

KRONİK HASTALIK PATOGENEZİYLE İLİŞKİLİ MİKRO RNA'LARIN FENOLİK BİLEŞİKLER ARACILIĞIYLA MODÜLASYONU

Teslime Özge ŞAHİN¹, Yasemin AKDEVELİOĞLU²

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

0000-0002-7289-5187

² Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

0000-0002-2213-4419

ÖZ

Fenolik bileşikler, antioksidan aktivitesiyle öne çıkan bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşiklerdir. Bu bileşiklerin metabolizmada antiinflamatuvar, antikanserojen, antimikrobiyal pek çok sağlık yararı olduğu ve obezite, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar fenolik bileşiklerin kronik hastalıklara karşı koruyucu etkilerinde mikro RNA (miRNA) modülasyonunun da önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bu fenolik bileşiklerden resveratrolün özellikle insülin sekresyonunun düzenlenmesi, inflamatuvar süreçlerin baskılanması, kanser hücrelerinin proliferasyonunun önlenmesinde rol oynayan miRNA'ların (miR-375, miR-126, miR-132, miR-130b, miR-221, miR181b, miR-542, miR-150) ekspresyonlarının artmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Kurkuminle ilgili araştırmalar genellikle *in vitro* tasarımdadır ve kurkumin analoglarının çeşitli kanser hücrelerindeki tümör baskılayıcı miRNA'ların (Let-7, miR-26a, miR-101, miR-146a, miR-200, miR-28, miR-139, miR-149) ekspresyonunu artırıcı ve onkogenik miRNA'ların (miR-21, miR-155) ekspresyonlarını baskılayıcı etkilerini ortaya koymaktadır. Yeşil çay kateşinlerinin ise (özellikle EGCG) lipogenez, adipogenez, karsinogenez ve inflamasyonla ilişkili miRNA'ların ekspresyonunu (miR-335, miR-34a, miR-16 aşağı regülasyonu; miR-194, let-7a, miR-145, miR-210 yukarı regülasyonu) etkilediği görülmüştür. Tüm bu sonuçlar resveratrol, kurkumin ve yeşil çay kateşinlerinin miRNA modülasyonundaki rolleri aracılığıyla obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli kronik hastalıklara karşı koruyucu etkilerini ortaya koymaktadır. Bu derlemede kronik hastalık patogeneziyle ilişkili miRNA'ların modülasyonunda fenolik bileşiklerin rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Polifenoller, epigenetik, nutrigenomik, bulaşıcı olmayan hastalıklar, yeşil çay, kurkumin

PHENOLIC COMPOUNDS MEDIATED MODULATION OF CHRONIC DISEASE PATHOGENESIS-RELATED MICRO RNAs

ABSTRACT

Phenolic compounds are plant-derived bioactive compounds that stand out with their antioxidant activity. It is reported that these compounds have many health benefits such as anti-inflammatory, anti-carcinogenic, antimicrobial and protective effects against obesity, cardiovascular diseases and various types of cancer. Recent studies have shown that micro RNA (miRNA) modulation also plays an important role in the protective effects of phenolic compounds against chronic diseases. Among these phenolic compounds, resveratrol has been found to be effective in increasing the expression of miRNAs (miR-375, miR-126, miR-132, miR-130b, miR-221, miR181b, miR-542, miR-150) that play a role in the regulation of insulin secretion, suppression of inflammatory pathways and prevention of cancer cell proliferation. Studies on curcumin are generally *in vitro* in design and reveal the effects of curcumin analogs on increasing the expression of tumor suppressor miRNAs (Let-7, miR-26a, miR-101, miR-146a, miR-200, miR-28, miR-139, miR-149) and suppressing the expression of oncogenic miRNAs (miR-21, miR-155) in different types of cancer cells. Green tea catechins influence the expression of miRNAs involved in lipogenesis, adipogenesis, carcinogenesis and inflammation (miR-335, miR-34a, miR-16 down-regulation; miR-194, let-7a, miR-145, miR-210 up-regulation). All these results reveal the protective effects of resveratrol, curcumin and green tea catechins against various chronic diseases such as obesity, cardiovascular diseases and cancer through their roles in miRNA modulation. In this review, it was aimed to examine the role of phenolic compounds in the modulation of miRNAs associated with chronic disease pathogenesis.

Key words: Polyphenols, epigenetics, nutrigenomics, noncommunicable diseases, green tea, curcumin

İletişim/Correspondence

Teslime Özge ŞAHİN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Afyon, Türkiye

E-posta: ozge.sahin@afsu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 15.05.2024

Kabul tarihi/Accepted: 31.05.2024

DOI: 10.52881/gsbdergi.1484502

GİRİŞ

Fenolik bileşikler bitkisel kaynaklı ve besin ögesi olmayan biyoaktif bileşiklerdir. Esasen bitkileri bakteri, mantar, böcek ve diğer tehditlerden korumak amacıyla üretilen bu bileşikler, bitkisel savunma mekanizması olarak işlev göstermektedir (1). Fenolik bileşikler genel olarak flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler, tanenler ve kumarinler olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır (2,3). Bu bileşikler meyveler, sebzeler, tahıllar ve içecekler de dahil olmak üzere birçok besinde doğal olarak bulunmaktadır. Üzüm, elma, armut, kiraz ve çilek 100 g taze ağırlık başına 200-300 mg'a kadar fenolik bileşik içerebilirken; bir kadeh kırmızı şarap, bir fincan çay veya kahve yaklaşık 100 mg fenolik bileşik içermektedir (4). Bitkilerin içerdiği fenolik bileşik türü ve konsantrasyonu; bitkinin cinsi, varyetesi, yetiştiği toprak ve yetiştirme koşulları (bölge, rakım ve mevsim) gibi içsel ve dışsal faktörlere göre değişkenlik göstermektedir (5).

Fenolik bileşikler güçlü antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanserijen, antimikrobiyal, gen transkripsiyonunu düzenleyici, hücreler arası iletişimi destekleyici özelliklere sahip olmalarından dolayı obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi kronik hastalıkların gelişimini önleyebilmekte ve ilerlemesini yavaşlatabilmektedir (5,6). Örneğin diyabet hastalarıyla yapılan bir çalışmada diyetle polifenol alımı $546,4 \pm 150,1$ mg/1000 kkal olan bireylerin kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili parametrelerinin (Düşük yoğunluklu lipoprotein, (LDL)), trigliserid, c-reaktif protein (CRP), beden kütle indeksi (BKİ), glikozile hemoglobin-HbA1c), polifenol alımı $228,5 \pm 50,8$ mg/1000 kkal olanlardan anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur

(7). Yeterli ve dengeli beslenme önerilerine uygun şekilde, günlük 5 porsiyon sebze ve meyve tüketiminin ise 500-1000 mg/gün polifenol içerebileceği tespit edilmiştir (8).

Son yıllarda yapılan araştırmalar polifenollerin kronik hastalık riskini azaltıcı etkilerinde moleküler ve epigenetik mekanizmaların da etkili olduğunu göstermiştir (9,10). Bu epigenetik düzenlemelerden birisi de mikro RNA (miRNA) modülasyonudur. Mikro-RNA'lar yaklaşık olarak 21-23 nükleotit uzunluğunda, tek zincirli, kodlamayan küçük RNA'lardır. Organizmadaki modülatör etkilerini genellikle protein translasyonunu bloke ederek veya hedef mesajcı RNA (mRNA)'ların yapısını bozarak göstermektedirler. Mikro-RNA'lar metabolizmada hücre döngüsü, programlı hücre ölümü, hücre farklılaşması, tümör gelişimi, metastaz ve antiinflamatuvar süreçler gibi kronik hastalıkların patogeneziyle ilişkili mekanizmaları modüle etmektedir (11). Son yıllarda yapılan çalışmalar polifenollerin miRNA'ların ekspresyonunu etkileyen beslenme ile ilişkili önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (12–14) (Tablo-1). Bu derleme makalede, fenolik bileşikler aracılığıyla miRNA modülasyonu ve bu miRNA'ların kronik hastalık patogeneziindeki rolleri incelenmiştir.

Mikro-RNA'ların Biyogenezi ve Kronik Hastalık Patogeneziindeki Rollerini

Santral dogma hipotezine göre; DNA'dan transkripsiyonu yapılan mRNA'ların translasyonuyla metabolik süreçlerin regülasyonunda rol oynayan proteinler sentezlenmektedir. Ancak son 20 yılda metabolik süreçlerin genomik regülasyonunun sanılandan daha karmaşık olduğu ve önceden "junk" olarak adlandırılan kodlamayan RNA'ların da

Tablo 1. Polifenoller aracılığıyla miRNA modülasyonunu inceleyen klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar

Müdahale	Hastalık	Araştırma Türü	Araştırma Tasarımı	Müdahale süresi	Sonuç
Yeşil çay (67)	Obezite	Randomize Kontrollü	<ul style="list-style-type: none"> Müdahale (n=15): Yüksek yağlı, doymuş yağ oranı yüksek diyet + Yeşil çay kapsülü (615 mg of total kateşin, 348 mg EGCG) Kontrol (n=15): Yüksek yağlı, doymuş yağ oranı yüksek diyet +Plasebo 	Akut (öğün sonrası 5 saat)	<ul style="list-style-type: none"> IL-6, TNF-a, CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yeşil çay ekstraktı alan grupta 62 adet miRNA'nın düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır (p<0,05). Belirlenen miRNA'ların TGF-β, CARM1, RSK ve BMP ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır.
Reveratrol (38)	Tip 2 Diyabet & Hipertansiyon	Randomize Kontrollü	<ul style="list-style-type: none"> Kontrol (n=9): Plasebo (maltodekstrin) Müdahale 1 (n=13): Resveratrol içermeyen üzüm ekstraktı (GE) Müdahale 2 (n=13): 8 mg resveratrol içeren üzüm ekstraktı (GE-RES) 	1 yıl	<ul style="list-style-type: none"> GE-RES grubunda miR-181b, -663, ve -30c2 ekspresyonu artmış, miR-155 and -34a ekspresyonu azalmıştır (p<0,05).
Resveratrol (26)	Tip 2 DM	Randomize Kontrollü	<ul style="list-style-type: none"> Kontrol (n=55): Plasebo Müdahale (n=55): Resveratrol (200 mg/gün) 	24 Hafta	<ul style="list-style-type: none"> Plaseboya kıyasla resveratrol alan hastalarda miRNA-34a, miRNA-375, miRNA-21, miRNA-192'de iki kattan fazla aşağı regülasyon ve miRNA-126 ve miRNA-132 ekspresyonunda yukarı regülasyon kaydedilmiştir.
Resveratrol (11)	Metabolik Sendrom	Randomize Kontrollü	<ul style="list-style-type: none"> Müdahale (n=41): Günde 2 kez resveratrol+tokotrienol kapsülü (150 mg <i>Trans</i>-resveratrol ve 250 mg Tokotrienols) Kontrol (n=41): Günde 2 kez plasebo 	24 Hafta	<ul style="list-style-type: none"> Müdahale grubunda miR-130b (3,05 kat), miR-221 (2,45 kat) ve miR-122 (2,22 kat) ekspresyonu plasebo grubuna kıyasla anlamlı şekilde (p< 0,001) artmıştır.
Üzüm posası (36)	Metabolik Sendrom	Kesitsel	<ul style="list-style-type: none"> Grup 1 (n= 23): Üzüm posası müdahalesine yanıt verenler Grup 2 (n= 26): Üzüm müdahalesine yanıt vermeyenler 	6 Hafta	<ul style="list-style-type: none"> Üzüm posası müdahalesine yanıt veren grubun müdahale öncesi miR-222 ekspresyonu yanıt vermeyenlerden daha düşük olduğu bulunmuştur (p<0,05). miR-222 için öngörülen hedef genlerin İnsülin Reseptörü-4 (IRS4) ve Piruvat Kinaz (PKM) olduğu tespit edilmiştir.
Üzüm (37)	GİS kanser	Randomize Kontrollü	<ul style="list-style-type: none"> Müdahale (n=21): 5g/kg taze üzüm tükettirilmiştir Kontrol (n=19): Diyetten üzümün çıkarılması dışında müdahale yapılmamıştır. 	21 gün	<ul style="list-style-type: none"> Taze üzüm tüketenlerde miR-200c-3p, miR-106b-3p, miR-155-5p, miR-324-5p gibi miRNA'ların ekspresyonu azalmıştır.

metabolik süreçlerin regülasyonunda önemli role sahip olduğu ortaya koyulmuştur (15). Kodlamayan RNA'lardan birisi olan miRNA'ların keşfi 1993 yılında, bir nematod türü olan *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)'ta tespit edilen Lin-4 ile başlamıştır. 2000 yılında yine *C. Elegans*'tan Let-7'nin keşfedilmesinden sonra miRNA'larla ilgili araştırmalar giderek artmıştır (16,17). Günümüzde neredeyse tüm hayvan model sistemlerinde miRNA'lar tespit edilmiştir. Sayıları büyük ölçüde organizmanın karmaşıklığına göre değişkenlik göstermektedir (17). İlk keşfedildikleri 1993 yılından günümüze kadar yaklaşık 2500 miRNA tanımlanmıştır ve bu sayı her geçen gün artmaktadır.

Mikro RNA biyogenezi; primer transkript Pri-miRNA'nın RNA polimeraz II tarafından transkripsiyonu, pri-miRNA'nın kısmen olgunlaştırılarak Pre-miRNA'ya dönüşmesi ve son olarak olgun miRNA'ların oluşması olmak üzere üç adımda gerçekleşmektedir (17,18). Pri-miRNA transkripsiyonu ve Pre-miRNA'ya dönüşümü nükleusta gerçekleşirken, olgun miRNA'lara dönüşüm sitoplazmada gerçekleşmektedir. Pri-miRNA'ların transkripsiyonu DNA'nın intronlarından uzun zincirli (~1000 baz uzunluğunda) ve saç tokasına (hairpin) benzer şekilde katlanmış bir yapıda gerçekleşmektedir. Pri-miRNA, Drosha ve DGCR8 enzim aktivitesiyle Pre-miRNA formuna dönüşmektedir. Pre-miRNA'lar nükleustan sitoplazmaya geçerek burada bulunan Dicer-TRBP enzim kompleksi aktivitesi sonucunda biri olgun miRNA'dan oluşan çift zincirli yapıya dönüşmektedir. Olgun miRNA, hedef mRNA ile uyumlu olan zincirdir ve Agouti ilişkili peptide bağlanarak RNA induced silencing complex (RISC) oluşturmaktadır. Bu

kompleks ya hedef genin translasyonundan sorumlu mRNA'nın 3'-çevrilmemiş bölgesine (3'-UTR) mükemmel tamamlayıcılıkla bağlanarak mRNA degradasyonuna sebep olmakta, ya da bu mRNA'ya kusurlu tamamlayıcılıkla bağlanarak translasyonun engellenmesine neden olmaktadır. Bu iki mekanizma aracılığıyla miRNA'lar gen ifadesini susturucu etki göstermektedir (15).

MikroRNA'lar obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok kronik hastalığın patogeneziyle ilişkili genlerin ekspresyonunu transkripsiyonel ve translasyonel düzeyde etkileyebilmektedir (19,20). Bu kodlamayan RNA'lar ani çevresel değişiklikler söz konusu olduğunda homeostazın yeniden sağlanmasına yardımcı olmakta, şiddetli ve uzun süreli stres durumunda hücrelerin değişen ortama uyum sağlayabilmesi için gen ifadesinin yeniden programlanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle de kronik hastalıkların patogeneziinde rol oynayan çevresel strese verilen yanıtta kilit öneme sahiptir (11). Özellikle oksidatif stres, makrofaj aktivasyonu, insülin sinyalizasyonu, lipid metabolizması, endotel disfonksiyon, adipogenez ve metabolik inflamasyonla yakından ilişkili süreçlerdeki düzenleyici etkileri nedeniyle kronik hastalık patogeneziinde önemli rol oynamaktadırlar (21). Örneğin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) sentezinin ve ters kolesterol taşınmasının önemli düzenleyicileri olan adenosin trifosfat bağlayıcı kaset taşıyıcı A1'i (ABCA1)'in ve yağ asidi oksidasyonunda yer alan genlerin ekspresyonu miR-33 ailesi tarafından kontrol edilmektedir. Bu miRNA ailesinin susturulması ABCA1 reseptörlerinin hepatik ekspresyonunu ve plazma HDL seviyelerini artırarak

kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki sağlamaktadır (22).

Kronik hastalık patogenezindeki bu önemli rolleri sebebiyle kan dolaşımındaki miRNA'lar obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, ateroskleroz ve Tip 2 Diyabet (Tip 2 DM) için potansiyel biyobelirteçler olarak da nitelendirilmektedir (23,24). Örneğin, plazma miR-21, miR-155, miR-196b ve miR-210 düzeylerinin, pankreas adenokarsinom tanısında bir belirteç olarak kullanılabilme potansiyeli olduğu öne sürülmektedir. Bu miRNA'lardan miR-155'in, pankreatik neoplazinin erken teşhisinde kullanılabileceği; miR-196a'nın ise hastalığın ilerleme durumunun göstergesi olabileceği belirtilmiştir (24). Kardiyovasküler hastalıklar miRNA'ların belirteç olarak kullanılabileceği bir diğer hastalık grubudur. Kardiyak spesifik miRNA'ların (miR-1, miR-208, miR-499) düzeyinin miyokard infarktüsü hastalarında artış gösterdiği ve kardiyak hasar belirteçleriyle aralarında güçlü bir korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (23).

Fenolik Bileşiklerin miRNA Modülasyonu Aracılığıyla Kronik Hastalık Patogenezinin Etkileri

Resveratrol

Resveratrol (3,4',5-trihidroksistilben), *cis*- ve *trans*- izomerleri bulunan stilbenoid grubundan bir fenolik bileşiktir. *Trans*-Resveratrol *Vitis vinifera L.*'nin (*Vitaceae*) doğal bir bileşenidir, üzümün kabuğunda ve yaprak epidermisinde bol miktarda bulunmaktadır. Kırmızı şaraplar ise hem *trans*-, hem de *cis*-resveratrol kaynağıdır (24). *Trans*-resveratrol *cis*- formuna göre hem daha yaygın bir formdur hem de biyolojik olarak daha aktiftir. *Trans*-resveratrol özellikle hücre döngüsünün durdurulması, hücre farklılaşması, apoptoz gibi hücrel tepkilerin indüklenmesi ve

kanser hücrelerinin proliferasyonunun önlenmesi gibi farklı biyolojik aktiviteler ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, etkili bir radikal süpürücü olarak etki göstermektedir (26). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, resveratrolün terapötik dozunun ≥ 100 mg/gün olduğu ve 1 g/gün'e kadar alımının insanlarda genellikle güvenli olduğu belirtilmiştir (27).

Resveratrolün kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki anti-inflamatuvar etkilerinin; endotel hücrelerine monosit yapışkanlığının azaltılması, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve janus kinaz/sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK/STAT) sinyali yollarının baskılanması, anti-inflamatuvar sitokinlerin yukarı regülasyonu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlekin 1 β (IL-1 β) ve interlekin 6 (IL-6)) üretimini engellenmesi gibi çok sayıda mekanizmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir (28). Resveratrol suplementasyonu, inflamatuvar yollarda rol oynayan miRNA'lar aracılığıyla yüksek duyarlı c-reaktif protein (hs-CRP), TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltabilmektedir. Oral anti diyabetik (OAD) tedavisi alan fazla kilolu Tip 2 DM'li hastalara 24 hafta boyunca OAD'ye ek olarak resveratrol takviyesi (200 mg/gün) verilmesinin hastalarda glukoz homeostazı (açlık plazma glukozu (APG), insülin, HbA1c, HOMA-IR, inflamasyon (TNF- α , IL-6, hs-CRP), oksidatif stres (malondialdehit-MDA) ve miRNA (miRNA-21, miRNA-34a, miRNA-126, miRNA-132, miRNA-192 ve miRNA-375) ekspresyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Resveratrol müdahalesi sonucunda APG, insülin, HOMA- IR, HbA1c, MDA, hs-CRP, IL-6,

TNF- α düzeyleri plasebo alan gruba göre anlamlı şekilde azalırken; total kolesterol, trigliserit, LDL-K ve HDL-K düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Resveratrol alan grupta ayrıca miR-21 ve miR-34a, miR-375 ve miR-192 ekspresyonunun azaldığı; miR-126 ve miR-132 ekspresyonlarının arttığı tespit edilmiştir (27). Bu miRNA'ların etkili oldukları metabolik yollar incelendiğinde; miR-21'in apoptozla ilişkili genleri düzenleyici etkileri olduğu ve kalp yetmezliği, diyabetik kardiyomiopati, miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere çeşitli kardiyomiopatilerde rol oynadığı görülmektedir (29).

miR-375, pankreas beta hücrelerinde en fazla bulunan miRNA'lardan birisidir ve insülin sekresyonunda görevli miyotrofin (Mtpn) ve insülin sentezinde rol oynayan 3'-fosfoinositid bağımlı kinaz 1 mRNA'larını hedef alarak insülin sekresyonunu baskılayıcı etki göstermektedir (30). Ayrıca yapılan çeşitli araştırmalar da Tip 1 ve Tip 2 DM'li bireyler miR-375 düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve bu nedenle miR-375'in diyabet için bir gösterge olabileceğini ortaya koymuştur (31,32). Resveratrol aracılığıyla miR-375'in seviyesinin baskılanması, hedef genlerinin ekspresyonunu artırarak insülin sekresyonunu teşvik etmektedir.

Resveratrol müdahalesiyle miR-126 ve miR-132 ekspresyonlarının artması, oksidatif stresin ve metainflamasyonun baskılanmasına katkı sağlamaktadır. MiR-126 bu etkiyi makrofajlardan salgılanan ve inflamatuvar yanıt oluşumunda rol oynayan yüksek mobilite grubu proteinlerinden HMGB1'in ekspresyonunu baskılayarak sağlarken; miRNA-132'nin

NF- κ B, TNF- α , NOD benzeri reseptör (NLR) ve toll benzeri reseptör (TLR) sinyal yollarını baskılayarak sağladığı belirtilmektedir (33). Altı ay boyunca her gün karışım şeklinde resveratrol (150 mg resveratrol ve 250 mg δ -tokotrienol) takviyesi alan metabolik sendromlu bireylerde; santral obezite, bozulmuş açlık glikozu, dislipidemi ve hipertansiyondan oluşan metabolik sendrom parametrelerinde iyileşme görülmüştür. Bu takviye ayrıca hs-CRP, IL-6, TNF- α , MDA ve toplam antioksidan kapasite gibi biyobelirteçleri de iyileştirmiştir (34). Bu çalışmaya katılan bireylerin serum miRNA düzeyleri incelendiğinde resveratrol takviyesi sonucunda miR-130b, miR-221-5p ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artış; miR-122 ekspresyonunda anlamlı azalma olduğu görülmüştür (12). Ekspresyonu değişen miRNA'lardan miR-130b, adipogenez ve adipoz dokuda adiposit farklılaşmasında rol oynayan PPAR- γ 'yı baskılayarak özellikle santral obezitenin önlenmesine katkı sağlarken; miR-122, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz (HMG-KoA redüktaz)'ı baskılayarak kolesterol biyosentezini sekteye uğratmakta ve dislipidemiye karşı koruyucu etki göstermektedir. MiR-221'in ise bozulmuş açlık glukozunu ve adipositlerden pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını önlediği ifade edilmektedir (12).

Resveratrolün besin kaynaklarından birisi olan üzüm posası/üzüm küspesi, şarap yapımının ana kalıntısı olup üzüm çekirdekleri ve kabuklarından oluşmaktadır (35). Diyet lifine bağlı ekstrakte edilemeyen polifenoller açısından zengin olan üzüm posası, bağırsak mikrobiyotasının etkisiyle fermente edilerek emilebilir metabolitlere dönüşmektedir. Bu metabolitler sayesinde

de gastrointestinal sağlık başta olmak üzere antioksidan ve antiproliferatif kapasitelerde artış, bağırsak tümörjenezinin azaltılması ve gen ifadesinin değiştirilmesi gibi sağlıkla ilgili farklı potansiyel özellikler sergiler (36). Yüksek kardiyometabolik risk altındaki obez bireylere üzüm posası takviyesinin verildiği bir klinik çalışmada, açlık insülinemisinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme, tokluk insülinemisinde de iyileşme eğilimi rapor edilmiştir (35). Ancak bazı bireylerin üzüm posası müdahalesine yanıt vermediği ve insülin düzeylerinde değişiklik meydana gelmediği tespit edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin müdahale öncesi fekal mikrobiyotaları ve dolaşımdaki miRNA düzeyleri karşılaştırıldığında, üzüm posası müdahalesine yanıt veren bireylerin kan dolaşımlarındaki miR-222 düzeyinin yanı sıra fekal mikrobiyotalarındaki *Firmicutes* ailesinin ve *Prevotella* türlerinin yanıt vermeyenlerden anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (37). MiR-222, glukoz metabolizmasında yer alan iki genin (insülin reseptör substrat 4-*IRS4*) ve piruvat kinaz-*PKM*) ekspresyonunu düzenlemektedir. Daha yüksek mir-222 ekspresyonuna sahip bireylerin dokularında *IRS* gen ekspresyonunun daha düşük olabileceği ve bozulmuş glukoz toleransı riskinin daha fazla olabileceği belirtilmektedir (37). Bu nedenle de üzüm posası müdahalesi bu grupta daha olumlu sonuçlar ortaya çıkarmış olabilir.

Sağlıklı bireylerin 3 hafta süresince her gün sofralık taze üzüm (5 g/kg vücut ağırlığı) tüketmesinin, kan dolaşımındaki miRNA düzeylerine etkisinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada; katılımcıların miR-200c-3p, miR-106b-3p, miR-155-5p, miR-324-5p ekspresyonlarında istatistiksel olarak

anlamlı şekilde bir azalama gözlemlenmiştir. Bu miRNA'ların ekspresyonlarının farklı kanser türlerinde yüksek seviyelere sahip olduğu ve kanserle ilgili birçok yolakta rol oynadığı belirtilmiştir (38). Tip 2 DM'li hipertansif erkeklere 1 yıl boyunca yapılan resveratrol içermeyen üzüm eksttraktı ve sekiz mg resveratrol içeren üzüm eksttraktı müdahalesi sonucunda iki grubun da vücut ağırlığı, kan basıncı, glikoz, HbA1c veya kan lipidlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Plasebo ve resveratrol içermeyen üzüm eksttraktı alan gruba kıyasla, resveratrollü üzüm eksttraktı takviyesi yapılan grupta anti-inflamatuvar aktiviteye sahip miRNA ekspresyonunun (miR-181b, miR-663 ve miR-30c) daha yüksek, pro-inflamatuvar miRNA düzeylerinin (miR-155 ve miR-34a) ve pro-inflamatuvar sitokin (CCL3, IL-1 β , TNF- α) ekspresyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (39).

Resveratrol ve analogları onkojenik miRNA'ların (onkomiR'ler) ekspresyonlarını inhibe ederek ve tümör baskılayıcı miRNA'ları indükleyerek kansere karşı koruyucu etki göstermektedir. Prostat kanseri hücrelerinde (LNCaP) miRNA profillemesi yapıldığında tümör baskılayıcı gen PTEN'i hedef alan onkojenik miR-17-92, miR-106a ve miR-106b kümelerinin önemli ölçüde ifade edildiği tespit edilmiştir. Resveratrol müdahalesinin ise prostat kanser hücrelerinde onkojenik miR-17, miR-20a, miR-20b, miR-106a ve miR106b ekspresyonunu baskılayıcı, miR-150 ve miR-296-5p'nin gibi tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunu uyarıcı etki yaptığı tespit edilmiştir (40). Resveratrol müdahalesinin meme kanseri hücrelerinin (MCF-7 ve MDA-MB-231) miRNA ekspresyonuna etkisinin incelendiği bir araştırma sonucunda; miR-125b-5p, miR-

200c-3p, miR-409-3p, miR-122-5p ve miR-542-3p dâhil olmak üzere tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış görülmüştür. Bu miRNA'ların B hücreli lenfoma 2 (BCL-2), X'e bağlı apoptoz proteini inhibitörü (XIAP) ve siklin bağımlı kinazlar (CDK) gibi anti-apoptotik moleküllerin ekspresyonlarını azaltarak kanser hücrelerinin büyümesini ve metastazını önlediği belirtilmiştir (41).

Kurkuminoidler-Kurkumin

Kurkuminoidler, zerdeçalın (*Curcuma longa*) aktif bileşenleridir ve en yaygın formları kurkumin (%77,0), demetoksikurkumin (DMC) (%17,0) ve disdemetoksikurkumin (BDMC) (%3,0)'dir. Bu üç bileşik benzer moleküler yapıya ve sağlık etkilerine sahiptir (42). En yaygın kurkuminoid türü olan kurkumin (diferuloylmetan); zerdeçalın %2-5'ini oluşturan fenolik bir bileşiktir. Turuncu-sarı kristal yapıda bulunan kurkumin lipofilik yapıda olan, suda çözünmeyen bir bileşiktir (43). Kurkuminin yapısında, β -diketon grubu içeren yedi karbonlu doymamış bir hidrokarbon zinciri ve bu zincirin iki ucuna bağlanmış o-metoksi grupları içeren fenolik halka bulunmaktadır. Kurkumin, hidrojen atomu transferifenolik OH gruplarından ardışık elektron ve proton transferi ile reaktif oksijen türlerini temizleyici aktivite göstermektedir. Ayrıca, kurkuminin β -diketon kısmının da mükemmel bir şelatlama ligandı olduğu ve metallerle güçlü kompleksler oluşturduğu belirtilmiştir (44). Lipofilik yapıya sahip olması da kurkumini peroksil radikallerinin etkili bir temizleyicisi yapmakta ve E vitaminiyle benzer mekanizmalarla zincir kırıcı bir antioksidan olarak nitelendirilmesini sağlamaktadır (43). Bu ROS süpürücü ve metal şelatlayıcı etkilerin

yanı sıra kurkumin; NF- κ B, Mitojen aktif protein kinaz (MAPK), Aktivatör protein-1 (AP-1), JAK/STAT gibi inflamasyonla ilişkili sinyal yollarını, inflamasyonu teşvik eden enzimleri (siklooksijenaz ve lipooksijenaz) ve sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α) inhibe ederek anti-inflamatuvar aktivite göstermektedir (45). Farmakolojik aktivitelerine rağmen, kurkuminin çözünürlüğünün zayıf olması, biyoyararlılığının düşük olması ve sistemik eliminasyonunun hızlı olması gibi tedavinin etkinliğini azaltabilecek bazı dezavantajları vardır (46). Bu sorunların üstesinden gelmek için çok sayıda yaklaşım benimsenmiştir. Bu yaklaşımlar; glukuronidasyona müdahale eden piperin gibi yardımcı maddelerin, lipozomal kurkuminin, kurkumin nanopartiküllerinin, kurkuminfosfolipid kompleksinin ve kurkuminin yapısal analoglarının (örn. EF-24) kullanımını içermektedir (47). Kurkumin öne çıkan antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinin yanı sıra bu mekanizmalarla ilişkili sinyal moleküllerini hedef alarak hücresele düzeyde de aktivite göstermektedir. Bu etkileri sebebiyle de patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynadığı belirtilen diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok hastalıktan korunmada etkili olduğu ifade edilmiştir (43). Kurkuminin metabolik açıdan önemli miRNA'ların ekspresyonunu etkilemesi bu sağlık etkilerine katkı sağlamaktadır. Örneğin, pankreas kanser hücreleri üzerinde yapılan bir araştırmada difloro kurkuminin kanser kök hücrelerinin proliferasyonu ve canlılığını sağlayan histon metiltransferaz (EZH2) ekspresyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda difloro

kurkuminin tümör baskılayıcı miRNA'ların (Let-7, miR-26a, miR-101, miR-146a, miR-200) düzeyini artırarak EZH2 ekspresyonunu baskıladığı tespit edilmiştir. Tüm bunlara bağlı olarak da kanser hücrelerinin canlılığı, proliferasyonu ve invazyonu azalmıştır (48). Meme kanseri hücreleri üzerinde yapılan başka bir araştırmada da kurkuminin kansere karşı koruyucu etkilerinde miR-21 ekspresyonunu inhibe etmesinin oldukça önemli olduğu belirtilmiştir. Çünkü miR-21 ekspresyonunun baskılanması PTEN/PI3K/Akt,NF-κB sinyal yollarının ve tümör baskılayıcı aktivite gösteren programlı hücre ölümü faktör 4 (PDCD4) sentezinin uyarılmasını sağlamaktadır (49). Kronik miyeloid lösemi (KML) hücrelerinde yapılan başka bir araştırma sonucunda da kurkumin muamelesinin PTEN/AKT yolağının miR-21 aracılı modülasyonuna neden olarak lösemik hücre büyümesinin inhibisyonuna yol açmıştır (50). Gastrik ve kolon kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde kurkumin müdahalesinin miR-21 ekspresyonunda azalmaya sebep olarak kanser hücrelerinin büyümesini, proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını önlediği tespit edilmiştir (51,52). Akciğer kanser hücrelerinde yapılan bir araştırmada ise kurkuminin miR-206 ekspresyonunu artırarak, PI3K/AKT/mTOR yolağının aktivasyonunu engellediği ve buna bağlı olarak kanser hücrelerinin invazyonunu ve migrasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir (53). Bu etkilerine ek olarak, kurkumin takviyesi kullanımının kanser hastalarında kemoterapi tedavisini destekleyebileceği ve tedavi etkinliğini artırabileceği de belirtilmektedir. Meme kanseri hücreleri (MCF-7) üzerinde yapılan bir araştırmada

kemoterapi (Sorafenib) tedavisine ek olarak kurkumin;piperin kombine tedavisi uygulanan grubun yalnızca kemoterapi uygulananlara kıyasla onkomiR (miR-21-miR-155) düzeylerindeki azalma ve tümör baskılayıcı miRNA (miR-28, miR-139, miR-149) düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur (13).

Kurkumin aracılığıyla miRNA modülasyonunun hatalıkların patogeneze etkisini inceleyen klinik araştırma sayısı oldukça yetersizdir ve mevcut çalışmalar da oto-immün hastalıklara (Behçet, ankilozan spondilit, osteoartrit, multipl skleroz vb.) odaklanmış durumdadır (54). Kurkumin müdahalesinin diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara karşı korucu etkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuş olsa da miRNA'ların rolünü inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak polikistik over sendromu (PKOS) oluşturulmuş fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kurkumin müdahalesinin insülin direncine karşı koruyucu etkileri dolaylı olarak ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada 200 mg/kg nanokurkumin müdahalesi yapılan PKOS'lu ratlarda pankreatik miR-223-3p ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu ve müdahale yapılan grubun HOMA-IR değerlerinin, kan glukoz ve insülin düzeylerinin müdahale yapılmayan gruptan anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca miR-223-3'ün hedef proteinlerinden olan NF-κB ve otofaji proteinlerinin (p62 ve LC3II) ekspresyonunun da kurkumin müdahalesi yapılan grupta anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (55). Bu sonuçlar nanokurkumin müdahalesinin miR-223-3p aracılığıyla pankreatik β hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde otofaji sürecine girmesini önleyerek pre-diyabet tablosunu önlediğini düşündürmektedir.

Yeşil çay kateşinleri

Camellia sinensis bitkisinden elde edilen çay, dünya çapında en çok tüketilen içeceklerden biridir ve dünyanın farklı bölgelerinde beyaz, yeşil, siyah, oolong ve Pu-erh çayı olarak tüketilmektedir (56). Bu çay türleri, üretim prosesinde “fermantasyon/oksidasyon” aşamasını içermeye göre farklılaşmaktadır. Beyaz çay ve yeşil çay, üretim sürecinde polifenol oksidazı inaktive etmek için taze yaprakların kurutulması ve buharda pişirilmesiyle üretilen yani oksidasyonun meydana gelmediği “okside olmayan çaylar”dır. Taze çay yapraklarının kurutulmadan önce kısmi bir oksidasyon aşamasına tabi tutulduğu oolong çayı “yarı okside” bir çay türüdür. Hasat sonrası süreçte polifenol oksidaz enzim aktivitesi sonrasında kurutma ve buharlama işlemlerinden geçen siyah çay ise “okside” bir çaydır. Bunların yanı sıra mikroorganizmalar aracılığıyla fermente edilerek üretilen kırmızı renkli Pu-Erh çayı ise “fermente” çaylara örnektir (57).

Toplam küresel çay üretiminin yaklaşık %20' sini oluşturan yeşil çay Özellikle bileşiminde bulunan polifenollerin yüksek antioksidan aktivitesi ve buna bağlı potansiyel sağlık yararları sebebiyle giderek daha popüler hale gelmektedir. Yeşil çayda en yüksek oranda bulunan polifenoller flavonoidlerdir; en yaygın flavonoidler ise kateşinlerdir. Kateşinler, flavonoidlerin %80-90'ını ve yeşil çaydaki suda çözünen katı maddelerin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Bir bardak (250 mL sıcak su ve 2,5 g çay yaprağı) yeşil çay içeceği 96 mg'ı epigallokateşin gallat (EGCG) olmak üzere ortalama 260 mg kateşin içermektedir (58). Yeşil çay, esas olarak hasattan sonra işlenme şekli nedeniyle fermente ve yarı fermente çaylardan daha fazla kateşin içermektedir

(57). Yeşil çayda bulunan dört ana kateşin: (-)-epikateşin (EC), (-)-epigallokateşin (EGC), (-)-epikateşin-3-gallat (ECG) ve (-)-epigallokateşin-3 gallattır. En fazla bulunan kateşin ise EGCG'dir (~%60) (59). Yeşil çay bileşiminde bulunan kateşin türleri ve biyolojik aktiviteleri de fermente çaylardakinden farklılık göstermektedir (60). Yeşil çaydaki kateşin miktarı, bitkinin yetiştiği coğrafya, yeşil çayın cinsi, yetiştirme koşulları, hasat zamanı, üretim prosesi, demleme sıcaklığı ve demleme süresinden etkilenmektedir (59). Yeşil çayın sağlık üzerindeki yararlı etkilerinin çoğu bileşimindeki EGCG ile ilişkilendirilmektedir (59). Ancak izole olarak verilen EGCG takviyelerine kıyasla yeşil çay ekstraktlarının daha stabil olduğu, bu durumun ekstrakt içerisindeki diğer antioksidan bileşiklerle arasındaki sinerjistik etkiden kaynaklandığı belirtilmiştir (56). Yeşil çayın bileşiminde bulunan kateşinler ve kafeinin sinerjistik etkisi merkezi sinir sistemi aktivasyonu, enzim inhibisyonu, mRNA regülasyonuna yol açarak; enerji harcamasında, yağ asitlerinin oksidasyonunda artış, besin ögesi emiliminde azalma, iştahta baskılanma sağlamakta ve tüm bunların sonucunda da vücut ağırlığında ve yağ oranında azalmaya neden olabilmektedir (61). Ayrıca kateşinler metabolizmada ROS süpürücü, metal iyon şelatlayıcı, antioksidan enzim aktivitesini artırıcı çeşitli antioksidan etkilere sahiptir. Bu etkilerinin sonucunda ROS düzeyinin azalmasına bağlı olarak NF-kB aktivitesi ve buna bağlı olarak TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin düzeyi azalmakta, AMPK aktivasyonu artışına bağlı olarak mTOR aktivitesi, PPAR- γ , yağ asidi sentaz, HMG-CoA redüktaz aktivitesi azalmaktadır. Sonuç olarak metabolizmada adiponez, lipogenez, anjiogenez,

inflamasyon ve karsinogenez gibi durumlar baskılanmaktadır (62). Son yıllarda yapılan araştırmalar, yeşil çay kateşinlerinin epigenetik regülasyonlarda rol oynayarak da bu etkilere sebep olduğunu ortaya koymuştur. Bu epigenetik mekanizmalardan birisi de miRNA ekspresyonudur. Yüksek yağlı diyetle ek olarak 12 hafta boyunca yeşil çay ekstraktı (500 mg/kg vücut ağırlığı; insan eş değeri: 34,9 mg/kg) verilen farelerin enerji harcamasında ve insülin duyarlılığında artış görülmüştür. Ayrıca bu farelerde inflamatuvar belirteçlerin (TNF- α , IL-6, IL-1 β) düzeyi de azalmıştır. Bu değişiklikler, yağ dokusundaki miR-335 ekspresyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde TNF- α uyarısıyla miR-335 ekspresyonu artarken, yüksek yağlı diyetle ek olarak yeşil çay ekstraktı müdahalesi yapılan grupta miR-335 ekspresyonu anlamlı şekilde azalmıştır. miR-335 düzeylerindeki azalmanın ise PGC α , AMPK α , insülin reseptörü (INSR), Lipoprotein lipaz (LPL), IRS-1, PPAR- α ve SIRT1'in mRNA ekspresyonlarında artışa neden olarak obezite, inflamasyon ve insülin direncine karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (63). Aynı müdahale prosedürü sonucunda karaciğer hücrelerindeki miRNA ekspresyonu ve hedef proteinlerinin düzeyi incelendiğinde miR-34a'nın aşağı regülasyonu ile *SIRT1/PPARA/INSIG2* ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Yeşil çay takviyesinin ayrıca TNF- α etkisini inhibe ederek hepatik miR-194'ü yukarı regüle ettiği ve miR-194 hedef genleri *HMGCS/APOA5*'te azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir (64). EGCG'nin beyaz (3T3-L1 ve bej (D12) preadipositlerinde let-7a ekspresyonunu yukarı regüle edip, let-7a'nın hedef genlerinden HMGA2'nin mRNA ve protein

seviyelerini aşağı regüle ederek adipositlerin büyümesi ve çoğalmasını inhibe ettiği belirtilmiştir. HMGA, yüksek mobilite grubu proteinlerinden oluşan bir ailedir. Bu proteinlerden birisi olan HMGA2 preadipositlerin farklılaşmış adipositlere dönüşümünde rol oynamaktadır (65).

Yüksek yağlı (64 g, %54,0), doymuş yağ asidi oranı yüksek (30 g, %25,0) kahvaltı öğünü tüketirilen normal vücut ağırlığına sahip sağlıklı kadınların öğün sonrası 1, 3 ve 5. saatlerde miRNA ekspresyonları, inflamatuvar belirteç (plazma IL-6, IL-18, IL-10, IL-17a, TNF- α , TNF reseptörü 1 (TNFR1), lipopolisakkarit (LPS), çözünür hücreler arası adezyon molekülü 1 (sICAM-1) ve çözünür vasküler hücre adezyon molekülü 1 (sVCAM-1) düzeyleri takip edilmiştir. Bu belirteçlerden LPS, TNF- α sitokin ve VCAM-1 seviyelerinde de anlamlı bir artış olmuştur. Ayrıca, müdahale öncesine kıyasla dolaşımda bulunan 33 adet miRNA'nın ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişiklik meydana gelmiştir. Bu miRNA'lardan özellikle miR-145-5p'nin üç zaman dilimindeki ekspresyonunun da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve miR-145-5p'nin LPS/TLR-4/NF- κ B sinyal yolağının önemli bir düzenleyicisi olduğu tespit edilmiştir (66). miR-145-5p'nin artması TLR-4/NF- κ B yolağın aktivasyonuna neden olarak metainflamasyona ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere kronik hastalıklara zemin hazırlamaktadır (67,68). Yapılan başka bir çalışmada, obez kadınlara yüksek yağlı ve doymuş yağ içeriği yüksek öğüne ek olarak yeşil çay kapsülü (615 mg toplam kateşin, 348 mg EGCG, 13 mg kafein) tüketirilmiştir. Yüksek yağlı diyet tüketen

kontrol grubunda 62 adet miRNA'nın ekspresyonunda artış gözlemlenirken, yeşil çay kapsülü tüketen grupta bu miRNA'ların düzeyinde artış gözlemlenmemiştir. Tanımlanan miRNA'ların dönüştürücü büyüme faktörü beta (*TGFB*), koaktivatör ilişkili arginin metiltransferaz 1 (*CARM1*), serin/treonin p90 ribozomal S6 kinaz (*RSK*) ve kemik morfogenetik proteinleri (*BMP*) gibi adipogenez ve karsinogenez ile ilişkili genlerin mRNA ekspresyonunda rol oynadığı belirtilmiştir (69).

Yapılan başka bir çalışmada ise, akciğer kanseri oluşturulan farelerde EGCG müdahalesinin rolünü genomik düzeyde incelemek amacıyla miRNA profillemesi yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda 21 adet miRNA'nın düzeyinde değişiklik meydana geldiği ve bu miRNA'ların özellikle AKT, NF-κB, MAPK ve hücre döngüsü düzenlemesi ile ilişkili mRNA'lar üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç, miRNA aracılı düzenlemenin EGCG'nin *in vivo* anti-kanser aktivitesinin temel mekanizmalarına ışık tutmuştur (70). EGCG'ye maruz bırakılan insan (H1299, H460) ve fare (CL13) akciğer kanseri hücrelerinde miR-210 seviyesinde ve HIF-1α proteininin stabilizasyonunda artış meydana gelerek kanser hücrelerinin aktivitesi inhibe olmuştur. MiR-210, hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinen fibroblast büyüme faktör reseptör 1 (*FGFRL1*) ve homebox genleri (*HOXA1*, *HOXA9*) dâhil olmak üzere 51 gen üzerinde doğrudan etki göstermektedir. Özellikle, *FGFRL1*'in miR-210 tarafından hücre döngüsünün engellenmesi ve apoptozun indüklenmesi yoluyla kanser gelişiminin engellenmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (71). Hepatosellüler karsinom (HepG2) hücreleri üzerinde

yapılan bir çalışmada da EGCG müdahalesi yapılan hücrelerde miR-16 ekspresyonunun ve bu miRNA'nın hedef proteini olan anti-apoptotik özellikteki BCL-2 proteininin düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (72).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu derleme sonucunda fenolik bileşiklerden resveratrol, kurkumin ve kateşinlerin miRNA modülasyonu yoluyla özellikle antioksidan, anti-inflamatuvar, tümör baskılayıcı sinyal yollarını etkileyerek kansere, obeziteye ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebilecekleri ortaya koyulmuştur. Ayrıca, bireysel farklılıklara (Diyet, BKİ, genetik varyasyonlar, mikrobiyota vb.), kullanılan fenolik bileşiğin formuna (Ekstrakt, kapsül, besinsel kaynak vb.) bağlı olarak fenolik bileşiklerin biyoyararlılığının ve aktivitesinin değişiklik gösterebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle de kişiselleştirilmiş beslenme ve tıbbi yaklaşımların geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Mevcut literatürde yer alan araştırmaların çoğunu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar oluşturmaktadır. Klinik araştırmaların sayısı ve örneklem büyüklükleri çok sınırlıdır. Ayrıca farklı dokulara ait hücrelerin (adipoz doku, pankreas kanser hücreleri, pankreas β hücreleri vb.) fenolik bileşik muamelesine karşı oluşturduğu miRNA yanıtı da farklılık göstermektedir. Bu nedenle bu konuda yapılacak klinik araştırma sayısının artırılmasının yanı sıra, farklı hücre kültürleri kullanılarak tasarlanmış *in vitro* çalışmalara ve farklı hastalıklar oluşturulmuş, farklı diyetler uygulanmış hayvanlar üzerinde yapılan *in vivo* araştırmalara ihtiyaç vardır.

Fenolik bileşiklerin miRNA modülasyonu üzerindeki etkilerini tam anlamıyla

anlamak için genetik, moleküler biyoloji ve beslenme bilimleri gibi alanlar arasında daha fazla iş birliği sağlanmalıdır. Bu tür disiplinler arası araştırmalar, hastalık patogeneğinde miRNA modülasyonunun karmaşık etkilerini daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.

Araştırma Katkı Oranı Beyanı:

Bu makalenin tüm aşamalarına TÖŞ ve YA eşit düzeyde katkı sağlamıştır.

Maddi Destek/Teşekkür:

Bu çalışma için herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Iyer M, Pal K, Upadhye V. Chapter 17 - Phytochemicals and cancer. In: Pati S, Sarkar T, Lahiri DBT-RF of P, editors. Elsevier; 2023. p. 295–308.
- Zhang Y-JJ, Gan R-YY, Li S, Zhou Y, Li A-NN, Xu D-PP, et al. Antioxidant Phytochemicals for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. *Molecules*. 2015;20(12):21138–56.
- Vasanth Rupasinghe HP, Nair SVG, Robinson RA. Chemopreventive Properties of Fruit Phenolic Compounds and Their Possible Mode of Actions. In: *Studies in Natural Products Chemistry*. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. p. 229–66.
- Rahman MM, Rahaman MS, Islam MR, Rahman F, Mithi FM, Alqahtani T, et al. Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Molecules*. 2021;27(1):233.
- Kumar A, Nirmal P, Kumar M, Jose A, Tomer V, Oz E, et al. Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules*. 2023;28(2):1–41.
- Noce A, Romani A, Bernini R. Dietary Intake and Chronic Disease Prevention. *Nutrients*. 2021;13(4):1358.
- Vitale M, Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Giorda CB, et al. Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA.IT study. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1686–92.
- Williamson G, Holst B. Dietary reference intake (DRI) value for dietary polyphenols: are we heading in the right direction? *Br J Nutr*. 2008;99(S3):S55–8.
- Rajendran P, Abdelsalam SA, Renu K, Veeraraghavan V, Ben Ammar R, Ahmed EA. Polyphenols as Potent Epigenetics Agents for Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; Vol. 23,.
- Borsoi FT, Neri-Numa IA, de Oliveira WQ, de Araújo FF, Pastore GM. Dietary polyphenols and their relationship to the modulation of non-communicable chronic diseases and epigenetic mechanisms: A mini-review. *Food Chem Mol Sci*. 2023;6:100155.
- García-Segura L, Pérez-Andrade M, Miranda-Ríos J. The emerging role of MicroRNAs in the regulation of gene expression by nutrients. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2013;6(1):16–31.
- Fatima S, Khan DA, Fatima F, Aamir M, Ijaz A, Hafeez A. Role of δ -tocotrienol and resveratrol supplementation in the regulation of micro RNAs in patients with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2023;74(March):102950.
- Effat H, El Houseini ME, Abohashem RS. The Combined Impact of Curcumin: Piperine and Sorafenib on microRNAs and Different Pathways in Breast Cancer Cells. *Indian J Clin Biochem*. 2024; <https://doi.org/10.1007/s12291-024-01212-0>
- Zhou H, Chen JX, Yang CS, Yang MQ, Deng Y, Wang H. Gene regulation mediated by microRNAs in response to green tea polyphenol EGCG in mouse lung cancer. *BMC Genomics*. 2014;15(S11):S3.
- Bernardo BC, Charchar FJ, Lin RY, McMullen JR. A MicroRNA Guide for Clinicians and Basic Scientists: Background and Experimental Techniques. *Hear Lung Circ*. 2012;21(3):131–42.
- Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, Singh RK, Büsselberg D, Mishra AP, et al. Micro-RNA: The darkhorse of cancer. *Cell Signal*. 2021;83(January):109995.
- Vishnoi A, Rani S. miRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Updated Overview. *Methods Mol Biol*. 2023;2595:1–12.
- Görür A, Tamer L. MikroRNA'ların Terapötik Kullanımı. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*. 2011;4(2):1-7

19. Ardekani AM, Naeini MM. The role of microRNAs in human diseases. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2010;2(4):161–79.
20. Tan BWQ, Sim WL, Cheong JK, Kuan W Sen, Tran T, Lim HF. MicroRNAs in chronic airway diseases: Clinical correlation and translational applications. *Pharmacol Res.* 2020;160:105045.
21. Quintanilha B, Reis B, Duarte G, Cozzolino S, Rogero M. Nutrimomics: Role of microRNAs and Nutrition in Modulating Inflammation and Chronic Diseases. *Nutrients.* 2017;9(11):1168.
22. Silveira A, Gomes J, Roque F, Fernandes T, de Oliveira EM. MicroRNAs in Obesity-Associated Disorders: The Role of Exercise Training. *Obes Facts.* 2022;15(2):105–17.
23. Ge Q, Brichard S, Yi X, Li Q. microRNAs as a New Mechanism Regulating Adipose Tissue Inflammation in Obesity and as a Novel Therapeutic Strategy in the Metabolic Syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:1–10.
24. Li S, Sun W, Zheng H, Tian F. MicroRNA-145 accelerates the inflammatory reaction through activation of NF- κ B signaling in atherosclerosis cells and mice. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:851–7.
25. Orallo F. Comparative Studies of the Antioxidant Effects of Cis- and Trans-Resveratrol. *Curr Med Chem.* 2006;13(1):87–98.
26. Salehi B, Mishra A, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines.* 2018;6(3):91.
27. Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med.* 2022;66 (June 2020):102819.
28. Teimouri M, Homayouni-Tabrizi M, Rajabian A, Amiri H, Hosseini H. Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2022;70:102863.
29. Surina, Fontanella RA, Scisciola L, Marfella R, Paolisso G, Barbieri M. miR-21 in Human Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. 767064
30. Hashimoto N, Tanaka T. Role of miRNAs in the pathogenesis and susceptibility of diabetes mellitus. *J Hum Genet.* 2017;62(2):141–50.
31. Samandari N, Mirza AH, Nielsen LB, Kaur S, Hougaard P, Fredheim S, et al. Circulating microRNA levels predict residual beta cell function and glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2017;60(2):354–63.
32. Higuchi C, Nakatsuka A, Eguchi J, Teshigawara S, Kanzaki M, Katayama A, et al. Identification of Circulating miR-101, miR-375 and miR-802 as Biomarkers for Type 2 Diabetes. *Metabolism.* 2015;64(4):489–97.
33. Li X, Li D, Wang A, Chu T, Lohcharoenkal W, Zheng X, et al. MicroRNA-132 with Therapeutic Potential in Chronic Wounds. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2630–8.
34. Fatima S, Khan DA, Aamir M, Pervez MA, Fatima F. δ -Tocotrienol in Combination with Resveratrol Improves the Cardiometabolic Risk Factors and Biomarkers in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Metab Syndr Relat Disord.* 2023 Feb;21(1):25–34.
35. Martínez-Maqueda D, Zapatera B, Gallego-Narbón A, Vaquero MP, Saura-Calixto F, Pérez-Jiménez J. A 6-week supplementation with grape pomace to subjects at cardiometabolic risk ameliorates insulin sensitivity, without affecting other metabolic syndrome markers. *Food Funct.* 2018;9(11):6010–9.
36. Pérez-Jiménez J, Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Non-extractable polyphenols, a major dietary antioxidant: occurrence, metabolic fate and health effects. *Nutr Res Rev.* 2013;26(2):118–29.
37. Ramos-Romero S, Léniz A, Martínez-Maqueda D, Amézqueta S, Fernández-Quintela A, Hereu M, et al. Inter-Individual Variability in Insulin Response after Grape Pomace Supplementation in Subjects at High Cardiometabolic Risk: Role of Microbiota and miRNA. *Mol Nutr Food Res.* 2021;65(2):1–8.
38. Tutino V, De Nunzio V, Milella RA, Gasparro M, Cisternino AM, Gigante I, et al. Impact of Fresh Table Grape Intake on Circulating microRNAs Levels in Healthy Subjects: A Significant Modulation of Gastrointestinal Cancer-Related Pathways. *Mol Nutr Food Res.* 2021 Nov 21;65(21):1–10.
39. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, Dávalos A, Gil-Zamorano J, González M, et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and

- cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res.* 2013;72:69–82.
40. Dhar S, Hicks C, Levenson AS. Resveratrol and prostate cancer: Promising role for microRNAs. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(8):1219–29.
 41. Venkatadri R, Muni T, Iyer AK V, Yakisich JS, Azad N. Role of apoptosis-related miRNAs in resveratrol-induced breast cancer cell death. *Cell Death Dis.* 2016;7(2):e2104–e2104.
 42. Yixuan L, Qaria MA, Sivasamy S, Jianzhong S, Daochen Z. Curcumin production and bioavailability: A comprehensive review of curcumin extraction, synthesis, biotransformation and delivery systems. *Ind Crops Prod.* 2021;172:114050.
 43. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods.* 2017;6(10):92.
 44. Indira Priyadarsini K. Chemical and Structural Features Influencing the Biological Activity of Curcumin. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):2093–100.
 45. Peng Y, Ao M, Dong B, Jiang Y, Yu L, Chen Z, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther.* 2021;Volume 15:4503–25.
 46. Ahmadi M, Hajjalilo M, Dolati S, Eghbal-Fard S, Heydarlou H, Ghaebi M, et al. The effects of nanocurcumin on Treg cell responses and treatment of ankylosing spondylitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Cell Biochem.* 2020;121(1):103–10.
 47. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharm.* 2007;4(6):807–18.
 48. Bao B, Ali S, Banerjee S, Wang Z, Logna F, Azmi AS, et al. Curcumin Analogue CDF Inhibits Pancreatic Tumor Growth by Switching on Suppressor microRNAs and Attenuating EZH2 Expression. *Cancer Res.* 2012;72(1):335–45.
 49. Liu C, Tong Z, Tan J, Xin Z, Wang Z, Tian L. MicroRNA-21-5p targeting PDCD4 suppresses apoptosis via regulating the PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway in tongue squamous cell carcinoma. *Exp Ther Med.* 2019; 18(5): 3543–3551.
 50. Taverna S, Giallombardo M, Pucci M, Flugy A, Manno M, Raccosta S, et al. Curcumin inhibits in vitro and in vivo chronic myelogenous leukemia cells growth: a possible role for exosomal disposal of miR-21. *Oncotarget.* 2015;6(26):21918–33.
 51. Qiang Z, Meng L, Yi C, Yu L, Chen W, Sha W. Curcumin regulates the miR-21/PTEN/Akt pathway and acts in synergy with PD98059 to induce apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells. *J Int Med Res.* 2019;47(3):1288–97.
 52. Mudduluru G, George-William JN, Muppala S, Asangani IA, Kumarswamy R, Nelson LD, et al. Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer. *Biosci Rep.* 2011;31(3):185–97.
 53. Wang N, Feng T, Liu X, Liu Q. Curcumin inhibits migration and invasion of non-small cell lung cancer cells through up-regulation of miR-206 and suppression of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Acta Pharm.* 2020;70(3):399–409.
 54. Atabaki M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Taghipour A, Jafari MR, Nikpoor AR, et al. Curcumin as an effective suppressor of miRNA expression in patients with knee osteoarthritis. *Avicenna J Phytomedicine.* 2022;12(4):346–56.
 55. Abuelezz NZ, E Shabana M, Rashed L, NB Morcos G. Nanocurcumin Modulates miR-223-3p and NF-κB Levels in the Pancreas of Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome to Attenuate Autophagy Flare, Insulin Resistance and Improve β Cell Mass. *J Exp Pharmacol.* 2021;Volume 13:873–88.
 56. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med.* 2010;5(1):13.
 57. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial Effects of Green Tea—A Review. *J Am Coll Nutr.* 2006 Apr;25(2):79–99.
 58. Vrânceanu M, Hegheş S-C, Cozma-Petruţ A, Banc R, Stroia CM, Raischi V, et al. Plant-Derived Nutraceuticals Involved in Body Weight Control by Modulating Gene Expression. *Plants.* 2023;12(12):2273.
 59. Reygaert WC. Green Tea Catechins: Their Use in Treating and Preventing Infectious Diseases. *Biomed Res Int.* 2018 Jul;2018:1–9.
 60. Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci.* 2007;81(7):519–33.
 61. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem.*

- 2011;22(1):1–7.
62. Choi J-Y, Kim Y, Ryu R, Cho S-J, Kwon E-Y, Choi M-S. Effect of Green Tea Extract on Systemic Metabolic Homeostasis in Diet-Induced Obese Mice Determined via RNA-Seq Transcriptome Profiles. *Nutrients*. 2016;8(10):640.
 63. Otton R, Bolin AP, Ferreira LT, Marinovic MP, Rocha ALS, Mori MA. Polyphenol-rich green tea extract improves adipose tissue metabolism by down-regulating miR-335 expression and mitigating insulin resistance and inflammation. *J Nutr Biochem*. 2018;57:170–9.
 64. Torres LF, Cogliati B, Otton R. Green Tea Prevents NAFLD by Modulation of miR-34a and miR-194 Expression in a High-Fat Diet Mouse Model. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1–18.
 65. Chen W, Yang M, Tsuei Y, Su T, Siao A, Kuo Y, et al. Green Tea Epigallocatechin Gallate Inhibits Preadipocyte Growth via the microRNA-let-7a/HMGA2 Signaling Pathway. *Mol Nutr Food Res*. 2023;67(9).
 66. Quintanilha BJ, Pinto Ferreira LR, Ferreira FM, Neto EC, Sampaio GR, Rogero MM. Circulating plasma microRNAs dysregulation and metabolic endotoxemia induced by a high-fat high-saturated diet. *Clin Nutr*. 2020;39(2):554–62.
 67. Wei L, Zhao D. M2 macrophage-derived exosomal miR-145-5p protects against the hypoxia/reoxygenation-induced pyroptosis of cardiomyocytes by inhibiting TLR4 expression. *Ann Transl Med*. 2022;10(24):1376–1376.
 68. Li S, Sun W, Zheng H, Tian F. MicroRNA-145 accelerates the inflammatory reaction through activation of NF-κB signaling in atherosclerosis cells and mice. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:851–7.
 69. Bastos RVS, Dorna MS, Chiuso-Minicucci F, Felix TF, Fernandes AAH, Azevedo PS, et al. Acute green tea intake attenuates circulating microRNA expression induced by a high-fat, high-saturated meal in obese women: A randomized crossover study. *J Nutr Biochem*. 2023;112:109203.
 70. Zhou H, Chen JX, Yang CS, Yang MQ, Deng Y, Wang H. Gene regulation mediated by microRNAs in response to green tea polyphenol EGCG in mouse lung cancer. *BMC Genomics*. 2014;15(S11):S3.
 71. Wang H, Bian S, Yang CS. Green tea polyphenol EGCG suppresses lung cancer cell growth through upregulating miR-210 expression caused by stabilizing HIF-1. *Carcinogenesis*. 2011;32(12):1881–9.
 72. Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells. *J Nutr Biochem*. 2010;21(2):140–6.