



Çözünür Epoksit Hidrolaz Geni ve Bu Genle İlgili Hastalıkların Derlenmesi

Review of the Soluble Epoxide Hydrolase 2 Gene and Related Disease

Kamil Duran¹ Derya Deniz Kanan¹

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

Öz

Günümüzde kronik hastalıkların sıklığının artması; hastada yaşam kalitesinin düşmesi, erken ölümlerin görülmesi gibi durumlara sebep olurken aynı zamanda sağlık sistemi ve topluma olan yükün artmasına yol açmaktadır. Bin dokuz yüz doksan yılından beri devam eden, Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında; koroner kalp hastalığının 45-54 yaş grubunda %6, 55-64 yaş grubunda %17 ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 oranında olduğu ortaya konulmuş olup, 45-74 yaş aralığı ele alındığında, yirmidört takip yılı boyunca koroner mortalite prevalanslarının erkeklerde binde 7.3 ve kadınlarda binde 3.8 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2019 yılında ölüm nedenleri arasında, %36.8 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer alırken, ikinci sırada %18.4 ile tümörler, üçüncü sırada %12.9 ile solunum sistemi hastalıkları gelmektedir. Dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı ölümlerin %39.1'ini iskemik kalp hastalıkları, %22.2'sini serebrovasküler hastalıklar, %25.7'sini diğer kalp hastalıkları oluşturmaktadır.

Bu veriler ışığında, çözünebilir epoksit hidrolaz (EPHX2) geninin kardiyovasküler hastalıklar, kanser, serebrovasküler hastalıklar ve diğer hastalıklar ile olan ilişkisi düşünüldüğünde bu gen üzerinde yapılan çalışmaların, daha önce sayılan hastalıkların mekanizmalarına ışık tutacağına, onlara bağlı ölümlerin, sakat kalmaların azalabileceği aynı zamanda tedavi maliyetlerinin de düşebileceği öngörülmektedir. Buradan yola çıkarak EPHX2 geni ve bu genle ilişkilendirilen hastalıklar taranarak literatüre bir derleme kazandırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Çözünebilir epoksit hidrolaz; gen; kardiyovasküler hastalıklar; serebrovasküler hastalıklar

Abstract

The increasing frequency of chronic diseases today; while it causes situations such as decreased quality of life and premature death in patients, it also causes an increase in the burden on the health system and society. In the study of Heart Disease and Risk Factors in Turkish Adults (TEKHARF), which has been going on since 1990; it has been revealed that coronary heart disease is 6 % in the 45-54 age group, 17 % in the 55-64 age group, and 28 % in the individuals aged 65 and over. Considering the age range of 45-74 years, the prevalence of coronary mortality was found to be 7.3 per thousand in men and 3.8 per thousand in women during 24 follow-up years. According to the data of the Turkish Statistical Institute, among the causes of death in 2019, circulatory system diseases ranked first with 36.8 %, tumors came in the second place with 18.4 %, and respiratory system diseases came in the third place with 12.9 %. 39.1 % of deaths due to circulatory system diseases are caused by ischemic heart disease, 22.2 % by cerebrovascular diseases, and 25.7 % by other heart diseases.

Based on these data, when the relationship of the soluble epoxide hydrolase (EPHX2) gene with cardiovascular diseases, cancer, cerebrovascular diseases and other diseases is considered, studies on this gene will shed light on the mechanisms of the previously mentioned diseases, deaths and disability due to them it is predicted that the cost of treatment may also decrease. From this point of view, it is aimed to provide a review to the literature by screening the EPHX2 gene and the diseases associated with this gene.

Keywords: Soluble epoxide hydrolase; gene; cardiovascular diseases; cerebrovascular diseases

Giriş

Epoksit hidrolazlar (EH), detoksifiye edici enzim grubu olarak nitelendirilen küçük bir protein ailesidir. Epoksitler, gergin halkasal yapıları ve C-O bağı üzerindeki elektronların polarizasyonu sebebiyle yüksek reaktivite ve elektrofilikliğe sahip üç üyeli halkasal eterlerdir (1). Epoksitler; DNA, lipidler ve proteinlerle etkileşim yoluyla pek çok kanser türünün, kardiyovasküler hastalıkların, metabolik hastalıkların ve organ hasarlarının gelişiminde rol oynarlar (2,3). Bu hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasında EPHX2 geninin önemli rol oynayabileceği düşünüldükçe, bu genle ilgili yapılan çalışmalar derlenmiştir.

EPHX2 Geni

Epoksit hidrolazların filogenetik çalışmaları, bu proteinlerin hayvanlar, böcekler, bitkiler, mantarlar ve bakteriler dahil olmak üzere birçok organizmada bulunduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda, epoksit hidrolazların 7 çeşidinin olduğu düşünülmektedir (4-6). İnsan EPHX1'in cDNA'sı 1988'de ve EPHX2'ninki ise 1993'te izole edilmiştir (7,8). Sekizinci kromozom üzerinde yer alan ve 19 kodlama ekzonundan oluşan EPHX2 geni, 555 kalıntılık bir proteini kodlar.

Çözünür epoksit hidrolaz (sEH) olarak da bilinen EPHX2 proteini, evrim boyunca yüksek oranda korunmuştur. EPHX2 çok geniş bir ekspresyona sahiptir, en yüksek ekspresyonun böbrek, karaciğer ve bağırsakta olduğu görülmüştür (9). Homosistein ve anjiyotensin-II'nin sırasıyla insan endotel hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde EPHX2 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (10,11). EPHX2 esas olarak hücre sitoplazmasında bulunur ve çözeltide homodimerler oluşturur. Geniş ekspresyonu ve çok sayıda substratı ile EPHX2'nin damar sistemi, kalp, böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, yağ dokusu, inflamatuvar ve üreme sistemleri üzerinde etkili olduğu ve sayısız patofizyolojik süreçte yer aldığı bilinmektedir (12). Bunlar arasında akut nosisepsiyon, inflamasyon ve sepsis, inflamatuvar barsak hastalığı, diyabet, pulmoner hipertansiyon, kalp ve beyinde iskemik hasar ve tümoral durumlar sayılabilir.

EPHX2, α/β hidrolaz enzimlerinin üst ailesine aittir. EPHX2 ile epoksit hidrasyon mekanizması, EPHX1'e benzer özellik gösterir. EPHX2, yağ asitlerinin epoksitlerine karşı yüksek bir afiniteye sahiptir. EPHX2'nin en iyi bilinen substratları arasında araşidonik asitten (AA) gelen ve dihidroksieikosatrienoik asitlerde (DiHET) metabolize olan epoksieikosatrienoik asitler (EET) bulunur. EET'lerin iltihaplanma, ağrı, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve aritmi, ateroskleroz, felç, böbrek yetmezliği, kan pıhtılaşması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), pulmoner hipertansiyon, diyabet ve metabolik hastalık gibi birçok durumda faydalı etkiler gösterdiği bilinmektedir. Çözünür epoksit hidrolaz enzimini kodlayan EPHX2 geninde bazı polimorfik bölgeler tanımlanmış ve bunlardan özellikle K55R polimorfizminin, enzim aktivitesinde anlamlı artışa, R287Q polimorfizminin ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada K55R ve R287Q polimorfizimleri ile hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik

inme, miyokard enfarktüsü, koroner arter ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (13,14).

EPHX2, ksenobiyotik epoksit metabolizmasında önemli rol oynar ve tamamlayıcı substratların EPHX1'e özgüllüğünü gösterir. Buna ek olarak, EPHX2'nin başlıca fizyolojik rolü, EET'ler ve epoksi-oktadekenoik asitler (EpOME) gibi yağ asidinden türetilen epoksitlerin metabolizmasıdır. EPHX2 inhibisyonunun inflamasyon üzerindeki etkileri çoktur. İnflamatuvar yanıtın modüle edilerek kemik kaybının azaltıldığı görülmüştür. Ayrıca hiperaljezi ve ödemi de azalttığı görülmüştür (15,16). Bunlara ek olarak nefritin başlangıcını geciktirdiği ve deneysel lupus modelinde böbrek hasarını iyileştirdiği ve diyabetik farelerde böbrek iltihabını ve keratopatiji azalttığı bildirilmiştir (17,18). EPHX2 inhibisyonunun ayrıca kardiyovasküler sistem üzerinde faydalı etkileri vardır. Bu etkiler, esas olarak, EPHX2 inhibisyonunun bir sonucu olarak artan EET'ler ile ilişkilendirilir. EET'ler, vasküler düz kas hücreleri üzerindeki kalsiyum iyonları ile aktive olan potasyum kanallarını düzenleyerek güçlü vazodilatör aktivitelere sahiptir. Vasküler homeostaz için gerekli olan endotel hücre ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve göçünü de düzenlerler. Ayrıca, EET'ler Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu doğrudan azaltır ve böylece vasküler hasar ve kardiyovasküler hastalık ilerlemesi sırasında inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunur. EPHX2'nin inhibisyonu, kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarında EET'lerin biyolojik aktivitesini arttırmaya yönelik potansiyel bir yaklaşımdır (19-21).

Tartışma

EPHX2'nin kolesterol metabolizmasını etkilediği bilinmektedir ve Anorexia Nervosa (AN) sıklıkla yüksek kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilir. EPHX2 gen varyantı olan rs2291635'in bu mekanizmada etkili olduğu kolesterol metabolizmasını etkileyerek, AN'ye sebebiyet verdiği düşünülmektedir (22). Pek çok dokuda EET'ler, EPHX2 geni tarafından kodlanan iki işlevli bir enzim olan çözünür sEH tarafından etkin olmayan veya daha az aktif DiHETE'lere hızla metabolize edilir. EPHX2'nin inhibisyonunun, hayvan modellerinde tümör büyümesini ve metastazı destekleyen EET'lerin birikmesine neden olduğu görülmüştür. Ek olarak, EPHX2 ekspresyonunun karaciğer kanserinde down regüle olduğu, ancak seminom, kolanjiokarsinom ve ileri yumurtalık kanserinde up regüle olduğu bulunmuştur. Benzer bir çalışmada, EPHX2'nin hem klinik prostat kanseri (PK) numunelerinde hem de normal prostat numunelerinde yakın seviyelerde olduğu bildirilmiştir (23). Liu ve ark, EPHX2 deregülasyonunun PK ilerlemesi ile önemli bir korelasyona sahip olduğunu, EPHX2 kaybını da, yüksek oranda proliferatif ve metastatik PK ile ilişkilendirmişler ve PK prognozu için bağımsız bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini bildirmişlerdir (24). Zhang ve ark. da yaptıkları çalışmada EPHX2 ve PK arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (25).

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) epoksitleri ve özellikle AA'in epoksitleri olan EET'ler, katı tümörlerin yanı sıra malign hematolojik hastalıklardaki etkilerle

ilişkilendirilmiştir (26). Örneğin CYP2C9, birçok insan malign neoplazmi ve özofagus adenokarsinomunda en fazla eksprese edilen sitokrom (CYP) enzimidir. CYP2J2 de pek çok kanser türünde ve malign hematolojik hastalıklarda tespit edilmiştir. Buna paralel olarak, CYP2J2'nin seçici inhibitörlerinin in vitro ve in vivo insan kanserlerine karşı güçlü aktivite sergilediği rapor edilmiştir (27). Bunlara ek olarak EPHX2 nin kanserlerde tedavi aracı olarak kullanılabilmesi de bildirilmiştir. Wang ve ark, yaptıkları bir çalışmada EPHX2'nin meme kanserinde potansiyel terapötik hedefler olarak kullanılabilmesini bildirmişlerdir (28).

Liu ve ark, hipermetile EPHX2 ile servikal skuamöz hücreli karsinom (SSHK) arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçlar, anormal metilasyonun SSHK patogenezinin katıldığını ve hedef genlerin metilaz/demetilazı üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermiştir. Ayrıca FireBrowse veri tabanında ve ONCOMINE veri tabanında yaptıkları araştırma sonucunda EPHX2'nin SSHK dahil olmak üzere birçok kanser türünde tümör baskılayıcı ve tümör destekleyici rol oynadığını bulmuşlardır (29). Zhan ve ark, yaptıkları çalışmada hepatoselüler karsinomda (HSK) EPHX2'nin down regülasyonunu doğrulamışlar ve erken evre HSK'lı hastalarda daha yüksek EPHX2 ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, daha yüksek EPHX2 seviyelerine sahip hastaların daha iyi prognoz sergilediği görülmüştür. Bu nedenle EPHX2'nin, HSK'lı hastaların hayatta kalmaları için bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilmesi söylenmiştir. Fonksiyonel zenginleştirme analizleri, EPHX2 ekspresyonunun metabolik süreçler ve peroksizomal bileşenlerle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmış, bu da EPHX2'nin HSK'nın yeniden programlanmasında rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bu veriler, EPHX2'nin down regülasyonunun, HSK'nın ilerlemesi ve kötü prognozu ile ilişkili olabileceğini ve EPHX2'nin, HSK'lı hastaların tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini göstermiştir (30). sEH aracılı EET hidrolizindeki genetik varyasyonun, insanlarda kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patogenezinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, EPHX2'deki fonksiyonel genetik varyantların, mevcut iskemik KVH'si olan hastalarda prognozu değiştirip değiştirmediği ise bilinmemektedir. Oni-Orisan ve ark. EPHX2 p.Lys55Arg polimorfizminin Akut Koroner Sendromlu (AKS) olgularda, AKS'yi takiben 5 yıllık mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bu ilişki bağımsız bir popülasyonda tekrarlanamamıştır. İkincil analizler, Arg55 varyant aleli için homozigot olan Kafkasyalıların AKS'yi takiben daha yüksek kardiyovasküler mortalite riski altında olabileceğini ortaya koymuştur. Elde edilen sonuçlar EPHX2 p.Lys55Arg ve p.Arg287Gln polimorfizmlerinin insanlarda bir AKS olayından sonra prognozu önemli ölçüde değiştirmediğini göstermektedir (31).

Epoksiieikosatrienoik asitlerin oluşumunda veya hidrolizinde yer alan Sitokrom P450 2J2 (CYP2J2) ve epoksit hidrolaz 2 (EPHX2) içindeki yaygın polimorfizmlerin, KVH gelişimine yatkınlığı

belirleyebileceği düşünülmektedir. Burdon ve ark, EPHX2 geninin KVH'de bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar bulmuşlardır (32). Ancak Xu ve ark, yaptıkları vaka kontrol çalışmasında G-50T ve R287Q polimorfizmleri dahil olmak üzere CYP2J2 ve EPHX2 geninde bulunan ortak varyantların koroner arter hastalığı gelişiminde hiçbir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (33). Buna ek olarak Kullmann ve ark, EPHX2 K55R allel varyantı ile perkutan koroner müdahale (PKM) sonrası altı aylık bir süre boyunca hastalarda restenoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişler ve bu genetik varyantın koroner kalp hastalığı ile ilişkisini doğrulayamamışlardır. Sonuç olarak, EPHX2 K55R polimorfizminin, primer başarılı PKM uygulanan hastalarda koroner kalp hastalığı veya restenoz oluşumu için bağımsız öngörücü olarak dışlanabileceğini bildirmişlerdir (34). Lee ve ark, EPHX2'deki genetik varyasyonların, özellikle K55R polimorfizm varyant alelinin varlığının, Kafkasyalılarda koroner kalp hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (35). Wei ve ark, EPHX2 genetik varyasyonlarının koroner arterlerde plak oluşumuyla ilişkili olduğunu ve ateroskleroz için bir risk faktörü oluşturduğunu bildirmişlerdir (36). Li ve ark, farmakolojik yolla sEH bozulmasının yoluna bağlı olarak, özellikle kardiyak fibroz olmak üzere patolojik kardiyak yeniden şekillenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir (37). Zhang ve ark, sEH'nin silinmesinin sadece kardiyak hipertrofiyi engellemekle kalmayıp, aynı zamanda kardiyak fibroblastlardan FGF-2 ekspresyonunu da azalttığını öne sürmüşlerdir (38).

Lee ve ark, Danimarka popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada genetik olarak azaltılmış çözünebilir epoksit hidrolaz aktivitesinin iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya iskemik kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. EPHX2 geni ile iskemik inme ve diğer KVH riski arasındaki ilişkinin mevcut olmadığını veya etki boyutunun oldukça küçük olabileceğini bildirmişlerdir (39). Zhu ve ark, Çin'in Sincan bölgesindeki bir Han popülasyonunda EPHX2 geninin genetik polimorfizmlerinin esansiyel hipertansiyon (EH) ile ilişkili olduğunu ancak, Uygur ve Kazak popülasyonlarında EPHX2 gen polimorfizmleri ile EH arasında hiçbir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bunun nedeninin, EPHX2 lokuslarının tanımlanamayan fonksiyonel Tek Nükleotid Polimorfizmleri (TNP) içermesi ve farklı ırklarda TNP'lerin EPHX2 üzerindeki fonksiyonel aktivitesinin kardiyovasküler sistem üzerinde farklı etkileri olması olabileceğini düşünmüşlerdir (40). Demirdöğen ve ark, Türk popülasyonu üzerinde yaptıkları bir çalışmada EPHX2'nin Arg287Gln polimorfizmi ile iskemik inme riski ilişkisini ilk kez araştırmışlar ancak önemli ölçüde bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra EPHX2 varyant alelinin alt grup analizlerinde hipertansiyon ve diyabetle ilişkili inme riskinin arttığını bildirmişlerdir (41). Yapılan bir başka çalışmada ise Çinli tip 2 diyabetes mellitus popülasyonunda MTHFR C677T ve EPHX2 G860A genotiplerinin birleşik etkisinin iskemik inme gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (42). Çin popülasyonu üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise

CYP2C8 rs17110453 ve EPHX2 rs751141 arasında önemli bir gen-gen etkileşimi olduğu ve bu gen-gen etkileşiminin, Çin popülasyonunda iskemik inmeye duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (43).

Sonuç

Sonuç olarak EPHX2 geni ile yapılacak araştırmaların birçok kronik hastalığın patogenezinin aydınlatılabilmesi için önemli olduğu, araştırma sayısının artırılarak daha net sonuçlara varılabileceği düşünülmektedir. Bu duruma ek olarak, bu genle ilişkili birçok hastalığın önceden saptanabilmesi için marker olarak da kullanılabilmesi ön görülmektedir.

Gönderilen bu derleme, daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır ve başka bir dergiye gönderilmemiştir. Yazı içeriği daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmamıştır. Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KD. literatür tarama, DDK. yazım ve düzenleme aşamasında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımı yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Gautheron J, Jéru I. The multifaceted role of epoxide hydrolases in human health and disease. *Int J Mol Sci.* 2020;22:13.
- 2.Harris TR, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase: gene structure, expression and deletion. *Gene.* 2013; 526:61-74.
- 3.Sarı I, Yılmaz M, Katrancioğlu N. Abdominal aort anevrizması ve EPHX2 geni K55r polimorfizmi. *Bozok Tıp Dergisi.* 2020; 10:145-51.
- 4.Van Loo B, Kingma J, Arand M, Wubbolts MG, Janssen DB. Diversity and biocatalytic potential of epoxide hydrolases identified by genome analysis. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:2905-17.
- 5.Decker M, Adamska M, Cronin A, Di Giallonardo F, Burgener J, Marowsky A et al. EH3 (ABHD9): The first member of a new epoxide hydrolase family with high activity for fatty acid epoxides. *J Lipid Res.* 2012;53:2038-45.
- 6.Fretland AJ, Omiecinski CJ. Epoxide hydrolases: Biochemistry and molecular biology. *Chem Biol Interact.* 2000;129:41-59.
- 7.Skoda RC, Demierre A, McBride OW, Gonzalez FJ, Meyer UA. Human microsomal xenobiotic epoxide hydrolase. Complementary DNA sequence, complementary DNA-directed expression in COS-1 cells, and chromosomal localization. *J Biol Chem.* 1988;263:1549-54.
- 8.Beetham JK, Tian T, Hammock BD. cDNA cloning and expression of a soluble Epoxide Hydrolase from human liver. *Arch Biochem Biophys.* 1993;305:197-201.
- 9.Gill SS, Hammock BD. Distribution and properties of a mammalian soluble epoxide hydrase. *Biochem Pharmacol.* 1980;29:389-95.

- 10.Zhang D, Xie X, Chen Y, Hammock BD, Kong W, Zhu Y. Homocysteine upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2012;110:808-17.
- 11.Ai D, Pang W, Li N, Xu M, Jones PD, Yang J et al. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:564-9.
- 12.Harris TR, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase: Gene structure, expression and deletion. *Gene.* 2013;526:61-74.
- 13.Reisdorf WC, Xie Q, Zeng X, Xie W, Rajpal N, Hoang B et al. Preclinical evaluation of EPHX2 inhibition as a novel treatment for inflammatory bowel disease. *Plos One.* 2019;14:e0215033.
- 14.Inceoglu B, Jinks SL, Schmelzer KR, Waite T, Kim IH, Hammock BD. Inhibition of soluble epoxide hydrolase reduces LPS-induced thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of inflammatory pain. *Life Sci.* 2006;79:2311-9.
- 15.Napimoga MH, Rocha EP, Trindade-Da-Silva CA, Demasi APD, Martinez EF, Macedo CG et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitor promotes immunomodulation to inhibit bone resorption. *J Periodontal Res.* 2018;53:743-9.
- 16.Klocke J, Ulu A, Wu K, Rudolph B, Dragun D, Gollasch M et al. Prophylactic inhibition of soluble epoxide hydrolase delays onset of nephritis and ameliorates kidney damage in NZB/W F1 mice. *Scientific Reports.* 2019;9:1-11.
- 17.Sun H, Lee P, Yan C, Gao N, Wang JM, Fan X et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase 2 ameliorates diabetic keratopathy and impaired wound healing in mouse corneas. *Diabetes.* 2018;67:1162-72.
- 18.Elmarakby AA, Faulkner J, Al-Shabrawey M, Wang MH, Maddipati KR, Imig JD. Deletion of soluble epoxide hydrolase gene improves renal endothelial function and reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Am. J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301:1307-17.
- 19.Manhiani M, Quigley JE, Knight SF, Tasoobshirazi S, Moore T, Brands MW et al. Soluble epoxide hydrolase gene deletion attenuates renal injury and inflammation with DOCA-salt hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:740-8.
- 20.Simpkins AN, Rudic RD, Roy S, Tsai HJ, Hammock BD, Imig JD. Soluble epoxide hydrolase inhibition modulates vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:795-806.
- 21.Thomson SJ, Askari A, Bishop-Bailey D. Anti-inflammatory effects of epoxyeicosatrienoic acids. *Int J Vasc Med.* 2012;605101.
- 22.Scott-Van Zeeland AA, Bloss CS, Tewhey R, Bansal V, Torkamani A, Libiger O et al. Evidence for the role of EPHX2 gene variants in anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry.* 2014;19:724-32.
- 23.Vainio P, Gupta S, Ketola K, Mirtti T, Mpindi JP et al. Arachidonic acid pathway members PLA2G7, HPGD, EPHX2, and CYP4F8 identified as putative novel

- therapeutic targets in prostate cancer. *Am J Pathol.* 2011;178:525-36.
- 24.**Liu MS, Zhao H, Xu CX, Xie PB, Wang W, Yang YY et al. Clinical significance of EPHX2 deregulation in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2021;23:109-15.
- 25.**Zhang Y, Zhang R, Liang F, Zhang L, Liang X. Identification of metabolism-associated prostate cancer subtypes and construction of a prognostic risk model. *Front Oncol.* 2020;10:598801.
- 26.**Kesavan R, Frömel T, Zukunft S, Brüne B, Weigert A, Wittig I et al. The consequences of soluble epoxide hydrolase deletion on tumorigenesis and metastasis in a mouse model of breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7120.
- 27.**Chen C, Li G, Liao W, Wu J, Liu L, Ma D et al. Selective inhibitors of CYP2J2 related to terfenadine exhibit strong activity against human cancers in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329:908-18.
- 28.**Wang L, Wang Y, Su B, Yu P, He J, Meng L et al. Transcriptome-wide analysis and modelling of prognostic alternative splicing signatures in invasive breast cancer: a prospective clinical study. *Sci Rep.* 2020;10:16504.
- 29.**Liu J, Nie S, Gao M, Jiang Y, Wan Y, Ma X et al. Identification of EPHX2 and RMI2 as two novel key genes in cervical squamous cell carcinoma by an integrated bioinformatic analysis. *J Cell Physiol.* 2019;234:21260-73.
- 30.**Zhan K, Bai Y, Liao S, Chen H, Kuang L, Luo Q et al. Identification and validation of EPHX2 as a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep.* 2021;24:650.
- 31.**Oni-Orisan A, Cresci S, Jones PG, Theken KN, Spertus JA, Lee CR. Association between the EPHX2 p.Lys55Arg polymorphism and prognosis following an acute coronary syndrome. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;138:15-22.
- 32.**Burdon KP, Lehtinen AB, Langefeld CD, Carr JJ, Rich SS, Freedman BI et al. Genetic analysis of the soluble epoxide hydrolase gene, EPHX2, in subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:128-34.
- 33.**Xu Y, Ding H, Peng J, Cui G, Liu L, Cianflone C et al. Association between polymorphisms of CYP2J2 and EPHX2 genes and risk of coronary artery disease. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21:489-94.
- 34.**Kullmann S, Binner P, Rackebrandt K, Hüge A, Haltern G, Lankisch M et al. Variation in the human soluble epoxide hydrolase gene and risk of restenosis after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:1-7.
- 35.**Lee CR, North KE, Bray MS, Fornage M, Seubert JM, Newman JW et al. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) and risk of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hum Mol Genet.* 2006;15:1640-9.
- 36.**Wei Q, Doris PA, Pollizotto MV, Boerwinkle E, Jacobs DR, Jr. Siscovick DS. Sequence variation in the soluble epoxide hydrolase gene and subclinical coronary atherosclerosis: interaction with cigarette smoking. *Atherosclerosis.* 2007;190:26-34.
- 37.**Li L, Li N, Pang W, Zhang X, Hammock BD, Ai D et al. Opposite effects of gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase on cardiac fibrosis. *Plos one.* 2014;9:e94092.
- 38.**Zhang H, Wang T, Zhang K, Liu Y, Huang F, Zhu X et al. Deletion of soluble epoxide hydrolase attenuates cardiac hypertrophy via down-regulation of cardiac fibroblasts-derived fibroblast growth factor-2. *Crit Care Med.* 2014;42:345-54.
- 39.**Lee J, Dahl M, Grande P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetically reduced soluble epoxide hydrolase activity and risk of stroke and other cardiovascular disease. *Stroke.* 2010;41:27-33.
- 40.**Zhu XL, Wang L, Wang Z, Chen SZ, Zhang WQ, Ma MM. Relationship between EPHX2 gene polymorphisms and essential hypertension in Uygur, Kazakh, and Han. *Genet Mol Res.* 2015;14:3474-80.
- 41.**Demirdogen C, Micoogulları B, Turkanoglu Y, Ozcelik A, Adalı O. Missense genetic polymorphisms of microsomal (*EPHX1*) and soluble epoxide hydrolase (*EPHX2*) and their relation to the risk of large artery atherosclerotic ischemic stroke in a Turkish population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;16:3251-65.
- 42.**Ma L, Jiang Y, Kong X, Yan M, Zhao T, Zhao H et al. Synergistic effect of the *MTHFR* C677T and *EPHX2* G860A polymorphism on the increased risk of ischemic stroke in Chinese Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res.* 2017;62:16205.
- 43.**Yi X, Zhang B, Wang C, Liao D, Lin J, Chi L. CYP2C8 rs17110453 and EPHX2 rs751141 two-locus interaction increases susceptibility to ischemic stroke. *Gene.* 2015;565:85-9.