



FUSARIUM TOKSİNLERİNİN EPIGENETİK MEKANİZMALAR ÜZERİNE ETKİLERİ: FUMONİSİN B1 VE ZEARALENON

THE EFFECTS OF FUSARIUM TOXINS ON EPIGENETIC MECHANISMS: FUMONISIN B1 AND ZEARALENONE

Elif PERÇİN¹ , Ecem Fatma KARAMAN² , Sibel ÖZDEN^{3*} 

¹Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Moleküler Tıp ve Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 34810, İstanbul, Türkiye

²Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 34015, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 34116, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Günümüzde en çok çalışılan *Fusarium* mikotoksin türleri arasında fumonisin B1 (FB1) ve zearalenon (ZEA) bulunmaktadır. FB1 ve ZEA farklı moleküler mekanizmaları etkilemekte olup birçok toksik etkiye sebep olmaktadır. Bu derlemede FB1 ve ZEA'nın DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA (miRNA) seviyeleri gibi epigenetik mekanizmalar üzerine etkileri ve moleküler düzeyde gözlenen toksik etkilerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: FB1 ve ZEA'nın DNA metilasyonunu, histon modifikasyonunu ve miRNA seviyelerini uygulama süresi ve doza bağlı olarak değiştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup bu mikotoksinlerin moleküler mekanizmalarında epigenetik çalışmaların önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik mekanizmalar, fumonisin B1, fusarium toksinleri, zearalenon

ABSTRACT

Objective: *Fumonisin B1 (FB1) and zearalenone (ZEA) have been the most widely studied Fusarium mycotoxins. It is demonstrated that FB1 and ZEA affect different molecular mechanisms and cause many toxic effects. In this review, it has been aimed to summarize the effects of FB1 and ZEA on epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modifications, and microRNA (miRNA) levels, as well as their toxic effects at the molecular level.*

Result and Discussion: *It is shown in various studies that FB1 and ZEA change DNA methylation, histone modification and miRNA levels with dose and application time dependent. Additionally, it is identified that epigenetic studies are important in the molecular mechanisms of these mycotoxins.*

Keywords: *Epigenetic mechanisms, fumonisin B1, fusarium toxins, zearalenone*

GİRİŞ

Mikotoksinler, insan ve hayvanlar tarafından tüketimi fazla olan arpa, buğday, mısır ve pirinç gibi gıdaların *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium* gibi küfleri tarafından üretilen sekonder metabolitlerdir. Kontamine gıdaların tüketimi sonucunda akut toksisite, teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, insan ve hayvanlarda çeşitli organlarda hasara sebep olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [1-3]. Mikotoksinlerin 300'den fazla farklı türü olduğu bildirilmektedir [4].

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sibel Özden
e-posta / e-mail: stopuz@istanbul.edu.tr, Tel. / Phone: +902124400000-13567

Gönderilme / Submitted : 26.03.2024

Kabul / Accepted : 29.06.2024

Yayınlanma / Published : erken görünüm

Bunlar arasında okratoksinler, zearalenonlar, fumonisinler ve trikotesenler günümüzde en çok çalışılan mikotoksinler arasında yer almaktadır. Bu derleme kapsamında *Fusarium* toksinlerinden FB1 ve ZEA'nın toksik etkilerinde epigenetik mekanizmaların rolü incelenmiştir.

Fumonisin B1

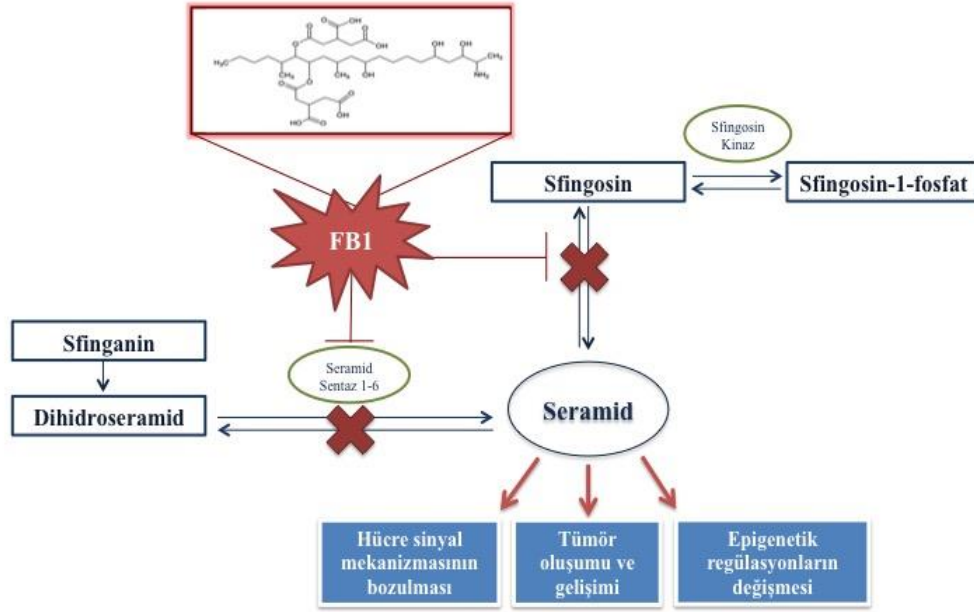
Fumonisinler, *Fusarium* küfleri tarafından üretilen önemli bir mikotoksin türüdür [5]. Genellikle, mısırın kontaminasyonu sonucu oluşan fumonisinlerin yedi türü vardır; fumonisin B1 (FB1), FB2, FB3, FB4, FA1, FA2 ve FC1 [6]. FB1 günümüzde en çok çalışılan ve toksisitesi en fazla olan fumonisin türüdür. Nörotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve immünotoksisite dahil olmak üzere hayvanlarda birçok toksik etkiye yol açtığı gösterilmiştir [7].

Yüksek oranda hidrofilik bir bileşik olan FB1, insan dışında tüm hayvanlarda benzer bir kinetiğe sahiptir. Hayvanlarda, gastrointestinal emiliminin zayıf olduğu görülmüş, sıçanlarda küçük bir kısmının safra ile atıldığı ve enterohepatik siklusa az miktarda geçişin olduğu gösterilmiştir [8-10]. Bunların yanı sıra, idrarda, karaciğerde, böbrekte ve kırmızı kan hücrelerinde FB1'e rastlanırken; plazma, plasenta, kalp ve beyinde ise rastlanmamıştır [11]. Kan beyin bariyerini geçebildiğine dair ise çok az kanıt bulunmaktadır [12]. İnsanlarda, safra ve az miktarda da idrar yoluyla vücut dışına atıldığı tespit edilen FB1'in özellikle karaciğerde ve böbrekte biriktiği bildirilmiştir [13]. Ayrıca, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla çeşitli organları olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Karaciğer ve böbrek olumsuz etkilenen başlıca organlar arasındadır [14]. Ek olarak, FB1 içeren mısır ya da mısır içeren yemleri tüketen atlarda beyin zarı iltihabı [15], domuzlarda akciğer ödemi [16], farelerde böbrek hastalıkları ve erkek sıçanlarda sıçanın türüne göre karaciğer ve böbrek kanseri [14] geliştiği tespit edilmiştir. Fumonisin içeren besinlerin tüketildiği düşük sosyoekonomik toplumlarda ise özofagus kanserinin görüldüğü rapor edilmiştir [17].

Bunların yanı sıra, FB1 birçok hücrel mekanizmayı etkilemektedir. Sfingolipid sentezini inhibe etmesi de bu mekanizmalardan biridir. Sfingolipidler, hücre proliferasyonu, ölümü, göçü ve birçok sinyal yolağı olmak üzere önemli süreçleri kontrol eden önemli biyoaktif lipidlerdir [18]. Şekil 1'de gösterildiği gibi, FB1 kimyasal yapısı bakımından sfingozin ve sfinganine benzemektedir olup seramid sentaz enzimini inhibe etmektedir. Bunun sonucunda, hücre içinde serbest sfingoid birikimine ve sfingolipid miktarının azalmasına sebep olduğu hem *in vitro* hem *in vivo* modellerle gösterilmiştir [19,20,23]. Ayrıca, sfingolipidlerin yapısının bozulmasının hücre büyümesi, farklılaşması ve ölümü başta olmak üzere önemli hücrel mekanizmalarla ilişkisi olduğu rapor edilmiştir [19]. Domuz böbrek hücreleri (LLC-PK1) üzerine yapılan bir çalışmada, sfingolipid miktarında azalma gözlenmiş ve bunun sonucunda da hücre büyümesinin engellendiği ve hücre ölümünün meydana geldiği görülmüştür [21,23]. Maymun böbrek hücreleri (MARC-145) üzerine yapılan çalışmada ise otofajiye bağlı hücre ölümünün indüklendiği görülmüştür [24].

Yanlış katlanmış proteinlerin hücre içinde birikmesiyle endoplazmik retikulum (ER) fonksiyonunda bozukluklar meydana gelmekte ve bu bozukluklar ER stresini tetiklemektedir. ER stresi, otofaji mekanizmasının kontrolünde önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda FB1'in ER stresini indükleyerek karaciğer, kolon ve böbrek gibi organlarda otofaji üzerinden hücre ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir [18]. Ayrıca, FB1'in hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynayan mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolağını aktive ettiği *in vivo* ve *in vitro* modellerle gösterilmiştir [25]. MARC-145 üzerinde yapılan çalışmada, FB1 toksisitesi MAPK yolağını aktive ederek otofajiyi indüklemiş ve bunun sonucunda hücre ölümü gerçekleşmiştir [24].

Oksidatif hasarın temel oluşum mekanizmalarından biri hücre içindeki reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışıdır. Birçok mikotoksin türünde olduğu gibi, FB1 toksisitesi ile redoks dengesinin bozulduğu, bunun sonucunda da DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasarın meydana geldiği gözlenmiştir [18]. İnsan nöroblastoma hücre hattı (SH-SY5Y) ve sıçan primer astrositleri üzerinde yapılan çalışmada, FB1 maruziyetinin mitokondriyal solunum sisteminde rol alan kompleks I'in inhibisyonu üzerinden ROS miktarını arttırdığı gözlenmiştir. Oksidatif fosforilasyon miktarında azalma ve mitokondriyal homeostazide bozulma da elde edilen diğer sonuçlar arasındadır [26]. Ayrıca, insan fibroblast [27], glioblastoma (U-118MG) [28] ve karaciğer (HepG2) hücreleri [29] üzerinde yapılan çalışmalarda da ROS seviyesinin arttığı bildirilmiştir.



Şekil 1. FB1'in sfingolipid metabolizması üzerine etkisinin şematize edilmiş gösterimi

Bunun yanında, FB1 maruziyeti sonucunda çeşitli dokularda apoptoz artışı görülmüş olup tümör oluşumunda etkili olabileceği belirtilmiştir [30]. 2021 yılında, Yu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, FB1 maruziyetinin özofagus epitel hücrelerinde (HEEC) hücre proliferasyonunu ve göçünü desteklediği, histon deasetilaz enzimi (HDAC) ekspresyon seviyesini arttırdığı, fosfatidilinositol 3-kinaz PI3K/Akt sinyal yolağını aktive ettiği ve buna bağlı olarak karsinojeneze sebep olabileceği rapor edilmiştir [31].

Zearalenon

Zearalenon (ZEA), *Fusarium graminearum*, *F. culmorum*, *F. crookwellense*, *F. equiseti* ve *F. semitectum* küfleri tarafından üretilen ve mısır, çavdar, arpa ve yulaf gibi tahıllarda bulunan östrojen benzeri bir mikotoksindir [1].

Yapısı bakımından östrojen hormonuna benzerliği nedeniyle östrojenik etkilere sebep olarak endokrin sistem üzerine etkiler göstermektedir. ZEA'nın östrojen reseptörlerine (ER- α and ER- β) bağlanarak domuz gibi birçok memeli hayvanda üreme sisteminde toksik etkilere sebep olabileceği [32], ayrıca gebeliğin devamında sorunlar görülebileceği, luteal fonksiyonun bozulması ve fetüs büyümesinin gecikmesine neden olabileceği yapılan çalışmada belirtilmiştir [33]. Ayrıca, ZEA'nın östrojen reseptörlerine bağlanmasıyla hücre proliferasyonunu etkilediği belirtilmiştir [34]. Farklı hücre türleri üzerinde yapılan çalışmada, doza bağlı olarak ZEA maruziyetinin DNA fragmentasyonunu ve apoptozu indüklediği, hücre döngüsünün bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir [35]. 18-21 günlük sıçanlardan alınan primer sertoli hücreleri üzerinde yapılan çalışmada, ZEA maruziyetinin mitokondrinin yapısını bozduğu ve mitokondriyal membran potansiyelinde doza bağlı azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir [36]. Bununla beraber, oksidatif stresi artırarak ROS miktarının artmasına neden olmaktadır [34].

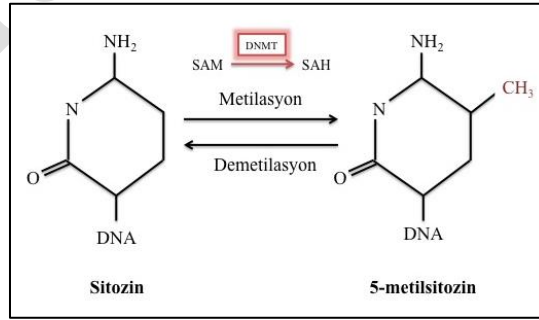
Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik; DNA dizisinde bir değişim olmadan fenotipte meydana gelen, kalıtsal olarak aktarılabilen, geri dönüşümlü ve çevre ile modifiye edilebilen değişiklikleri inceleyen bilim dalıdır. Epigenetik terimi, ilk kez 1940'ların başında biyolog Conrad Waddington tarafından kullanılmıştır [37,38]. Epigenetik düzenlemeler, farklılaşma ve gelişim açısından önemli bir süreç olup bu düzenlemelerdeki herhangi bir hata sonucunda epigenetik hasarlar meydana gelmektedir. Bu hasarlar, DNA'nın farklı kromatin yapılarına paketlenmesiyle genlerin ifadesinin artmasına veya azalmasına neden olmaktadır. Böylece, bu durum önemli anahtar genlerin regülasyonunu etkileyerek karsinojeneze

yatkınlığı arttırmaktadır. Epigenetik düzenlemelerdeki değişikliklerin ayrıca, nörolojik bozukluklar, diyabet, astım ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile de gösterilmiştir [39,40]. Üç önemli epigenetik düzenleme vardır; DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, mikroRNA'ların (miRNA) regülasyonu [41].

DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, kromatin yapısında meydana gelen başlıca modifikasyonlardan biridir. DNA metilasyonu, CpG dinükleotidindeki guanozin tarafından takip edilen C bazının 5. konumundaki karbonuna bir metil grubunun (-CH₃) bağlanmasıyla gerçekleşir. Bunun sonucunda, 5-metilsitozin (5-mC) oluşur [42]. %70'i metillenmiş durumda olan CpG dinükleotidleri, genom genelinde dağınık halde bulunmaktadır. CpG adaları ise özellikle dokularda devamlı ifade edilen bazı genlerin promoter bölgeleri ve ilk ekzonlarında ve metillenmemiş halde bulunurlar [43]. Promoter bölgelerinde 5-mC varlığı, bulunduğu kromozom bölgesinde lokalize olan genlerin sessizleşmesine yol açmaktadır. Şekil 2'de de gösterildiği gibi, S-adenozil metiyonin (SAM) tarafından sağlanan metil grubu, DNA metiltransferaz (DNMT) tarafından bağlanmaktadır. Bu bağlamda, SAM ve DNMT bu mekanizmada önemli bir yere sahiptir. DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b ve onun izoformu olan DNMT3L olmak üzere 5 türü olan DNMT enziminin ifadesi SAM miktarına bağlıdır [44]. SAM miktarındaki artış, DNMT'leri aktive ederek hipermetilasyonu tetikler ve ayrıca, global hipometilasyona karşı genomu korur [45,46]. DNA metilasyonu, hücre farklılaşması ve doku oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Bu mekanizma dokuya özgü olup genin ifade derecesi ve metillenme derecesi arasında ters bir ilişki kurulabilir [47].



Şekil 2. DNA metilasyonunun şematik gösterimi. SAM: S-adenozil metiyonin; SAH: S-adenozil homosistein

DNA metilasyonundaki anormallikler, tümör gelişimi açısından kritik bir öneme sahiptir. DNA metilasyonu 3 farklı mekanizma üzerinden tümör gelişimine katkı sağlamaktadır. İlk olarak, 5-metilsitozinin deaminasyonu sonucu oluşan mutasyonun DNA onarım mekanizması tarafından fark edilemeyerek onarılamamasıdır. Diğer bir mekanizma ise global hipometilasyondur. Genom boyunca metile durumda olan CpG dinükleotidlerinin global hipometilasyonu ile kromozomda instabilite meydana gelmekte ve bunun sonucunda onkogenlerin ifadelerinde artış görülmektedir. Ayrıca, transpozonların aktivasyonu ve anoploidinin meydana gelmesine sebep olmaktadır. Son olarak, tümör baskılayıcı genlerin anormal hipermetilasyonu sonucunda, bu genlerin ifadeleri baskılanarak etkisiz hale getirilmekte, böylece tümör gelişimine katkı sağlanmaktadır. Bozulan önemli moleküler yollar arasında P16/Rb, p53/p14 ve APC/ β -katenin yer almaktadır [47-50].

Histon Modifikasyonları

Histon modifikasyonları, kromatin yapısını ve gen ifadesinin değiştirilmesine aracılık eden post-translasyonel modifikasyonlardır. Histonlar, ökaryotik hücrelerin çekirdeğinde bulunan, DNA'nın paketlenmesinde görev alan bazik proteinlerdir. Paketlenme sonucunda nükleozomlar oluşur. Histon modifikasyonları, nükleozomlardaki histon proteinlerine enzimler yardımıyla farklı moleküllerin eklenmesi veya çıkarılmasıyla gerçekleşir. Fosforilasyon, metilasyon, ubiquitinizasyon, asetilasyon, ADP ribozilasyon ve sumozilasyon başlıca histon modifikasyonlarıdır [51]. Modifikasyonlar,

histon proteinlerinin elektriksel yükünü değiştirip kromatin yapısında değişikliklere sebep olur. Bu değişimlerle, DNA paketlenmesi, replikasyonu, tamiri ve gen ifadesi gibi önemli biyolojik mekanizmalar kontrol edilir [52-55].

MikroRNA (miRNA)'lar

miRNA'lar, 18-25 nükleotid uzunluğunda, kodlanmayan RNA'lardır. miRNA'lar, hücre bölünmesi, hücre farklılaşması ve apoptoz dahil olmak üzere birçok biyolojik mekanizmada önemli bir rol almaktadır. Ayrıca, birçok hastalıkta da miRNA'ların ekspresyon profilleri biyobelirteç olarak kullanılmaktadır [56].

FB1 ve ZEA'nın DNA Metilasyonu Üzerine Etkileri

Farklı modellerde, ZEA ve FB1 maruziyetinin DNA metilasyonu üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, doz ve uygulama süresine göre DNA metilasyonunda değişikliklerin gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu çalışmalar, Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

HepG2 hücrelerinde FB1 maruziyetinin, global DNA metilasyonunda ve DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B metiltransferazların seviyelerinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir [57]. İnsan kolorektal adenokarsinoma hücreleri (Caco-2) ile yapılan çalışmada, 72 saat 10 µM FB1 uygulamasıyla global DNA metilasyonunda artış tespit edilmiştir [58]. Sıçan karaciğer epitel hücreleri (Clone-9) ve sıçan böbrek epitel hücreleri (NRK-52E)'nde global DNA hipometilasyonunda değişiklikler gözlenmezken, tümör baskılayıcı genlerin promotor bölgelerinde hipermetilasyon görülmüş, ayrıca her iki hücre dizisinde *VHL* geninde metilasyon gözlenirken, clone-9 hücre dizisinde *c-myc* geninde metilasyon gözlenmiştir [59]. Bir diğer çalışmada ise, 24 saatlik 100 µmol/L FB1 maruziyeti ile insan embriyonik böbrek (HEK293) hücrelerinde global DNA metilasyonunun anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir [60]. İnsan böbrek hücreleri (HK-2) yapılan son çalışmada, 24 saatlik 100 µmol/L FB1 maruziyeti sonucunda DNMT3a ve DNMT3b seviyesinde artış görülürken; 50µmol/L ve 100 µmol/L maruziyet sonucunda DNMT1 seviyesinde azalma görülmüştür [61].

HepG2 ve insan meme kanseri hücreleri (MCF-7) ile yapılan çalışmalarda ZEA maruziyeti sonucunda DNMT seviyesindeki artışa bağlı olarak global DNA metilasyonunun arttığı tespit edilmiş, bununla beraber aynı çalışmada tümörijenik olmayan epitel hücre hattı MCF-10F'de bir değişiklik gözlenmemiştir [62,63]. ZEA maruziyeti ile bronşiyal epitel normal hücre hattı (BEAS-2B) üzerinde yapılan bir çalışma da ise, global DNA metilasyonunda azalma ve ROS seviyesinde ve apoptoza yönelimde artış gözlenmiştir [64]. Diğer bir çalışmada, fareden izole edilmiş germinal vezikül (GV) safhasında oositlerde 50 µM ZEA maruziyeti sonunda global DNA metilasyonunda artış olduğu belirtilmiştir [65].

FB1 ve ZEA'nın Histon Modifikasyonu Üzerine Etkileri

FB1 ve ZEA maruziyeti sonucunda histon modifikasyonlarında değişimler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalar, Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sıçan fetüsünden alınan karaciğer dokuları ile yapılan bir çalışmada; FB1 maruziyeti sonucunda histon H4 lizin 20 trimetilasyon (H4K20me3) seviyesi azalırken, H4K9me3 seviyesinde artış gözlenmiştir [65]. HepG2 ile yapılan bir çalışmada ise 200 µM FB1 maruziyeti sonucunda global histon modifikasyonlarında azalma görülmüştür [57]. NRK-52E hücrelerinde 24 saatlik 25 µM FB1 uygulaması sonucunda, H3K9me2 ve H3K9me3 seviyelerinde artış gözlenirken, H4K20me3 ve histon H3 lizin 9 asetilasyonu (H3K9ac) seviyelerinde azalma gözlenmiştir [67]. Fare embriyonik fibroblast hücre hattı (MEF) ile yapılan bir çalışmada ise 40 µM FB1 maruziyeti sonucu histon deasetilaz aktivitesinde düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir [68]. İnsan özofagus epitel hücrelerinde (HEEC) yapılan bir çalışmada, FB1'in histon metiltransferazlardan *G9a*, *EZH2*, *SETD8*, *SETD1A*, *Suv39h1*, *PRDM2*, asetiltransferazlardan HAT1 ve deasetilazlardan *SIRT1* ifadelerinde önemli ölçüde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [31]. HK-2 ile yapılan çalışmada ise, FB1 maruziyeti sonucunda doza bağlı olarak kromatin-modifiye genlerin ifadelerinin azaldığı gözlenmiştir. 100 µmol/L FB1 maruziyeti sonucunda, *p16* geninde H3K9ac, H3K9me3 ve H3K27me3 modifikasyon seviyeleri anlamlı şekilde azalırken; 24 saatlik 100 µmol/L maruziyeti sonucu ise *p16* genindeki H3K27me3 modifikasyon

seviyesinin arttığı görülmüştür [61].

ZEA maruziyeti sonucunda ise, direkt ve dolaylı olarak etkilenen farelerde spermatogenezin bozulduğu ve fare testis dokularında H3K27, H3K9 ve H3K7 seviyelerinde artış gözlenmiştir [69,70]. Ayrıca, 12 saat boyunca ZEA maruziyeti sonucu fare GV safhasındaki oositlerde H3K4me2, H3K9me3, H4K20me1, H4K20me2 ve H4K20me3 seviyelerinde azalma gözlenmiştir [65]. HepG2 hücreleri üzerinde yapılan çalışmada ise; ZEA maruziyeti ile H3K9me3 ve H3K27me3 seviyelerinde artış ve kromatin yapısında değişikliğe sebep olan enzimleri kodlayan *EHMT2*, *ESCO1*, *HAT1*, *KAT2B*, *PRMT6* ve *SETD8* genlerinin de ifadelerinde artışa sebep olduğu belirtilmiştir [63].

Tablo 1. FB1 maruziyetinin epigenetik düzenlemeler üzerine etkisi

Model ve Maruziyet Koşulları		Sonuçlar	Kaynak
In Vitro			
İnsan Özofagus Epitel Hücre Hattı (HEEC)	0.325-5µM, 120 saat	Histon deasetilaz ifadesini arttırmış, histon asetilaz ifadesini azaltmıştır.	[31]
İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Hattı (HepG2)	200 µM, 24 saat	Global DNA hypometilasyonu artmıştır. DNMT1, DNMT3A, ve DNMT3B metiltransferanslarının seviyeleri azalmıştır. KDM5B ve KDM5C seviyeleri artmıştır.	[57]
İnsan Kolorektal Adenokarsinoma Hücre Hattı (Caco-2)	10 µM, 72 saat	Global DNA metilasyonu artmıştır.	[58]
Sıçan Böbrek Epitel Hücre Hattı (NRK-52E) ve Sıçan Karaciğer Epitel Hücre Hattı (Clone-9)	10, 25 ve 50 µM, 24 saat	Her iki hücre hattında da <i>VHL</i> geninde metilasyon görülürken, Clone-9 hücrelerinde <i>C-myc</i> geninde metilasyon görülmüştür.	[59]
İnsan Embriyonik Böbrek Hücre Hattı (HEK293)	100 µmol/l, 24 saat	Global DNA metilasyonu ve DNMT aktivitesi artmıştır.	[60]
İnsan Böbrek Hücre Hattı (HK-2)	50 ve 100 µmol/l, 24 saat	100 µmol/l uygulamada DNMT3a ve DNMT3b seviyesi artmış, 50 ve 100 µmol/l uygulamada DNMT1 seviyesinde azalmıştır. <i>p16</i> geninde H3K9ac, H3K9me3 ve H3K27me3 modifikasyon seviyeleri azalmış, H3K27me3 modifikasyon seviyesi artmıştır.	[61]
Sıçan Böbrek Epitel Hücre Hattı (NRK-52E)	25 µM, 24 saat	Global H3K9me2 ve H3K9me3 seviyeleri artmış, H4K20me3 seviyesi azalmıştır.	[67]
İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Hattı (HepG2)	200 µM, 24 saat	miR-135b, miR-181d, miR-27a/b ve miR-30c seviyelerinde azalma görülmüştür.	[71]
Fare Embriyonik Fibroblast Hücre Hattı (MEF)	40 µM, 24 saat	Histon deasetilaz aktivitesi düşmüştür.	[68]
İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Hattı (HepG2)	200 µM, 24 saat	miR-30c seviyesi artmıştır.	[72]
In Vivo			
Sıçan Fetüsünden Alınan Karaciğer Dokuları	2 µg/kg/gün, 20 gün	H4K20me3 seviyesi azalmış, H4K9me3 seviyesi artmıştır.	[66]

Tablo 2. ZEA maruziyetinin epigenetik düzenlemeler üzerine etkisi

Model ve Maruziyet Koşulları		Sonuçlar	Kaynak
<i>In Vitro</i>			
İnsan Meme Kanseri (MCF7) ve Tümörjenik Olmayan Epitel Hücre Hattı (MCF10F)	50 µM, 24 saat	Global DNA metilasyonunun artmıştır. DNMT seviyesi ve 5mC miktarı artmıştır. MCF-10F'de bir değişim görülmemiştir.	[62]
İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Hattı (HepG2)	10 ve 50 µM, 24 saat	Global DNA metilasyonu artmıştır. H3K9me3 ve H3K27me3 seviyeleri artmıştır.	[63]
Bronşiyal Epitel Normal Hücre Hattı (BEAS-2B)	40 µM, 24 saat	Global DNA metilasyonu azalmıştır.	[64]
Fare Leydig Hücre Hattı (TM3)	50 µmol/l, 24 saat	miR-96-5p, miR467e-3p, miR-19a-3p ve miR-221-5p ifadelerinde artış gözlenirken miR-96-3p, miR-146b-3p, miR-185-5p, miR-326-3p ifadeleri azalmıştır.	[77]
Fare Leydig Hücre Hattı (TM3)	0.01 µmol/l, 2, 4, 6 ve 18 saat	Let-7c-5p, miR21a-5p, miR-10b-5p ve miR10a-5p ifadeleri 18 saat sonunda artmış, miR7a-5p ise azalmıştır.	[78]
<i>In Vivo</i>			
Germinal Vezikül (GV) Safhasında Fare Oositleri	50 µM, 12 saat	Global DNA metilasyonu ve 5mC seviyesi artmıştır. H3K9me3, H3K4me2, H4K20me1, H4K20me2 ve H4K20me3 seviyeleri azalmıştır.	[65]
CD-1 Erkek Fare Testis Dokuları	20 ve 40 µg/kg, 5 hafta	5mC ve 5hmC seviyesinde azalış görülürken H3K27 seviyesinde artış görülmüştür.	[69]
Dolaylı Olarak Etkilenmiş Fare Testis Dokuları	20 ve 40 µg/kg, 7 gün	H3K9 ve H3K7 seviyeleri artmıştır.	[70]
Domuz Hipofiz Bezi Dokuları	7.5 mg/kg, 24 saat	miR-7 ifadesi artmıştır.	[75]
Domuz Uterus Dokuları	0.17mg/kg, 1.46 mg/kg ve 4.58 mg/kg, 28 gün	miR-424-5p, miR-450c-5p, miR-450b-5p, miR450a, miR-503 ve miR-542-3p ve miR-181c ifadeleri artmıştır.	[76]
Domuz Karaciğer ve Kolon Dokuları	40 µM/kg, 35 gün	miR-15a, miR-21, miR-192 ve miR-7 ifadeleri artmıştır.	[79]
Domuz Granüloza Hücreleri (pGC)	10 veya 30 µM, 48 saat	miR-744, miR-1343 ve miR-331-3p ifadeleri artmıştır.	[80]

FB1 ve ZEA'nın miRNA'lar Üzerine Etkileri

FB1 maruziyetinin miRNA'lar üzerinde etkisi üzerine literatürde çok az çalışma bulunmaktadır. HepG2 hücre dizisi üzerine yapılan çalışmada, 200 µM FB1 uygulamasıyla miR-135b, miR-181d, miR-27a/b ve miR-30c'de azalma görülmüştür [71]. HepG2 hücreleri ile yapılan bir diğer çalışmada ise, 24

saat 200 µM FB1 maruziyetinin miR-30c seviyesini arttırarak PTEN translasyonunu bloke ettiği, PI3K/Akt sinyal yolağı üzerinden kontrol noktalarının düzenlenmesinin engellendiğı ve buna bağılı olarak DNA hasarı oluşumuna sebep olduğı bildirilmiştir [72].

Diğer yandan, ZEA'nın miRNA'lar üzerine etkisi farklı hücre dizileri ve hayvan modelleriyle çalışılmıştır. miRNA'ların hipofiz hormonlarının sentezini etkilediğı ve üreme bozukluklarına yol açtığı hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [73,74]. ZEA'nın *in vivo* ve *in vitro* uygulamaları sonucunda, protein kinaz C (PKC) ve p38 sinyal yolu üzerinden miR-7 ifadesinde artış görülmüştür. 7,5 mg/kg/gün ZEA maruziyeti sonucu domuz hipofizinin incelendiğı çalışmada; miR-7 ifadesindeki artışın, FOS geninin sentezini aktive ederek folikül uyarıcı hormon (FSH) sentezini ve salgılanmasını engellediğı görülmüştür [75]. Domuzlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, 28 günlük 1,46 mg/kg ve 4,58 mg/kg olmak üzere iki farklı ZEA maruziyeti sonucu uterusu miRNA profilinin incelendiğı çalışmada; gen ekspresyonu ve sinyal yolaklarının düzenlenmesinde etkili genleri hedef alan 14 miRNA'da doza bağılı olarak önemli değışiklikler görülmüştür [76]. Fare leydig hücreleri (TM3) üzerinde yapılan çalışmalarda ise, 50 µmol/L ZEA maruziyetinin 24. saatinde, 86 miRNA'da artma ve 111 miRNA'da azalma olmak üzere 197 miRNA'da değışiklikler gözlenmiş olup Rap1, PI3K-Akt, FOXO, AMPK ve RAS olmak üzere 5 önemli sinyal yolağına etkilendiğı görülmüştür [77]. Aynı hücrelerde farklı zaman aralıklarında (0, 2, 6 ve 18 saat) 0,01 µmol/L ZEA maruziyeti sonucunda ise; Let-7a, miR-10b ve miR-21a ifadelerinde artış, buna bağılı olarak MAPK ve RAS-RAF-MEK-ERK gibi hücre proliferasyonu üzerinde etkili yolakların etkilendiğı görülmüştür [78]. Başka bir çalışmada, 40 µM/kg/gün ZEA maruziyeti sonunda domuzlardan alınan karaciğerde ve kolonda; 35.gün sonunda karaciğerde miR-15a, miR-21 ve miR-192 seviyelerinde önemli bir artış gözlenirken, kolonda sadece miR-15a seviyesinde artış görülmüştür [79]. Domuzdan izole edilen granüloza hücreleri (GC) ile yapılan çalışmada ise, ZEA maruziyeti ile miR-744, miR-1343 ve miR-331-3p ifadelerinde artış gözlenmiş olup buna bağılı olarak apoptozla bağılantılı sinyal yolaklarının aktifleştigi ve hücre büyümesinin engellendiğı görülmüştür [80].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Mikotoksinler, çeşitli yollar ile tüketimleri sonucunda vücutta çeşitli hasara neden olabilen önemli toksinlerdendir. Son zamanlarda, yapılan çalışmalar artmış olup tüketimleriyle ilgili çeşitli önlemler alınmaktadır. FB1 ve ZEA en çok çalışılan mikotoksin türlerinden olup çeşitli hayvan ve hücre modelleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, iki mikotoksin türünün vücutta farklı hasarlara sebep olabileceğı gösterilmiştir. FB1'den farklı olarak ZEA, toksik etkilerin yanında östrojenik etkileri dolayısıyla endokrin ve üreme sistemi problemlerine sebep olabileceğı de gözlenmiştir. FB1 ve ZEA'nın toksik etkilerinin ortaya çıkmasında epigenetik mekanizmaların da rolünün olabileceğı gerçekleştirilen araştırmalarda gösterilmiştir. FB1 ve ZEA'nın DNA metilasyonunu, histon modifikasyonunu ve miRNA seviyelerini değıştirdiğı çeşitli çalışmalarla belirtilmiştir. Doza ve uygulama süresine bağılı olarak global DNA metilasyonunu arttırdığı veya azalttığı, farklı miRNA seviyelerini ve histon modifikasyonları aktivitesini değıştirdiğı farklı modellerde tespit edilmiştir. Ayrıca, epigenetik düzenlemelere bağılı olarak DNA proliferasyonunu değıştirdiğı ve önemli sinyal yolaklarını etkilediğı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. FB1 ve ZEA'nın toksik etkilerinin değılendirilmesinde *in vivo* hayvan çalışmalarının sayısının arttırılması ile elde edilecek sonuçlar, var olan araştırmaları desteklemesi açısından son derece önemlidir. Bu derleme ile FB1 ve ZEA'nın toksik etkilerinde epigenetik mekanizmaların rolü ile ilgili araştırmalar incelenmiş olup bu toksinlerin moleküler toksik etki mekanizmalarında epigenetik çalışmaların önemi vurgulanmıştır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: E.P., S.Ö.; Tasarım: E.P., S.Ö.; Denetim: - ; Kaynaklar: - ; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: E.P., S.Ö.; Literatür Taraması: E.P., S.Ö.; Makalenin Yazılması: E.P., E.K., S.Ö.; Kritik İnceleme E.P., E.K., S.Ö.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bennett, J.W., Klich, M. (2003). Mycotoxins. *Clinical Microbiological Reviews*, 16, 497-516. [CrossRef]
2. Creppy, E.E. (2002). Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicology Letters*, 127(1-3), 19-28. [CrossRef]
3. Omurtag, G.Z. (2002). Mikotoksinli besinlerin oluşturacağı tehlikeler. *Clinic*, 1, 34-37.
4. Alshannaq, A., Yu, J.H. (2017). Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(6), 632. [CrossRef]
5. Gelderblom, W.C.A., Kriek, N.P.J., Marasas, W.F.O., Thiel, P.G. (1991). Toxicity and carcinogenicity of the *Fusarium moniliforme* metabolite, fumonisin B1 in rats. *Carcinogenesis*, 12, 1247-1251. [CrossRef]
6. Smith, J.S., Thakur, R.A. (1996). Occurrence and fate of fumonisins in beef. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 39-55. [CrossRef]
7. Liu, X., Fan, L., Yin, S., Chen, H., Hu, H. (2019). Molecular mechanisms of fumonisin B1-induced toxicities and its applications in the mechanism-based interventions. *Toxicon*, 167, 1-5. [CrossRef]
8. Dutton, M.F. (1996). Fumonisin, mycotoxins of increasing importance: Their nature and their effects. *Pharmacology & Therapeutics*, 70(2), 137-161. [CrossRef]
9. National Toxicology Program (NTP). (2001). Toxicology and carcinogenesis studies of fumonisin B₁ (CAS No. 116355-83-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed Studies). National Toxicology Program Technical Report, 496, 1-352.
10. Shephard, G.S., Thiel, P.G., Sydenham, E.W., Vleggaar, R., Alberts, J.F. (1994). Determination of the mycotoxin fumonisin B1 and identification of its partially hydrolysed metabolites in the faeces of non-human primates. *Food and Chemical Toxicology*, 32(1), 23-29. [CrossRef]
11. Voss, K.A., Bacon, C.W., Norred, W.P., Chapin, R.E., Chamberlain, W.J., Plattner, R.D., Meredith, F.I. (1996). Studies on the reproductive effects of *Fusarium moniliforme* culture material in rats and the biodistribution of [14C] fumonisin B1 in pregnant rats. *Natural Toxins*, 4(1), 24-33. [CrossRef]
12. Dragan, Y.P., Bidlack, W.R., Cohen, S.M., Goldsworthy, T.L., Hard, G.C., Howard, P.C., Voss, K.A. (2001). Implications of apoptosis for toxicity, carcinogenicity, and risk assessment: fumonisin B1 as an example. *Toxicological Sciences*, 61(1), 6-17. [CrossRef]
13. EHC. (2000). Fumonisin B1. Environmental health criteria international programme on chemical safety. World Health Organization, Geneva, 219, 1-150.
14. Stockmann-Juvala, H., Savolainen, K. (2008). A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B1. *Human & Experimental Toxicology*, 27(11), 799-809. [CrossRef]
15. Marasas, W.F.O., Kellerman, T.S., Gelderblom, W.C., Thiel, P.G., Van der Lugt, J.J., Coetzer, J.A. (1988). Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B₁ isolated from *Fusarium moniliforme*. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 55(4), 197-203.
16. Haschek, W.M., Gumprecht, L.A., Smith, G., Tumbleson, M.E., Constable, P.D. (2001). Fumonisin toxicosis in swine: An overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environmental Health Perspectives*, 109(suppl 2), 251-257. [CrossRef]
17. Chu, F.S., Li, G.Y. (1994). Simultaneous occurrence of fumonisin B1 and other mycotoxins in moldy corn collected from the People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer. *Applied And Environmental Microbiology*, 60(3), 847-852. [CrossRef]
18. Liu, X., Fan, L., Yin, S., Chen, H., Hu, H. (2019). Molecular mechanisms of fumonisin B1-induced toxicities and its applications in the mechanism-based interventions. *Toxicon*, 167, 1-5. [CrossRef]
19. Wang, E., Norred, W.P., Bacon, C.W., Riley, R.T., Merrill Jr, A.H. (1991). Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with *Fusarium moniliforme*. *Journal of Biological Chemistry*, 266(22), 14486-14490. [CrossRef]
20. Yoo, H.S., Norred, W.P., Wang, E., Merrill Jr, A.H., Riley, R.T. (1992). Fumonisin inhibition of de novo sphingolipid biosynthesis and cytotoxicity are correlated in LLC-PK1 cells. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 114(1), 9-15. [CrossRef]
21. Turner, P.C., Nikiema, P. ve Wild, C.R. (1999). Fumonisin contamination of food: progress in development of biomarkers to better assess human health risks. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 443, 81-93. [CrossRef]
22. He, Q., Riley, R.T., Sharma, R.P. (2002). Pharmacological antagonism of fumonisin B1 cytotoxicity in

- porcine renal epithelial cells (LLC-PK1): A model for reducing fumonisin-induced nephrotoxicity *in vivo*. *Pharmacology & Toxicology*, 90(5), 268-277. [CrossRef]
23. Yoo, H.S., Norred, W.P., Showker, J., Riley, R.T. (1996). Elevated sphingoid bases and complex sphingolipid depletion as contributing factors in fumonisin-induced cytotoxicity. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 138(2), 211-218. [CrossRef]
 24. Yin, S., Guo, X., Li, J., Fan, L., Hu, H. (2016). Fumonisin B1 induces autophagic cell death via activation of ERN1-MAPK8/9/10 pathway in monkey kidney MARC-145 cells. *Archives of Toxicology*, 90(4), 985-996. [CrossRef]
 25. Singh, M.P., Kang, S.C. (2017). Endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy activation attenuates fumonisin B1 induced hepatotoxicity *in vitro* and *in vivo*. *Food And Chemical Toxicology*, 110, 371-382. [CrossRef]
 26. Domijan, A.M., Abramov, A.Y. (2011). Fumonisin B1 inhibits mitochondrial respiration and deregulates calcium homeostasis-implication to mechanism of cell toxicity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 43(6), 897-904. [CrossRef]
 27. Galvano, F., Russo, A., Cardile, V., Galvano, G., Vanella, A., Renis, M. (2002). DNA damage in human fibroblasts exposed to fumonisin B(1). *Food Chem Toxicology*, 40(1), 25-31. [CrossRef]
 28. Stockmann-Juvala, H., Mikkola, J., Naarala, J., Loikkanen, J., Elovaara, E., Savolainen, K. (2004). Fumonisin B1-induced toxicity and oxidative damage in U-118MG glioblastoma cells. *Toxicology*, 202(3), 73-183. [CrossRef]
 29. Arumugam, T., Pillay, Y., Ghazi, T., Nagiah, S., Abdul, N.S., Chuturgoon, A.A. (2019). Fumonisin B₁-induced oxidative stress triggers Nrf2-mediated antioxidant response in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells *Mycotoxin Research*, 35(1), 99-109. [CrossRef]
 30. Lim, C.W., Parker, H.M., Vesonder, R.F., Haschek, W.M. (1996). Intravenous fumonisin B1 induces cell proliferation and apoptosis in the rat. *Natural Toxins*, 4, 34-41. [CrossRef]
 31. Yu, S., Jia, B., Liu, N., Yu, D., Zhang, S., Wu, A. (2021). Fumonisin B1 triggers carcinogenesis via HDAC/PI3K/Akt signalling pathway in human esophageal epithelial cells. *Science of The Total Environment*, 787, 147405. [CrossRef]
 32. Zinedine, A., Soriano, J.M., Moltó, J. C., Mañes, J. (2007). Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food and Chemical Toxicology*, 45(1), 1-18. [CrossRef]
 33. Kunishige, K., Kawate, N., Inaba, T., Tamada, H. (2017). Exposure to zearalenone during early pregnancy causes estrogenic multitoxic effects in mice. *Reproductive Sciences*, 24(3), 421-427. [CrossRef]
 34. Zheng, W., Wang, B., Li, X., Wang, T., Zou, H., Gu, J., Yuan, Y., Liu, X., Bai, J., Bian, J., Liu, Z. (2018). Zearalenone Promotes Cell Proliferation or Causes Cell Death? *Toxins*, 10(5), 184. [CrossRef]
 35. Abid-Essefi, S., Baudrimont, I., Hassen, W., Ouanes, Z., Mobio, T.A., Anane, R., Bacha, H. (2003). DNA fragmentation, apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone in cultured DOK, Vero and Caco-2 cells: Prevention by Vitamin E. *Toxicology*, 192(2-3), 237-248. [CrossRef]
 36. Zheng, W., Pan, S., Wang, G., Wang, Y.J., Liu, Q., Gu, J., Bian, J.C. (2016). Zearalenone impairs the male reproductive system functions via inducing structural and functional alterations of sertoli cells. *Environmental Toxicology And Pharmacology*, 42, 146-155. [CrossRef]
 37. Dolinoy, D.C., Weidman, J.R., Jirtle, R.L. (2007). Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reproductive Toxicology*, 23(3), 297- 307. [CrossRef]
 38. Waddington, C. H. (1940). *Organisers and genes*, The University Press, Cambridge, p160.
 39. Portela, A., Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology*, 28, 1057-1068. [CrossRef]
 40. Ostry, V., Malir, F., Toman, J., Grosse, Y. (2017). Mycotoxins As human carcinogens-the IARC Monographs classification. *Mycotoxin Research*, 33, 65-73. [CrossRef]
 41. Yan, M.S., Matouk, C.C., Marsden, P.A. (2010). Epigenetics of the vascular endothelium. *Journal of Applied Physiology*, 109, 916-926. [CrossRef]
 42. Herman, J.G., Baylin, S.B. (2003). Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *New England Journal of Medicine*, 349(21), 2042-2054. [CrossRef]
 43. Jones, P.A., Takai, D. (2001). The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*, 293(5532), 1068-1070. [CrossRef]
 44. Yokochi, T., Robertson, K.D. (2002). Preferential methylation of unmethylated DNA by mammalian de novo DNA methyltransferase Dnmt3a. *Journal of Biological Chemistry*, 277(14), 11735-11745. [CrossRef]
 45. Caudill, M.A., Wang, J.C., Melnyk, S., Pogribny, I.P., Jernigan, S., Collins, M.D., James, S.J. (2001). Intracellular S-adenosylhomocysteine concentrations predict global DNA hypomethylation in tissues of methyl-deficient cystathionine β -synthase heterozygous mice. *The Journal of Nutrition*, 131(11), 2811-

2818. [CrossRef]
46. Choumenkovitch, S.F., Selhub, J., Bagley, P.J., Maeda, N., Nadeau, M.R., Smith, D.E., Choi, S.W. (2002). In the cystathionine β -synthase knockout mouse, elevations in total plasma homocysteine increase tissue S-adenosylhomocysteine, but responses of S-adenosylmethionine and DNA methylation are tissue specific. *The Journal of Nutrition*, 132(8), 2157-2160. [CrossRef]
 47. Das, P.M., Singal, R. (2004). DNA methylation and cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(22), 4632-4642. [CrossRef]
 48. Esteller, M., Herman, J.G. (2002). Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 196(1), 1-7. [CrossRef]
 49. Gonzalzo, M.L., Jones, P.A. (1997). Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). *Nucleic Acids Research*, 25(12), 2529-2531. [CrossRef]
 50. Sayın, D.B. (2008). Metilasyon ve Kanser. *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi*, 28(4), 513-524.
 51. Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., Nestler, E.J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 355-367. [CrossRef]
 52. Strahl, B.D., Allis, C.D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*, 403(6765), 41-45. [CrossRef]
 53. Grant, A.P. (2001). A tale of histone modifications. *Genome Biology*, 2, 1-6. [CrossRef]
 54. Peterson, C.L., Laniel, M.A. (2004). Histones and histone modifications. *Current Biology*, 14(14), R546-R551. [CrossRef]
 55. Lizuka, M., Smith, M.M. (2003). Functional consequences of histone modifications. *Current Opinion in Genetics & Development*, 13, 154-160. [CrossRef]
 56. Yao, Q., Chen, Y., Zhou, X. (2019). The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Current Opinion in Chemical Biology*, 51, 11-17. [CrossRef]
 57. Chuturgoon, A., Phulukdaree, A., Moodley, D. (2014). Fumonisin B1 induces global Dna hypomethylation in Hepg2 cells-An alternative mechanism of action. *Toxicology*, 315, 65-69. [CrossRef]
 58. Kouadio, J.H., Dano, S.D., Moukha, S., Mobio, T.A., Creppy, E.E. (2007). Effects of combinations of Fusarium mycotoxins on the inhibition of macromolecular synthesis, malondialdehyde levels, DNA methylation and fragmentation, and viability in Caco-2 cells. *Toxicol*, 49(3), 306-317. [CrossRef]
 59. Demirel, G., Alpertunga, B., Ozden, S. (2015). Role of fumonisin B1 on DNA methylation changes in rat kidney and liver cells. *Pharmaceutical Biology*, 53(9), 1302-1310. [CrossRef]
 60. Sugiyama, K.I., Kinoshita, M., Furusawa, H., Sato, K., Honma, M. (2021). Epigenetic effect of the mycotoxin fumonisin B1 on DNA methylation. *Mutagenesis*, 36(4), 295-301. [CrossRef]
 61. Karaman, E.F., Abudayyak, M., Ozden, S. (2023). The role of chromatin-modifying enzymes and histone modifications in the modulation of p16 gene in fumonisin B1-induced toxicity in human kidney cells. *Mycotoxin Research*, 1-13. [CrossRef]
 62. Karaman, E.F., Ozden, S. (2019). Alterations in global DNA methylation and metabolism-related genes caused by zearalenone in MCF7 and MCF10F cells. *Mycotoxin Research*, 35(3), 309-320. [CrossRef]
 63. Karaman, E.F., Zeybel, M., Ozden, S. (2020). Evaluation of the epigenetic alterations and gene expression levels of HepG2 cells exposed to zearalenone and α -zearalenol. *Toxicology Letters*, 326, 52-60. [CrossRef]
 64. So, M.Y., Tian, Z., Phoon, Y.S., Sha, S., Antoniou, M.N., Zhang, J., Tan-Un, K. C. (2014). Gene expression profile and toxic effects in human bronchial epithelial cells exposed to zearalenone. *PLoS One*, 9(5), e96404. [CrossRef]
 65. Zhu, C.C., Hou, Y.J., Han, J., Cui, X. S., Kim, N.H., Sun, S.C. (2014). Zearalenone exposure affects epigenetic modifications of mouse eggs. *Mutagenesis*, 29(6), 489-495. [CrossRef]
 66. Pellanda, H., Forges, T., Bressenot, A., Chango, A., Bronowicki, J.P., Guéant, J.L., Namour, F. (2012). Fumonisin FB 1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H 3- and H 4-histone methylation patterns in fetuses. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(6), 976-985. [CrossRef]
 67. Sancak, D., Ozden, S. (2015). Global histone modifications in fumonisin B1 exposure in rat kidney epithelial cells. *Toxicology in Vitro*, 29(7), 1809-1815. [CrossRef]
 68. Gardner, N.M., Riley, R.T., Showker, J.L., Voss, K.A., Sachs, A.J., Maddox, J.R., Gelineau-van Waes, J. B. (2016). Elevated nuclear sphingoid base-1-phosphates and decreased histone deacetylase activity after fumonisin B1 treatment in mouse embryonic fibroblasts. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 298, 56-65. [CrossRef]
 69. Gao, Y., Zhao, Y., Zhang, H., Zhang, P., Liu, J., Feng, Y., Min, L. (2019). Pubertal exposure to low doses of zearalenone disrupting spermatogenesis through ER α related genetic and epigenetic

- pathways. *Toxicology Letters*, 315, 31-38. [\[CrossRef\]](#)
70. Men, Y., Zhao, Y., Zhang, P., Zhang, H., Gao, Y., Liu, J., Min, L. (2019). Gestational exposure to low-dose zearalenone disrupting offspring spermatogenesis might be through epigenetic modifications. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125(4), 382-393. [\[CrossRef\]](#)
 71. Chuturgoon, A.A., Phulukdaree, A., Moodley, D. (2014). Fumonisin B1 modulates expression of human cytochrome P450 1b1 in human hepatoma (HepG2) cells by repressing Mir-27b. *Toxicology Letters*, 227(1), 50-55. [\[CrossRef\]](#)
 72. Arumugam, T., Ghazi, T., Chuturgoon, A. (2020). Fumonisin B1 epigenetically regulates PTEN expression and modulates DNA damage checkpoint regulation in HepG2 liver cells. *Toxins*, 12(10), 625. [\[CrossRef\]](#)
 73. Cao, C., Ding, Y., Kong, X., Feng, G., Xiang, W., Chen, L., Zhang, B. (2018). Reproductive role of miRNA in the hypothalamic-pituitary axis. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 88, 130-137. [\[CrossRef\]](#)
 74. Das, N., Kumar, T.R. (2018). Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action. *Journal of Molecular Endocrinology*, 60(3), R131-R155. [\[CrossRef\]](#)
 75. He, J., Zhang, J., Wang, Y., Liu, W., Gou, K., Liu, Z., Cui, S. (2018). MiR-7 mediates the zearalenone signaling pathway regulating FSH synthesis and secretion by targeting FOS in female pigs. *Endocrinology*, 159(8), 2993-3006. [\[CrossRef\]](#)
 76. Grenier, B., Hackl, M., Skalicky, S., Thamhesl, M., Moll, W.D., Berrios, R., Nagl, V. (2019). MicroRNAs in porcine uterus and serum are affected by zearalenone and represent a new target for mycotoxin biomarker discovery. *Scientific Reports*, 9(1), 1-14. [\[CrossRef\]](#)
 77. Wang, M., Wu, W., Li, L., He, J., Huang, S., Chen, S., Li, P. (2019). Analysis of the miRNA expression profiles in the zearalenone-exposed TM3 Leydig cell line. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 635. [\[CrossRef\]](#)
 78. Zheng, W., Fan, W., Feng, N., Lu, N., Zou, H., Gu, J., Liu, Z. (2019). The role of miRNAs in zearalenone-promotion of TM3 cell proliferation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(9), 1517. [\[CrossRef\]](#)
 79. Brzuzan, P., Woźny, M., Wolinska-Nizioł, L., Piasecka, A., Florczyk, M., Jakimiuk, E., Gajęcki, M. (2015). MicroRNA expression profiles in liver and colon of sexually immature gilts after exposure to Fusarium mycotoxins. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 18(1), 29-38. [\[CrossRef\]](#)
 80. Tian, Y., Zhang, M.Y., Li, N., Wang, J.J., Ge, W., Tan, S.J., Li, L. (2020). Zearalenone exposure triggered porcine granulosa cells apoptosis via microRNAs-mediated focal adhesion pathway. *Toxicology Letters*, 330, 80-89. [\[CrossRef\]](#)