

WPLYW NATURALNYCH POLIFENOLI NA EPIGENETYCZNE MECHANIZMY EKSPRESJI GENÓW

EFFECT OF NATURAL POLYPHENOLS ON EPIGENETIC MECHANISMS
OF GENE EXPRESSION

Patrycja LEWANDOWSKA, Katarzyna WOŹNIAK

Katedra Genetyki Molekularnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,
Uniwersytet Łódzki

Streszczenie: W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie nutrigenomiką, która bada zależności między dietą człowieka, a ekspresją jego genów. W pracy przedstawiono dane dotyczące wpływu wybranych składników diety – resweratrolu, genisteiny i kurkuminy na epigenetyczne mechanizmy kontroli ekspresji genów, takie jak metylacja DNA oraz modyfikacje histonów – metylacja, acetylacja i deacetylacja. Zdolność bioaktywnych składników diety do epigenetycznej modulacji ekspresji genów może być kluczowym elementem wykorzystywanym w profilaktyce i leczeniu chorób, takich jak cukrzyca typu 2, otyłość, nadciśnienie czy nowotwory.

Słowa kluczowe: epigenetyka, resweratrol, genisteina, kurkumina

Summary: In recent years, interest in nutrigenomics which studies the relationship between human diet and the expression of its genes has increased. The article presents data on the influence of selected dietary components – resveratrol, genistein and curcumin on epigenetic mechanisms of gene expression control, such as DNA methylation and histone modifications – methylation, acetylation and deacetylation. The ability of bioactive food components to epigenetic modulation of gene expression can be a key element in the prevention and treatment of diseases, such as type 2 diabetes, obesity, hypertension or cancer.

Keywords: epigenetics, resveratrol, curcumin, genistein

WSTĘP

Epigenetyka to nauka zajmująca się pozagenowym dziedziczeniem cech. Dokładniej można zdefiniować epigenetykę jako naukę opisującą zmiany w organizacji chromatyny i ekspresji genów, które nie są spowodowane zmianami w sekwencji DNA, ale mają wpływ na dziedziczenie cech. Zmiany w aktywności genów mogą być wywołane przez metylację DNA, potranslacyjne modyfikacje histonów czy niekodujące RNA, w tym mikroRNA (miRNA). Duży wpływ na modyfikacje epigenetyczne wywierają czynniki zewnętrzne, takie jak środowisko, styl życia czy dieta. Wiele badań wykazało także, że produkty pochodzenia naturalnego wpływają na modyfikacje epigenetyczne komórek nowotworowych i mogą być wykorzystywane w profilaktyce przeciwnowotworowej. Rosnące zainteresowanie zależnościami między genomiką, zajmującą się badaniem zjawisk genetycznych, a dietą i jej wpływem na ekspresję genów doprowadziło do wyodrębnienia gałęzi nauki zwanej nutrigenomiką. Nutrigenomika zapoczątkowała ideę żywności funkcjonalnej, która charakteryzuje się korzystnym wpływem na jedną lub więcej funkcji organizmu. Pozytywne właściwości żywności funkcjonalnej wynikają z obecności w niej bioaktywnych składników, m.in. roślinnych polifenoli, takich jak resweratrol, genisteina czy kurkumina. Badania dowodzą, że bioaktywne substancje, które wpływają na zmianę profilu epigenetycznego, mogą być wykorzystywane w profilaktyce oraz potencjalnie w terapii wielu chorób cywilizacyjnych, takich jak nowotwory, cukrzyca typu 2, otyłość czy miażdżyca.

RESWERATROL

Resweratrol (3,4',5-trihydrokso-*trans*-stilben) należy do grupy związków zwanych fitoaleksynami. Związki te wytwarzane są przez rośliny w odpowiedzi na uszkodzenie, a ich podstawową funkcją jest ochrona przed infekcjami grzybicznymi. Resweratrol występuje głównie w skórkach czerwonych winogron, w owocach morwy oraz orzechach ziemnych. Liczne badania dowodzą, że związek ten wykazuje szerokie spektrum działania, ma właściwości przeciwtłeniące, przeciwwzapalne i antyangiogenne [15].

RESWERATROL W OTYŁOŚCI I CUKRZYCY

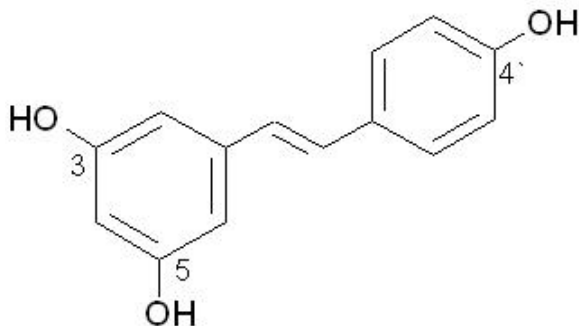
Resweratrol przeciwdziała rozwojowi otyłości i cukrzycy typu II, które są klasycznymi czynnikami ryzyka w chorobach układu krążenia. Aktywuje on białko sirtuinę SIRT1 będące homologiem drożdżowych białek Sir2. Są to NA-

D⁺-zależne deacetylazy białkowe, odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego i metabolizm kwasów tłuszczowych [3]. Białko SIRT1 aktywowane jest w wyniku restrykcji kalorycznej i prowadzi do mobilizacji rezerw tłuszczowych. W konsekwencji wpływa na wydłużenie czasu życia organizmów, takich jak drożdże, nicienie, muszki owocowe oraz myszy [28]. Wykazano, że delecja genu *Sir2* prowadzi do skrócenia długości życia drożdży, a jego nadekspresja powoduje wydłużenie ich życia.

U ssaków wyodrębniono siedem sirtuin, z czego tylko trzy są wyłącznie deacetylazami (SIRT1-3) [32]. Wiele badań przeprowadzonych na myszach potwierdziło rolę resweratrolu jako czynnika częściowo imitującego ograniczenie spożywanych kalorii w wyniku aktywacji sirtuin. Wyniki doświadczeń przeprowadzonych przez Baur i wsp. wskazują na poprawę zdrowia i zmniejszenie ryzyka zgonu u myszy, będących na wysokokalorycznej diecie, którym podawano resweratrol. Efekt ten prawdopodobnie wywołany jest zwiększeniem wrażliwości na insulinę, zmniejszeniem stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), wzrostem aktywności kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) i koaktywatora 1 alfa receptora gamma aktywowanego proliferatorami peroksydomów (PGC-1 α). Zaobserwowano także zwiększenie liczby mitochondriów w komórce [2]. Natomiast Timmers i wsp. przeprowadzili badania na 11 otyłych, zdrowych mężczyznach, podając im *trans*-resweratrol w dawce 150 mg/dzień przez 30 dni. Po tym okresie odnotowano wzrost stężenia białek SIRT1 i PGC-1 α oraz zmiany metaboliczne, takie jak obniżenie zawartości lipidów w wątrobie, obniżenie we krwi poziomu glukozy, triglicerydów i markerów stanu zapalnego czy obniżenie ciśnienia skurczowego krwi [34]. Jednak badania przeprowadzone przez Poulsen i wsp. nie potwierdziły tych wyników [29].

Resweratrol ma zdolność naśladowania nie tylko efektu restrykcji kalorycznej, ale także wywołuje zmiany podobne do tych, które zachodzą podczas ćwiczeń fizycznych. W badaniach klinicznych, przeprowadzonych na 10 chorych na cukrzycę typu 2 uzyskano wyniki wskazujące na znaczny wzrost ekspresji SIRT1 i AMPK w mięśniach szkieletowych [8]. Resweratrol regulując zużycie energii, może wywoływać korzystne efekty u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Resweratrol może wykazywać działanie terapeutyczne również w przypadku powikłań cukrzycowych, takich jak mikroangiopatie, do których należą nefropatia i retinopatia. W doświadczeniach na szczurach oraz ludzkich komórkach HK-2 wykazano, że resweratrol zapobiega uszkodzeniom kanalików nerkowych poprzez hamowanie apoptozy. Hiperglikemia powoduje wzrost ekspresji kaspazy 3, PARP i białka p53, będących markerami apoptozy. Jednocześnie poziom SIRT1 w warunkach zwiększonej glikemii jest niski. Aktywacja SIRT1 przez resweratrol może zredukować ekskrecję albumin oraz hamować proces apoptozy komórek nabłonka kanalika proksymalnego. Deacetylacja białka p53, katalizowana przez SIRT1, powoduje jego dezaktywację [39].



RYCINA 1. Resweratrol (3, 4', 5-trihydroksy-*trans*-stilben)

FIGURE 1. Resveratrol (3, 4', 5-trihydroxy-*trans*-stilbene)

Retinopatia jest schorzeniem prowadzącym do utraty wzroku. Sugeruje się, że czynnikiem związanym z rozwojem retinopatii jest m.in. zwiększony poziom interleukiny 17 (IL-17). Badania kliniczne Liu i wsp. przeprowadzone na 19 pacjentach z proliferującą retinopatią cukrzycową wskazują na pozytywny wpływ resweratrolu, który zwiększając ekspresję SIRT1, hamuje ekspresję IL-17 [19].

Jednym ze skutków cukrzycy są powikłania sercowo-naczyniowe. Wykazano, że w modelu szczurzym resweratrol zmniejsza stres oksydacyjny oraz hipertrofię mięśnia sercowego. Zmiany te wywołane były przez aktywację SIRT1, co spowodowało deacetylację lizyny 310 w białku NF- κ B-p65 i histonu H3 (na lizynie 9). W konsekwencji ograniczyło to wiązanie czynnika NF- κ B-p65 do DNA i zredukowało transkrypcję oksydazy NADPH, produkującej anion ponadtlenkowy [1].

RESWERATROL A NOWOTWORY

Resweratrol może być również wykorzystywany w terapii przeciwnowotworowej. Zapobiega on wyciszaniu ekspresji genu supresorowego *BRCA1*, którego produkt białkowy bierze udział w naprawie uszkodzonego DNA. Badania Papoutsis i wsp. przeprowadzone na komórkach raka piersi MCF-7 wykazały, że resweratrol przeciwdziała wyciszaniu ekspresji genu *BRCA1* poprzez hamowanie rekrutacji białek MBD2 oraz DNMT1 do regionu promotorowego [26]. Resweratrol nie ma jednak zdolności do hamowania metylacji w regionach promotorów genów *RAR β 2* oraz *MGMT* w komórkach MCF-7 [25, 33]. Aktywacja deacetylazy SIRT1 przez resweratrol prowadzi również do hamowania ekspresji białka antyapoptotycznego, surwiwiny. Hamowanie ekspresji genu, odpowiedzialnego za kodowanie surwiwiny, powoduje indukcję apoptozy, a w konsekwencji zahamowanie wzrostu raka piersi [38]. Badania Kala i Tollefsbol wykazały, że tera-

pia skojarzona z zastosowaniem resweratrolu i pterostilbenu, również należącego do polifenoli, spowodowała znaczny spadek globalnej metylacji DNA poprzez zmniejszenie aktywności DNMT1 i spadek poziomu 5-metylocytozyn w komórkach raka piersi MDA-MB-157. Ponadto, wykazano, że podczas terapii kombinowanej wzrósł poziom acetylacji H3K9 i histonu H4 regionu promotorowego genu *ERα*. Prowadzi to do reaktywacji ekspresji *ERα* w przypadku potrójnie negatywnego raka piersi (TNBC). Leczenie opierające się na związkach pochodzenia roślinnego, takich jak resweratrol i pterostilben, może powodować tak samo skuteczny efekt, jak terapia z zastosowaniem inhibitora metylotransferaz, 5-aza-2'-deoksycytyny czy inhibitora deacetylaz, trichostatyny A, jednak bez szkodliwych skutków ubocznych [13]. Połączenie resweratrolu i pterostilbenu powoduje obniżenie ekspresji deacetylazy SIRT1 oraz metylotransferaz DNA. Działanie tych związków prowadzi do zahamowania wzrostu komórek nowotworowych poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w punktach kontrolnych faz S i G2/M oraz indukcję apoptozy. Ponadto, wykazano, że obniżenie ekspresji SIRT1 może wpływać na zmniejszenie poziomu *hTERT* w komórkach potrójnie negatywnego raka piersi [12].

Resweratrol wykazuje właściwości przeciwnowotworowe, również dzięki zdolności do obniżania poziomu białka MTA1, jednego ze składników kompleksu NuRD. Białko to związane jest z progresją i metastazą raka prostaty. W kompleksie NuRD podjednostka MTA1/HDAC1 odpowiada za deacetylację histonów i białek niehistonowych, takich jak proapoptotyczne białko p53. Doświadczenia przeprowadzone na komórkach raka prostaty wykazały, że resweratrol zmniejsza stężenie białka MTA1, prowadząc do wzrostu poziomu acetylacji p53 i ostatecznie apoptozy [11]. W wyniku hamowania działania kompleksu MTA1/HDAC1 przez resweratrol, następuje aktywacja, poprzez jego acetylację, białka supresorowego PTEN [6].

Przeciwnowotworowe działanie resweratrolu związane jest również z hamowaniem aktywności białka NF-κB, regulującego ekspresję genów zaangażowanych w proliferację, inwazję i metastazę komórek nowotworowych, w tym raka jelita grubego [5]. Stymulacja aktywności SIRT1 przez resweratrol jest skorelowana, jak już wspomniano wcześniej, z deacetylacją czynnika NF-κB. Ponadto, zaobserwowano znaczny spadek poziomu ekspresji genów *CXCR4* i *MMP-9*, zaangażowanych w inwazję i przerzutowanie. Resweratrol wpływa zatem toksycznie na komórki nowotworowe, częściowo jako efekt aktywacji białka SIRT1, niezbędnego dla zahamowania procesu nowotworzenia [5].

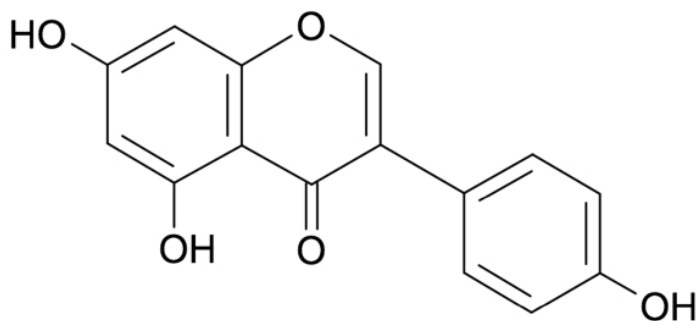
GENISTEINA

Genisteina (4',5,7-trzyhydroksyizoflawnon) jest naturalnym izoflawnonem, występującym w soi. Wiele badań wskazuje, że dzięki zdolności do modulowania ekspresji genów, genisteina posiada właściwości chemoprewencyjne. Genisteina

jest substancją, która może być stosowana nie tylko w leczeniu nowotworów hormonalnie zależnych, takich jak nowotwór piersi czy prostaty, ale również w nowotworach jelita, przełyku i nerki.

Badania na komórkach raka płaskonabłonkowego przełyku wykazały, że genisteina częściowo hamuje hipermetylację i reaktywuje geny *p16^{INK4a}* i *RARβ*, *MGMT* oraz hamuje działanie metylotransferazy DNA [7]. Aktywacja ekspresji *RARβ* została również zaobserwowana w liniach komórkowych PC3 i LNCaP raka prostaty [7]. Epigenetyczna regulacja, modulowana przez genisteinę, pełni ważną rolę w utrzymywaniu prawidłowego poziomu ekspresji genów *Sfrp2*, *Sfrp5* i *Wnt5a* szlaku Wnt w komórkach neoplastycznych jelita. W doświadczeniach przeprowadzonych na szczurach, którym podawano genisteinę w dawce 140 mg/kg wykazano, że utrzymuje ona ekspresję *Sfrp2*, *Sfrp5* i *Wnt5a* na niskim poziomie poprzez zmniejszenie acetylacji histonu H3 i trimetylacji histonu H3K9 oraz zwiększenie ekspresji HDAC3. Zahamowana ekspresja tych genów była ściśle skorelowana ze zmniejszoną częstością występowania ognisk nieprawidłowych krypt (ACF) w jelicie. Wyniki te sugerują, że genisteina może hamować proces kancerogenezy nabłonka jelita grubego w komórkach neoplastycznych jelita [46]. Z kolei w ludzkich komórkach nowotworowych jelita grubego genisteina powoduje demetylację promotorów genów *Sfrp2* i *Wnt5a*, zwiększając ich ekspresję [40, 47]. Indukuje również ekspresję antagonisty Wnt, białka DKK1 przez wzrost acetylacji histonu H3. Zmiany te prowadzą do zahamowania proliferacji komórek raka jelita grubego [37].

W komórkach nowotworowych prostaty genisteina powoduje acetylację histonów H3 i H4 oraz dimetylację histonu H3K4 w regionie startu transkrypcji genów supresorowych *p16* i *p21*, prowadząc do wzrostu ich aktywności [24]. Ponadto, badania Vardi i wsp. wykazały, że w komórkach PC-3 oraz DU-145 genisteina ma zdolność do zwiększania ekspresji genu *GSTP1* poprzez demetylację jego pro-



RYCINA 2. Genisteina (4', 5, 7-trihydroksyizoflawon)

FIGURE 2. Genistein (4', 5, 7-trihydroxy isoflavone)

motora. W konsekwencji prowadzi do ekspresji transferazy S-glutationowej P1, enzymu detoksykującego II fazy. Zwiększona ekspresja tych białek może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka rozwoju raka prostaty [35]. Badania Phillip i wsp. sugerują, że efekty leczenia genisteiną mogą wynikać ze zmian w acetylacji histonów. Stosowanie genisteiny powodowało wzrost aktywności hipermetylowanych genów inhibitorowych szlaku Wnt. Zmiana ta wywołana była wzrostem poziomu acetylacji histonu H3K9 oraz ekspresji HAT1, bez wpływu na demetylację. Ponadto, skojarzone podanie genisteiny i inhibitora deacetylaz, vorinostatu, spowodowało indukcję apoptozy oraz inhibicję proliferacji komórek we wczesnym stadium nowotworu prostaty [27]. Badania Majid i wsp. wykazały, że genisteina zwiększa poziom acetylacji histonów H3 i H4, zmniejsza aktywność DNMT1 i osłabia wiązanie białka MBD2 oraz powoduje wzrost aktywności HAT w obu liniach komórkowych raka prostaty, tj. LNCaP i PC3. W konsekwencji aktywuje hipermetylowany gen *BTG3*, który pełni funkcję negatywnego regulatora cyklu komórkowego [22]. W swoich wcześniejszych badaniach Majid i wsp. uzyskali takie same wyniki, badając wpływ genisteiny na ekspresję genu *BTG3* w komórkach nowotworowych nerki [23].

Izoflawony, do których należy genisteina, są związkami strukturalnie podobnymi do 17-beta estradiolu (E2) i mają zdolność wiązania do receptorów estrogenowych. Badania przeprowadzone na komórkach raka wątroby wskazują na terapeutyczny wpływ genisteiny poprzez epigenetyczną modulację ekspresji genów. Genisteina obniża poziom ekspresji DNMT1, prowadząc do wzrostu ekspresji receptora ER α . Ponadto, indukuje ona apoptozę i hamuje proliferację komórek nowotworowych wątroby [14]. Z kolei w komórkach nowotworowych prostaty genisteina powoduje demetylację regionu promotorowego genu kodującego receptor ER β , co prowadzi do hamowania proliferacji tych komórek [21].

Dotychczasowe badania wskazują na działanie przeciwnowotworowe genisteiny również w przypadku raka piersi. Li i wsp. odkryli, że w komórkach MCF-7 genisteina powoduje represję transkrypcji genu ludzkiej telomerazy (*hTERT*) przez hipometylację promotora genu *hTERT*. Ponadto zaobserwowano wzrost poziomu trimetylowanego histonu H3K9 oraz obniżenie poziomu dimetylowanego histonu H3K4, co powodowało zwiększenie kondensacji chromatyny w miejscu promotora tego genu. Genisteina powodowała również obniżenie poziomu metylotransferaz DNMT1, DNMT3a oraz DNMT3b [17]. Xie i wsp. odkryli, że genisteina obniża poziom globalnej metylacji i metylacji regionów promotorowych wielu genów supresorowych, takich jak *ATM*, *PTEN*, *APC* oraz *SERPINB5*, zwiększając tym samym ekspresję tych genów. Po dodaniu genisteiny obserwowano również spadek aktywności i ekspresji DNMT1. Nie obserwowano jednak żadnych zmian w ekspresji DNMT3a i DNMT3b [43].

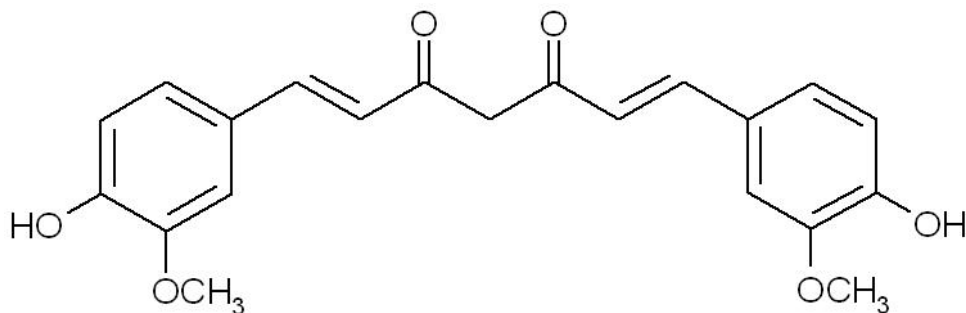
Li i wsp. zaobserwowali pod wpływem genisteiny zmiany epigenetyczne w promotorach genów supresorowych *p16* i *p21*, prowadzące do wzrostu ich

ekspresji w komórkach dysplastycznych oraz nowotworowych raka piersi. W obu typach komórek nastąpił wzrost acetylacji histonu H3 i trimetylacji H3K4 oraz zmniejszenie aktywności enzymów HDAC i HMT. Ponadto zaobserwowano znaczny spadek trimetylacji H3K9 oraz H3K27 w komórkach przednowotworowych [16].

Chociaż badania na hodowlach komórkowych wskazują na obniżenie poziomu metylacji pod wpływem genisteiny w różnych komórkach nowotworowych, w badaniach *in vivo* nie otrzymano tak jednoznacznych wyników. Qin i wsp. przeprowadzili badania na grupie 34 zdrowych kobiet, podając im 40 mg lub 140 mg izoflawonów, w tym genisteinę, codziennie, przez okres jednego cyklu menstruacyjnego. Następnie zbadano poziom metylacji genów związanych z nowotworem piersi: *p16*, *RASSF1A*, *RARβ2*, *ER* i *CCND2*. Wyniki wskazują, że zmiany w poziomie metylacji są skorelowane z poziomem genisteiny w surowicy. Poziom metylacji *RARβ2* i *CCND2* malał w przypadku niskiego poziomu genisteiny w surowicy i wzrastał po jej podaniu. Nie zaobserwowano zmian w poziomie metylacji genów: *p16*, *RASSF1A* i *ER* [30].

KURKUMINA

Kurkumina (diferulometan) jest polifenolem, pozyskiwanym z rośliny zwanej ostrzyżem długim (*Curcuma longa*). Związek ten jest głównym składnikiem przyprawy – kurkumy i jest odpowiedzialny za jej żółty kolor. Kurkumina to związek bioaktywny, powszechnie stosowany w tradycyjnej medycynie chińskiej i ajurwedyjskiej ze względu na właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antyangiogenne oraz przeciwnowotworowe. Ostatnie badania wskazują na zdolność kurkuminy do epigenetycznej modulacji ekspresji genów, mających kluczową



RYCINA 3. Kurkumina (diferulometan)

FIGURE 3. Curcumin (diferuloylmethane)

rolę w rozwoju chorób, takich jak nowotwory, zaburzenia neuropoznawcze, stany zapalne czy otyłość [4, 18]. Kurkumina w wielu badaniach *in vitro* wykazuje działanie chemoprewencyjne w różnych rodzajach nowotworów, m.in. w raku prostaty, jelita, piersi, krwi i innych [4].

Stosowanie kurkuminy może przynieść obiecujące efekty w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML). Badania Yu i wsp. wykazały, że obniża ona poziom ekspresji DNMT1, poprzez uniemożliwienie wiązania czynników transkrypcyjnych Sp1 i p65 do promotora genu *Dnmt1*. Prowadzi to do globalnej hipometylacji oraz reaktywacji wyciszonego genu supresorowego *p15^{INK4B}*, a w konsekwencji do zatrzymania komórek w fazie G1 cyklu komórkowego [44]. Podobne wyniki badań otrzymali Sharma i wsp., potwierdzając właściwości proapoptotyczne kurkuminy w komórkach białaczkowych [31]. Jiang i wsp. zbadali wpływ kurkuminy na komórki A549 i H460 raka płuca. Wyniki wskazują na zdolność kurkuminy do reaktywacji wyciszonego epigenetycznie genu supresorowego *RARβ* poprzez zmniejszanie poziomu transkryptytu *DNMT3b* [10]. Właściwości przeciwnowotworowe kurkuminy mogą być również wykorzystywane w terapii raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Związek ten, podobnie jak resweratrol, wykazuje zdolność do aktywacji deacetylazy SIRT1, a w konsekwencji do zahamowania proliferacji i indukcji apoptozy komórek nowotworowych [9].

Kurkumina może również sprawdzić się jako lek w przypadku innych schorzeń. Nieprawidłowy profil metylacji jest ściśle związany ze zwłóknieniem wątroby. Leczenie kurkumina powoduje zmniejszenie uszkodzeń wątroby, w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Pozytywny efekt prawdopodobnie wywołany jest zmniejszeniem ekspresji *DNMT1* i demetylacją kluczowych genów w rozwoju tej choroby [41]. Ponadto, zbadano wpływ kurkuminy na reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekłą chorobę, w patogenezę której zaangażowane są cytokiny prozapalne, m.in. interleukina 6 (IL-6). Kurkumina, działając jako inhibitor HAT, redukuje poziom acetylacji regionu promotorowego genu, kodującego IL-6, a w konsekwencji hamuje jego ekspresję [36].

Suplementacja kurkumina może być pomocna także w zapobieganiu powikłaniom cukrzycy. Yun i wsp. zbadali wpływ kurkuminy na wydzielanie prozapalnych cytokin w warunkach wysokiego stężenia glukozy, na ludzkich monocytach THP-1. Wyniki wskazują, że substancja ta nie tylko znacznie obniża aktywność HAT i poziom p300, koaktywatora NF-κB, ale także indukuje ekspresję *HDAC2*. Doświadczenia te potwierdzają przeciwzapalne właściwości kurkuminy, wynikające z jej zdolności do hamowania produkcji cytokin w monocytach poprzez modyfikacje epigenetyczne [45].

Kurkumina może chronić przed zwłóknieniem serca, będącym następstwem przebytego zawału serca. Kardioprotekcyjne działanie kurkuminy prawdopodobnie związane jest z jej zdolnością do aktywacji deacetylazy SIRT1. Wykazano,

że kurkumina spowalnia proces włóknienia mięśnia sercowego poprzez regulację odkładania się włókien kolagenowych typu I i III oraz hamowanie proliferacji i migracji kardiofibroblastów [42].

Kurkumina może znaleźć również zastosowanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera. Acetylacja i deacetylacja histonów są mechanizmami, które zachodzą podczas rozwoju rodzinnej postaci choroby Alzheimera (FAD). Kurkumina, jako naturalny inhibitor p300, wycisza ekspresję genów preseniliny 1 (*PSEN1*) oraz β -sekretazy (*BACE1*), zaangażowanych w rozwój tej choroby. Wyciszenie aktywności transkrypcyjnej jest wynikiem hamowania acetylacji H3 w regionach promotorowych tych genów [20].

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono doniesienia z ostatnich kilku lat na temat wpływu naturalnych polifenoli na epigenetyczne mechanizmy ekspresji genów, takie jak metylacja DNA czy metylacja, acetylacja i deacetylacja histonów. Dziś nie ulega wątpliwości, że naturalne związki, w tym polifenole, znajdujące się chociażby w pożywieniu, wpływają na ekspresję genów, a tym samym mogą mieć udział w rozwoju lub profilaktyce chorób człowieka. Rozwój nutrigenomiki badającej zależności między dietą człowieka a jego genami może w przyszłości umożliwić opracowanie tzw. diety spersonalizowanej, zmniejszającej ryzyko wystąpienia choroby lub wpływającej na efektywność leczenia konkretnej osoby.

PODZIĘKOWANIA

Publikacja została sfinansowana z środków statutowych Katedry Genetyki Molekularnej UŁ

LITERATURA

- [1] BAGUL PK, DEEPTHI N, SULTANA R, BANERJEE SK. Resveratrol ameliorates cardiac oxidative stress in diabetes through deacetylation of NFkB-p65 and histone 3. *J Nutr Biochem* 2015; **26**: 1298-1307.
- [2] BAUR JA, PEARSON KJ, PRICE NL, JAMIESON HA, LERIN C, KALRA A, PRABHU VV, ALLARD JS, LOPEZ-LLUCH G, LEWIS K, PISTELL PJ, POOSALA S, BECKER KG, BOSS O, GWINN D, WANG M, RAMASWAMY S, FISHBEIN KW, SPENCER RG, LAKATTA EG, LE COUTEUR D, SHAW RJ, NAVAS P, PUIGSERVER P, INGRAM DK, DE CABO R, SINCLAIR DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; **444**: 337-342.

- [3] BORRA MT, SMITH BC, DENU JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem* 2005; **280**: 17187-17195.
- [4] BOYANAPALLI SS, KONG AT. "Curcumin, the king of spices": epigenetic regulatory mechanisms in the prevention of cancer, neurological, and inflammatory diseases. *Curr Pharmacol Rep* 2015; **1**: 129-139.
- [5] BUHRMANN C, SHAYAN P, POPPER B, GOEL A, SHAKIBAEI M. Sirt1 is required for resveratrol-mediated chemopreventive effects in colorectal cancer cells. *Nutrients* 2016; **8**: 1-21.
- [6] DHAR S, KUMAR A, LI K, TZIVION G, LEVENSON AS. Resveratrol regulates PTEN/Akt pathway through inhibition of MTA1/HDAC unit of the NuRD complex in prostate cancer. *Biochim Biophys Acta* 2015; **1853**: 265-275.
- [7] FANG MZ, CHEN D, SUN Y, JIN Z, CHRISTMAN JK, YANG CS. Reversal of hypermethylation and reactivation of *p16^{INK4a}*, *RAR β* , and *MGMT* genes by genistein and other isoflavones from soy. *Clin Canc Res* 2005; **11**: 7033-7041.
- [8] GOH KP, LEE HY, LAU DP, SUPAAT W, CHAN YH, KOH AF. Effects of resveratrol in patients with type 2 diabetes mellitus on skeletal muscle SIRT1 expression and energy expenditure. *Int J Sport Nutr Exert Metab* 2014; **24**: 2-13.
- [9] HU A, HUANG JJ, LI RL, LU ZY, DUAN JL, XU WH, CHEN XP, FAN JP. Curcumin as therapeutics for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma by activating SIRT1. *Sci Rep* 2015; **5**: 1-14.
- [10] JIANG A, WANG X, SHAN X, LI Y, WANG P, JIANG P, FENG Q. Curcumin reactivates silenced tumor suppressor gene *RAR β* by reducing DNA methylation. *Phytother Res* 2015; **29**: 1237-1245.
- [11] KAI L, SAMUEL SK, LEVENSON AS. Resveratrol enhances p53 acetylation and apoptosis in prostate cancer by inhibiting MTA1/NuRD complex. *Int J Cancer* 2010; **126**: 1538-1548.
- [12] KALA R, SHAH HN, MARTIN SL, TOLLEFSBOL TO. Epigenetic-based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response by affecting SIRT1 and DNMT enzyme expression, including SIRT1-dependent γ -H2AX and telomerase regulation in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2015; **15**: 672.
- [13] KALA R, TOLLEFSBOL TO. A novel combinatorial epigenetic therapy using resveratrol and pterostilbene for restoring estrogen receptor- α (ER α) expression in ER α -negative breast cancer cells. *PLoS One* 2016; **11**: 1-17.
- [14] KAVOOSI F, DASTJERDI MN, VALIANI A, ESFANDIARI E, SANAEI M, HAKEMI MG. Genistein potentiates the effect of 17-beta estradiol on human hepatocellular carcinoma cell line. *Adv Biomed Res* 2016; **5**: 133.
- [15] KOPEĆ A, PIĄTKOWSKA E, LESZCZYŃSKA T, BIEŻANOWSKA-KOPEĆ R. Prozdrowotne właściwości resweratrolu. *Żywn-Nauk Technol Jakość* 2011; **5**: 5-15.
- [16] LI Y, CHEN H, HARDY TM, TOLLEFSBOL TO. Epigenetic regulation of multiple tumor-related genes leads to suppression of breast tumorigenesis by dietary genistein. *PLoS One* 2013; **8**: 1-12.
- [17] LI Y, LIU L, ANDREWS LG, TOLLEFSBOL TO. Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms. *Int J Cancer* 2009; **125**: 286-296.
- [18] LIN SR, FU YS, TSAI MJ, CHENG H, WENG CF. Natural compounds from herbs that can potentially execute as autophagy inducers for cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2017; **18**: E1412.
- [19] LIU S, LIN YU, LIU X. Protective effects of SIRT1 in patients with proliferative diabetic retinopathy via the inhibition of IL-17 expression. *Exp Ther Med* 2016; **11**: 257-262.
- [20] LU X, DENG Y, YU D, CAO H, WANG L, LIU L, YU C, ZHANG Y, GUO X, YU G. Histone acetyltransferase p300 mediates histone acetylation of PS1 and BACE1 in a cellular Model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2014; **9**: 1-9.
- [21] MAHMOUD AM, AL-ALEM U, ALI MM, BOSLAND MC. Genistein increases estrogen receptor beta expression in prostate cancer via reducing its promoter methylation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; **152**: 62-75.

- [22] MAJID S, DAR AA, SHAHRYARI V, HIRATA H, AHMAD A, SAINI S, TANAKA Y, DAHIYA AV, DAHIYA R. Genistein reverses hypermethylation and induces active histone modifications in tumor suppressor gene B-cell Translocation Gene 3 (BTG3) in prostate cancer. *Cancer* 2010; **116**: 66-76.
- [23] MAJID S, DAR AA, AHMAD AE, HIRATA H, KAWAKAMI K, SHAHRYARI V, SAINI S, TANAKA Y, DAHIYA AV, KHATRI G, DIHIYA R. BTG3 tumor suppressor gene promoter demethylation, histone modification and cell cycle arrest by genistein in renal cancer. *Carcinogenesis* 2009; **30**: 662-670.
- [24] MAJID S, KIKUNO N, NELLES J, NOONAN E, TANAKA Y, KAWAMOTO K, HIRATA H, LI LC, ZHAO H, OKINO ST, PLACE RF, POOKOT D, DAHIYA R. Genistein induces the *p21WAF1/CIP1* and *p16INK4a* tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification. *Cancer Res* 2008; **68**: 2736-2744.
- [25] PALUSZCZAK J, KRAJKA-KUŹNIAK V, BAER-DUBOWSKA W. The effect of dietary polyphenols on the epigenetic regulation of gene expression in MCF7 breast cancer cells. *Toxicol Lett* 2010; **192**: 119-125.
- [26] PAPOUTSIS AJ, LAMORE SD, WONDRAK GT, SELMIN OI, ROMAGNOLO DF. Resveratrol prevents epigenetic silencing of BRCA-1 by the aromatic hydrocarbon receptor in human breast cancer cells. *J Nutr* 2010; **140**: 1607-1614.
- [27] PHILLIP CJ, GIARDINA CK, BILIR B, CUTLER DJ, LAI YH, KUCUK O, MORENO CS. Genistein cooperates with the histone deacetylase inhibitor vorinostat to induce cell death in prostate cancer cells. *BMC Cancer* 2012; **12**: 1-11.
- [28] PICARD F, KURTEV M, CHUNG N, TOPARK-NGARM A, SENAWONG T, MACHADO DE OLIVEIRA R, LEID M, MCBURNEY MW, GUARENTE L. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature* 2004; **429**: 1-14.
- [29] POULSEN MM, WESTERGAARD PF, CLASEN BF, RADIO Y, CHRISTENSEN LP, STØDKILDE-JØRGENSEN H, MØLLER N, JESSEN N, PEDERSEN SB, JØRGENSEN JO. An investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes* 2013; **62**: 1186-1195.
- [30] QIN W, ZHU W, SHI H, HEWETT JE, RUHLEN RL, MACDONALD RS, ROTTINGHAUS GE, CHEN YC, SAUTER ER. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer* 2009; **61**: 238-244.
- [31] SHARMA V, JHA AK, KUMAR A, BHAVNAGAR A, NARAYAN G, KAUR J. Curcumin-mediated reversal of p15 gene promoter methylation: implication in anti-neoplastic action against acute lymphoid leukaemia cell line. *Folia Biol. (Praha)* 2015; **61**: 81-89.
- [32] SIKORA E. Starzenie i długowieczność. *Postępy Biochem.* 2014; **60**: 125-137.
- [33] STEFAŃSKA B, RUDNICKA K, BEDNAREK A, FABIANOWSKA-MAJEWSKA K. 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* 2010; **638**: 47-53.
- [34] TIMMERS S, KONINGS E, BILET L, HOUTKOOPER RH, VAN DE WEIJER T, GOOSSENS GH, HOEKS J, VAN DER KRIEKEN S, RYU D, KERSTEN S, MOONEN-KORNIPS E, HESSELINK MK, KUNZ I, SCHRAUWEN-HINDERLING VB, BLAAK EE ET AL. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol (resVida™) supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011; **14**: 1-22.
- [35] VARDI A, BOSVIEL R, RABIAU N, ADJAKLY M, SATIH S, DECHELOTTE P, BOITEUX JP, FONTANA L, BIGNON YJ, GUY L, BERNARD-GALLON DJ. Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells. *In vivo* 2010; **24**: 393-400.
- [36] WADA TT, ARAKI Y, SATO K, AIZAKI Y, YOKOTA K, KIM YT, ODA H, KUROKAWA R, MIMURA T. Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; **444**: 682-686.
- [37] WANG H, LI Q, CHEN H. Genistein affects histone modifications on dickkopf-related protein 1 (DKK1) gene in SW480 human colon cancer cell line. *PLoS One* 2012; **7**: 1-14.
- [38] WANG RH, ZHENG Y, KIM HS, XU X, CAO L, LUHASEN T, LEE MH, XIAO C, VASSILOPOULOS A, CHEN W, GARDNER K, MAN YG, HUNG MC, FINKEL T, DENG CX. Interplay among BRCA1, SIRT1 and survivin during BRCA1-associated tumorigenesis. *Mol Cell* 2008; **32**: 11-20.

- [39] WANG XL, WU LY, ZHAO L, SUN LN, LIU HY, LIU G, GUAN GJ. SIRT1 activator ameliorates the renal tubular injury induced by hyperglycemia in vivo and in vitro via inhibiting apoptosis. *Biomed Pharmacother* 2016; **83**: 41-50.
- [40] WANG Z, CHEN H. Genistein increases gene expression by demethylation of WNT5a promoter in colon cancer cell line SW1116. *Anticancer Res* 2010; **30**: 4537-4546.
- [41] WU P, HUANG R, XIONG YL, WU C. Protective effects of curcumin against liver fibrosis through modulating DNA methylation. *Chin J Nat Med* 2016; **14**: 255-264.
- [42] XIAO J, SHENG X, ZHANG X, GUO M, JI X. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro. *Drug Des Devel Ther* 2016; **10**: 1267-1268.
- [43] XIE Q, BAI Q, ZOU LY, ZHANG QY, CHANG H, YI L, ZHU JD, MI MT. Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; **53**: 422-431.
- [44] YU J, PENG Y, WU LC, XIE Z, DENG Y, HUGHES T, HE S, MO X, CHIU M, WANG QE, HE X, LIU S, GREVER MR, CHAN KK, LIU Z. Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2013; **8**: 1-9.
- [45] YUN JM, JIALAL I, DEVERAJ S. Epigenetic regulation of high glucose-induced pro inflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J Nutr Biochem* 2011; **22**: 450-458.
- [46] ZHANG Y, LI Q, CHEN H. DNA methylation and histone modifications of Wnt genes by genistein during colon cancer development. *Carcinogenesis* 2013; **34**: 1756-1763.
- [47] ZHANG Y, CHEN H. Genistein attenuates WNT signaling by up-regulating sFRP2 in a human colon cancer cell line. *Exp Biol Med* 2011; **236**: 714-722.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 21.07.2017

Przyjęto: 30.08.2017

Katarzyna Woźniak

*Katedra Genetyki Molekularnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki*

ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź,

tel. +48-42-635-47-76

fax.: +48-42-635-44-84

e-mail: katarzyna.wozniak@biol.uni.lodz.pl

