в процессы подавления экспрессии генов может возни-

кать через многочисленные механизмы, включая нарушения структуры генома, регуляцию транскрипции и процессинг микроРНК [31]. Кроме того, контроль экспрессии белков DNMT и других ферментов, ассоциированных с эпигенетическими модификациями, а также неточное связывание с 3'-нетранслируемым участком мРНК-мишени, приводит к aberrантной экспрессии, которая может влиять на трансляцию и стабильность мРНК [32, 33].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Нарушение регуляции транскрипции также может привести к активации факторов транскрипции, ассоциированных с онкогенами, или вызвать сайленсинг генов, ответственных за супрессию опухолевых клеток [34]. Характеристики эпигенетических маркеров, ассоциированных с опухолевыми клетками, включают в себя глобальное гипометилирование, промоторспецифичное гиперметилирование, посттрансляционные модификации гистоновых белков, ремоделинг нуклеосом со связанными с ними белками, глобальное подавление активности микроРНК и повышение активности эпигенетической машинерии, регулирующей экспрессию генов [35].

Предполагается, что вызванный метилированием ДНК сайленсинг транскрипции происходит вследствие нарушения связывания ДНК с факторами транскрипции, такими как CREB (cAMP response element binding protein), E2F (elongation 2 factor), NF- κ B и AP-2 (activator protein-2), которые неспособны распознавать специфические последовательности, подвергшиеся метилированию, и с помощью рекрутирования метилСрG-связывающих репрессоров транскрипции, что в свою очередь вызывает переход хроматина в конденсированное состояние [36]. Более того, метилированная ДНК может связываться с метилСрG-связывающий домен-содержащими белками (MBD – methyl-CpG-binding domain), которые необходимы для связывания с 5-метилцитозином и мешают связыванию факторов транскрипции с регуляторными элементами, расположенными вблизи промоторов и энхансеров [37]. Эти белки помогают рекрутировать другие белки (например, деацетилазы гистонов), способные изменять статус метилирования гистонов, связывающихся с некоторыми специфическими генетическими локусами, тем самым подавляя транскрипцию генов.

Метилирование гистоновых белков ассоциируется с различным воздействием на актив-

ность генов. Метилирование остатков лизина вызывает как активацию, так и репрессию активности генов, в то время как метилирование остатков аргинина приводит к сайленсингу генов. Повышенный уровень метилирования гистонов H3K4, H3K36 или H3K79 обычно активируется с активацией транскрипции. С другой стороны, неактивные в плане транскрипции участки содержат большое количество метилированных гистонов H3K9, H3K20 или H4K27me [38].

ДНК-метилирование может также управлять метилированием H3K9 с помощью эффекторных белков, например, MeCP2, тем самым приводя к репрессивному состоянию хроматина [39]. Взаимодействия между машинерией ДНК-метилирования и модифицирующими гистоновые белки ферментами далее вызывают усложнение механизма эпигенетической регуляции генной экспрессии, что определяет и поддерживает идентичность и функции различных клеток.

Аберрантная регуляция активности микроРНК, ассоциированная с раком, может подвергаться влиянию путем метилирования ДНК и ковалентных модификаций гистонов [40]. С другой стороны, микроРНК нацелены на ферменты машинерии эпигенетических модификаций. Так, DNMT1 и DNMT3B являются мишенями miR-148a при холангиокарциноме и раке шейки матки, соответственно. HDAC1 является мишенью miR-449a и miR-449b при раке простаты и HDAC4 распознается miR-1 при гепатоцеллюлярной карциноме [41]. Установлено, что метилирование ДНК и вызванное микроРНК сайленсинг транскрипции ассоциированных генов, а также модификации определенных гистоновых белков и ассоциированных с ними белков могут быть характерны как для сайленсинга генов, так и экспрессии генов. В настоящем обзоре обсуждаются данные по различным эпигенетическим изменениям и рассматривается роль природных соединений в обращении этих изменений.

РОЛЬ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОБРАЩЕНИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Многостадийная природа процесса развития рака потенциально может быть модулирована химическими соединениями, которые могут повлиять на ферментные системы клеток, экспрессию генов, пути передачи сигнала, дифференциацию клеток или на взаимодействия с окружающими клетками и внеклеточным матриксом. Следовательно, рациональный дизайн,

приводящий к созданию лекарства, которое будет нацелено на одиночный продукт гена, скорее всего не поможет в предотвращении или лечении рака. Более того, эти направленные на определенную мишень лекарства могут иметь побочные эффекты, или же может развиваться устойчивость к этим лекарствам [42]. Когда сложная система начинает ошибаться, то лучше всего зафиксировать эти изменения как можно раньше, так как профилактика предпочтительнее лечения. Часто рак имеет длительный латентный период – может быть 20 лет и более. Со временем опухоли становятся клинически обнаруживаемыми, система дегенерирует до состояния дезорганизованной хаотичной массы, точки развития, при которой болезнь будет невозможно лечить [43]. Это привело к острой необходимости в разработке безопасных и эффективных химиопрофилактических мультифункциональных лекарств, которые способны оказывать действие на целые внутриклеточные сети, а не на одиночные молекулярные мишени [44].

Основная идея химиопрофилактики рака заключается в задержке или обращении назад прогрессирования клеток-предшественников злокачественных клеток в полноценные опухолевые клетки с использованием физиологических механизмов, которые не убивают нормальные клетки, а смягчают проявления рака или воспаления [45]. Глобальное требование, касающееся более приемлемых способов лечения и побочных эффектов широко используемых лекарств, привело к сосредоточению современных исследований на веществах растительного происхождения и традиционных лекарствах, которые можно принимать на протяжении длительного периода времени [46]. Предполагается, что природные соединения более безопасны, чем синтетические вещества, благодаря их присутствию в пищевых продуктах, широкой доступности и восприимчивости.

ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ЭПИГЕНОМ

Получено много данных, свидетельствующих в пользу того, что природные соединения ассоциируются с многочисленными полезными эффектами для здоровья вместе с их высоким потенциалом в плане применения при онкогенезе, благодаря их противоопухолевым свойствам [47]. Работы по исследованию биоактивных соединений природного происхождения включают изучение вторичных метаболитов растений, таких как фитовещества, экстрагируемые как природные продукты из фруктов, ово-

щей, специй и традиционных лекарственных трав. Основной упор направлен на изучение механизмов регуляции различных путей развития рака и воспаления и эпигенетических кофакторов, которые могут быть использованы при противоопухолевой терапии в связи с широкой доступностью, низкой токсичностью и невысокой ценой [48].

Различные виды растений или отдельные части растения известны благодаря их химиопрофилактическому потенциалу, так как они обладают противовоспалительной, антиоксидантной, антиаллергической, противовирусной, противоопухолевой активностью [49]. Показано, что пищевые компоненты (и неиспользуемые в питании компоненты фруктов и овощей) могут регулировать эпигенетический механизм через инициацию апоптоза, репрессию связанных с раком генов, реактивацию генов супрессии рака, регуляции клеточного цикла и активацию белков клеточного выживания при различных видах рака [50, 51].

Вмешательство природных соединений в различные стадии канцерогенеза может включать их влияние на антиоксидантные ферменты, индукцию противоракового ответа путем нацеливания на специфические факторы транскрипции, такие как AP-1 (activation protein), NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor), HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) и NF-κB, ингибирование опосредованных MAPK (mitogen-activated proteins)-киназами, факторами роста сигнальных путей, ареста клеточного цикла, индукцию апоптоза, эпигенетических кофакторов и микроРНК, ассоциированных с развитием и прогрессией рака [52, 53]. Обнаружено, что некоторые природные соединения могут играть важную роль в обращении эпигенетических изменений.

КВЕРЦЕТИН

Кверцетин является мощным природным антиоксидантом флавонолом, широко распространенным в пищевых продуктах (фрукты и овощи), в особенности, в цитрусовых фруктах, яблоках, луке, петрушке, шалфее, чае, красном вине, листьях и крупах. Свойства, обуславливающие антиоксидантную активность кверцетина, могут включать тушение кислородных радикалов, ингибирование ксантиноксидазы, защиту против перекисного окисления *in vitro*, образование инертных комплексов путем хелатирования ионов металлов, которые не могут принять участие в процессе превращения супероксидных радикалов и перекиси водорода в гидроксильные радикалы [54]. Показано, что про-

тивоопухолева эффективность кверцетина связана с модуляцией стимулируемых митогенами сигнальных путей, регуляции клеточного цикла, сигнальных путей выживаемости/апоптоза, процессов ангиогенеза и метастаза в раковых клетках. При этом обнаружена ограниченная активность кверцетина или ее отсутствие против нормальных клеток.

Кверцетин оказывает влияние на ацетилирование гистоновых белков, понижает уровень белка COX-2 (cyclooxygenase-2), блокируя связывание различных активаторов транскрипции, (CREB2, NF-κB, p300 и c-Jun) с промотором провоспалительного гена COX2, для которого показана противоопухолева активность [55].

Также показано, что кверцетин повышает деацетилазную активность рекомбинантного белка SIRT1, но одновременно ингибирует активность SIRT1 в клетке [56]. Этот двойной эффект кверцетина на активность представителя класса III деацетилаз гистонов SIRT может объясняться метаболическими превращениями кверцетина. Поглощение кверцетин-3-О-β-D-глюкуронида, метаболита кверцетина, приводит к ингибированию активности рекомбинантного SIRT-1. SIRT1 вызывал индукцию апоптоза в ответ на TNF-α (tumor necrosis factor alpha) и приводил к подавлению транскрипции генов, регулируемых NF-κB, в результате деацетилирования модифицированного остатка лизина 310 в белке RelA/p65 [57].

Кверцетин индуцирует FasL-зависимый апоптоз через промотирование ацетилирования гистона H3 в лейкемических клетках HL60 путем активации NAT и ингибирования HDAC, что приводит к активации ERK (extracellular signal-regulated kinase) и JNK (jun N-terminus kinase)-зависимых сигнальных путей. В клетках HL-60 лейкемии человека индуцирует значительное гиперацетилирование гистоновых белков, указывая на то, что его противоопухолева активность *in vitro* связана с гиперацетилированием гистоновых белков [58]. Кверцетин также активирует сигнальные пути через индукцию фосфорилирования ATM и H2AX [59].

Кверцетин оказывал дозозависимый эффект на гиперметилование *p16^{INK4a}*, гена опухолевого супрессора, в линии клеток RKO рака толстой кишки. Это приводило к обращению гиперметилования после 120 ч обработки, показывая влияние кверцетина на уровни метилирования ДНК и белков [60].

В одной работе было показано ингибирующее действие кверцетина в отношении деметилазы LSD1. Это может привести к контролю транскрипции генов, ассоциированному с ростом и дифференциацией клеток и его потенциальным терапевтическим значением [61]. Квер-

цетин и другие катехол-содержащие полифенолы могут косвенно ингибировать активность DNMTs и таким образом метилирование ДНК через изменение концентраций SAM и SAH, S-аденозил-L-гомоцистеина внутри клетки [62].

EGCG

Эпигаллокатехин галлат (EGCG – epigallocatechin gallate), также известный как эпигаллокатехин-3-галлат, представляет собой эфир эпигаллокатехина и галловой кислоты и является наиболее распространенным катехином, содержащимся в зеленом чае, насчитывает более 50% от всех активных соединений, присутствующих в зеленом чае. Показано в различных исследованиях, что катехины зеленого чая могут понижать риск онкологических заболеваний. Другими основными катехинами зеленого чая являются эпикатехин-3-галлат (ECG), эпигаллокатехин (EGC) и эпикатехин (EC) [63]. EGCG является мощным тушителем радикалов и действует как про- и антиоксидант, запускает пути передачи сигнала и индуцирует экспрессию антиоксидантных ферментов фазы II, таких как глутатионпероксидаза (GPX), глутатион и многие другие ферменты. Известно, что он ингибирует канцерогенез путем модулирования некоторых путей передачи сигнала, включая JAK/STAT-, Wnt- и Notch-зависимые пути [64].

EGCG обладает различными свойствами, придающими ему противоопухолева свойства, основанными на изменении эпигенетических процессов, в особенности в опухолевых клетках, которые могут быть осуществлены эпигенетической машинерией. Они включают индукцию апоптоза, регуляцию путей передачи сигнала, ингибирование окислительного стресса и ангиогенеза, арест клеточного цикла и снижение пролиферации опухолевых клеток [65, 66].

EGCG демонстрировал прямое ингибирующее действие на активность молекулы DNMT1 через образование водородных связей при связывании с различными аминокислотными остатками, расположенными в каталитическом кармане DNMT, стабилизированном ионами Mg²⁺, и, таким образом, действует как прямой ингибитор DNMT1 [67]. Непрямой ингибиторный эффект EGCG в отношении DNMT1, вызванный ингибированием активности метилтрансфераз. Соединения, содержащие катехольную группу, являются субстратами метилирования катехол-О-метилтрансферазами (COMT), что приводит к удалению донора метильной группы SAM и образованию SAH, который является действующим по принципу обратной связи ин-

гибитором процесса метилирования ДНК и рассматривается в качестве потенциального деметилирующего агента.

Показано, что эффекты EGCG при его физиологических концентрациях связаны с деметилированием специфических промоторов генов, включая p16, MGMT, hMLH1 (human mutL homologue 1), GSTP1 (Glutathione S-transferase P1) и/или RAR β в различных линиях опухолевых клеток [68]. Обработка клеток LNCaP с помощью EGCG приводит к уменьшению транскрипции генов, кодирующих HDAC 1–3, понижая уровень белков, ассоциируемых с возросшим уровнем ацетилирования остатков лизина 9 и 18 в гистоне H3 и родственных аминокислотных остатков в гистоне H4 [69].

Недавно на линии клеток A431 эпидермоидной карциномы человека было показано, что обработка этих клеток EGCG вызывает реэкспрессию подвергшихся сайленсингу генов опухолевых супрессоров, мРНК и белков p16(INK4a) и p21/Cip1 путем понижения уровня метилирования ДНК и остатка лизина 9 в молекуле гистона 3 (H3–K9). Ожидалось, что при обработке клеток различными концентрациями EGCG от 5 до 20 мкМ будут понижаться уровни 5-метилцитозина, активность DNMT, уровни мРНК и белка в случае DNMT1, DNMT3a и DNMT3b. Однако было показано, что в этих условиях происходит усиление ацетилирования остатков лизина 9 и 14 в гистоне H3 (H3–K9 и H3–14) и остатков лизина 5, 12 и 16 в гистоне H4 [70].

Обработка EGCG клеток метастатической аденокарциномы поджелудочной железы AsPC-1 также приводит к ингибированию активности HDAC, что в свою очередь индуцирует активность белка-ингибитора киназы Raf через репрессию активации ERK и понижение экспрессии E-кадгерина. Это приводит к увеличению экспрессии гистона H3 и ингибированию транслокации NF- κ B в ядро, экспрессии белка Snail (zinc finger protein SNAI1) и активности MMP-2 и MMP-9, вносящих вклад в пониженный метастатический потенциал клеток AsPC-1 [71].

Обработка EGCG линии клеток HT29 карциномы толстой кишки человека вызывала дозозависимое ингибирование активности HDAC и экспрессии белка HDAC1. Более того, эта обработка также приводила к обращению aberrантного статуса гиперметилирования гена опухолевого супрессора *RECK* и значительно усиливает экспрессию мРНК [72].

Эксперименты по влиянию EGCG на линии клеток рака простаты LNCaP и PC-3 показали дозо- и время-зависимое ингибирование HDAC I класса, связанного с повышенным ацетилированием гистона H3 и белка p53. Ацетилирование

белка p53 по остаткам лизина Lys373 и Lys382 приводило к накоплению p53 в фазе клеточного цикла G0/G1 в результате блокирования его MDM-2-опосредованного убиквитинилирования. Далее p53 связывался с промоторами генов *p21* и *BAX*, что вызывало индукцию апоптоза, предполагая деградацию протеасомами HDACs класса I с помощью EGCG [73].

Ингибирующее влияние EGCG в концентрации 50 мкМ в отношении НАТ может, в конечном итоге, подавлять активацию агонист-зависимого рецептора андрогенов (AR) путем понижения степени его ацетилирования. Поэтому EGCG рассматривается в качестве терапевтического средства при лечении гормон-зависимого рака простаты. В то же время AR остается «закрытым» в цитоплазме, и таким образом происходит сайленсинг транскрипции родственных AR генов. Ацетилирование AR с помощью p300/CBP и PCAF (НАТ KAT2B)/TIP60 (НАТ KAT5) свидетельствует в пользу мнения, что коактиваторы НАТ конкурируют с корепрессорами HDAC в связывании с промоторными участками и/или белковыми субстратами и определяют уровень транскрипции [74].

Кроме того, EGCG также был идентифицирован как ингибитор НАТ с общей специфичностью в отношении большинства ферментов НАТ. Ингибирующий эффект, выражающийся в снижении на 90% активности НАТ, был показан в эксперименте по добавлению 100 мкМ EGCG к ядерному экстракту клеток HeLa. При этом не было выявлено изменений активности HDAC, SIRT1 и метилтрансфераз гистоновых белков. Гипоацетилирование RelA (p65) при ингибировании активации NF- κ B с помощью EGCG приводило к повышению уровня I κ B α в цитоплазме, что в свою очередь предотвращало транслокацию p65 в ядро, таким образом прерывая TNF α -индуцированный каскад событий [75]. Также было показано, что EGCG деметилюет промотор онкогена *Wnt* в клетках легких [76].

EGCG в одиночку и/или в сочетании с другими эпигеном-модифицирующими соединениями, такими как ингибиторы HDAC, может рассматриваться в качестве эффективного противоопухолевого агента при лечении рака. Это обстоятельство вызвало повышенное внимание к разработке эпигенетической диеты для профилактики рака [77].

КУРКУМИН

Куркумин (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) является одним из биологически активных соединений раститель-

ного происхождения. Он является фенольным компонентом *Curcuma longa* (куркума). В течение долгого времени это вещество используется в традиционной индийской аюрведической медицине [78]. Куркумин обладает многими фармакологическими свойствами: антиоксидантными, противовоспалительными, антипролиферативными, антиангиогенными и противоопухолевыми и благодаря этому используется как противораковый агент при лечении рака [79].

Куркумин считается нетоксичным соединением. Показано, что он вызывает подавление роста опухоли, привлекая многочисленные сигнальные пути через регуляцию экспрессии различных белков, включая NF-κB, Akt, MAPK, p53, Nrf2, Notch-1, JAK/STAT, β-катенин и AMPK (5'-AMP-activated protein kinase). Противоопухолевая эффективность куркумина была отнесена к модуляции митоген-зависимых сигнальных путей, регуляции клеточного цикла и метастатическим событиям в раковых клетках [80]. Фармакокинетический анализ показал, что в плазме крови человека содержатся низкие концентрации куркумина в сравнении с измеренными концентрациями в экспериментальных клеточных культурах, что может иметь отношение к его биологическому эффекту через ремоделинг сети эпигенома. Куркумин рассматривается как сильный модулятор эпигенома и функционирует в качестве модифицирующего гистоны вещества, действующего как ингибитор HDAC и HAT [81].

В 2004 г. было сообщено, что куркумин при физиологических концентрациях выступает в качестве специфического ингибитора активности p300/CREB-binding protein (CBP) HAT активность в линии клеток рака шейки матки HeLa, в то время как он не влиял на p300/CBP-ассоциированные факторы, деацетилазу гистоновых белков HDAC1 и метилтрансферазы гистонов. Как следствие, ингибирование ацетилирования гистонов H3 и H4 происходит с наиболее сильной ингибирующей концентрацией IC₅₀, равной 25 мкМ, что в свою очередь приводило к ингибированию p300-опосредованного ацетилирования p53 [82]. Он также способствовал протеасомальной деградации p300 и CBP без оказания влияния на HAT PCAF или GCN5 [83].

Показано, что куркумин индуцирует арест клеточного цикла и апоптоз многочисленных линий раковых клеток, что, в основном, связывалось с NF-κB и PI3K/AKT сигнальными путями [84]. NF-κB, который известен как провоспалительный фактор транскрипции, участвующий в активации различных генов, участвующих в различных внутриклеточных процессах, подвергается ацетилированию ацетилтрансфе-

разами p300/CBP по многочисленным остаткам лизина в гистонах. Обнаружено, что обработка раковых клеток куркумином может в значительной мере уменьшить активность HAT, уровень p300 и экспрессию ацетилированного гена CBP/p300 и затем подавлять связывание NF-κB, таким образом внося свой вклад в свою сильную ингибирующую активность NF-κB [85].

Способность ингибиторов HDAC изменять различные функции клеток, регуляция которых, как известно, нарушается в раковых клетках, обеспечило возможность их использования в качестве средства лечения рака [86]. В различных работах показано влияние куркумина на экспрессию HDAC. Показано, что куркумин является более сильным ингибитором HDAC, чем бутират натрия и вальпроевая кислота, которые являются хорошо известными ингибиторами HDAC. Также было показано, что куркумин может вызывать значительное понижение уровня белков HDAC 1, 3 и 8, тем самым увеличивая уровень ацетилирования гистона H4 [87].

Противоречивые данные по влиянию куркумина на различные подтипы ферментов HDAC говорят о необходимости раскрытия механизма, лежащего в основе влияния куркумина на экспрессию HDAC [88]. Куркумин также показал потенциальную активность в качестве ингибитора HDAC в клетках медуллобластомы и напрямую ингибирует транскрипцию гена HDAC4 [89].

В многочисленных исследованиях, выполненных на лабораторных животных, было показано *in vitro* ингибирование HAT и HDAC в различных моделях рака. Свидетельства, предполагающие ингибирование как HAT, так и HDAC, могут обеспечить новую стратегию для профилактики рака [90]. Куркумин индуцирует эпигенетические модификации через модулирование метилирования ДНК и поэтому он рассматривается как эффективный гипометилирующий агент, понижающий активность DNMT, таким образом облегчая экспрессию неактивных прометастатических протонкогенов. Куркумин ингибирует активность DNMT, непосредственно взаимодействуя с метилтрансферазой SssI, гомологом DNMT1, и ковалентно блокирует каталитическую тиолатную группу остатка цистеина C1226 в белке DNMT, что приводит к ингибированию каталитической активности DNMT1 [81, 91].

Куркумин в концентрации 10 мкМ индуцировал в линии клеток рака молочной железы значительное снижение уровня белков DNMT1, HDAC1 и MeCP2, а также уровня транскрипции генов всех трех DNMTs, таким образом обращая эпигенетические модификации через предот-

вращение связывания NF-κB/Sp1 с промоторным участком гена *DNMT1* [92].

Обнаружено, что куркумин способен вызывать влияние на эпигеном, индуцируя глобальное гипометилирование ДНК в лейкоэмических клетках MV4-11 и понижая на 15–20% экспрессию *DNMT1* в линии клеток AML MV4-11 со значением IC_{50} , равным 3 мкМ после 72 ч после обработки. Этот эффект может быть связан с реактивацией гена опухолевого супрессора p15INK4B (p15) в результате гипометилирования промоторного участка, ареста клеточного цикла в фазе G1 и индукции апоптоза *in vitro* [93]. Показано, что куркумин способствует деметилированию и реактивации генов опухолевых супрессоров *RARβ2* и *WIF-1* в клетках рака шейки матки и немелкоклеточного рака легких соответственно [94, 95]. Кроме того, он может вызвать деметилирование промоторов и реэкспрессию генов *NEUROG1* и *NRF1* в клетках рака простаты человека [96, 97].

Обработка куркумином избранных линий клеток колоректального рака HCT116, HT29 и RKO вызывала скорее изменения профиля метилирования в отдельных частично метилированных локусах, чем в полностью метилированном сайте CpG [98]. Также было сообщено, что он избирательно индуцирует деметилирование промоторов генов *NRF2* и *RARβ2* [99]. В случае клеток MDA-MB-435 было обнаружено, что куркумин понижает регуляцию экспрессии *EZH2* и таким образом понижает уровень метилирования гистона H3K27me3 [100]. Также была показана индукция куркумином противовоспалительных эффектов, что может привести к корреляции между воспалением и эпигенетическими изменениями, происходящими во время канцерогенеза [101].

Было показано, что куркумин вызывает изменения экспрессии микроРНК в линии клеток VxPC-3 рака поджелудочной железы через повышение экспрессии опухолевого супрессора микроR-22 и понижение экспрессии онкогенной микроR-199a, в то время как повышение экспрессии микроR-22 ассоциируется с подавлением генов-мишеней *Sp1* и *Era*. В то же время, напротив, было показано, что куркумин вызывает подавление экспрессии микроR-21 и таким образом индуцирует ген опухолевого супрессора PTEN [102]. Обработка клеток MCF-7 рака молочной железы куркумином может привести к увеличению уровня проапоптотических микроR-15a и микроR-16, сопровождающемуся подавлением экспрессии их целевого гена *Bcl-2* [103].

Низкая биодоступность куркумина вследствие его нерастворимости и нестабильности в

воде может вызвать препятствия для его использования в качестве биоактивного агента при химиотерапии. Его применение может быть обеспечено использованием свойств пищевых веществ, таких как рубузозид (*rubusoside*), обнаруживаемый в экстрактах китайской капусты, а также химических соединений, таких как фосфатидилхолин, содержащихся в сое и яичном желтке, таким образом усиливая его потенциал для использования в медицине для профилактики рака [104].

ГЕНИСТЕЙН

Генистейн (4',5,7-тригидроксиизофлавоноид) представляет собой фитоэстроген, относящийся к классу полифенольных флавоноидов, обильно представленных в соевых бобах [105]. Показано, что этот полифенол действует как химиопрофилактическое средство против нескольких типов рака, особенно гормон-чувствительных форм рака молочной железы и простаты, из-за гормональной активности, опосредованной связыванием с эстрогеновыми рецепторами ER-α и ER-β и рецептором андрогенов в клеточных линиях андроген-зависимого рака простаты, таких как LNCaP [106, 107]. Добавление небольших количеств генистейна вызывало ингибирование рака шейки матки, простаты, толстой кишки и пищевода благодаря механизму, обуславливающему противоопухолевые свойства генистейна, включая биоактивацию канцерогенов, клеточные пути передачи сигнала, регуляцию клеточного цикла, ангиогенез, окислительный стресс, воспаление и регуляцию транскрипции генов через воздействие на эпигенетические механизмы, подвергшиеся изменению в опухолевых клетках [108, 109].

Генистейн является относительно сильным тушителем радикалов, и поэтому проявляет свои антиоксидантные свойства при низких концентрациях, сходных с физиологическими концентрациями в плазме крови. Показано, что генистейн обладает ингибирующим действием в отношении роста клеток с последующим апоптозом различных линий опухолевых клеток элементов крови и линий клеток, происходящих из солидных опухолей (например, HCT-116 и SW-480) [110]. Его действие на клеточный цикл обычно ассоциируется с индукцией ареста клеточного цикла в фазе G2/M в линиях клеток рака молочной железы, толстой кишки, злокачественной глиомы и рака простаты [111, 112].

Генистейн также является сильным модулятором эпигенетических изменений, включая метилирование ДНК и/или ковалентных моди-

фикаций гистоновых белков, который действует как напрямую, так и процесс, зависимый от рецептора стероидов. Добавление генистейна (10–25 мкМ) линиям клеток рака простаты LNCaP и DuPro способствует гиперацетилированию гистонов H3 и H4, ассоциированному с возросшим ацетилированием остатка лизина 4 на сайтах инициации генов опухолевых супрессоров p16INK4a и p21WAF1/CIP1, что приводит к возросшей экспрессии активаторов транскрипции NATs и последующей реэкспрессии генов [113].

Эксперименты на мышинной модели ортотропного рака молочной железы в условиях *in vivo* в условиях принятия ими пищи, обогащенной генистейном, показало его ингибирующий эффект на рост опухоли с существенно пониженным чистым весом опухоли и незначительным количеством пролиферирующих клеток, положительных по ядерному антигену, при сравнении с раком, развивающемся на животной модели, принимавшей пищу, не содержащую генистейн. Генистейн оказывает воздействие на эпигеном на уровне мРНК через усиление экспрессии генов опухолевых супрессоров p16 и p21 и снижения экспрессии онкогенов BMI1 (polycomb complex protein BMI-1) и c-MYC. Он также увеличивал ацетилирование гистона H3 и образование H3K4me3. В то же время наблюдалось уменьшение образования признаков супрессии хроматина, H3K9me3 и H3K27me3. Наиболее значительные изменения отмечались в линии предраковых клеток рака молочной железы, в то время как опухолевые клетки рака молочной железы показывали незначительные изменения [114].

Обработка ER- α -положительных линий клеток рака молочной железы MCF-7 и ER- α -отрицательной линии MDA-MB 231 генистейном в концентрации, равной 18,5 мкМ, показало понижение триметилирования по остаткам лизина 4, 9 и 27 в гистоне H3 (H3K27, H3K9 и H3K4) в отдельных шести генах, включая SRC3 (steroid receptor coactivator protein 3), который демонстрирует NAT активность), BRCA1, ER- α , ER- β , EZH2 (histone-lysine N-methyltransferase), которая добавляет метильную группу к H3K27) и p300 [115].

При добавлении генистейна к клеточной линии HT29 показано значительное ингибирование активности HDAC с сильной ингибирующей IC50 концентрацией, равной 97 ± 18 мкМ [72]. Однако обработка клеток HT29 высокой концентрацией (200 мкМ) генистейна вызывала понижение активности белка HDAC1. Более того, обработка клеток чешуйчатой клеточной карциномы пищевода KYSE510 5 и 100 мкМ ге-

нистейна вызывало ингибирование активности HDAC 13,2 и 33% соответственно приводит к обращению гиперметилирования промоторов генов p16, RAR β 2 и MGMT (O6-methylguanine methyltransferase) и реэкспрессии генов [116].

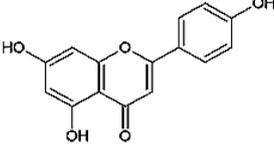
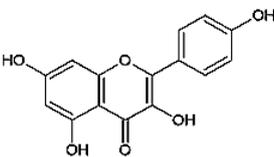
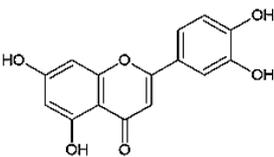
Генистейн вызывал значительное обращение гиперметилирования промотора и реактивацию гена опухолевого супрессора BTG3 в линиях клеток карциномы простаты LNCaP и PC3, а также в линиях клеток клеточной почечной карциномы A498, ACHN и HEK-293, ассоциированной с повышенным уровнем ацетилирования гистоновых белков и связыванием РНК-полимеразы II с промотором гена BTG3, приводящим к образованию активного хроматина, в то время как в линии клеток сквамозной карциномы шейки матки SiHa генистейн вызывал деметилирование промотора гена опухолевого супрессора RAR β 2 и реактивацию этого гена [117].

Кроме того, генистейн оказывает влияние на модификацию гистоновых белков, в особенности ацетилирование и метилирование гистонов, а также влияет на уровень экспрессии белка DNMTs и ингибирование активности DNMT1 *in vitro*. Он вызывает даун-регуляцию статуса метилирования промоторов генов опухолевых супрессоров p21 и p16, тем самым влияя на выживание опухолевых клеток [118].

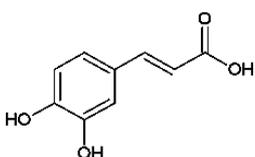
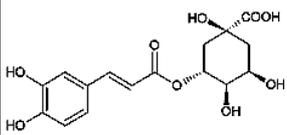
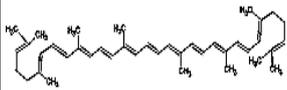
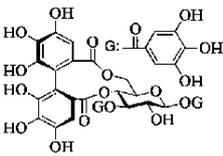
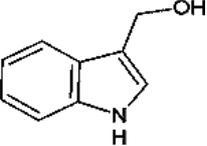
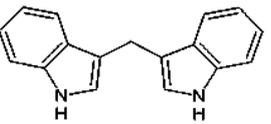
Генистейн может реактивировать ген, подвергшийся сайленсингу в результате метилирования при раке молочной железы, не только ингибированием активности DNMT1, но и в результате понижения уровня белка DNMT1. На линиях клеток MCF-7 и MDAMB-231 было показано, что значительное ингибирование активности HDAC1, но также снижение уровня белков DNMT1 и MeCP2, ассоциированное со сниженной экспрессией генов DNMT1, DNMT3a и DNMT3b. Кроме того, обработка клеток рака молочной железы низкими концентрациями (3,125 мкМ) генистейна вызывал деметилирование промотора гена GSTP1.

Синергичный/аддитивный эффект генистейна может быть связан с его ингибиторным эффектом в отношении активности различных DNMT и HDAC. Опосредованное генистейном гипометилирование и гиперацетилирование ассоциировалось с реактивацией подвергшегося сайленсингу экспрессии гена опухолевого супрессора PTEN в клетках рака простаты. Более того, было показано, что генистейн может регулировать экспрессию микроРНК, эпигенетической отметки и их генов-мишеней при некоторых типах рака [119, 120]. Другие природные соединения, для которых была показана способность вызывать обращение эпигенетических изменений, приведены в таблице.

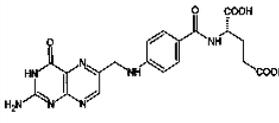
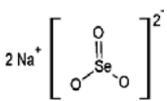
Природные соединения, играющие важную роль в обращении эпигенетических изменений

Природное соединение	Структура	Природный источник	Фармакологические эффекты	Модель	Эпигенетический механизм действия
1	2	3	4	5	6
Полифенолы и другие природные соединения					
Апигенин		китайская капуста, чеснок, ячмень, оливковое масло, ромашка, яблоки, лук	противоопухолевая, антиоксидантная, антипролиферативная, антиангиогенная, антимиграционная [121]	клетки опухоли простаты PC-3 и 22Rv1	ингибирование HDAC класса I (в особенности, HDAC1 и HDAC3); глобальное ацетилирование гистонов H3 и H4, локальное гиперацетилирование гистона H3 на промоторе гена <i>p21</i> [122]
Кемпферол		чай, капуста листовая, морковь, каперсы, лук-порей, сельдерей, яблоки	антиоксидантная, противовоспалительная и противоопухолевая [123]	линии клеток рака печени и толстой кишки (HepG2, Hep3B, HCT116) хронические миелогенные клетки K562 и промиелогенные лейкемические клетки U937	основной ингибитор HDAC класса I, II и IV у человека; гиперацетилирование комплекса гистона H3 [124] повышает экспрессию деацетилазы SIRT3 и вызывает локализацию в митохондриях, ассоциированную с ингибированием PI3K; дефосфорилирование Akt по остаткам серина Ser473 и треонина Thr308 [125]
Лютеолин		шалфей, тимьян, перец, морковь, брокколи, лук, перец чили	антиэстрогенные, антиоксидантные, противоопухолевые, противовоспалительные, антиметастатические, антиангиогенные [126]	клетки LNM35, HT29, HepG2, MCF7/6 и MDA-MB231-1833 клетки PC-3	регуляция генной экспрессии путем ингибирования общей активности HDAC, ассоциированная с повышенным уровнем ацетилирования гистонов H3 и H4 [127] ингибирование киназы Auroga B, таким образом, понижая фосфорилирование гистона H3; понижение статуса ацетилирования гистона на промоторе гена про-пролиферативной киназы PLK-1 [128]

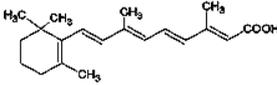
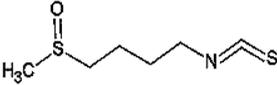
Продолжение таблицы

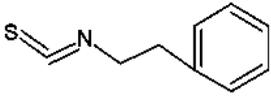
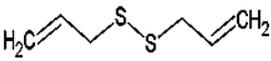
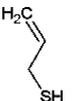
1	2	3	4	5	6
<p>Полифенолы кофе: кофеиновая кислота, хлорогеновая кислота, хлорогеновая кислота</p>	<p>кафеиновая кислота</p>  <p>хлорогеновая кислота</p> 	<p>кофе арабика и сорт «робуста» более крепкого сорта кофе <i>Coffea canephora</i></p>	<p>антимикробное, антиадсорбционное, антиадгезивное, антиоксидантное, антирадикальное действие [129, 130]</p>	<p>MCF-7 и MDA-MB-231 клеток опухоли молочной железы</p>	<p>понижение метилирования промотора <i>RARβ2</i>; катехол-О-метилтрансфераза-опосредованное метилирование приводит к истощению донора метильных групп SAM и образование SAH, который является сильным ингибитором метилирования ДНК, действующим по принципу обратной связи [131]</p>
<p>Ликопин</p>		<p>томаты, шиповник, розовые грейпфруты, гуава, абрикосы</p>	<p>антиоксидантное, антипролиферативное, противовоспалительное, антиинвазивное, антиметастатическое действие [119]</p>	<p>клетки MDA-MB-468</p> <p>клетки рака молочной железы MCF10A</p>	<p>реактивация экспрессии мРНК <i>GSTP1</i>, ассоциированная с пониженным метилированием промотора</p> <p>понижение уровня метилирования промоторов генов <i>RARβ</i> и <i>HIN1</i> [132]</p>
<p>Эллагитанин</p>		<p>малина, клубника, миндаль, грецкий орех</p>	<p>антиоксидантное, противовирусное, противомикробное, антимуtagenное, противовоспалительное, антипролиферативное действие [133]</p>	<p>клетки HepG2</p>	<p>повышение активности <i>let-7e</i>, <i>miR-370</i>, <i>miR-373</i> и <i>miR-526b</i>; понижение активности <i>let-7a</i>, <i>let-7c</i>, <i>let-7d</i> [134]</p>
<p>Индол-3-карбинол (I3C), дииндолилметан (DI – Diindolylmethane)</p>	<p>индол-3-карбинол</p>  <p>дииндолилметан</p> 	<p>овощи семейства крестоцветных (брокколи, капуста, цветная капуста, редис, горчица)</p>	<p>антипролиферативное, противовоспалительное, противоопухолевое, проапоптотическое [135]</p>	<p>устойчивые к гемцитабину линии клеток рака поджелудочной железы человека MiaPaCa-2, Panc-1, и Aspс-1</p> <p>исследования на лабораторных животных</p>	<p>DIМ вызывает повышение активности микроРНК, членов семейств <i>let-7</i> (<i>let-7b</i>, <i>let-7e</i>) и <i>miR-200</i> (<i>miR-200b</i>, <i>miR-200c</i>); индуцировал изменение фенотипа эпителиально-мезенхимального перехода (EMT – epithelial to mesenchymal transition) [136]</p> <p>I3C сильно контррегулирует экспрессию микроРНК, вовлечен</p>

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
					ных в функционировании <i>p53</i> (<i>miR-34b</i>), экспрессию <i>TGF-β</i> (<i>miR-26a</i>), активацию <i>ERBB2</i> (<i>miR-125a-prec</i>) и ангиогенез (<i>miR-10a</i>) [137]
Микроэлементы и витамины					
Фолиевая кислота		шпинат, спаржа, брокколи, бобы, горох, чечевица, семена подсолнечника, миндаль	противоопухолевая, антипролиферативная активность. Предотвращение злокачественной трансформации клеток [138]	эксперименты на животных лимфобластоидные клетки человека и периферические клетки крови	повышение уровня метилирования геномной ДНК [139]; недостаточность фолиевой кислоты повышает уровни мРНК и белков DNMT1, DNMT3B, MBD2 и MBD4 [140]; увеличение соотношения SAM/SAH [141] недостаточность фолиевой кислоты приводила к глобальному увеличению экспрессии микроРНК; усиленной экспрессии <i>miR-222</i> [142]
Селенит натрия		морепродукты, органы и мышцы животных, употребляемые в пищу, злаки и другие крупы, молочные продукты	противоопухолевое действие, ангиогенез, активация антикарциногенов, иммуномодулирующее действие [143]	исследование на животных моделях клетки LNCaP	повышение уровня глобального метилирования ДНК [144] понижение уровня экспрессии мРНК и белка DNMT; пониженный уровень глобального метилирования ДНК и реэкспрессии генов <i>GSTP1</i> , <i>APC</i> и <i>CSRI</i> , ассоциированное с пониженным уровнем метилирования промотора гена <i>GSTP</i> ; ингибирование активности HDAC и повышение уровня ацетилированного гистона H3, но пони-

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
<p>Ретиноевая кислота</p>		<p>пальмовое масло, фрукты желтого и оранжевого цвета (манго, папайя), овощи оранжевого цвета (морковь), шпинат, сладкий картофель</p>	<p>противоопухолевое, антипролиферативное, противоапоптотическое действие, способствование дифференциации клеток [146]</p>	<p>клетки SiHa сквамозной карциномы шейки матки</p> <p>клетки рака желудка MKN-45</p> <p>неинвазивные клетки MCF-7</p> <p>клетки нейробластомы SK-N-BE, SH-SY5Y</p> <p>клетки острой промиелотической лейкемии</p>	<p>жение метилирования по остатку лизина 9 (H3K9) [145]</p> <p>снижение эффективности метилирования ДНК [147]</p> <p>ингибирование активности AP-1 активность, понижение активности AP-1-рецептивных генов, включая <i>DNMT1</i>, и понижение уровня метилирования ДНК [148]</p> <p>понижение уровня метилирования промотора и повышение экспрессии генов опухолевых супрессоров <i>RARβ2</i> и <i>PTEN</i> [149]</p> <p>понижение активности метилтрансфераз DNMT1 и DNMT3B и повышение активности эндогенных микроРНК, нацеленных на белки DNMT [150]</p> <p>повышение активности микроРНК, включая miR-15, miR-16 и некоторых членов семейства let-7 [151]</p>
<p>Серосодержащие соединения</p>					
<p>Сульфорафан (SF – sulforaphane)</p>		<p>овощи семейства крестоцветных (брокколи, цветная капуста)</p>	<p>антиоксидантное, противовоспалительное и противоопухолевое действие; участвует в защите против диабета, заболеваний органов зрения [152]</p>	<p>клетки эпителия простаты человека ВРН-1, LNCaP и PC-3</p>	<p>повышение уровня глобального ацетилирования гистонов H3 и H4, сопровождаемое локус-специфичным гиперацетилированием гистонов H3 и H4 или обоих локусов</p>

1	2	3	4	5	6
Фенетил-изоотиоцианат		овощи семейства крестоцветных (водный кресс, редис и турнепс)	ингибирование ангиогенеза, антипролиферативное, проапоптотическое, антимуtagenное, противоопухолевое, антиоксидантное действие [155]	клетки рака молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-231 клетки LNCaP	на промоторе гена <i>p21</i> [153] ингибирование активности теломеразы и подавление экспрессии мРНК <i>hTERT</i> , ассоциированное с даун-регуляцией экспрессии белков <i>DNMT1</i> и <i>DNMT3a</i> и значительное понижение <i>hTERT</i> [154] усиление ацетилирования гистоновых белков, арест клеточного цикла и независимая от <i>p53</i> ап-регуляция ингибиторов циклин-зависимой киназы, включая <i>p21WAF1</i> и <i>p27</i> [156]
Диаллилди-сульфид (DADS – diallyldisulfide) и аллилмеркаптан (AM – Allyl mercaptan)	Диаллилди-сульфид  Аллилмеркаптан 	чеснок, лук, лук-порей и другие овощи рода <i>Allium</i>	противоопухолевое, противомикробное, противогрибковое, противовирусное, антитромбическое, антигипотензивное действие, модуляция иммунного ответа [158, 159]	исследования на лабораторных животных линия клеток аденокарциномы толстой кишки человека HT29	контррегуляция экспрессии 18 из 25 микроРНК, чья активность понижается сигаретным дымом (ECS – environmental cigarette smoke) [157] ингибирование <i>HDAC</i> приводит к повышенному уровню глобального ацетилирования гистонов H3 и H4, усилению связывания ацетилированного гистона H3 с промотором гена <i>p21</i> , повышению экспрессии гена <i>p21</i> и аресту клеточного цикла [160]

Обнаружено, что изменения эпигенетических модификаций, регулирующих необходимые процессы в клетке, необходимые для поддержания идентичности клеток, ассоциированы с раком. В работах, рассмотренных в настоящем обзоре, показано, что химиопрофилактические

агенты, содержащиеся в пищевых продуктах, могут вызывать эти ненормальные эпигенетические изменения через оказание воздействия на глобальное метилирование ДНК, сопровождаемое реактивацией генов опухолевых супрессоров, молчащих в результате гиперметилирования

промотора, активацией генов путем изменения ковалентных модификаций гистоновых белков и микроРНК и поэтому рассматриваются в качестве химиопрофилактических агентов для лечения рака. Это качество вызвало энтузиазм, направленный на разработку терапевтических стратегий нацеливания природных соединений или их комбинаций с веществами, сходными с ними по

структуре и функциям, на различные эпигенетические факторы, такие как HDAC, HAT, DNMT и микроРНК. Однако необходимы исследования других природных соединений для нахождения эффективных терапевтических эпигенетических агентов, чтобы полностью изучить потенциал этих веществ в лечении рака и других заболеваний на взаимосвязи структура–активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Baylin, S.B., Esteller, M., Rountree, M.R., Bachman, K.E., Schuebel, K., and Herman, J.G. (2001) Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer, *Hum. Mol. Genet.*, **10**, 687–692.
- Yoo, C.B., and Jones, P.A. (2006) Epigenetic therapy of cancer: past, present and future, *Nature Rev. Drug Discov.*, **5**, 37–50.
- Bird, A. (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory, *Genes Dev.*, **16**, 6–21.
- Illingworth, R., Kerr, A., Desousa, D., Jorgensen, H., Ellis, P., Stalker, J., Jackson, D., Clee, C., Plumb, R., Rogers, J., Humphray, S., Cox, T., Langford, C., and Bird, A. (2008) A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci, *PLoS Biol.*, **6**, e22.
- Esteller, M. (2007) Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps, *Nature Rev. Genet.*, **8**, 286–298.
- Chen, T., Hevi, S., Gay, F., Tsujimoto, N., He, T., Zhang, B., Ueda, Y., and Li, E. (2007) Complete inactivation of DNMT1 leads to mitotic catastrophe in human cancer cells, *Nature Genet.*, **39**, 391–396.
- Okano, M., Bell, D.W., Haber, D.A., and Li, E. (1999) DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for *de novo* methylation and mammalian development, *Cell*, **99**, 247–257.
- Szyf, M. (2005) DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy, *Biochemistry (Moscow)*, **70**, 533–549.
- Stefanska, B., Salame, P., Bednarek, A., and Fabianowska-Majewska, K. (2012) Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells, *Br. J. Nutr.*, **107**, 781–790.
- Tate, P.H., and Bird, A.P. (1993) Effects of DNA methylation on DNA-binding proteins and gene expression, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **3**, 226–231.
- Hatziapostolou, M., and Iliopoulos, D. (2011) Epigenetic aberrations during oncogenesis, *Cell Mol. Life Sci.*, **68**, 1681–1702.
- Kouzarides, T. (2007) Chromatin modifications and their function, *Cell*, **128**, 693–705.
- Fullgrabe, J., Kavanagh, E., and Joseph, B. (2011) Histone onco-modifications, *Oncogene*, **30**, 3391–3403.
- Yang, X.J., and Seto, E. (2007) HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention, *Oncogene*, **26**, 5310–5318.
- Kondo, Y. (2009) Epigenetic cross-talk between DNA methylation and histone modifications in human cancers, *Yonsei Med. J.*, **50**, 455–463.
- Spange, S., Wagner, T., Heinzl, T., and Kramer, O.H. (2009) Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels, *Int. J. Biochem Cell Biol.*, **41**, 185–198.
- Jenuwein, T., and Allis, C.D. (2001) Translating the histone code, *Science*, **293**, 1074–1080.
- Bannister, A.J., and Kouzarides, T. (2011) Regulation of chromatin by histone modifications, *Cell Res.*, **21**, 381–395.
- Xhemalce, B., Dawson, M.A., and Bannister, A.J. (2011) Histone modifications, in: *Encyclopaedia of Mol. Cell Biol. Mol. Med., Epigenetic Regulation and Epigenomics*, 2nd ed. (Meyers, R.A., ed.), Wiley-VCH, Weinheim, pp. 1–45.
- Cruickshank, M.N., Besant, P., and Ulgiati, D. (2010) The impact of histone post-translational modifications on developmental gene regulation, *Amino Acids*, **39**, 1087–1105.
- Shilatifard, A. (2006) Chromatin modifications by methylation and ubiquitination. Implications in the regulation of gene expression, *Annu. Rev. Biochem.*, **75**, 243–269.
- Weake, V.M., and Workman, J.L. (2008) Histone ubiquitination: triggering gene activity, *Mol. Cell*, **29**, 653–663.
- Johnson, E.S. (2004) Protein modification by SUMO, *Annu. Rev. Biochem.*, **73**, 355–382.
- Garcia-Dominguez, M., and Reyes, J.C. (2009) SUMO association with repressor complexes, emerging routes for transcriptional control, *Biochim. Biophys. Acta*, **1789**, 451–459.
- Cedar, H., and Bergman, Y. (2009) Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms, *Nature Rev. Genet.*, **10**, 295–304.
- Lehnertz, B., Ueda, Y., Derijck, A., Braunschweig, U., Perez-Burgos, L., Kubicek, S., Chen, T., Li, E., Jenuwein, T., and Peters, A. (2003) Suv39h-mediated histone H3 lysine 9 methylation directs DNA methylation to major satellite repeats at pericentric heterochromatin, *Curr. Biol.*, **13**, 1192–1200.
- Tachibana, M., Matsumura, Y., Fukuda, M., Kimura, H., and Shinkai, Y. (2008) G9a/GLP complexes independently mediate H3K9 and DNA methylation to silence transcription, *EMBO J.*, **27**, 2681–2690.
- Zhao, Q., Rank, G., Tan, Y.T., Li, H., Moritz, R.L., Simpson, R.J., Cerruti, L., Curtis, D.J., Patel, D.J., Allis, C.D., Cunningham, J.M., and Jane, S.M. (2009) PRMT5-mediated methylation of histone H4R3 recruits DNMT3A, coupling histone and DNA methylation in gene silencing, *Nature Struct. Mol. Biol.*, **16**, 304–311.
- Esteve, P.O., Chin, H.G., Benner, J., Feehery, G.R., Samaranyake, M., Horwitz, G.A., Jacobsen, S.E., and Pradhan, S. (2009) Regulation of DNMT1 stability through SET7-mediated lysine methylation in mammalian cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 5076–5081.
- Calin, G.A., and Croce, C.M. (2006) MicroRNA signatures in human cancers, *Nature Rev. Cancer*, **6**, 857–866.
- Winter, J., Jung, S., Keller, S., Gregory, R.I., and Diederichs, S. (2009) Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation, *Nature Cell Biol.*, **11**, 228–234.

32. Guil, S., and Esteller, M. (2009) DNA methylomes, histone codes and miRNAs: Tying it all together, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **41**, 87–95.
33. Lujambio, A., Portela, A., Liz, J., Melo, S.A., Rossi, S., Spizzo, R., Croce, C.M., Calin, G.A., and Esteller, M. (2010) CpG island hypermethylation-associated silencing of noncoding RNAs transcribed from ultraconserved regions in human cancer, *Oncogene*, **29**, 6390–6401.
34. Cox, P.M., and Goding, C.R. (1991) Transcription and cancer, *Br. J. Cancer*, **63**, 651–662.
35. Taby, R., and Issa, J.P. (2010) Cancer epigenetics, *C.A. Cancer J. Clin.*, **60**, 376–392.
36. Paluszczak, J., and Baer-Dubowska, W. (2005) Epigenome and cancer: new possibilities of cancer prevention and therapy? *Postepy Biochem.*, **51**, 244–250.
37. Reik, W., and Dean, W. (2001) DNA methylation and mammalian epigenetics, *Electrophoresis*, **22**, 2838–2843.
38. Upadhyay, A.K., and Cheng, X. (2011) Dynamics of histone lysine methylation: structures of methyl writers and erasers, *Prog. Drug Res.*, **67**, 107–124.
39. Fuks, F., Hurd, P.J., Wolf, D., Nan, X., Bird, A.P., and Kouzarides, T. (2003) The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation, *J. Biol. Chem.*, **278**, 4035–4040.
40. Iorio, M.V., Piovan, C., and Croce, C.M. (2010) Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network, *Biochim. Biophys. Acta*, **1799**, 694–701.
41. Zhou, H., Hu, H., and Lai, M. (2010) Non-coding RNAs and their epigenetic regulatory mechanisms, *Biol. Cell*, **102**, 645–655.
42. Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell*, **144**, 646–674.
43. Sporn, M.B. (2011) Perspective: The big C – for Chemoprevention, *Nature*, **471**, 10–11.
44. Deocaris, C.C., Widodo, N., Wadhwa, R., and Kaul, S.C. (2008) Merger of ayurveda and tissue culture-based functional genomics: inspirations from systems biology, *J. Transl. Med.*, **6**, 14.
45. Aggarwal, B.B., and Gehlot, P. (2009) Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? *Curr. Opin. Pharmacol.*, **9**, 351–369.
46. Li, J.W., and Vederas, J.C. (2009) Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science*, **325**, 161–165.
47. Link, A., Balaguer, F., and Goel, A. (2010) Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics, *Biochem. Pharmacol.*, **80**, 1771–1792.
48. Aggarwal, B.B., Prasad, S., Reuter, S., Kannappan, R., Yadav, V.R., Park, B., Kim, J.H., Gupta, S.C., Phromnoi, K., Sundaram, C., Chaturvedi, M.M., and Sung, B. (2011) Identification of novel anti-inflammatory agents from ayurvedic medicine for prevention of chronic diseases: «reverse pharmacology» and «bedside to bench» approach, *Curr. Drug Targets*, **76**, 1595–1653.
49. Surh, Y.J. (2003) Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals, *Nature Rev. Cancer*, **3**, 768–780.
50. Landis-Piowar, K.R., Milacic, V., and Dou, Q.P. (2008) Relationship between the methylation status of dietary flavonoids and their growth-inhibitory and apoptosis-inducing activities in human cancer cells, *J. Cell Biochem.*, **105**, 514–523.
51. Paluszczak, J., Krajka-Kuzniak, V., and Baer-Dubowska, W. (2010) The effect of dietary polyphenols on the epigenetic regulation of gene expression in MCF7 breast cancer cells, *Toxicol. Lett.*, **192**, 119–125.
52. Meeran, S.M., Ahmed, A., and Tollefsbol, T.O. (2010) Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy, *Clin. Epigenetics*, **1**, 101–116.
53. Szarc vel Szic, K., Ndlovu, M.N., Haegeman, G., and Vanden Berghe, W. (2010) Nature or nurture: Let food be your epigenetic medicine in chronic inflammatory disorders, *Biochem. Pharmacol.*, **80**, 1816–1832.
54. Cai, Y.Z., Mei, S., Jie, X., Luo, Q., and Corke, H. (2006) Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants, *Life Sci.*, **78**, 2872–2888.
55. Xiao, X., Shi, D., Liu, L., Wang, J., Xie, X., Kang, T., and Deng, W. (2011) Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of p300 signaling, *PLoS One*, **6**, e22934.
56. De Boer, V.C., de Goffau, M.C., Arts, I.C., Hollman, P.C., and Keijer, J. (2006) SIRT1 stimulation by polyphenols is affected by their stability and metabolism, *Mech. Ageing Dev.*, **127**, 618–627.
57. Yeung, F., Hoberg, J.E., Ramsey, C.S., Keller, M.D., Jones, D.R., Frye, R.A., and Mayo, M.W. (2004) Modulation of NFκB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase, *EMBO J.*, **23**, 2369–2380.
58. Lee, W.J., Chen, Y.R., and Tseng, T.H. (2011) Quercetin induces FasL-related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL-60 cells, *Oncol. Rep.*, **25**, 583–591.
59. Ye, R., Goodarzi, A.A., Kurz, E.U., Saito, S., Higashimoto, Y., Lavin, M.F., Appella, E., Anderson, C.W., and Lees-Miller, S.P. (2004) The isoflavonoids genistein and quercetin activate different stress signaling pathways as shown by analysis of site-specific phosphorylation of ATM, p53 and histone H2AX, *DNA Repair*, **3**, 235–244.
60. Tan, S., Wang, C., Lu, C., Zhao, B., Cui, Y., Shi, X., and Ma, X. (2009) Quercetin is able to demethylate the p16INK4a gene promoter, *Chemotherapy*, **55**, 6–10.
61. Abdulla, A., Zhao, X., and Yang, F. (2013) Natural polyphenols inhibit lysine-specific demethylase-1 *in vitro*, *J. Biochem. Pharmacol. Res.*, **1**, 56–63.
62. Lee, W.J., Shim, J.Y., and Zhu, B.T. (2005) Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids, *Mol. Pharmacol.*, **68**, 1018–1030.
63. Grahman, H.N. (1992) Green tea composition, consumption and polyphenol chemistry, *Prev. Med.*, **21**, 334–350.
64. Huang, J., Plass, C., and Gerhauser, C. (2010) Cancer Chemoprevention by Targeting the Epigenome, *Curr. Drug Targets*, **12**, 1925–1956.
65. Yang, C., Lambert, J., and Sang, S. (2009) Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols, *Arch. Toxicol.*, **83**, 11–21.
66. Li, Y., and Tollefsbol, T.O. (2010) Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components, *Curr. Med. Chem.*, **17**, 2141–2151.
67. Singh, B.N., Shankar, S., and Srivastava, R.K. (2011) Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications, *Biochem. Pharmacol.*, **82**, 1807–1821.
68. Fang, M., Wang, Y., Ai, N., Hou, Z., Sun, Y., Lu, H., Welsh, W., and Yang, C. (2003) Tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines, *Cancer Res.*, **63**, 7563–7570.
69. Pandey, M., Shukla, S., and Gupta, S. (2010) Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells, *Int. J. Cancer*, **126**, 2520–2533.
70. Nandakumar, V., Vaid, M., and Katiyar, S.K. (2011) (–)-Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cipl/p21 and p16INK4a, by reducing DNA

- methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells, *Carcinogenesis*, **32**, 537–544.
71. Kim, S.O., and Kim, M.R. (2013) (–)-Epigallocatechin 3-gallate inhibits invasion by inducing the expression of Raf kinase inhibitor protein in AsPC-1 human pancreatic adenocarcinoma cells through the modulation of histone deacetylase activity, *Int. J. Oncol.*, **42**, 349–358.
 72. Groh, I.A., Chen, C., Luske, C., Cartus, A.T., and Esselen, M. (2013) Plant polyphenols and oxidative metabolites of the herbal alkenylbenzene methyleugenol suppress histone deacetylase activity in human colon carcinoma cells, *J. Nutr. Metab.*, DOI: 10.1155/2013/821082.
 73. Thakur, V.S., Gupta, K., and Gupta, S. (2012) Green tea polyphenols increase p53 transcriptional activity and acetylation by suppressing class I histone deacetylases, *Int. J. Oncol.*, **41**, 353–361.
 74. Lee, Y.H., Kwak, J., Choi, H.K., Choi, K.C., Kim, S., Lee, J., Jun, W., Park, H.J., and Yoon, H.G. (2012) EGCG suppresses prostate cancer cell growth modulating acetylation of androgen receptor by anti-histone acetyltransferase activity, *Int. J. Mol. Med.*, **30**, 69–74.
 75. Lee, J.M., and Yoon, H.G. (2009) Epigallocatechin-3-gallate, a histone acetyltransferase inhibitor, inhibits EBV-induced B lymphocyte transformation via suppression of RelA acetylation, *Cancer Res.*, **69**, 583–592.
 76. Gao, Z., Xu, Z., Hung, M.S., Lin, Y.C., Wang, T., Gong, M., Zhi, X., Jablon, D.M., and You, L. (2009) Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells, *Anticancer Res.*, **29**, 2025–2030.
 77. Landis-Piwowar, K.R., Huo, C., Chen, D., Milacic, V., Shi, G., Chan, T.H., and Dou, Q.P. (2007) A novel prodrug of the green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate as a potential anticancer agent, *Cancer Res.*, **67**, 4303–4310.
 78. Krishnaswamy, K. (2008) Traditional Indian spices and their health significance, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **17**, 265–268.
 79. Goel, A., and Aggarwal, B.B. (2010) Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs, *Nutr. Cancer*, **62**, 919–930.
 80. Kunnumakkara, A.B., Anand, P., and Aggarwal, B.B. (2008) Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins, *Cancer Lett.*, **69**, 199–225.
 81. Dicato, M., and Diederich, M. (2013) Curcumin as a regulator of epigenetic events, *Mol. Nutr. Food Res.*, **57**, 1619–1629.
 82. Kang, J., Chen, J., Shi, Y., Jia, J., and Zhang, Y. (2005) Curcumin induced histone hypoacetylation: the role of reactive oxygen species, *Biochem. Pharmacol.*, **69**, 1205–1213.
 83. Marcu, M.G., Jung, Y.J., Lee, S., Chung, E.J., Lee, M.J., Trepel, J., and Neckers, L. (2006) Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase, *Med. Chem.*, **2**, 169–174.
 84. Reuter, S., Eifes, S., Dicato, M., Aggarwal, B.B., and Diederich, M. (2008) Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells, *Biochem. Pharmacol.*, **76**, 1340–1351.
 85. Gupta, S.C., Sundaram, C., Reuter, S., and Aggarwal, B.B. (2010a) Inhibiting NF-kappaB activation by small molecules as a therapeutic strategy, *Biochim. Biophys. Acta*, **1799**, 775–787.
 86. Davis, C.D., and Ross, S.A. (2007) Dietary components impact histone modifications and cancer risk, *Nutr. Rev.*, **65**, 88–94.
 87. Chen, Y., Shu, W., Chen, W., Wu, Q., Liu, H., and Cui, G. (2007) Curcumin, both histone deacetylase and p300/CBP-specific inhibitor, represses the activity of nuclear factor kappa B and Notch 1 in Raji cells, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **101**, 427–433.
 88. Meja, K.K., Rajendrasozhan, S., Adenuga, D., Biswas, S.K., Sundar, I.K., Spooner, G., Marwick, J.A., Chakravarty, P., Fletcher, D., Whittaker, P., Megson, I.L., Kirkham, P.A., and Rahman, I. (2008) Curcumin restores corticosteroid function in monocytes exposed to oxidants by maintaining HDAC2, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **39**, 312–323.
 89. Lee, S.J., Krauthauser, C., Maduskuie, V., Fawcett, P.T., Olson, J.M., and Rajasekaran, S.A. (2011) Curcumin-induced HDAC inhibition and attenuation of medulloblastoma growth *in vitro* and *in vivo*, *BMC Cancer*, **11**, 144.
 90. Fu, S., and Kurzrock, R. (2010) Development of curcumin as an epigenetic agent, *Cancer*, **116**, 4670–4676.
 91. Kuck, D., Singh, N., Lyko, F., and Medina-Franco, J.L. (2010) Novel and selective DNA methyltransferase inhibitors: Docking-based virtual screening and experimental evaluation, *Bioorganic Med. Chem.*, **18**, 822–829.
 92. Mirza, S., Sharma, G., Parshad, R., Gupta, S.D., Pandya, P., and 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, *J. Breast Cancer*, **16**, 23–31.
 93. Yu, J., Peng, Y., Wu, L.C., Xie, Z., Deng, Y., Hughes, T., He, S., Mo, X., Chiu, M., Wang, Q.E., He, X., Liu, S., Grever, M.R., Chan, K.K., and Liu, Z. (2013) Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia, *PLoS One*, **8**, e55934.
 94. Jha, A.K., Nikbakht, M., Parashar, G., Shrivastava, A., Capalash, N., and Kaur, J. (2010) Reversal of hypermethylation and reactivation of the RARbeta2 gene by natural compounds in cervical cancer cell lines, *Folia Biol. (Praha)*, **56**, 195–200.
 95. Liu, Y.L., Yang, H.P., Gong, L., Tang, C.L., and Wang, H.J. (2011) Hypomethylation effects of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin on WIF-1 promoter in non-small cell lung cancer cell lines, *Mol. Med. Rep.*, **4**, 675–679.
 96. Khor, T.O., Huang, Y., Wu, T.Y., Shu, L., Lee, J., and Kong, A.N. (2011) Pharmacodynamics of curcumin as DNA hypomethylation agent in restoring the expression of Nrf2 via promoter CpGs demethylation, *Biochem. Pharmacol.*, **82**, 1073–1078.
 97. Shu, L., Khor, T.O., Lee, J.H., Boyanapalli, S.S., Huang, Y., Wu, T.Y., Saw, C.L., Cheung, K.L., and Kong, A.N. (2011) Epigenetic CpG demethylation of the promoter and reactivation of the expression of Neurog1 by curcumin in prostate LNCaP cells, *AAPS J.*, **13**, 606–614.
 98. Link, A., Balaguer, F., Shen, Y., Lozano, J.J., Leung, H.C., Boland, C.R., and Goel, A. (2013) Curcumin modulates DNA methylation in colorectal cancer cells, *PLoS One*, **8**, e57709.
 99. Gerhauser, C. (2013) Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges, *Top Curr. Chem.*, **329**, 73–132.
 100. Hua, W.F., Fu, Y.S., Liao, Y.J., Xia, W.J., Chen, Y.C., Zeng, Y.X., Kung, H.F., and Xie, D. (2010) Curcumin induces down-regulation of EZH2 expression through the MAPK pathway in MDAMB-435 human breast cancer cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **637**, 16–21.
 101. Valinluck, V., and Sowers, L.C. (2007) Inflammation-mediated cytosine damage: a mechanistic link between inflammation and the epigenetic alterations in human cancers, *Cancer Res.*, **67**, 5583–5586.
 102. Parasramka, M.A., Ho, E., Williams, D.E., and Dashwood, R.H. (2012) MicroRNAs, diet, and cancer: new mechanistic insights on the epigenetic actions of phytochemicals, *Mol. Carcinog.*, **51**, 213–230.

103. Saini, S., Majid, S., and Dahiya, R. (2010) Diet, microRNAs and prostate cancer, *Pharm. Res.*, **27**, 1014–1026.
104. Gupta, N.K., and Dixit, V.K. (2011) Bioavailability enhancement of curcumin by complexation with phosphatidyl choline, *J. Pharm. Sci.*, **100**, 1987–1995.
105. Valls, J., Millan, S., Marti, M.P., Borrás, E., and Arola, L. (2009) Advanced separation methods of food anthocyanins, isoflavones and flavanols, *J. Chromatog. A*, **1216**, 7143–7172.
106. Barnes, S. (1995) Effect of genistein on *in vitro* and *in vivo* models of cancer, *J. Nutr.*, **125** (Suppl. 3), 777–783.
107. Basak, S., Pookot, D., Noonan, E.J., and Dahiya, R. (2008) Genistein downregulates androgen receptor by modulating HDAC6-Hsp90 chaperone function, *Mol. Cancer Ther.*, **7**, 3195–3202.
108. Vardi, A., Bosviel, R., Rabiau, N., Adjakly, M., Satih, S., Dechelotte, P., Boiteux, J.P., Fontana, L., Bignon, Y.J., Guy, L., and Bernard-Gallon, D.J. (2010) Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells, *In vivo*, **24**, 393–400.
109. Lattrich, C., Lubig, J., Springwald, A., Goerse, R., Ortmann, O., and Treeck, O. (2011) Additive effects of trastuzumab and genistein on human breast cancer cells, *Anti-Cancer Drugs*, **22**, 253–261.
110. Li, W., Frame, L.T., Hirsch, S., and Cobos, E. (2010) Genistein and hematological malignancies, *Cancer Lett.*, **296**, 1–8.
111. Banerjee, S., Li, Y., Wang, Z., and Sarkar, F.H. (2008) Multi-targeted therapy of cancer by genistein, *Cancer Lett.*, **269**, 226–242.
112. Zhang, Z., Wang, C.Z., Du, G.J., Qi, L.W., Calway, T., He, T.C., Du, W., and Yuan, C.S. (2013) Genistein induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis via ATM/p53-dependent pathway in human colon cancer cells, *Int. J. Oncol.*, **43**, 289–296.
113. Majid, S., Kikuno, N., Nelles, J., Noonan, E., Tanaka, Y., Kawamoto, K., Hirata, H., Li, L.C., Zhao, H., Okino, S.T., Place, R.F., Pookot, D., and Dahiya, R. (2008) Genistein induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification, *Cancer Res.*, **68**, 2736–2744.
114. Li, Y., Chen, H., Hardy, T.M., and Tollefsbol, T.O. (2013) Epigenetic regulation of multiple tumor-related genes leads to suppression of breast tumorigenesis by dietary genistein, *PLoS One*, **8**, e54369.
115. Dagdemir, A., Durif, J., Ngollo, M., Bignon, Y.J., and Bernard-Gallon, D. (2013) Histone lysine trimethylation or acetylation can be modulated by phytoestrogen, estrogen or anti-HDAC in breast cancer cell lines, *Epigenomics*, **5**, 51–63.
116. Fang, M., Chen, D., and Yang, C.S. (2007) Dietary polyphenols may affect DNA methylation, *J. Nutr.*, **137** (Suppl. 1), 223–228.
117. Majid, S., Dar, A.A., Ahmad, A.E., Hirata, H., Kawakami, K., Shahryari, V., Saini, S., Tanaka, Y., Dahiya, A.V., Khatri, G., and Dahiya, R. (2009) BTG3 tumor suppressor gene promoter demethylation, histone modification and cell cycle arrest by genistein in renal cancer, *Carcinogenesis*, **30**, 662–670.
118. Kikuno, N., Shiina, H., Urakami, S., Kawamoto, K., Hirata, H., Tanaka, Y., Majid, S., Igawa, M., and Dahiya, R. (2008) Genistein mediated histone acetylation and demethylation activates tumor suppressor genes in prostate cancer cells, *Int. J. Cancer*, **123**, 552–560.
119. Li, Y., VandenBoom, T.G. 2nd, Kong, D., Wang, Z., Ali, S., Philip, P.A., and Sarkar, F.H. (2009) Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells, *Cancer Res.*, **69**, 6704–6712.
120. Parker, L.P., Taylor, D.D., Kesterson, J., Metzinger, D.S., and Gercel-Taylor, C. (2009) Modulation of microRNA associated with ovarian cancer cells by genistein, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, **30**, 616–621.
121. Kim, B.R., Jeon, Y.K., and Nam, M.J. (2011) A mechanism of apigenin-induced apoptosis is potentially related to anti-angiogenesis and anti-migration in human hepatocellular carcinoma cells, *Food Chem. Toxicol.*, **47**, 1626–1632.
122. Pandey, M., Kaur, P., Shukla, S., Abbas, A., Fu, P., and 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, *Mol. Carcinog.*, **51**, 952–962.
123. Calderon-Montano, J.M., Burgos-Moron, E., Perez-Guerrero, C., and Lopez-Lazaro, M. (2011) A review on the dietary flavonoid kaempferol, *Mini Rev. Med. Chem.*, **11**, 298–344.
124. Berger, A., Venturelli, S., Kallnischkies, M., Bocker, A., Busch, C., Weiland, T., Noor, S., Leischner, C., Weiss, T.S., Lauer, U.M., Bischoff, S.C., and Bitzer, M. (2013) Kaempferol, a new nutrition-derived pan-inhibitor of human histone deacetylases, *J. Nutr. Biochem.*, **24**, 977–985.
125. Marfe, G., Tafani, M., Indelicato, M., Sinibaldi-Salimei, P., Reali, V., Pucci, B., Fini, M., and Russo, M.A. (2009) Kaempferol induces apoptosis in two different cell lines via Akt inactivation, Bax and SIRT3 activation, and mitochondrial dysfunction, *J. Cell Biochem.*, **106**, 643–650.
126. Lin, Y., Shi, R., Wang, X., and Shen, H.M. (2008) Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy, *Curr. Cancer Drug Targets*, **8**, 634–646.
127. Attoub, S., Hassan, A.H., Vanhoecke, B., Itratni, R., Takahashi, T., Gaben, A.M., Bracke, M., Awad, S., John, A., Kamalboor, H.A., Al Sultan, M.A., Arafat, K., Gespach, C., and Petroianu, G. (2011) Inhibition of cell survival, invasion, tumor growth and histone deacetylase activity by the dietary flavonoid luteolin in human epithelial cancer cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **651**, 18–25.
128. Markaverich, B.M., and Vijjeswarapu, M. (2012) Multiple sites of type II site ligand (luteolin and BMHPC) regulation of gene expression in PC-3 cells, *Int. J. Biomed. Sci.*, **8**, 219–232.
129. Da Silva Brandao, E.H., Oliveira, L.D., Landucci, L.F., Yumi Koga-Ito, C., and Jorge, A.O.C. (2007) Antimicrobial activity of coffee-based solutions and their effects on streptococcus mutants adherence, *Braz. J. Oral Sci.*, **6**, 1274–1277.
130. Yashin, A., Yashin, Y., Wang, J.Y., and Nemzer, B. (2013) Antioxidant and Antiradical Activity of Coffee, *Antioxidants*, **2**, 230–245.
131. Lee, W.J., and Zhu, B.T. (2006) Inhibition of DNA methylation by caffeic acid and chlorogenic acid, two common catechol-containing coffee polyphenols, *Carcinogenesis*, **27**, 269–277.
132. Van Breemen, R.B., and Pajkovic, N. (2008) Multitargeted therapy of cancer by lycopene, *Cancer Lett.*, **269**, 339–351.
133. King-Batoon, A., Leszczynska, J.M., and Klein, C.B. (2007) Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells, *Environ. Mol. Mutagen*, **49**, 36–45.
134. Okuda, T., Yoshida, T., and Hatano, T. (1989) Ellagitannins as active constituents of medicinal plants, *Planta Med.*, **55**, 117–122.
135. Wen, X.Y., Wu, S.Y., Li, Z.Q., Zhang, J.J., Wang, G.F., Jiang, Z.H., and Wu, S.G. (2009) Ellagitannin

- (BJA3121), an antiproliferative natural polyphenol compound, can regulate the expression of MiRNAs in HepG2 cancer cells, *Phytother. Res.*, **23**, 778–784.
136. Pappa, G., Lichtenberg, M., Iori, R., Barillari, J., Bartsch, H., and Gerhauser, C. (2006) Comparison of growth inhibition profiles and mechanisms of apoptosis induction in human colon cancer cell lines by isothiocyanates and indoles from Brassicaceae, *Mutat. Res.*, **599**, 76–87.
137. Izzotti, A., Calin, G.A., Arrigo, P., Steele, V.E., Croce, C.M., and De Flora, S. (2009) Downregulation of microRNA expression in the lungs of rats exposed to cigarette smoke, *FASEB J.*, **23**, 806–812.
138. Lamprecht, S.A., and Lipkin, M. (2003) Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms, *Nature Rev. Cancer*, **3**, 601–614.
139. Kim, Y.I., Baik, H.W., Fawaz, K., Knox, T., Lee, Y.M., Norton, R., Libby, E., and Mason, J.B. (2001) Effects of folate supplementation on two provisional molecular markers of colon cancer: a prospective, randomized trial, *Am. J. Gastroenterol.*, **96**, 184–195.
140. Ghoshal, K., Li, X., Datta, J., Bai, S., Pogribny, I., Pogribny, M., Huang, Y., Young, D., and Jacob, S.T. (2006) A folate- and methyl-deficient diet alters the expression of DNA methyltransferases and methyl CpG binding proteins involved in epigenetic gene silencing in livers of F344 rats, *J. Nutr.*, **136**, 1522–1527.
141. Chagas, C.E., Bassoli, B.K., de Souza, C.A., Deminice, R., Junior, A.A., Paiva, S.A., Dagli, M.L., Ong, T.P., and Moreno, F.S. (2011) Folic acid supplementation during early hepatocarcinogenesis: cellular and molecular effects, *Int. J. Cancer*, **129**, 2073–2082.
142. Marsit, C.J., Eddy, K., and Kelsey, K.T. (2006) MicroRNA responses to cellular stress, *Cancer Res.*, **66**, 10843–10848.
143. Combs, G.F., Jr., and Gray, W.P. (1998) Chemopreventive agents: selenium, *Pharmacol. Ther.*, **79**, 179–192.
144. Davis, C.D., Uthus, E.O., and Finley, J.W. (2000) Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation *in vitro* in Caco-2 cells and *in vivo* in rat liver and colon, *J. Nutr.*, **130**, 2903–2909.
145. Xiang, N., Zhao, R., Song, G., and Zhong, W. (2008) Selenite reactivates silenced genes by modifying DNA methylation and histones in prostate cancer cells, *Carcinogenesis*, **29**, 2175–2181.
146. Brtko, J. (2007) Retinoids, retinoids and their cognate nuclear receptors: character and their role in chemoprevention of selected malignant diseases, *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, **151**, 187–194.
147. Arany, I., Whitehead, W.E., Ember, I.A., and Tyring, S.K. (2003) Dose-dependent activation of p21^{waf1} transcription by all-trans-acid in cervical squamous carcinoma cells, *Anticancer Res.*, **23**, 495–497.
148. Wu, Q., Zhang, M., Liu, S., Chen, Y., and Su, W. (2002) Retinoic acid receptor beta is required for anti-activator protein-1 activity by retinoic acid in gastric cancer cells, *Chin. Med. J. (Engl.)*, **115**, 810–814.
149. Stefanska, B., Rudnicka, K., Bednarek, A., and Fabianowska-Majewska, K. (2010) Hypomethylation and induction of retinoic acid receptor beta 2 by concurrent action of adenosine analogues and natural compounds in breast cancer cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **638**, 47–53.
150. Das, S., Foley, N., Bryan, K., Watters, K.M., Bray, I., Murphy, D.M., Buckley, P.G., and Stallings, R.L. (2010) MicroRNA mediates DNA demethylation events triggered by retinoic acid during neuroblastoma cell differentiation, *Cancer Res.*, **70**, 7874–7881.
151. Garzon, R., Pichiorri, F., Palumbo, T., Visentini, M., Aqeilan, R., Cimmino, A., Wang, H., Sun, H., Volinia, S., Alder, H., Calin, G.A., Liu, C.G., Andreeff, M., and Croce, C.M. (2007) MicroRNA gene expression during retinoic acid-induced differentiation of human acute promyelocytic leukemia, *Oncogene*, **26**, 4148–4157.
152. Alrawaiq, N.S., and Abdullah, A. (2014) An evaluation of sulforaphane as a potential agent for disease prevention, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **5**, 1335–1349.
153. Myzak, M.C., Hardin, K., Wang, R., Dashwood, R.H., and Ho, E. (2006) Sulforaphane inhibits histone deacetylase activity in BPH-1, LnCaP and PC-3 prostate epithelial cells, *Carcinogenesis*, **27**, 811–819.
154. Meeran, S.M., Patel, S.N., and Tollefsbol, T.O. (2010) Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines, *PLoS One*, **5**, e11457.
155. Xiao, D., Lew, K.L., Zeng, Y., Xiao, H., Marynowski, S.W., Dhir, R., and Singh, S.V. (2006) Phenethyl isothiocyanate-induced apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells is mediated by reactive oxygen species-dependent disruption of the mitochondrial membrane potential, *Carcinogenesis*, **27**, 2223–2234.
156. Wang, L.G., Liu, X.M., Fang, Y., Dai, W., Chiao, F.B., Puccio, G.M., Feng, J., Liu, D., and Chiao, J.W. (2008) De-repression of the p21 promoter in prostate cancer cells by an isothiocyanate via inhibition of HDACs and c-Myc, *Int. J. Oncol.*, **33**, 375–380.
157. Izzotti, A., Calin, G.A., Steele, V.E., Cartiglia, C., Longobardi, M., Croce, C.M., and De Flora, S. (2010) Chemoprevention of cigarette smoke-induced alterations of MicroRNA expression in rat lungs, *Cancer Prev. Res. (Philadelphia)*, **3**, 62–72.
158. Gao, C., Jiang, X., Wang, H., Zhao, Z., and Wang, W. (2013) Drug metabolism and pharmacokinetics of organosulfur compounds from garlic, *J. Drug Metab. Toxicol.*, **4**, 5.
159. Nian, H., Delage, B., Pinto, J.T., and Dashwood, R.H. (2008) Allyl mercaptan, a garlic-derived organosulfur compound, inhibits histone deacetylase and enhances Sp3 binding on the P21WAF1 promoter, *Carcinogenesis*, **29**, 1816–1824.
160. Druesne-Pecollo, N., Chaumontet, C., and Latino-Martel, P. (2008) Diallyl disulfide increases histone acetylation in colon cells *in vitro* and *in vivo*, *Nutr. Rev.*, **66** (Suppl. 1), 39–41.

NATURAL COMPOUNDS: ROLE IN REVERSAL OF EPIGENETIC CHANGES

Ruchi Aggarwal^{1*}, Meenakshi Jha^{2*},
Anju Shrivastava², Abhimanyu Kumar Jha¹

¹ *IMS Engineering College, Department of Biotechnology,
U.P. 201009 India; E-mail: abhimanyu2006@gmail.com*

² *Delhi University, Department of Zoology, Delhi 110007, India*

Received January 5, 2015

Revision received February 16, 2015

The hallmarks of carcinogenesis are characterized by alterations in the expression of multiple genes that occur via genetic and epigenetic alterations, leading to genome rearrangements and instability. The reversible process of epigenetic regulation, which includes changes in DNA methylation, histone modifications, and alteration in microRNA (miRNA) expression that alter phenotype without any change in the DNA sequence is recognized as a key mechanism in cancer cell metabolism. Recent advancements in the rapidly evolving field of cancer epigenetics has shown natural compounds for their anticarcinogenic potential targeting epigenetic mechanism as a common molecular target for cancer treatment. This review summarizes the potential of natural chemopreventive agents to reverse these cancer-related epigenetic aberrations by regulating the activity of histone deacetylases, histone acetyltransferases, DNA methyltransferase I, and miRNAs. Furthermore, there is impetus for determining novel and effective chemopreventive strategies, either alone or in combination with other anticancer agents that exhibit similar properties, for improving the treatment and therapeutic aspect of cancer.

Key words: cancer, DNA methylation, epigenetic, histone