



Meme Kanseri ve Nütrigenetik: Tek Gen Polimorfizmleri ve Beslenme İlişkisi Breast Cancer and Nutrigenetics: Single Gene Polymorphisms and Nutritional Relationship

Rumeysa Sultan ÇEVİK^{1*}, İlsu ALDATMAZ²,
Ahmet Murat GÜNAL³

¹İstinye Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

*Corresponding author: mysevck98@gmail.com

ÖZ

Meme kanseri, anormal hücrelerin kontrolsüz bölünmesiyle karakterize edilen, meme dokusundan kaynaklanan ve metastaz yapabilen malign bir hastalıktır. Her iki memede de gelişebilmektedir. Erken evrelerde belirti göstermeyebilirken ileri evrelerde meme ucu ve deri değişiklikleri, ülserasyon, ödem, koltuk altı lenf düğümlerinde büyüme ve üst ekstremitelerde ağrı gibi semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Genellikle kadınlarda görülse de, nadiren erkeklerde de teşhis edilebilmektedir. Meme kanseri, ülkemizde en sık rastlanan kanser türlerinden biri olup, dünya genelinde kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır. Meme kanseri gelişiminde genetik, epigenetik ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır. İleri yaş, hastalığa yakalanma olasılığını belirgin biçimde artıran en önemli risk faktörlerinden biridir. Ailede meme kanseri öyküsü, genetik yatkınlığı artırırken; genetik mutasyonlar ve polimorfizmler, bireyler arasındaki küçük fakat etkili farklılıkları yansıtır. Bu genetik varyasyonlar, çevresel faktörlerle etkileşime girerek meme kanseri riskini artırabilir veya azaltabilir. Beslenme, bu genetik farklılıkların etkisini değiştirebilen önemli bir çevresel faktördür. Uygun beslenme stratejileri, özellikle antioksidanlar, sağlıklı yağlar ve fitokimyasallar açısından zengin diyetlerle, genetik duyarlılığı dengeleyebilir ve hastalık gelişme riskini azaltabilir. Bu doğrultuda, bireyin genetik yapısına göre kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarını inceleyen nütrigenetik bilimi, meme kanserinin önlenmesi ve yönetiminde yeni bir perspektif sunmaktadır. Gen-beslenme etkileşimlerinin anlaşılması hem koruyucu stratejilerin geliştirilmesinde hem de tedaviye yanıtın optimize edilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tek Gen Polimorfizmleri, Meme Kanseri, Nütrigenetik

ABSTRACT

Breast cancer is a malignant disease characterized by the uncontrolled division of abnormal cells, originating in breast tissue and capable of metastasis. It can develop in either breast. It may not show symptoms in the early stages, but in advanced stages, it can manifest with symptoms such as nipple and skin changes, ulceration, edema, swelling of the axillary lymph nodes, and pain in the upper extremities. Although it is commonly seen in women, it can rarely be diagnosed in men. Breast cancer is one of the most common types of cancer in our country and is among the leading causes of cancer-related deaths in women worldwide. Genetic, epigenetic, and environmental factors play a role in the development of breast cancer. Advanced age is one of the most significant risk factors that markedly increases the likelihood of developing the disease. A family history of breast cancer increases genetic predisposition, while genetic mutations and polymorphisms reflect small but significant differences between individuals. These genetic variations can interact with environmental factors to increase or decrease breast cancer risk. Nutrition is an important environmental factor that can alter the effects of these genetic differences. Appropriate nutritional strategies, particularly diets rich in antioxidants, healthy fats, and phytochemicals, can balance genetic susceptibility and reduce the risk of disease development. In this regard, the science of nutrigenetics, which examines personalized nutrition approaches based on an individual's genetic makeup, offers a new perspective on the prevention and management of breast cancer. Understanding gene-nutrition interactions contributes significantly to both the development of protective strategies and the optimization of treatment response.

Keywords: Single Gene Polymorphisms, Breast Cancer, Nutrigenetics

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi, normal sınırlarının ötesine geçerek vücudun farklı kısımlarını istila etmesi ve/veya diğer organlara yayılmasıyla vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda başlayabilen geniş bir hastalık grubudur (1).

Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. 2022 GLOBOCAN (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence, Global Kanser Yükü Veritabanı) verilerine göre dünya genelinde yıllık kanser vakası sayısı erkeklerde yaklaşık 10,3 milyon ve kadınlarda 9,6 milyondur. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı' nın 2022 Global Kanser Gözlemevi verilerine göre dünya genelinde 5,4 milyon erkek ve 4,3 milyon kadın kanser sebebiyle ölmüştür (2). Ajansın verilerine göre 2040 yılına gelindiğinde ise yıllık yeni kanser vakası sayısının 29,5 milyona, kansere bağlı ölüm sayısının ise 16,4 milyona çıkması beklenmektedir (3). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı' nın 2022 verilerine göre ise meme kanseri Türkiye' de insidans sıralamasında ilk sırayı almaktadır (4).

Meme kanseri memede başlayan bir kanser türü olmakla birlikte her iki memede de ortaya çıkabilir. Meme kanseri neredeyse tamamen kadınlarda görülür, dünya çapındaki meme kanserli bireylerin %1' inden daha azı olmakla birlikte erkeklerde de görülmektedir (5). Meme kanseri meme kitlesi, meme ucu anormallikleri, meme ağrısı, meme derisi anormallikleri, meme ülserasyonları, sırt ağrısı, nefes darlığı, üst ekstremitte ödemi gibi çeşitli belirtilerle kendini göstermektedir (6,7).

Meme kanseri ile ilişkili başlıca risk faktörleri arasında en önemlisi yaş faktörü olmakla birlikte hemen sonrasında pozitif aile öyküsü büyük önem arz etmektedir (5). Kadınlarda görülen tüm meme kanseri vakalarının %5-10'unun otozomal dominant genlerdeki mutasyonlardan kaynaklı kalıtsal yatkınlıkla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Kadın meme kanserinde bulunan genetik varyasyonlar, hücrenin büyümesini ve bölünmesini tetikleyen proto-onkogenlerdeki işlev kazanımı mutasyonları ve kontrol edilemeyen hücre büyümesine, hasar sonrası Deoksiribonükleik Asit (DNA) 'in onarılamamasına ve hücre döngüsü kontrol noktalarının eksikliğine neden olan tümör baskılayıcı genlerdeki işlev kaybı mutasyonlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (8).

Literatür taraması ile Google Akademik, Pubmed ve Science Direct veri tabanları kullanılarak yapılan çalışmalar taranmıştır. İnsan çalışmaları; meta-analizler, kohort çalışmaları retrospektif çalışmalar da dahil olmak üzere meme kanseri metabolizması, meme kanseri ve nütrigenetik/epigenetik/nütrigenomik konularının araştırılması ve meme kanseri ile ilgili sorumlu gen ve gen polimorfizmleri ile bu genlerin/polimorfizmlerin besinlerle ilişkisi incelenmiştir.

MEME KANSERİ ve NÜTRİGENETİK

Meme Kanserinin Genetiği

Kalıtsal meme kanseri vakalarının yaklaşık dörtte biri, nadir mutasyonlara atfedilmektedir. Bu mutasyonlar, bireylerde yaklaşık %80 oranında meme kanseri gelişme riskiyle ilişkilidir. Bu tür genler arasında meme kanseri genleri A1 (BRCA1) ve A2 (BRCA2), fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), tümör proteini p53 (TP53), kaderin-1 (CDH1) ve serin/treonin kinaz-11 (STK11) genleri yer alır. Kontrol noktası kinaz-2 (CHEK2), BRCA1 ile etkileşen protein-1 (BRIP1), ataksi telenjiyektazi mutasyonu (ATM) ve BRCA2'nin ortağı ve lokalizatörü (PALB2) gibi bazı orta derecede penetranslı ve nadir genlerde görülen mutasyonlar da tüm vakaların %2-3 oranında meme kanseri gelişiminde etkili rol oynamaktadır. Bu tür mutasyonlar meme kanserine yakalanma riskini iki kat artırabilir (9).

Genetik faktörlerin yanı sıra epigenetik faktörler de meme kanseri gelişiminde etkili olmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerin metilasyonu, onkogenlerin ve tekrarlayan DNA'ların hipo metilasyonu, baskılayıcı kromozom döngüsünün stabilizasyonu, tümörü baskılayan mikro ribonükleik asit (RNA) 'lerin aşağı regülasyonu, metastamiR'lerin ve oncomiR'lerin yukarı regülasyonu, değiştirilmiş histon modifikasyonları gibi epigenetik faktörler meme kanseri gelişmesinde risk faktörleridir (10,11).

İlgili Gen Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Meme kanseriyle ilişkili genetik varyasyonların derlendiği bir çalışmada LOC105371267 (rs3931698), AQP4-AS1 (rs527616), ANRIL (rs1333045), HOTAIR (rs920778), SOX2OT (rs9839776), H19 (rs217727), MALAT1 (rs3200401), LINC00511 (rs11657109) tek nükleotid polimorfizmi (SNP)'lerin farklı milletlerde meme kanseri gelişimi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (12). Son genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında ise, meme kanseri riskiyle ilişkili birçok tek nükleotid polimorfizmini tanımlanmıştır. Onaylanmış meme kanseri riski SNP'lerine örnek olarak BCL2 (rs1016860), Bmpr1b (rs1434536), Brca1(rs8176318), Brca2 (rs15869), Mmp9(rs1056628), PALLD (rs1071738), Parp1 (rs8679), Tobp1 (rs115160714), verilebilmektedir (13).

CASP8: Meme Kanseri Derneği Konsorsiyumu, rs1045485, rs17468277 ve rs1830298 olmak üzere *CASP8*'de meme kanseri riskiyle ilişkili olan 3 SNP tanımlanmıştır (14). rs1045485'in daha düşük progesteron pozitif meme kanseri riski, rs1830298'in daha yüksek östrojen-pozitif ve üçlü negatif meme kanseri riski ve rs36043647'nin daha düşük genel, östrojen-pozitif, östrojen-negatif ve üçlü negatif meme kanseri riski ile ilişkili olduğu ve az sayıda çalışma da *CASP8* polimorfizmleri ile alt tipe özgü meme kanseri riski arasındaki ilişki olduğu sonucuna varmıştır (15).

İran popülasyonunda yapılan, *CASP8*'deki 2 yaygın polimorfizmin (rs10931936 ve rs1045485) meme kanseri riski ile ilişkisinin incelendiği bir çalışma sonucunda, rs1045485'in C aleli, popülasyonda meme kanseri riskine karşı koruyucu bir etki göstermiştir. Ve rs10931936'nın C alelinin sağlıklı insanlarda daha sık olduğunu sonucuna ulaşılmıştır (16).

TGFB1: Büyüme faktörlerinin alt gruplarından biri olan *TGFB1* kanserdeki rolü, ilk veya az agresif neoplazi ve normal hücrelerde hücre döngüsünün durmasını ve apoptozu indükleyebildiği, ancak ilerlemiş ve yüksek derecede invaziv tümörlerde epitelden mezenkimal geçişi ve lokal immüno sürveyansın baskılanmasını teşvik ederek tümör ilerlemesini destekleyerek hücre büyümesini, hareketliliğini ve invazivliğini indüklemesidir. Yapılan bir çalışma sonucunda artan *TGFB1* üretimiyle ilişkili varyantlar, HER2+ tümörlerine karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiş ve HER2+ ve üçlü negatif meme kanserinde daha kötü prognostik parametrelerle ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (17).

Tunuslu kadınlar üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışması sonucunda *TGFB1* polimorfizmleri temel meme kanseri fenotipik özelliklerini etkilediği, rs1800472 ile üçlü negatiflik, moleküler tip ve östrojen/HER-2 durumu ile pozitif ilişkiliyken, rs1800470 ile pozitif, ancak üçlü negatiflik, nodal durum ve östrojen/HER-2 durumu ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durum, *TGFB1* varyantlarının meme kanseri duyarlılığı ve gelişme riski yüksek bireylerin erken teşhisi için potansiyel biyobelirteçler oluşturabileceği sonucuna ulaştırmıştır (18).

FGFR2: Hücre büyümesi, apoptoz ve diferansiyasyon gibi süreçleri düzenleyen çok sayıda sinyal yolağında yer alan *FGFR2*, sinyal yolağının gen amplifikasyonu ve nokta mutasyonu nedeniyle birçok kanserde aktive olduğu çalışmalarca bildirilmiştir. Östrojen reseptörü pozitif veya progesteron reseptörü pozitif kanserle yakından bağlantılı olan *FGFR2*'nin SNP'lerin hormona bağlı bir şekilde meme kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

Çin' de yapılan bir çalışma sonucunda *FGFR2* rs12443621'in GG genotipinin (homozigot dominant) artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu, oysa rs2981582'nin GA (heterozigot) ve AA (homozigot resesif) genotiplerinin popülasyonda azalmış risk ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (20).

TOX3: *TOX3* meme kanseri ile ilişkili olup, yüksek ekspresyonu kanserin ilerlemesini ve prognozunu etkileyebilmektedir. Çin popülasyonunda yapılan bir çalışma sonucunda rs12922061

polimorfizminin, menopoz öncesi hastalarla karşılaştırıldığında menopoz sonrası hastalarda meme kanseri gelişiminin anlamlı derecede arttığını saptanmıştır (21). Yapılan bir çalışma sonucunda TOX3 rs3803662 (C> T) polimorfizminin kuzeydoğu Meksikalı kadınlarda artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu SNP, progesteron ekspresyonu ve üçlü negatif meme kanseri alt tipi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22).

COX11: COX11, aktif bir sitokrom c oksidaz kompleksinin birleşmesi için hayati önem taşıyan bir mitokondriyal membran proteinini kodlar; bu da tümör gelişimine eşlik eden metabolik değişikliklere bağlanarak onkogenik rolü destekler. Yapılan bir vaka kontrol çalışması sonucunda, vakalarda daha sık gözlenen G ve A alellerinin SNP' si, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (23).

XRCC2: Yapılan bir çalışmada XRCC2 Arg188His genotipi, Polonya popülasyonunda üçlü negatif meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş ve XRCC2 -188His/His genotipini taşıyan bireylerde, XRCC2-188Arg/Arg, 188Arg/His genotipini taşıyan bireylerle karşılaştırıldığında sırasıyla 6,25 kat üçlü negatif meme kanseri riski olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan farklı bir çalışmada ise Iowa ve Kıbrıslı kadınlarda Thr241Met polimorfizmi ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (24). Yapılan bir vaka kontrol çalışması sonucunda elde edilen bulgulara göre, XRCC1'in heterozigot varyant Arg280His genotipi ve XRCC3'ün Thr241Met polimorfizminin, heterozigot arginin72prolin genotipi ve TP53'ün heterozigot Arg249Ser polimorfizmi ile kombinasyon halinde Maharaştra kadınlarında meme kanseri riski ile anlamlı ilişki gösterdiği sonucuna varmıştır (25).

BRCA2: 2010 yılında Li ve arkadaşlarının bir meta-analizde *BRCA2* rs144848 H alelinin meme kanseri gelişimi için düşük penetrantlı bir risk faktörü olabileceğini bulunmuştur. 2014 yılında Xue ve arkadaşlarının *BRCA2* rs144848 polimorfizmi ile kanser duyarlılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için bir meta-analiz yürütmüş ve çalışma sonunda Li ve arkadaşlarının aksine, *BRCA2* rs144848 polimorfizmi ile meme kanseri arasında bir ilişki bulamamışlar ancak yumurtalık kanseri ile bir ilişki gözlemlemişlerdir. Yapılan bir başka çalışma sonucunda *BRCA2* rs144848 polimorfizminin Hodgkin dışı lenfoma ile ilişkili olduğu ve *BRCA2* geninin rs144848 H alelinin, meme kanserinde karsinogenezi artıran düşük penetrasyonlu bir risk faktörü olabileceğini sonucuna ulaşılmıştır. *BRCA2* geni kanser karsinogenezinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu gendeki polimorfizmler çalışmalarca kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir. *BRCA2* rs144848 polimorfizmi birçok kanser türüyle ilişkilendirilmiştir ancak sonuçlar tutarsızdır (26).

DROSHA: DROSHA, mikroRNA biyosentez işleminin başlatma adımını yürüten, pre-mikroRNA'ları serbest bırakan çekirdek nükleazdır. Koreli menopoz sonrası kadınlarda yapılan bir vaka kontrol çalışması sonucunda DROSHA genindeki rs644236 (C> T) ve rs7737174 (A> G) SNP' leri, meme kanseri gelişme riskinin arttığını göstermiştir (27).

XPO5: Pre-mikroRNA'ların çekirdekten dışarı aktarılmasından sorumlu olan Exportin5'in (XPO5) ekspresyonunda ve epigenetik durumundaki değişiklikler, meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Kafkaslarda yapılan bir çalışmada XPO5 genindeki SNP rs11544382 (A> G), homozigot kontrollerle karşılaştırıldığında artan meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (27).

MTHFR: Farklı meme kanseri tiplerinde birçok çevresel ve genetik element rol oynar ve tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerdeki çeşitli mutasyonlar karsinogenez sürecine dahil olmaktadır. Bu nedenle, farklı popülasyonlar arasında meme kanserine duyarlılıktan polimorfizmler sorumlu olabilmektedir. MTHFR genotipindeki varyasyonlar MTHFR' nin katalitik aktivitesini azaltmaktadır. MTHFR' deki fonksiyonel polimorfizmlerin meme kanseri riskini etkilediği gösterilmiştir, ancak bu bulgu tartışmalı olmaya devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada Latin Amerika popülasyonlarında C677T ve A1298C polimorfizmlerinin etkisini değerlendirilmiş ve C677T polimorfizmi için homozigot, resesif ve alellik genetik modellerde meme kanseri gelişimi için yüksek risk olduğu saptanmıştır (28).

Tablo 1. Meme Kanseriyle İlişkili Tek Nükleotit Polimorfizmleri (SNP'ler)

Gen	Polimorfizm (SNP)	Etkilenen Fonksiyon	Klinik Önemi	Kaynak
CASP8	rs1045485, rs17468277, rs1830298, rs10931936, rs36043647	Apoptozun başlatılmasında görevli kaspaz-8 proteinini	rs1045485 C aleli koruyucu; rs1830298 östrojen pozitif ve üçlü negatif tiplerde artmış risk; rs36043647 düşük genel risk ile ilişkili	(14,15)
TGFB1	rs1800470, rs1800472	Hücre döngüsü, apoptoz ve epitelden mezankimal geçiş (EMT)	rs1800472 üçlü negatif tiplerle pozitif ilişkili; rs1800470 HER2+ ve östrojen durumuyla zıt ilişkili; varyantlar kötü prognoz göstergesi olabilir	(17,18)
FGFR2	rs12443621, rs2981582	Hücre büyümesi ve diferansiyasyonu düzenleyen sinyal iletimi	rs12443621 GG genotipi artan riskle, rs2981582 GA/AA genotipleri azalmış riskle ilişkili	(19,20)
TOX3	rs12922061, rs3803662 (C>T)	Transkripsiyonel regülasyon ve hormon yanıtı	rs12922061 postmenopozal dönemde artan risk; rs3803662 üçlü negatif tipte ve progesteron ekspresyonunda artış ile ilişkili	(21,22)
COX11	G>A SNP	Mitokondriyal membran proteinini sentezi (sitokrom c oksidaz kompleksi)	G ve A alelleri meme kanseri riskinin artışıyla ilişkili	(23)
XRCC2	Arg188His	DNA çift zincir onarımı (homolog rekombinasyon yolu)	Arg188His genotipi üçlü negatif meme kanseri riskini 6,25 kat artırır	(24,25)
BRCA2	rs144848	DNA onarımı (tümör baskılayıcı gen)	Düşük penetranslı risk faktörü olabilir; bazı çalışmalarda ilişki saptanmamıştır	(26)
DROSHA	rs644236 (C>T), rs7737174 (A>G)	miRNA biyosentezi	Menopoz sonrası kadınlarda artan meme kanseri riskiyle ilişkili	(27)
XPO5	rs11544382 (A>G)	pre-miRNA'ların çekirdekte taşınması	GG genotipi artmış meme kanseri riskiyle ilişkili	(27)
MTHFR	C677T, A1298C	Folat metabolizması ve DNA metilasyonu	C677T genotipi yüksek meme kanseri riskiyle ilişkilidir; A1298C etkisi daha zayıftır	(28)

Meme Kanseri Metabolizması

Kanser ilişkili Fibroblast (CAF) Fenotipi: Fibroblastların CAF fenotipine metabolik olarak yeniden programlanması, proinflatuar ve protümörojenik bir stromal ortamın oluşumuna yol açar. Bu süreç, genetik ve çevresel faktörler dahil olmak üzere çeşitli etkenler tarafından tetiklenebilir. Bu faktörlerin kademeli olarak birikmesi, kanser (kök) hücrelerinin ihtiyaçlarına uygun şekilde katabolik, glikolitik ve otofajik özellikler gösteren bir stromal mikroçevrenin gelişimine katkıda bulunur (29).

Sonuç olarak, her türlü uzun süreli reaktif oksijen türleri (ROS) birikimi, aşırı aktif PI3K-AKT-mTOR sinyali veya glikolitik akışın oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) 'a tercih edilmesi, metabolik bir değişim için koşulların belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu, meme kanserinde rol oynadığı bilinen, örneğin BRCA1, TP53 ve PTEN gibi tümör baskılayıcı genlerdeki germline anormalliklerini içerir (30).

Nikotin ve etanol maruziyeti gibi iyi bilinen çevresel kanser yatkınlık faktörleri ve aynı zamanda kemoterapötik ajanlar özellikle CAF fenotipini tetikler (31). Kronik mikrobiyal veya viral enfeksiyonlar, radyasyon, toksik kimyasallar, obezite, otoimmün hastalık, kronik alerjene maruz kalmanın yanı sıra yaşlanma sürecinin kendisi gibi ROS üreten diğer belirleyiciler, organizmayı alerjenlere yatkın hale getiren bir CAF fenotipinin evrimi için zemin hazırlayabilir (32,33).

İLGİLİ GEN TEK NÜKLEOTİT POLİMORFİZMLERİNDE BESLENME

Diyet bileşenleri, gen yapısı ve insan genomu üzerinde etkili olabilmektedir. Beslenme faktörlerinin etkisi altındaki genler, kronik hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Bu doğrultuda, bireylerin genetik yapısına göre besinlere verdikleri yanıtları inceleyen bilim dalı olan nütrigenetik, genetik ve epigenetik düzeyde çeşitli besin öğeleri ve fitokimyasalların etkilerini değerlendirmektedir. (34).

D Vitamini: D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], hücre döngüsünün G1 fazından S fazına geçişi engelleyerek hem normal hem de tümör hücrelerinin hücre büyümesini inhibe etmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bu etkinin, meme kanseri hücrelerinde siklin D1 ekspresyonunun baskılanması ve hücresel proliferasyonun azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Otuz dört çalışmanın incelendiği bir meta-analiz sonucunda VDR (D vitamini reseptörü) genindeki Bsm1, Apa1, Fok1 ve Poly (A) polimorfizmlerinin meme kanseri gelişimine duyarlı artırabileceği, fakat Cdx2, Taq1 ve Bgl1 polimorfizmleri meme görülme sıklığı ile bir ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (36). D vitamini tek başına işlevsel olmadığı ancak büyüme durmasını başlatan, hücre ölümünü etkinleştiren hayati bir hormon olan 1,25-dihidroksi vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) kaynağı olmakla birlikte meme kanseri hücrelerini farklılaşmasını desteklemektedir. Sonuç olarak D vitamini ve onun aktif formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, büyüme durmasını başlatan, hücre ölümünü (apoptoz) uyaran ve farklılaşmayı destekleyen etkileri sayesinde meme kanseri riskinde koruyucu bir ajan olarak değerlendirilmektedir (37).

Yeşil Çay: Epigallocateşin gallat ve diğer yeşil çay polifenoller epigenetik mekanizmadaki değişiklikler, hücre döngüsünün durdurulması ve programlanmış hücre ölümü, oksidatif stres ve anjiyogenezin önlenmesi yoluyla kanseri önlemede epigenetik role sahiptir. Etkileri arasında hücre döngüsünün durdurulması, apoptozun indüklenmesi, kaspaz aktivasyonunun artırılması ve Bcl-2 gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi mekanizmalar yer almakta olup, bu süreçlerin tümü tümör hücrelerinin çoğalmasını baskılamaktadır (35,38). Yapılan bir meta analiz sonucunda epigallocateşin gallatın meme kanserinde sinerjistik büyüme inhibisyonu sağladığını, HER-2 reseptörünü, aşağı akış sinyal yollarını ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (39). Fonksiyonel besin sık olarak kullanılan yeşil çayın, meme kanseri üzerinde antikanser potansiyele sahip olduğu bildirilmekle birlikte, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (40).

Omega 3: Omega-3 yağ asitleri, karsinogenezi önlemede önemli bir role sahiptir ve bu etki, özellikle eikosanoidler üzerindeki inhibitör etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, omega-3 yağ asitlerinin menopoz sonrası kadınlarda meme kanserine karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu inhibitör etkinin, tümör dokularında veya hücrelerinde lipit peroksidasyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (41).

Omega-3 yağ asitleri veya onların metabolitleri, birden fazla mekanizma yoluyla antikanser etki göstermektedir:

- Transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu: Özellikle PPAR'lar (Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptörler) ve NF- κ B (aktive B hücrelerinin nükleer faktörü kappa hafif zincir artırıcısı) gibi faktörler üzerinden etki eder.
- İnflamatuar yanıtın düzenlenmesi: TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamasyonla ilişkili moleküllerin ekspresyonunu baskılar.
- Tümörle ilişkili hücresel süreçlerin kontrolü: Anjiyogenez, hücre döngüsü ve proliferasyon mekanizmalarına müdahale ederek tümörijenik yolların aktivasyonunu engeller (42).

Ayrıca, balık tüketimiyle artan omega-3 alımının incelendiği bir çalışmada, kadınlarda meme kanseri riskinde %14 oranında azalma saptanmıştır (43).

Alkol: Alkol bir lipit çözücü bir özelliktir ve bu özelliği ile hücre zarlarını değiştirerek kanserojenlere karşı hücrel geçirgenliği artırabilmektedir. Alkol, ROS üretimini artırma ve DNA onarımını inhibe etme gibi çeşitli metabolik süreçte etkili olabilmektedir. Kanserle ilişkili bazı genlerin metilasyonunun analizinde, alkol tüketiminin belirli bir DNA metilasyon modeliyle ilişkili olduğunu ortaya çıkmış ve bu da alkolün spesifik epigenetik değişikliklerde etkili olduğu sonucuna ulaştırmıştır (44). Tüm bunlara ek olarak, meme kanserinde folat eksikliğinin yüksek alkol tüketimiyle birlikte risk oluşturabileceği öne sürülmektedir. Her ne kadar kanıt düzeyi düşük olsa da, bazı çalışmalar bu durumun tek karbon metabolizması yolundaki genetik varyantlarla ilişkili olabileceğini desteklemektedir. İlgili gen olan MTHFR' nin C677T polimorfizminin, düşük folat ve metiyonin sentaz (MTR) bağlamında artan kanser riski ile ilişkisi vardır (45).

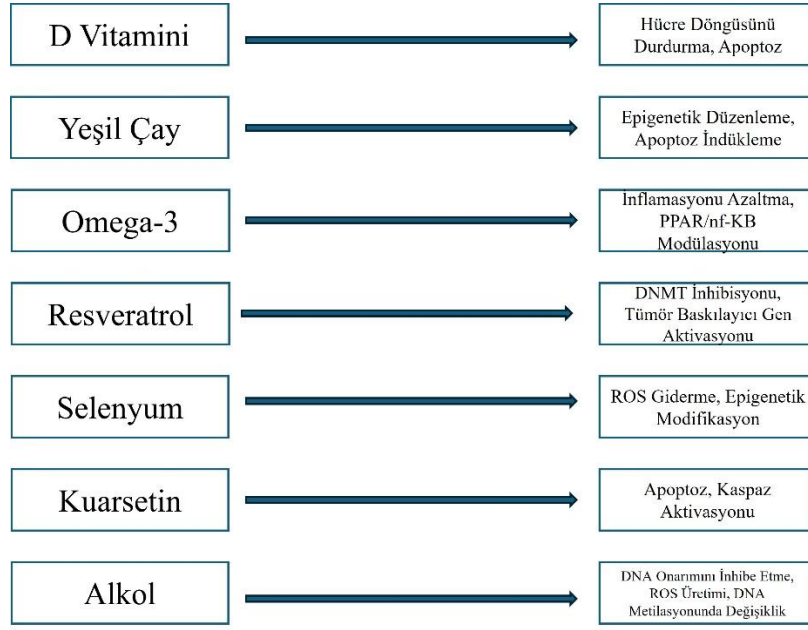
Resveratrol: Kanserli hücrelerin büyümesini engelleme, apoptoza yol açma ve antikanser etkisine sahip olup, epigenetik yollarla ilgili moleküler hedefler üzerinde etki göstermektedir (46). Kromozom instabilitesi ve DNA hiper metilasyonu yoluyla tümör baskılayıcı genlerin susturulması meme kanserine yol açmaktadır. DNA metiltransferaz 3b (DNMT3b), DNA hiper metilasyonunu ekspresyonunu destekleyen bir enzimdir. Daha önce yapılan bir çalışmada meme kanseri hücre dizileri MCF7, MDA-MB 231 ve HBL 100'ün iki gün boyunca 30 µM resveratrol tedavisi, BRCA1 ve BRCA2 mRNA'sında artış gözlenmiştir. Üstelik resveratrol, DNMT1'i BRCA1 promotörüne dahil ederek ve MCF-7 meme kanseri hücresi susturmayı artırarak kanseri önleyici bir etki sağlamıştır (45).

Bir başka araştırmada resveratrol, onkogenlerin promotör metilasyonunda ve kanserde tümör baskılayıcı genlerde değişikliklere sebep olduğu gözlemlenmiştir. Hücre döngüsünün ilerlemesinde rol oynayan ve tümör oluşumu, metastaz ve kemoterapi direnci ile pozitif korelasyon gösteren AURKA, CCNB1 ve HK2 onkogenleri, resveratrol tedavisinden sonra zamana bağlı bir şekilde hipometillenmiş durumdan hipermetillenmiş duruma değişiklik göstermiştir (47).

Selenyum: Selenyum, yüksek dozlarda kanser hücrelerinin malign fenotipik dönüşümüne sebep olabilen moleküller olan reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasında en büyük rolü üstlenmektedir. Ayrıca kanser önleyici antioksidanların vücutta yeniden dolaşımı için önemi bu, elementin anti-karsinojenik rolünü ortaya koymaktadır (42).

Ek olarak, Liang ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, selenyumun epigenetik modifikasyon yoluyla meme karsinogenezine karşı antikanser etkisi gösterebileceği ve NEDD4L ve FMO5 genlerinin selenyum tarafından epigenetik olarak düzenlenen ve meme kanseri için potansiyel bir terapötik hedef ve biyobelirteç görevi görebilecek kritik genler olduğu sonucuna ulaşılmıştır (48). Buna ek olarak, genetik varyasyonlar selenyumun etkisini belirlemede önemli rol oynamaktadır. İdrar selenyumu ve meme kanseri riski arasındaki ilişki, MTHFR rs1801133 CC genotipine sahip kadınlarla sınırlı olmakla birlikte özellikle menopoz öncesi kadınlarda, meme kanseri riskinin azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu sonucuna ulaşılmıştır (14).

Kuersetin: Kuersetin, farklı karsinojenlerin tümörjenik aktivitesini baskılamaktadır. Çeşitli kanser hücresi tiplerinin apoptozunu indükleyerek, morfolojik değişiklikler ve DNA fragmentasyonu, kaspaz-3, 7 ve 9'un aktivasyonu, PARP'ın bölünmesi ve Sitokrom c'nin salınması, apoptozun mitokondriyal yolunun aktivasyonunu gibi etkilere sebep olmaktadır (49). Yapılan bir çalışmada kuersetinin insan meme kanseri hücre dizileri MCF-7 ve MDA-MB-231'de oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, pro-apoptotik proteinin yukarı regülasyonu, anti-apoptotik proteinin aşağı regülasyonu ve hücre döngüsü düzenleyici proteinler yoluyla apoptoza sebep olduğu saptanmıştır (50).



Şekil 1. Diyet ve Kanser Metabolizmaları

NÜTRİGENETİK PERSPEKTİFTEN KANSER: POLİMORFİZMLER VE DİYET BİLEŞENLERİNİN SİNYAL YOLAKLARINDAKİ ETKİLERİ

Polimorfizmler ile beslenme bileşenleri arasındaki nütrigenetik etkileşimler, kanser riskini ve progresyonunu etkileyen çeşitli sinyal yollarını modüle edebilmektedir. Bu bölümde, söz konusu genler ve ilgili besin bileşenlerinin mekanistik etkileri sistematik olarak madde hâlinde ele alınmıştır:

- BRCA1 geni tümör baskılayıcı bir gen olarak görev almaktadır. Bu bağlamda çift zincir kırıkları gibi DNA lezyonlarının ve mutasyonlarının onarımında rol alır. Protein; hücre döngüsünün ilerlemesi, gen ifadesinin düzenlenmesi, genomik kararlılığın korunması, ubikuitinasyon süreçleri ve transkripsiyonel kontrol gibi birçok biyolojik süreçte görev alır (51).

- Genistein, fitoöstrojen özellikli bir flavonoid olup DNMT1 ekspresyonunu azaltarak epigenetik değişikliklere yol açmaktadır; ayrıca hücre döngüsü ve onarım genlerini düzenleyip (siklin B1, D1, BRCA1) birçok sinyal yolunu (NF- κ B, PI3K/Akt, HER2/neu, VEGF vb.) modüle ederek tümör büyümesini ve anjiyogenezi baskılayan antikarsinojenik etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarca kanıtlanmıştır (52).
- MTHFR ve MTR gibi homosistein metabolizmasında görevli genlerdeki yaygın varyasyonların, B6, B12 vitamini ve folat alımı yetersiz olan kişilerde meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (53).
- B12 vitamini, tek karbon metabolizmasında görev alarak DNA sentezi, onarımı ve metilasyonu için önemlidir; eksikliği kromozomal kırıklara yol açabilir. Bu nedenle yeterli B12 düzeyi, genetik dengesizlikleri ve kanser oluşumunu önlemeye yardımcı olur. Benzer şekilde, folik asit de özellikle BRCA mutasyonu taşıyan bireylerde DNA onarımı ve kromozomal stabilitenin korunmasında koruyucu etki gösterebilir (54).
- Epigallocateşin gallatın, IL-23 aracılı DNA onarımını artırarak, sitotoksik T hücre aktivitelerini güçlendirip karsinojenik sinyal yollarını baskılayarak meme kanserinin gelişimini engelleyebileceği gösterilmiştir (55).
- Kurkumin, apoptozu indükleyip tümör büyümesini ve invazyonunu azaltarak, ayrıca COX-2, EGF, MAPK, PKD1, NF- κ B, TNF- α ve STAT3 gibi çeşitli sinyal yolları, enzimler ve büyüme faktörlerinin aktivitesini düzenleyerek meme kanserinde antikanser etkiler gösterir (56).
- COMT östrojen metabolizmasında görev yapar ve val108met polimorfizmi ile bazı haplotipleri, enzim aktivitesini azaltarak meme kanseri riskini artırmaktadır (51).

TARTIŞMA

Meme kanseri gelişiminde genetik faktörlerin çevresel ve beslenme faktörleriyle etkileşimi, hastalığın heterojen yapısını açıklamada önemli bir bileşen olarak öne çıkmaktadır. Çalışmalarda, özellikle SNP beslenme bileşenleriyle etkileşim halinde meme kanseri riskini değiştirebildiği gösterilmiştir. CASP8 genindeki rs1045485, rs17468277 ve rs1830298 varyantlarının farklı alt tiplerde değişken risk oluşturduğu; rs1045485 C alelinin koruyucu, rs1830298'in ise östrojen pozitif ve üçlü negatif tiplerde artmış riskle ilişkili olduğu belirtilmiştir (14, 16). Bu bulgular, apoptoz mekanizmasında görevli genlerdeki varyasyonların, hormonal durum ve çevresel faktörlerle etkileşerek tümör progresyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Benzer biçimde, TGFB1 polimorfizmlerinin tümör mikro çevresinde EMT sürecini ve immün yanıtı düzenleyerek, tümör agresifliğini belirleyebildiği gösterilmiştir. rs1800472 varyantının üçlü negatif fenotiple, rs1800470'in ise HER2 ve östrojen durumu ile farklı yönlerde ilişkili olduğu saptanmıştır (17,18). Bu sonuçlar, TGFB1 varyantlarının prognostik belirteç olarak değerlendirilebileceğini ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

FGFR2 ve TOX3 genlerindeki varyasyonların, hormon bağımlı meme kanseri riskini artırdığı; FGFR2 rs12443621 genotipinin artmış riskle, rs2981582 genotipinin ise azalmış riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir (19, 22). Bu bulgular, hormon reseptör sinyalizasyonunun genetik alt yapıya duyarlı olduğunu, beslenme ve fitoöstrojen içeriği yüksek diyetlerle bu mekanizmaların modüle edilebileceğini desteklemektedir.

DNA onarımında görevli XRCC1, XRCC2 ve BRCA2 gen varyantlarının özellikle üçlü negatif meme kanserinde riskle ilişkili bulunması (24, 26), genomik stabilitenin korunmasında besin öğelerinin destekleyici rolünü gündeme getirmiştir. Bu bağlamda, antioksidan ve metil donörü bileşenler (folat, B12, metiyonin) DNA hasarını azaltarak bu varyasyonların etkisini hafifletebilir. MTHFR geninde C677T polimorfizminin yüksek riskle ilişkili olması (28,45), düşük folat alımının genotipe bağlı olarak karsinogenezi kolaylaştırabileceğini göstermektedir.

Besin bileşenleri açısından değerlendirildiğinde, D vitamini reseptör genindeki (VDR) BsmI, FokI ve ApaI polimorfizmlerinin meme kanseri duyarlılığını artırabileceği (36,37), buna karşın yeterli D vitamini düzeylerinin hücre döngüsünün G1/S geçişini baskılayarak proliferasyonu inhibe ettiği belirtilmiştir. Benzer şekilde, yeşil çay polifenoller (epigallocateşin gallat) ve omega-3 yağ asitlerinin NF-κB ve PI3K/Akt yollarını inhibe ederek apoptozu artırdığı ve inflamatuvar süreci baskıladığı bildirilmiştir (38, 43). Bu etkiler, diyetin epigenetik ve transkripsiyonel düzeyde gen ifadesini düzenleyebildiğini göstermektedir.

Resveratrol ve selenyum gibi mikronutrientlerin DNA metiltransferaz aktivitesini baskılayarak BRCA1 ve BRCA2 gen ekspresyonunu artırdığı, NEDD4L ve FMO5 gibi genlerde epigenetik modifikasyonları düzenleyerek antikanser etki gösterdiği rapor edilmiştir (45,47,48). Ayrıca, kuersetinin kaspaz-3, -7 ve -9 aktivasyonunu artırarak mitokondriyal apoptoz yolunu uyardığı, bu yolla hücre döngüsü duraksaması ve tümör büyümesinin inhibisyonunu sağladığı görülmüştür (49,50). Tüm bu bulgular, diyetin gen ekspresyonu üzerindeki epigenetik etkisinin, polimorfizmlerin fenotipik sonuçlarını yeniden şekillendirebildiğini göstermektedir.

Genel olarak, literatürdeki veriler meme kanserinde genetik varyasyonların çevresel faktörlerle güçlü etkileşim içinde olduğunu; nütrigenetik yaklaşımların, genotip-temelli kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin geliştirilmesinde bilimsel temel oluşturduğunu göstermektedir. Ancak mevcut çalışmalar çoğunlukla popülasyon temelli olup, diyet alışkanlıkları ve genetik varyasyonların uzun dönemli etkileşimlerini kapsamamaktadır. Bu nedenle, çok merkezli, prospektif ve gen-diyet etkileşimlerini dikkate alan çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylelikle, meme kanseri önlenmesi ve tedavisinde nüktrigenetik biliminin klinik uygulamaya entegrasyonu mümkün hale gelecektir.

SONUÇ

Beslenme ve tıp biliminde giderek önem kazanan nütrigenetik, meme kanseri başta olmak üzere birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde gen-besin etkileşimlerini anlamaya odaklanan kritik bir disiplindir. Bu alan, besinlerin genler, gen mutasyonları ve gen polimorfizmleri üzerindeki etkilerini inceleyerek, bireylerin genetik profiline uygun kişiselleştirilmiş beslenme stratejileri geliştirmeyi amaçlamaktadır. Özellikle meme kanserine yatkın gen polimorfizmlerine sahip bireylerde, kişiselleştirilmiş besin tüketimi, sindirim, emilim, metabolizma ve biyoaktif bileşenlerin atılımı üzerindeki genetik etkileşimleri optimize edebilir ve bu sayede hastalığın oluşum riskini azaltmada önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca, nütrigenetik yaklaşım sayesinde bireylerin metabolik yanıtları ve gen ekspresyon profilleri dikkate alınarak, kanserin önlenmesine ve tedavisine katkı sağlayacak hedeflenmiş beslenme planları oluşturmak mümkün hale gelmektedir. Bu bağlamda, nütrigenetik, genetik varyasyonların besin bileşenleriyle olan etkileşimini anlamak ve bunu klinik uygulamalara yansıtmak suretiyle, meme kanseri riskini düşürmeye yönelik bilimsel temelli stratejiler geliştirilmesine olanak tanır. Sonuç olarak, bireylerin genetik ve metabolik özelliklerini göz önünde bulundurarak yapılan beslenme düzenlemeleri, kanserin önlenmesi ve yönetiminde umut vadeden ve gelecek odaklı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Teşekkür ▪ Acknowledgement: Bu araştırmaya yazarlar dışında hiçbir kişi ya da kuruluş katkıda bulunmamıştır. No person or organization other than the authors contributed to this research.

Etik Kurul Onayı ▪ Ethics approval: Bu çalışma bir derleme makalesi olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir. Since this study is a review article, ethics committee approval is not required.

Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. There is no conflict of interest between the authors

Yazarlık katkısı ▪ Author contributions: *Makalenin tasarımı: RŞÇ, İA; Makale verilerinin elde edilmesi: RŞÇ; Verilerin analiz edilmesi: İA; Makale taslağının oluşturulması: RŞÇ, İA, AMG; İçerik için eleştirel gözden geçirme: RŞÇ, İA, AMG; Yayınlanacak versiyonun son onayı: RŞÇ, İA; Study design: RŞÇ, İA; Data collection: RŞÇ; Data analysis: İA; Draft preparation: RŞÇ, İA, AMG; Critical review for content: RŞÇ, İA, AMG; Final approval of the version to be published: RŞÇ, İA.*

Maddi destek ▪ Financial support: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır. No financial support was received for this study.

Makale herhangi bir bilimsel platformda yayınlanmamış ve sunulmamıştır.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 10]. Cancer. Available from: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 2]. Global Cancer Observatory. Available from: <https://gco.iarc.fr/en>
3. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2025 [cited 2025 Jan 10]. Cancer Statistics - NCI. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
4. Global Cancer Observatory [Internet]. 2025 [cited 2025 Jan 10]. Cancer Today. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en>
5. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 4287 [Internet]. 2021 Aug 25 [cited 2024 Oct 8];13(17):4287. doi:2072-6694/13/17/4287/htm
6. Elshami M, Al-Slaibi I, Ghithan RJ, Alser M, Shurrah NR, Ismail IO, et al. Women's awareness of breast cancer symptoms: a national cross-sectional study from Palestine. *BMC Public Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 31];22(1):1–13. doi:10.1186/s12889-022-13224-7
7. Jabbar MA. Breast cancer data classification using ensemble machine learning. *Eng Appl Sci Res* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 31];48(1):65–72. Available from: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/easr/index>
8. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer Targets Ther* [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 2];11:151–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dbct20>
9. Bhattacharya T, Dutta S, Akter R, Rahman MH, Karthika C, Nagaswarupa HP, et al. Role of Phytonutrients in Nutrigenetics and Nutrigenomics Perspective in Curing Breast Cancer. *Biomol* 2021, Vol 11, Page 1176 [Internet]. 2021 Aug 9 [cited 2023 Dec 26];11(8):1176. doi:2218-273X/11/8/1176/htm
10. Karami Fath M, Azargoonjahromi A, Kiani A, Jalalifar F, Osati P, Akbari Oryani M, et al. The role of epigenetic modifications in drug resistance and treatment of breast cancer. *Cell Mol Biol Lett* 2022 271 [Internet]. 2022 Jun 28 [cited

- 2025 Jan 10];27(1):1–25. doi:10.1186/s11658-022-00344-6
11. Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, Chan HL, Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nat Commun* 2021 121 [Internet]. 2021 Mar 19 [cited 2025 Jan 10];12(1):1–14. doi: s41467-021-22024-3
 12. Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi-Navid H. LncRNA polymorphisms and breast cancer risk. *Pathol - Res Pract*. 2022 Jan 1;229:153729.
 13. Bahreini F, Rayzan E, Rezaei N. microRNA-related single-nucleotide polymorphisms and breast cancer. *J Cell Physiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jan 10];236(3):1593–605. doi:doi/full/10.1002/jcp.29966
 14. Lin W, Cen YL, Lin Y, Su FX, Wu BH, Tang LY, et al. Joint effects between urinary selenium and polymorphisms in methylation related genes on breast cancer risk. *Neoplasma* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Dec 31];62(3):491–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/25869796>
 15. Park HL, Ziogas A, Chang J, Desai B, Bessonova L, Garner C, et al. Novel polymorphisms in caspase-8 are associated with breast cancer risk in the California Teachers Study. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2023 Dec 28];16(1):1–8. doi:10.1186/s12885-015-2036-9
 16. Vahednia E, Shandiz FH, Bagherabad MB, Moezzi A, Afzaljavan F, Tajbakhsh A, et al. The Impact of CASP8 rs10931936 and rs1045485 Polymorphisms as well as the Haplotypes on Breast Cancer Risk: A Case-Control Study. *Clin Breast Cancer*. 2019 Oct 1;19(5):e563–77.
 17. Vitiello GAF, Guembarovski RL, Hirata BKB, Amarante MK, de Oliveira CEC, de Oliveira KB, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) polymorphisms and haplotype structures have dual roles in breast cancer pathogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Dec 28];144(4):645–55. doi:10.1007/s00432-018-2585-9
 18. Hadj-Ahmed M, Ghali RM, Bouaziz H, Habel A, Stayoussef M, Ayedi M, et al. Transforming growth factor beta 1 polymorphisms and haplotypes associated with breast cancer susceptibility: A case-control study in Tunisian women. *Tumor Biol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];41(8). doi:10.1177/1010428319869096
 19. Salehi Z, Afzali S, Shabanipour S, Rahimi A. Evaluation of FGFR2 gene polymorphism in women with breast cancer. *Cell Mol Biol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 28];61(2):94–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/277406215_Evaluation_of_FGFR2_gene_polymorphism_in_women_with_breast_cancer
 20. Chen Y, Shi C, Guo Q. TNRC9 rs12443621 and FGFR2 rs2981582 polymorphisms and breast cancer risk. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Feb 24 [cited 2023 Dec 28];14(1):1–6. doi:10.1186/s12957-016-0795-7
 21. Liao J, Chen Y, Zhu J, Wang Q, Mo Z. Polymorphisms in the TOX3/LOC643714 and risk of breast cancer in south China. <https://doi.org/10.1177/1724600818755633> [Internet]. 2018 Apr 23 [cited 2023 Dec 28];33(4):492–9. doi:10.1177/1724600818755633
 22. Solis-Coronado O, Villarreal-Vela MP, Rodríguez-Gutiérrez HF, González-Guerrero JF, Cerda-Flores RM, Alcortá-Núñez F, et al. Risk Association of TOX3 and MMP7 Gene Polymorphisms with Sporadic Breast Cancer in Mexican Women. *Curr Oncol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Dec 28];29(2):1008–17. doi:1718-7729/29/2/86/htm
 23. Esteves F, Xavier JM, Ford AM, Rocha C, Pharoah PDP, Caldas C, et al. Germline allelic expression of genes at 17q22 locus associates with risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022 Sep 1;172:146–57.
 24. Smolarz B, Makowska M, Samulak D, Michalska MM, Mojs E, Wilczak M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of XRCC2 and XRCC3 homologous recombination repair genes and triple-negative breast cancer in Polish women. *Clin Exp Med* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Dec 29];15(2):151–7. doi:10.1007/s10238-014-0284-7
 25. Datkhilea KD, Gudur RA, Bhosale SJ, Durgawale PP, Jagdale NJ, More AL, et al. Impact of Interaction between Single Nucleotide Polymorphism of XRCC1, XRCC2, XRCC3 with Tumor Suppressor Tp53 Gene Increases Risk of Breast Cancer: A Hospital Based Case-Control Study. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Dec 29];24(9):3065–75. Available from: https://journal.waocp.org/article_90791.html
 26. Li Q, Guan R, Qiao Y, Liu C, He N, Zhang X, et al. Association between the BRCA2 rs144848 polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jun 6 [cited 2023 Dec 29];8(24):39818. doi:PMC5503656/
 27. Malhotra P, Read GH, Weidhaas JB. Breast Cancer and miR-SNPs: The Importance of miR Germ-Line Genetics. *Non-Coding RNA* 2019, Vol 5, Page 27 [Internet]. 2019 Mar 20 [cited 2023 Dec 29];5(1):27. doi:2311-553X/5/1/27/htm
 28. Petrone I, Bernardo PS, Santos EC Dos, Abdelhay E. MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in Breast Cancer, Gliomas and Gastric Cancer: A Review. *Genes* 2021, Vol 12, Page 587 [Internet]. 2021 Apr 17 [cited 2023 Dec 29];12(4):587. doi:2073-4425/12/4/587/htm
 29. Elwakeel E, Weigert A, Baldari CT, Sozzani S. Breast Cancer CAFs: Spectrum of Phenotypes and Promising Targeting Avenues. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 11636 [Internet]. 2021 Oct 27 [cited 2025 Jan 10];22(21):11636. doi:1422-0067/22/21/11636/htm
 30. Patra S, Elahi N, Armorer A, Arunachalam S, Omala J, Hamid I, et al. Mechanisms Governing Metabolic Heterogeneity in Breast Cancer and Other Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Sep 23 [cited 2025 Jan 10];11:700629. Available from: www.frontiersin.org
 31. Penkert J, Ripperger T, Schieck M, Schlegelberger B, Steinemann D, Illig T. On metabolic reprogramming and tumor biology: A comprehensive survey of metabolism in breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2023 Dec 29];7(41):67626. doi:PMC5341901/
 32. Sandhu APS, Tanvir ., Singh K, Singh S, Antaal H, Luthra S, et al. Decoding Cancer Risk: Understanding Gene-Environment Interactions in Cancer Development. *Cureus* [Internet]. 2024 Jul 19 [cited 2025 Jan 10];16(7):e64936. doi:PMC11335134/
 33. Liu J, Gan T, Hu W, Li Y. Current status and perspectives in environmental oncology. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jan 10];10(4):293–301. doi:10.1002/cdt3.148

34. Açar Y, Akbulut G. Nutritional Epigenetics and Phytochemicals in Cancer Formation. *J Am Nutr Assoc* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 28];42(7):700–5. doi:10.1080/27697061.2022.2147106
35. Dwivedi S, Shukla S, Goel A, Sharma P, Khattri S, Pant KK. Nutrigenomics in Breast Cancer. *Omi Approaches Breast Cancer Towar Next-Generation Diagnosis, Progn Ther* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2025 Jan 10];127–51. doi:10.1007/978-81-322-0843-3_6
36. Iqbal M un N, Khan TA. Association between Vitamin D receptor (Cdx2, Fok1, Bsm1, Apa1, Bgl1, Taq1, and Poly (A)) gene polymorphism and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Tumor Biol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Dec 30];39(10):1–9. doi:10.1177/1010428317731280
37. El-Shorbagy HM, Mahmoud NH, Sabet S. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk in an Egyptian population. *Tumor Biol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Dec 30];39(10):1–9. doi:10.1177/1010428317727738
38. Nasir A, Bullo MMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Jadoon M, et al. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 Apr 27 [cited 2025 Jan 10];60(8):1375–87. doi:10.1080/10408398.2019.1571480
39. Braicu C, Mehterov N, Vladimirov B, Sarafian V, Nabavi SM, Atanasov AG, et al. Nutrigenomics in cancer: Revisiting the effects of natural compounds. *Semin Cancer Biol*. 2017 Oct 1;46:84–106.
40. Dwivedi S, Shukla S, Goel A, Sharma P, Khattri S, Pant KK. Nutrigenomics in breast cancer. *Omi Approaches Breast Cancer Towar Next-Generation Diagnosis, Progn Ther*. 2014 Apr 1;127–51.
41. Nasir A, Bullo MMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Jadoon M, et al. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 Apr 27 [cited 2023 Dec 31];60(8):1375–87. doi:10.1080/10408398.2019.1571480
42. Irimie AI, Braicu C, Pasca S, Magdo L, Gulei D, Cojocneanu R, et al. Role of Key Micronutrients from Nutrigenetic and Nutrigenomic Perspectives in Cancer Prevention. *Med* 2019, Vol 55, Page 283 [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2023 Dec 31];55(6):283. doi:1648-9144/55/6/283/htm
43. Sellami M, Bragazzi NL. Nutrigenomics and Breast Cancer: State-of-Art, Future Perspectives and Insights for Prevention. *Nutr* 2020, Vol 12, Page 512 [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2023 Dec 31];12(2):512. doi:2072-6643/12/2/512/htm
44. Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, Titta L. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecanermedicalscience* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2023 Dec 31];9. doi:PMC4531134/
45. Shaikh A Al, Braakhuis AJ, Bishop KS. The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. *Healthc* 2019, Vol 7, Page 104 [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2023 Dec 31];7(3):104. doi:2227-9032/7/3/104/htm
46. Gottlieb MG, Junges VM, Closs VE, Seibel R. Nutrigenomics and functional food: Implications for cancer prevention and treatment. *Funct Foods Cancer Prev Ther*. 2020 Jan 1;359–86.
47. Medina-Aguilar R, Pérez-Plasencia C, Marchat LA, Gariglio P, García Mena J, Rodríguez Cuevas S, et al. Methylation Landscape of Human Breast Cancer Cells in Response to Dietary Compound Resveratrol. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Dec 31];11(6):e0157866. doi:10.1371/journal.pone.0157866
48. Liang ZZ, Zhu RM, Li YL, Jiang HM, Li RB, Wang Q, et al. Differential epigenetic profiles induced by sodium selenite in breast cancer cells. *J Trace Elem Med Biol*. 2021 Mar 1;64:126677.
49. Rivera AR, Castillo-Pichardo L, Gerena Y, Dharmawardhane S. Anti-Breast Cancer Potential of Quercetin via the Akt/AMPK/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling Cascade. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Dec 31];11(6):e0157251. doi:10.1371/journal.pone.0157251
50. Molani Gol R, Kheirouri S. The Effects of Quercetin on the Apoptosis of Human Breast Cancer Cell Lines MCF-7 and MDA-MB-231: A Systematic Review. *Nutr Cancer* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 31];74(2):405–22. doi:10.1080/01635581.2021.1897631
51. Sellami M, Bragazzi NL. Nutrigenomics and Breast Cancer: State-of-Art, Future Perspectives and Insights for Prevention. *Nutr* 2020, Vol 12, Page 512 [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2025 Oct 15];12(2):512. doi:2072-6643/12/2/512/htm
52. Tuli HS, Tuorkey MJ, Thakral F, Sak K, Kumar M, Sharma AK, et al. Molecular mechanisms of action of genistein in cancer: Recent advances. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2025 Oct 15];10:489844. Available from: www.frontiersin.org
53. Kiani AK, Bonetti G, Donato K, Kaftalli J, Herbst KL, Stuppia L, et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. *J Prev Med Hyg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Oct 15];63(2 Suppl 3):E125. doi:PMC9710387/
54. Bourbour F, Pourtaheri A, Abbasi K, Hasanpour Ardekanizadeh N, Gholamalizadeh M, Hajipour A, et al. Interactions dietary components with expression level of breast cancer-related genes. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Oct 15];23(1):1–9. doi:10.1186/s43042-022-00375-w
55. Srivastava S, Dubey AK, Madaan R, Bala R, Gupta Y, Dhiman BS, et al. Emergence of nutrigenomics and dietary components as a complementary therapy in cancer prevention. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Oct 15];29(60):89853–73. doi:10.1007/s11356-022-24045-x
56. Kabir MT, Rahman MH, Akter R, Behl T, Kaushik D, Mittal V, et al. Potential Role of Curcumin and Its Nanoformulations to Treat Various Types of Cancers. *Biomol* 2021, Vol 11, Page 392 [Internet]. 2021 Mar 7 [cited 2025 Oct 15];11(3):392. doi:2218-273X/11/3/392/htm