



# Antiinflamatuvar Etkili Doğal Kaynaklı Bileşiklerin Potansiyel Antikanser Etkileri: Deneysel Kanıtların İncelenmesi

Potential Anticancer Effects of Natural Compounds with Antiinflammatory Effect:  
Investigation of Experimental Evidence

Asuman Deveci Özkan, Süleyman Kaleli

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., Sakarya, Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Asuman Deveci Özkan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-4279>

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, SÜDETAM, 54290, Korucuk, Adapazarı, Sakarya, TÜRKİYE

T: +90 264 295 42 97 E-mail: [deveci@sakarya.edu.tr](mailto:deveci@sakarya.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : 25.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 12.02.2020

Geleneksel ve Tamamlayıcı Anadolu Tıbbi Dergisi 2020, 2(1):6-10

Öz

Kanser insan ömrünü kısıtlayan ve yaşam tarzı, genetik çeşitlilik, virüs enfeksiyonu ve kronik inflamasyon gibi birçok faktöre ek olarak kontrolsüz büyüme ve hücrelerin kontrolsüz yayılması ile karakterize yaşa bağlı bir hastalıktır. Kanser gelişimi karmaşıktır ve bağışıklık sisteminde görevli hücrelerin tümörün tanınması ve yok edilmesinde önemli görevleri vardır. Bu nedenle kanser tedavisi için potansiyel anti-inflamatuvar ajanlar olarak doğal kaynaklı bileşiklerin kullanıldığı yeni terapötik yaklaşımların araştırılması önem kazanmaktadır. Ancak doğal kaynaklı bu bileşiklerin immün sistem üzerindeki etkisi ve bu etkiyle birlikte gösterdiği antikanser mekanizmalar halen araştırılmaya devam etmektedir. Dolayısıyla çalışmamızın amacı, kansere karşı antiinflamatuvar etki sergileyen bazı doğal kaynaklı bileşiklerin (nobiletin, kurkumin, genistein ve epigallocatechin-3-gallat) gösterdiği potansiyel antikanser ve/veya koruyucu etkileri ile ilgili deneysel kanıtları ortaya koymaktır. Böylelikle, yapılan çalışmalar incelenerek, bu doğal bileşikler ile ilgili gelecekte yapılacak hedefe yönelik terapi gibi daha ileri ve kapsamlı çalışmalar, kanserde doğal bileşik uygulamasının (geleneksel tıp olarak) hem bilimsel temelini hem de mevcut kemoterapötik ilaçlarla klinik olarak kombinasyon halinde etkisini keşfetmek için moleküler bir yaklaşım geliştirmeye olanak sağlayacaktır.

Anahtar  
kelimeler

Genistein, Nobiletin, Kurkumin, EGCG, Kanser

Abstract

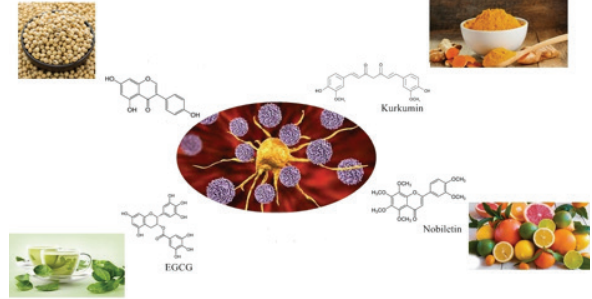
Cancer is an age-related disease that limits human life and is characterized by uncontrolled growth and uncontrolled spread of cells in addition to many factors such as lifestyle, genetic diversity, virus infection and chronic inflammation. Cancer progression is complex and cells in the immune system have important roles in tumor recognition and destruction. Therefore, it is important to explore new therapeutic approaches using compounds of natural origin as potential anti-inflammatory agents for cancer treatment. However, the effect of these compounds of natural origin on the immune system and the anticancer mechanisms associated with this effect are still being investigated. Therefore, the aim of this study is to reveal experimental evidence about the potential anticancer and/or protective effects of some natural compounds (nobiletin, curcumin, genistein, and epigallocatechin-3-gallat) that exhibit anti-inflammatory effects against cancer. Further studies, such as future targeted therapy with these natural compounds, will allow us to develop a molecular approach to explore both the scientific basis of natural compound administration in cancer (as traditional medicine) and the clinical combination with existing chemotherapeutic drugs.

Key words Genistein, Nobiletin, Curcumin, EGCG, Cancer

## Giriş

Kanser insan ömrünü kısıtlayan ve yaşam tarzı, genetik çeşitlilik, virüs enfeksiyonu ve kronik inflamasyon gibi birçok faktör ile bu hastalığa yatkınlığı etkilenen yaygın bir hastalıktır. En önemlisi ise, kanser yaşa bağlı bir hastalıktır ve kontrolsüz büyüme ve hücrelerin kontrolsüz yayılması ile karakterizedir. Kanser hücrelerin kontrolsüz olarak bölünmesi ve çoğalması ile karakterize hastalıkların genel adı olarak tanımlanabilir ve özellikle hücrelerin bölünmesi, büyümesi ve yaşamasını kontrol eden genlerde meydana gelen mutasyonlar kansere neden olmaktadır. Bu nedenle kanser gelişimi karmaşık ve çok adımlı bir süreç olduğu için günümüzde genetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bağışıklık sisteminin ve bağışıklık hücrelerinin vücutta yeni ortaya çıkan ve gelişen tümörleri tanımlayarak ortadan kaldırdığı deneysel verilerle kanıtlanmıştır. Elde edilen verilere göre, neoplastik hücrelerin vücutta büyümesi ve yayılması için immün yanıtın önüne geçmesi gerekmektedir ve böylelikle bir tümörün immün kaçış mekanizması geliştirmesi o hücre için kanser gelişiminin bir işareti olarak kabul edilmektedir. Artan kanıtlar, neoplastik dönüşümün başlangıcı ve ilerlemesi sırasında tekrar tekrar gözlemlenen anormal gen ekspresyonu ve protein fonksiyonları ile sonuçlanan epigenetik mekanizma değişikliklerinin, immün sistem tarafından tümörün tanınmasını engellediğini ve immün hücreler yeniden programlandığı için tümörün immün sistemden kaçış mekanizması geliştirdiğini göstermektedir. Bu bulgular, kanser tedavisi için potansiyel anti-inflamatuar ajanlar olarak doğal kaynaklı bileşiklerin kullanıldığı yeni terapötik yaklaşımların araştırılması için yeni bir yol yaratmıştır. Kemoterapötik ve özellikle kemopreventif özellikleri ile tanınan doğal bileşiklerin sayısının artmakta olduğu ve ayrıca immün mekanizmaları düzenleyebildiği bildirilmektedir. Ancak, doğal kaynaklı bu bileşiklerin immün sistem üzerindeki etkisi ve bu etkiyi sağlayan immünolojik mekanizmalar halen araştırılmaya devam etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, kansere karşı anti-inflamatuar etki sergileyen bazı doğal kaynaklı bileşiklerin (genistein, nobiletin, kurkumin ve epigallocateşin-3-gallate (EGCG))

gösterdiği potansiyel antikanser ve/veya koruyucu etkileri ile ilgili deneysel kanıtlar ortaya koyulmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Antiinflamatuar ve antikanser özellikli bazı doğal kaynaklı bileşikler.

## GENİSTEİN

Doğal bir polifenolik bileşik sınıfı olan flavonoidler meyvelerde, soya fasulyelerinde ve sebzelerde yaygın olarak bulunmaktadır. Flavonoidler antikanser aktivitelerini, apoptoz, hücre döngüsü durması, mitojen-aktive protein kinaz (MAPK), phosphoinositid-3-kinaz/AKT (PI3K/AKT) sinyal yolları ve metastazı içeren çeşitli sinyal yolları üzerinden göstermektedir<sup>1</sup>. Bir izoflavonoid olan Genistein, hücre döngüsü ilerlemesini, apoptozu ve metastazı düzenlemektedir. İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) de dahil olmak üzere epidermoid karsinoma ve lösemi hücrelerinde genisteinin reseptör tirozin kinaz (RTK)'ların fosforilasyon seviyelerini düşürdüğü gösterilerek spesifik bir RTK inhibitörü olarak tanımlanmıştır<sup>2</sup>. Genistein çoğu kanser hücresinde hücre döngüsünü G1 fazı yerine G2/M fazında durdurmaktadır<sup>3</sup>. Bunların yanı sıra genistein yapısal olarak 17 $\beta$ -estradiol'e benzer ve bu nedenle estradiol reseptör- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) ve  $\beta$  için farklılıklar olsa da, ER'ye yüksek bağlanma afinitesi göstermektedir<sup>4</sup> 17 $\beta$ -estradiol ile yapısal benzerliği ve ER'ye bağlanma etkinliği nedeniyle, genistein doğal bir ER antagonisti veya agonisti olarak çalışılmaktadır. Genistein, östrojenlerin ER'ye bağlanmasını önler, östrojen metabolizmasını etkileyerek östrojenle ilişkili kanserlerde anti-kanser etki göstermektedir. Genisteinin meme kanserine karşı antikanser etkileri in vitro, in vivo ve klinik deneylerle incelenmiştir

ve ER $\alpha$  ve/veya  $\beta$  ifadesine ve genistein dozlarına bağlı olarak, antikanser etkisinin değiştiği ortaya konmuştur<sup>5</sup>. Ayrıca, androjenler ve androjen reseptörü (AR), prostat kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde işlev gördüğü için genistein prostat kanseri tedavisi için de çalışılmaktadır<sup>6</sup>. Genistein, AR'yi transkripsiyonel olarak baskılayarak, AR'nin bir hedefi olan prostat spesifik antijenin (PSA) inhibe etmektedir. Genisteinin AR üzerindeki bu etkileri androjen konsantrasyonuna ve doku spesifitesine bağlı olmaktadır<sup>7</sup>. Ayrıca genistein, otoimmün, metabolik hastalıklar ve kanser gibi inflamatuvar bileşenli çeşitli patolojilerde terapötik uygulanabilirliği bulan önemli bir anti-inflamatuvar aktivite göstermektedir<sup>8</sup>. Özetle; genistein, kanserde proliferasyon, NF-kappa B ve Akt sinyalini içeren bazı yolların inhibisyonu, östrojen ve/veya androjen bağlantılı yolların inhibisyonu/aktivasyonu, anjiyogenezin aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) inhibisyonu ve apoptoz gibi önemli süreçlerin transkripsiyonunu düzenleyerek meme, prostat, cilt, akciğer, pankreas, baş ve boyun kanserleri dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerine karşı kemopreventif bir ajan olarak kabul edilmektedir.

### Nobiletin

Nobiletin (NOB), sadece turuncgil kabuklarından ekstrakte edilen ve antikanser özellik sergileyen polimetoksilavon bir bileşiktir<sup>9</sup>. NOB'un antikanser, anti-inflamatuvar, antioksidan, antiinsülin direnci, antiosteoklastogenez, immünomodülatör, kardiyovasküler koruma ve nöroprotektif olarak çeşitli etkiler gösterdiği bildirilmiştir<sup>10-12</sup>. Anti kanser etkilerinin gösterildiği çalışmalara baktığımızda; SMMC-7721 hepatik kanser hücrelerinde NOB, hücre çoğalmasını önemli ölçüde baskılayarak, G2 fazında hücre döngüsünü durdurmaktadır ve Bcl-2 ve COX-2 ifadesini düşürerek, Bax ve kaspaz-3 ifadesini arttırmaktadır<sup>13</sup>. Akut miyeloid lösemi hücrelerinde, NOB, ERK sinyal yolağı aracılığıyla G0/G1 fazında hücre döngüsünü durmasını uyarılmaktadır ve kaspaz-3, kaspaz-9, kaspaz-8 aktivasyonu ile hücre apoptozunu arttırmaktadır<sup>14</sup>. Üçlü negatif insan meme kanseri hücrelerinde NOB, metastaz ve invazyonu etkili bir şekilde baskılayan MAPK ve NF-

kB sinyal yolları aracılığı ile MMP-9 ve CXCR4'ün ifadesini azaltmaktadır<sup>15</sup>. Ayrıca meme kanseri hücrelerinde NOB'un, ERK1/2 ve siklin D1'i baskılayarak ve p21'i doza ve zamana bağlı bir şekilde regüle ederek, G0/G1 fazında hücre döngüsünü durdurduğu gösterilmiştir. Bunlara ek olarak, NOB, Bax ifade profilini değiştirilmeden meme kanseri hücrelerinde Bcl-xL, Akt ve mTOR ekspresyonunu azaltarak hücre apoptozisini desteklemektedir<sup>16</sup>.

### Kurkumin

Kurkumin (CUR), *Curcuma longa* bitkisinin kökleri (rizomları)'ndan izole edilen kanser kemoprevensiyonu ve/veya tedavisi için umut vaat eden polifenolik bir bileşiktir. Zerdeçalda ve hint yemeklerinde yaygın olarak kullanılan köri baharatındaki sarı pigment olan CUR, Güneydoğu Asya'da yüzyıllardır geleneksel ilaçların içinde ishal, ateş, bağırsak solucanları, romatizma, karaciğer hastalıkları, cilt hastalıkları, döküntüler ve yanık yaralanmaları gibi geniş bir hastalık yelpazesini tedavi etmek için kullanılmaktadır<sup>17</sup>. Halen, bu polifenolik bileşik, diyet takviyelerinde (çoğunlukla eklem desteği için), kozmetik ürünlerinde ve katkı maddesi olarak (örneğin E100, hazırlanan gıdalarda altın-turuncu renklendirmesi için) yaygın şekilde kullanılmaktadır. CUR, en çok çalışılan diyet polifenollerinin arasındadır ve antimikrobiyal, antidiyabetik, antioksidan, antiinflatuar, antianjiyogenik ve antikanser aktiviteleri dâhil olmak üzere geniş terapötik özellik yelpazesi ile bilinmektedir. Çok sayıda çalışma, CUR'un antikanser ve kemopreventif özelliklerinin, çeşitli kanser türlerinde<sup>18</sup> inflamasyon, proliferasyon ve apoptoz üzerinde etkili olan ve kısmen epigenetik değişiklikler üzerindeki etkilerinden dolayı çeşitli hücre mekanizmalarının ve sinyal yollarının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir<sup>19</sup>. Ayrıca CUR'un, meme kanseri hücrelerinde homolog rekombinasyon mekanizmasının baskılanması ve çift zincir DNA kırılmalarının uyarılması yoluyla daha belirgin şekilde terapötik aktivitesinin gerçekleştiği gösterilmiştir<sup>20</sup>. Son çalışmalarda, CUR'un antikanser özelliklerinden bazılarının epigenetik mekanizmaların düzenlenmesi yoluyla olduğunu göstermektedir<sup>21</sup>. CUR, DNA hasarını indükleyerek,

servikal ve kolorektal kanser, osteosarkom ve fibrosarkomda BRCA1 ekspresyonunu, RAD51 düzeneğini, histon H3/H4 asetilasyonunu ve KU70 / KU80 alımını inhibe ederken, HR ve NHEJ mekanizmalarına aracılık etmektedir<sup>22</sup>. Bunun yanı sıra CUR, bir DNA metilasyonunu ve histon modifikasyonlarını değiştiren bir molekül olmanın yanı sıra, miR-21 miR-136 miR186 ve miR-200 gibi miR'lerin ifadesini baskılayan, miR-15a miR-16 ve miR-22'nin ifadesini arttıran bir miRNA ekspresyonu düzenleyicisidir<sup>23</sup>. CUR'un antitümör immün yanıt üzerindeki rolünü açıklamak üzere çeşitli mekanizmalar üzerinde çalışmalar yapılmıştır. CUR nanoparçacıkları DC'lerdeki birlikte düzenleyici bir molekül olan CD86'nın ekspresyonunu arttırmakta ve proinflatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- $\alpha$ ) aktive edilmiş T hücrelerinden salgılanmasını azaltarak bu hücrelerin özofagus adenokarsinom hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini arttırmaktadır<sup>24</sup>.

#### (-)-Epigallokateşin-3-gallate (EGCG)

(-) - Epigallokateşin-3-gallat (EGCG), yeşil çayda bulunan ana polifenol bileşiktir. Kateşin grubuna dâhil olan bu diyet flavanolü, in vitro ve in vivo antikanser aktivitenin yanı sıra kemopreventif aktivite de dahil olmak üzere pleiotropik biyolojik aktivitelere sahiptir<sup>25</sup>. EGCG'nin biyolojik aktivitelerinden bazılarının DNA demetilasyonunu indüklemeye ve DNA metil transferaz 1 (DNMT) aktivitesinin inhibisyonu yoluyla promotör hipermetilasyonu tarafından susturulan genlerin ekspresyonunu geri kazandırma üzerine olduğu bildirilmektedir<sup>26</sup>. Ayrıca EGCG'nin histon metil transferaz (HMT) ile enhansör zeste homolog 2 (EZH2) geninin ekspresyonunu aşağı yönde düzenleyerek histon 3'ü lizin 27'den üçlü metile ederek (H3K27me3) ekspresyon seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Buna ek olarak EGCG'nin histon deasetilaz (HDAC) veya histon asetil transferaz (HAT) aktivitelerini ve buna bağlı olarak protein asetilasyon seviyelerini düzenlediği bildirilmektedir<sup>27</sup>. EGCG, epigenetik mekanizma olarak diğer diyet fitokimyasallarına benzer şekilde birçok hücre tipinde miRNA ekspresyon profillerini de düzenlemektedir<sup>28</sup>. EGCG'nin tümör kaynaklı bağışıklık yanıtı baskılamak

veya antitümör bağışıklık yanıtını uyarmak için kullanıp kullanamayacağını ele alan çalışmalardan birinde EGCG'nin kolorektal kanser hücrelerinde IFN- ile indüklenen indolamin 2,3-dioxygenaz (IDO) ekspresyonunun yanı sıra IDO aktivitesini inhibe ettiği ortaya konmuştur<sup>29</sup>. Başka bir çalışmada, EGCG'nin, IL-6 ve TGF- $\beta$  seviyelerini azaltarak ve TNF- $\alpha$  seviyesini artırarak tümörle ilişkili makrofaj ve M2 makrofaj tümör infiltrasyonunu azalttığı ve makrofajların M2 benzeri bir M2'den M1'e dönüşümüne neden olduğu gösterilmiştir<sup>30</sup>.

#### Sonuç

Bu çalışmada, antiinflatuvar etkisi bilinen bazı doğal kaynaklı bileşiklerin (Genistein, Nobiletin, Kurkumin ve EGCG) çeşitli kanser türleri üzerinde gösterdiği potansiyel antikanser ve/veya koruyucu etkileri ile ilgili deneysel kanıtlar ortaya konulmuştur. Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere doğal kaynaklı bu bileşikler kanser tedavisi ve önlenmesi ile ilgili gelecekte yapılacak olan çalışmalarda potansiyel bir anti kanser etkiye sahip olduklarını kanıtlamışlardır. Ayrıca bu doğal bileşikler ile ilgili yapılacak hedefe yönelik terapi gibi daha ileri ve kapsamlı çalışmalar kanserde doğal bileşik uygulamasının (geleneksel ve tamamlayıcı tıp olarak) hem bilimsel temelini hem de mevcut ilaçlarla klinik olarak kombinasyon halindeki etkisini keşfetmek için moleküler bir yaklaşım geliştirmemize olanak sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Walter ED. Genistin (an Isoflavone Glucoside) and its Aglucone, Genistein, from Soybeans. *J. Am. Chem Soc.* 1941;63:3273-76.
2. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem.* 1987;262:5592-5.
3. Choi YH, Zhang L, Lee WH, et al. Genistein-induced G2/M arrest is associated with the inhibition of cyclin B1 and the induction of p21 in human breast carcinoma cells. *Int J Oncol.* 1998;13:391-6.
4. Brzezinski A, Debi, A. Phytoestrogens: The "natural" selective estrogen receptor modulators? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;85:47-51.
5. Jiang Y, Gong P, Madak-Erdogan Z, et al. Mechanisms enforcing the estrogen receptor  $\beta$  selectivity of botanical estrogens. *FASEB J.* 2013;27:4406-4418.
6. Montgomery JS, Price DK, Figg WD. The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. *J Pathol.* 2001;195:138-146.
7. Pihlajamaa P, Zhang FP, Saarinen L, et al. The phytoestrogen genistein is a tissue-specific androgen receptor modulator. *Endocrinology* 2011;152:4395-4405.
8. Lazarevic B, Boezelijn G, Diep, LM, et al. Efficacy and safety of short-term genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 clinical trial. *Nutr Cancer* 2011;63: 889-898.
9. Noguchi S, Atsumi H, Iwao Y, et al. Nobiletin: a citrus flavonoid displaying potent physiological activity. *Acta Crystallogr C Struct Chem.* 2016;72:124-7.
10. Yoshigai E, Machida T, Okuyama T, et al. Citrus nobiletin suppresses inducible nitric oxide synthase gene expression in interleukin- $1\beta$ -treated hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;439:54-9.
11. Lee YC, Cheng TH, Lee JS, et al. Nobiletin, a citrus flavonoid, suppresses invasion and migration involving FAK/PI3K/Akt and small GTPase signals in human gastric adenocarcinoma AGS cells. *Mol Cell Biochem.* 2011;347:103-15.
12. Tominari T, Hirata M, Matsumoto C, et al. Polymethoxy flavonoids, nobiletin and tangeretin, prevent lipopolysaccharide-induced inflammatory bone loss in an experimental model for periodontitis. *J Pharmacol Sci.* 2012;119:390-4.
13. Ma X, Jin S, Zhang Y, et al. Inhibitory effects of nobiletin on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Phytother Res.* 2014;28:560-7.
14. Hsiao PC, Lee WJ, Yang SF, et al. Nobiletin suppresses the proliferation and induces apoptosis involving MAPKs and caspase-8/-9/-3 signals in human acute myeloid leukemia cells. *Tumour Biol.* 2014;35:11903-11.
15. Baek SH, Kim SM, Nam D, et al. Antimetastatic effect of nobiletin through the down-regulation of CXC chemokine receptor type 4 and matrix metalloproteinase-9. *Pharm Biol.* 2012;50:1210-8.
16. Chen C, Ono M, Takeshima M, et al. Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of nobiletin against three subtypes of human breast cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2014;34:1785-92.
17. Jin TR. Curcumin and dietary polyphenol research: beyond drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:779-786
18. Duvoix A, Morceau F, Schnekenburger M, et al. Curcumin-induced cell death in 2 leukemia cell lines: K562 and Jurkat. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1010:389-392.
19. Schnekenburger M, Diederich M. Nutritional epigenetic regulators in the field of cancer: new avenues for chemopreventive approaches. In: Gray SG, ed. *Epigenetic Cancer Therapy*. Cambridge, MA: Academic Press; 2015:393-425
20. Guney Eskiler G, Sahin E, Devenci Ozkan A, et al. Curcumin induces DNA damage by mediating homologous recombination mechanism in triple negative breast cancer. *Nutr Cancer.* 2019;1:1-10.
21. Teiten MH, Dicato M, Diederich M. Curcumin as a regulator of epigenetic events. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:1619-1629.
22. Barrero MJ. Epigenetic strategies to boost cancer immunotherapies [serial online]. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E1108.
23. Mirzaei H, Masoudifar A, Sahebkar A, et al. MicroRNA: a novel target of curcumin in cancer therapy. *J Cell Physiol.* 2018;233:3004-3015.
24. Milano F, Mari L, van de Luijngaarden W, et al. Nano-curcumin inhibits proliferation of esophageal adenocarcinoma cells and enhances the T cell mediated immune response [serial online]. *Front Oncol.* 2013;3:137.
25. Schnekenburger M, Dicato M, Diederich M. Plant-derived epigenetic modulators for cancer treatment and prevention. *Biotechnol Adv.* 2014;32:1123-1132.
26. Henning SM, Wang P, Carpenter CL, Heber D. Epigenetic effects of green tea polyphenols in cancer. *Epigenomics.* 2013;5:729-741.
27. Jiang GM, Xie WY, Wang HS, et al. Curcumin combined with FAPalvac vaccine elicits effective antitumor response by targeting indoleamine-2,3-dioxygenase and inhibiting EMT induced by TNF $\alpha$  in melanoma. *Oncotarget.* 2015;6:25932-25942.
28. Nosrati N, Bakovic M, Paliyath G. Molecular mechanisms and pathways as targets for cancer prevention and progression with dietary compounds [serial online]. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E2050.
29. Ogawa K, Hara T, Shimizu M, et al. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human colorectal cancer cells. *Oncol Lett.* 2012;4:546-550.
30. Huang AC, Cheng HY, Lin TS, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG), influences a murine WEHI-3 leukemia model in vivo through enhancing phagocytosis of macrophages and populations of T- and B-cells. *In Vivo.* 2013;27:627-634.