

KOLOREKTAL KANSER MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİNDE MİKRORNA-MİKROBIYOM İLİŞKİSİ

Fulya Nurçin^{1,a}, Özgenur Gedik^{1,b}, Dilek Pirim^{1,2,c,*}


¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü,
Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

*Sorumlu Yazar:

E-posta: dilekpirim@uludag.edu.tr

(Geliş tarihi: 07 Haziran 2020; kabul tarihi: 17 Ağustos 2020)

a:  ORCID 0000-0003-0926-3176, b:  ORCID 0000-0002-2874-2896, c:  ORCID 0000-0002-0522-9432

ÖZET. Omik teknolojilerindeki ve sistem biyolojisindeki güncel gelişmelerle birçok hastalık patogenezinde genetiğin yanı sıra epigenetik faktörlerin ve insan mikrobiyomunun da etkin olduğu kompleks bir mekanizmanın rol aldığı ortaya çıkmıştır. Bu kompleks mekanizmanın etkileşimlerini kişiler arasında kalıtsal ve diyet gibi çevresel faktörlerden kaynaklı farklılıkları da göz önüne alarak değerlendirmek kompleks hastalıkların yönetimi ve kişisel tıp uygulamaları geliştirmek açısından son derece önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyomunun kolorektal kanserin (CRC) moleküler epidemiyolojisinde önemli rol oynadığı ve bunun epigenetik değişikliklerle etkileşim halinde olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber, mikrobiyom kompozisyonun ve fonksiyonun, mikroRNA'ların (miRNA) anlatım farklılıkları ile modifiye edildiği ve miRNA-aracılı gen regülasyonunun mikrobiyom kompozisyonuna etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple, CRC için biyobelirteç özelliği olan miRNA'ların mikrobiyom ile ilişkilerinin aydınlatılması CRC için yeni translasyonel yaklaşımlar oluşturulması açısından umut verici olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede, kişilerdeki miRNA profillerindeki farklılıkların ve bağırsak mikrobiyom kompozisyonun CRC moleküler etiyojisindeki rolü güncel literatür taraması ile derlenerek, miRNA-mikrobiyom ilişkisinin CRC için önemini ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu amaçla derlenen bilgilerin CRC yönetiminde, risk değerlendirmelerinde ve kişiselleştirilmiş tedavi uygulamalarına zemin oluşturacak yeni araştırmalara kaynak olması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyom, epigenetik, miRNA, kolorektal kanser, mikrobiyota.

MİKRORNA-MICROBIOME INTERACTIONS IN THE MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER

ABSTRACT. Recent advances in omic technologies and system biology show that genetic and epigenetic factors as well as human microbiome are involved in the pathogenesis of several human diseases in a complex manner. It is extremely important to evaluate the interactions of this complex mechanism by taking into account the interindividual variations derived from these factors in terms of managing complex diseases and developing personalized medicine approaches. In recent studies, it has been observed that the gut microbiome plays an important role in the molecular epidemiology of colorectal cancer (CRC), and this interacts with epigenetic changes. However, the microbiome composition and function are shown to be modified by microRNAs (miRNA), thus miRNA-mediated gene regulation can modulate microbiome composition. For this reason, elucidating the interactions between CRC-associated miRNAs and microbiome is thought to be promising approach for developing novel translational applications for CRC. In this review, it is aimed to reveal the importance of miRNA-microbiome interactions for CRC by reviewing the current literature related to the role of miRNA profiles and gut microbiome composition in

the molecular etiology of CRC. The information gathered here is intended to be a source for new research in CRC management, risk assessments and personalized treatment applications.

Keywords: *Microbiome, epigenetics, miRNA, coleractal cancer, microbiota.*

GİRİŞ

Son yıllarda gelişen teknoloji ve artan bilimsel araştırmalarla bağırsak mikrobiyomunun bir çok kompleks ve yaygın hastalığın moleküler etiyojisinde önemli katkısı olduğu bilinmektedir [1,2]. Bu sebeple yaygın hastalıkların genetik epidemiyolojisinin araştırılmasında kişilerdeki mikrobiyom kompozisyonunun hastalık oluşumu ve gelişimi üzerine etkisinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Kişilerarası mikrobiyom çeşitliliğini anlamak ve patolojik durumlarda bağırsak mikrobiyotasının rolünün incelemek amaçlı devam eden İnsan Mikrobiyom Projesi'nin (HMP) verileri ve gelişen omik teknolojileri ile insan bağırsak mikrobiyotası-insan genomu arasındaki ilişki araştırılmaktadır [3]. Böylece, hastalıkların moleküler epidemiyolojisini aydınlatmada ve yeni terapötik yaklaşımlar oluşturmada önemli adımlar atılmaktadır [2,4].

Bağırsak mikrobiyotası, kolon mikroçevresindeki homeostazi, immun cevap oluşumunu ve bağırsak epitel hücrelerinin fonksiyonunu etkiler ve konağın genetik faktörleri tarafından da şekillendirilebilir [5,6,7,8]. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası korunmasında diyet ve çevresel etkileşimlerin rolü bilinmekte ve bozulan mikrobiyotanın yol açtığı disbiyozisin de kanser, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve diyabet gibi yaygın hastalıkların gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir [9].

Özellikle, son yıllarda diyetin bağırsak mikrobiyom kompozisyonunda yol açtığı taksonomik ve fonksiyonel değişikliklerin kolorektal kanser (CRC) gelişimine etkisini gösteren çalışmalar artmış ve bu ilişkinin insan genomu ile etkileşimleri önemli bir araştırma alanı olmuştur [10]. CRC dünyada kadın ve erkeklerde en fazla mortalite ve morbiditeye yol açan kanser türlerinden biridir [11]. Hastalığın heterojenik yapısı göz önüne alındığında bilinen risk faktörlerin yanı sıra epigenetik değişikliklerin ve çevresel risk faktörlerinin CRC oluşumunda ve gelişimindeki önemi büyüktür [13,14]. Bu bağlamda lifsiz, yoğun şeker ve yüksek ölçüde yağ içeren Western diyet uygulayan kişilerde CRC riskinin arttığı bilinmektedir ve bu diyetin yol açtığı epigenetik değişikliklerin bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonu ile ilişkisi henüz yeterince aydınlatılmamıştır [13].

MikroRNA'lar (miRNA) insan genomunda kodlama yapan genlerin yaklaşık %60'lık kısmının epigenetik düzenlenmesinden sorumlu, kısa kodlama yapmayan RNA dizileridir [14]. MiRNA mikrodizilim ve Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojilerindeki güncel gelişmelerle miRNA profillenmesi kolaylaşmış, böylece miRNA'ların CRC için biyobelirteç potansiyelleri farklı çalışmalarla desteklenmiştir [15,16]. Ayrıca, yapılan çalışmalarda diyetle alınan biyoaktif bileşenlerin miRNA-aracılı gen düzenlenmesinde etkisinin olduğunu ve bu etkileşimin kanser patogenezindeki önemi belirtilmiştir [17,18,19]. MiRNA anlatımlarının diyet ile değişebileceğine dair görüşler üzerine yürütülen araştırmaların sonuçları miRNA araştırmalarına farklı bir boyut kazandırmış, miRNA profillerinin diyet bileşenlerinin etkisiyle farklılaşmasının yanında diyetle alınan miRNA'ların (besinsel miRNA, ekzojen miRNA) da kan dolaşımına katılabildiği gösterilmiştir [20,21,22]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda fekal miRNA'ların da CRC'nin invaziv tanısı için kullanılabilirliğine dair veriler vardır [23,24]. CRC

hastalarında fekal miRNA profillerindeki değişikliklerin fekal mikrobiyota kompozisyonu ile etkileşimlerinin CRC yönetimi için önemli olduğu düşünülmektedir.

Ek olarak, mikrobiyal metabolitlerin katıldığı metabolik süreçlerde gerçekleşen işlevsel değişikliklerin miRNA-aracılı gen düzenlenmesinde farklılıklara yol açtığı ve benzer şekilde bağırsak mikrobiyom kompozisyonunun da miRNA profilindeki değişikliklerle sonuçlandığı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile gösterilmiştir [25,26]. Bu etkileşimlerin CRC moleküler patogenezindeki rollerinin araştırılması yeni terapötik yaklaşımlar için umut verici olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada miRNA-aracılı gen düzenlenmesinin ve mikrobiyom kompozisyonunun CRC moleküler epidemiyolojisindeki rolleri tartışılarak, miRNA-mikrobiyom etkileşimlerinin CRC yönetimindeki önemi güncel literatür derlemesi ile vurgulanmak istenmiştir.

CRC-İLİŞKİLİ miRNA'LAR

MiRNA'lar biyolojik sıvılarda ve dokularda bulunan, insan hastalıkları için biyobelirteç potansiyeline sahip küçük düzenleyici kodlanmayan RNA ailesidir [14]. MiRNA'lar, mesajcı RNA'ları (mRNA) hedefleyerek transkripsiyon sonrası gen anlatımını düzenler. Bir miRNA bir çok mRNA'yı düzenleyebilir ve gen anlatım ağlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda miRNA anlatımının değişmesi (disregülasyonu) birçok kompleks hastalıkta önemli yolaklarını etkilediği gözlenmiştir [27].

MiRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılma potansiyellerinin keşfinden sonra artan miRNA araştırmaları sayesinde bu kodlama yapmayan kısa RNA dizilerinin tümör baskılayıcı ve tümör oluşumu etkileri ile kolorektal karsinogeneze ikili bir role sahip olduğu gösterilmiştir [15]. Örnek olarak, miRNA-17/92 kümesinin *BCL3*, *c-Myc*, *PTEN* dahil olmak üzere yaygın CRC ile ilişkili genlerin anlatımını düzenleyebildiğini gösterilmiştir [28,29]. Ayrıca miR-21, miR-106 ve miR-144'in CRC hastalarında upregüle olarak onkogenik özellik gösterdiği, miR-143 ve miR-145'in ise CRC için önemli tümör baskılayıcı miRNA olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (**Tablo 1**) [30,31,32,33]. CRC ile ilişkili metastazda etkisi olduğu düşünülen miR-34a'nın da CRC patogeneze etkisinin *IL-6*, *ZNF281*, *MET*, *SNAI1*, *SNAI2* ve *CTNNB1* etkileşimleri ile olduğu bilinmektedir. Bu sebeple düzensiz anlatım gösteren miRNA'ların CRC tanısı, prognozu ve tedavi yanıtı tahminindeki potansiyel rolleri oldukça önemlidir [34]. Bu doğrultuda çalışmamızda CRC için potansiyel biyobelirteç özelliği taşıyan CRC ile ilişkili miRNA'lar literatürde taraması ile belirlenmiş ve **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

KOLOREKTAL KANSERDE MİKROBİYOM

Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin dördüncüsü olan CRC genetik, çevresel ve yaşam tarzı risk faktörlerini içeren bir hastalıktır. Bu faktörlere ek olarak, bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonundaki değişikliklerin CRC gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir [43,44]. Mikrobiyotanın karsinogeneze rolü araştırıldığında disbiyozla ilişkili iltihaplanma ve mikrobiyom aracılı kimyasal karsinojenlerin (asetaldehit, N-nitrozo bileşikleri) biyosentezinin bu ilişkide etkin olan önemli mekanizmalar olduğu bilinmektedir [45,46,47]. Dolayısıyla, mikrobiyotanın konakçı DNA'ya zarar verebilecek genotoksinlerin salınması yoluyla karsinogenezi indüklediği bilinmektedir. Bakteriyel

toksinler ve tümörü teşvik eden metabolitler kronik iltihaplanmaya yol açar, bu da konakçı hücrelere zarar verir [48]. Bazı spesifik mikrobiyom üyeleri enflamatuvar yanıtları tetikleyebilir veya bağırsak hücrelerine doğrudan zarar veren toksinler üretebilir [49,50]. Yapılan çalışmalarda insan kolon tümörlerinde tümör olmayan dokulara göre artmış oranda *Peptostreptococcus anaerobius*'un olduğu saptanmış ve bu bakterinin TLR2/4-ROS-kolesterol eksenini aktive ederek farelerde azoksimetan (AOM) ile indüklenen tümör oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir [51]. Bununla beraber, birçok çalışmada *E. coli* tarafından üretilen ve ökaryotik hücre döngüsüne etki eden kolibaktin toksininin CRC'e sahip hastalarda yaygın olarak bulunduğu ve hastalığın ileri evrelerindeki hastalarda daha da fazla oranda gözlemlendiği bildirilmiştir [52-54].

Kostic ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada APC^{min/+} fare modeli oluşturulmuş ve fareler farklı bakteri koloni ile beslenerek bakterilerin tümör ve çevresinde dağılımları ve etkileri araştırılmıştır. *Fusobacteria nucleatum* ile beslenen farelerde *Streptococcus* ile beslenen farelere göre daha fazla kolon tümörü bulunduğu ve *Fusobacteria*'nın tümör mikroçevresinde inflamasyon yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir [46]. Bununla beraber *Fusobacterium* ve *Porphyromonas* türlerinin birçok çalışmada kolorektal karsinom ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, bazı çalışmalarda *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Leptotrichia*, *Campylobacter* ve *Gemella* bakteri türlerinin CRC tanısı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [55]. Literatür araştırmamız sonucunda tespit ettiğimiz CRC-ilişkili bakteriler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. CRC-ilişkili miRNA ve bakteriler

CRC-ilişkili miRNA	miR-192/215 [16], miR-1273g-3p [16], miR-494 [16], miR-598 [16], miR-17-3p/5p [16], miR-221 [16], miR-26a [16], miR-21 [15], miR-92a [15,38], miR-96 [15], miR-135a/b [15], miR-224 [15], miR-31 [15], miR-210 [15], miR-182/503 [15], miR-200c [15], miR-301a [15], miR-1246 [38], miR-1229 [38], miR-25-3p [38], miR-181a-5p [38], miR-27a [38], miR-130b [38], miR-106b [35], miR-590-5p [38], miR-125a [38], miR-452 [38], miR-329 [38], miR-181a [38], miR-199b [38], miR-215 [38], miR-21-5p [36], mir-29a [37], miR-203 [37], miR-320e [37], miR-429 [37], miR-205-5p [16], miR-18a [16], miR-7 [16], miR-19b-1 [16], miR-30a [16], miR-744 [16], miR-383 [16], miR-1271 [16], miR-186-5p [16], miR-511 [16], miR-374b [16], miR-216a-3p [16], miR-34a [15], miR-126 [15,38], miR-26b [15], miR-101 [15], miR-144 [15], miR-330 [15], miR-455 [15], miR-149 [15], miR-194 [38], miR-199a [39,40], miR-27b [38], miR-206 [38], miR-143 [38], miR-1249 [38], miR-218 [38], miR-6868-5p [38], miR-140-5p [38], miR-145 [38], miR-195-5p [38], miR-622 [38], miR-375 [41], miR-15a/miR-16 [37], miR-106a [16], miR-132 [37], miR-214 [15,16], miR-107 [38], miR-150-5p [38], miR-506 [42], miR-155 [15,16]
CRC-ilişkili bakteri	Roseburia [58,64,67], Parvimonas micra [59], Porphyromonas [58,59,62,65], Prevotella [58,59,60,66], Alistipes putredinis [68], Alistipes finegoldii [58,59], Escherichia coli [37,58], Fusobacterium nucleatum [37,58,59], Streptococcus bovis [37,58], Clostridium septicum [37,71], Helicobacter pylori [37], Enterotoxigenic Bacteroides fragilis [37], Clostridium nexile [37], Fusobacterium varium [37], Actinomyces odontolyticus [37], Veillonella dispar [37], Enterococcus Faecalis [37,56,58], Solobacterium moorei [61], Odoribacter [58], Peptostreptococcus [58, 63], Mogibacterium [63], Streptococcus gallolyticus [58], Gemella [55], Bacteroides [64], Ruminococcus [65], Selenomonadales [69], Lactobacillus casei [37], Negativicutes [69], Faecalibacterium prausnitzii [37], Bifidobacterium [37,70], Eubacterium rectale [37], Campilobacter jejuni [58], Campylobacter [55], Bacteroides fragilis [37,57,58,59], Helicobacter hepaticus [58], Leptotrichia [58], Enterococcus faecalis [37,58], Thermanaerovibrio acidaminovorans [59], Helicobacter pylori [37]

MİKROBİYAL METABOLİTLER VE MİRNALAR

Mikrobiyotanın, kanser dahil olmak üzere pek çok insan hastalıkları üzerindeki etkisinin belirlenmesi ile konakçı ve mikrobiyota etkileşimlerinin hastalık etiyojisindeki rollerini araştırmaya ilgi artmıştır. Bu etkileşimin diyetle ve epigenetik faktörlerle değişen kompleks bir mekanizmayla moleküler düzeyde hücreye etkisi yapılan araştırmalar sonucunda gözlenmektedir [72,73]. Bu noktada diyetin önemli bir risk faktörü olduğu CRC için de diyetle değişen mikrobiyom ve mikrobiyota tarafından üretilen metabolitlerle miRNA arasındaki ilişkinin hastalık patogenezindeki önemli rolü son yıllardaki araştırmalarda ortaya konmuştur [74].

Peck ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları bir araştırmada, çeşitli epitel hücre alt tiplerinde CRC ile ilişkisi bilinen mir-375-3p'in hücre spesifik mikrobiyoma bağlı anlatım farklılıkları gösterdiği tespit edilmiştir [75]. Bununla beraber farklı bakteri metabolitlerinin konakçı miRNome'una etki ettiği ve bağırsak homeostazının korunmasında endojen miRNA'larla beraber diyetle alınan miRNA'ların da mikrobiyota ile etkileşim halinde olduğu saptanmıştır [72].

Bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize olan safra asitlerinin ikincil genotoksik ürünü olan deoksikolik asit (DCA) ve miRNA'ların etkileşimleri bu karşılıklı ilişkiye örnek verilebilir. Bu doğrultuda yapılan araştırmalar sonucunda DCA'nın tümör supresor miR-199'un anlatımını down regüle ettiği ve CRC gelişimini tetiklediği gözlenmiştir [76].

Başka bir örnek de mikrobiyal bir ürün olan ve kolon epitel hücrelerinin enerjisi için gerekli bütrat ve miR-106b ilişkisi verilebilir; antitümör özelliği olan bütratın CRC'de upregüle olan miR-106b'i down regüle ederek hedef geni p21'in anlatımının artışına yol açtığı saptanmıştır [72]. Ayrıca, bilinen bir onkomiR olan miR-92a'nın da bütrat varlığında baskılandığı ve bu şekilde CRC için koruyucu bir ikili ilişki sergiledikleri belirtilmiştir [77]. Bütrat normal kolon epitel hücrelerine enerji sağlamasının yanında CRC hastaları için çok önemli olan histon deasetilaz inhibitörü (HDAC) olarak da görev yapar. Bu etkisinden ötürü de bütrat konsantrasyonlarına bağlı anlatım farklılığı gösteren miRNA'larla beraber CRC'de tümör gelişimine etkisi büyüktür [4].

Bu çalışmalara ek olarak, bütrat ve DCA konsantrasyonlarına bağlı değişim gösteren miRNA-aracılı gen anlatımını gösteren çalışmalardan örnekler **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Bahsedilen örnekler gibi miRNA-mikrobiyom karşılıklı ilişkisinde rol oynayan ve bilinmeyen anahtar moleküler belirteçlerin saptanması CRC moleküler epidemiyolojisine yeni bir bakış açısı oluşturması açısından çok önemlidir.

Tablo 2. CRC-ilişkili mikrobiyal metabolit ve miRNA ilişkileri

miRNA ID	Mikrobiyal metabolit	Hedef gen	Referans
miR-199	Deoksikolik asit	<i>CAC1</i>	Kong ve ark. 2012
miR-92a	Bütrat	<i>c-Myc</i>	Hu ve ark. 2015
miR-106b	Bütrat	<i>p21</i>	Schlörmann ve ark. 2015
miR-92a	Bütrat	<i>p57</i>	Hu ve ark. 2015

miR-135a	Bütrat	<i>Cyclin D2</i>	Schlörmann ve ark. 2015
miR-200c	Bütrat	<i>Bmi-1</i>	Xu ve ark. 2018

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda dolaşımdaki miRNA'ların doğrudan invaziv olmayan yollarla tespitiyle CRC yönetimi için yeni biyobelirteçlerin bulunması adına umut edici gelişmeler olmuştur [16]. CRC ile biyobelirteç potansiyeli olan miRNA'lar hedef genlerde epigenetik modifikasyonlara yol açabildikleri gibi uzun kodlama yapmayan RNA (lncRNA) ve protein etkileşimleri ile de patogenetik mekanizmalarda rol oynarlar. Kişiselleştirilmiş tıpta miRNA biyobelirteçlerinin kullanım potansiyelini arttırmak için miRNA anlatım paternlerine etki eden farklı faktörlerin de araştırılması gerekmektedir.

Omik teknolojilerindeki gelişmeler ve diet-mikrobiyota-konakçı etkileşimlerinin araştırılması sonucunda mikrobiyom aracılı miRNA profil değişikliklerinin CRC moleküler epidemiyolojisindeki önemini ortaya koyan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Besinlerle alınan yağ asidi, bütrat, vitaminler, polifenoller, zerdeçal, resveratrol, izoflavonlar ve lifler gibi biyoaktif bileşenin miRNA anlatımını modüle ettiği ve kanser hücrelerinin apoptozunu ve proliferasyonunu etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir [82]. Özellikle bitki kökenli bazı besin bileşenlerinin biyolojik olarak kullanılma (bioavailable) özelliği düşük olduğundan sindirimden kaçarak kalın bağırsakta CRC oluşumunda etkin rol oynayabilirler.

Bununla beraber, deneyler sonucunda birçok bakteri türünün kolorektal karsinogenez üzerinde etkisi olabilecek pro-enflamatuar ve pro-karsinojenik özellikler sergiledikleri gösterilmiş ve bu özelliklerinden dolayı kişiye özgü translasyonel uygulamalarda kullanım potansiyelleri çok yüksek olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda mikrobiyotanın, konakçıda miRNA-aracılı gen anlatımını kontrol ettiği gözlenmiştir. Bu noktada mikrobiyota, bir tür çevresel etmen olarak da konağın epigenetik modifikasyonunu tetikleyerek obezite, otizm, astım gibi birçok kompleks hastalığın gelişimine etki etmektedir [83,84,85,86]. Özellikle, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi değişikliklere yol açarak çevresel uyaranlara cevap verme yeteneğine sahiptir [87]. Wang ve ark. (2020) tarafından yapılan çoklu omik teknolojileri kullanılarak yapılan bir araştırmada da CRC-ilişkili mikrobiyota ve bütrat-ilişkili metabolitlerin konakçı epigenomunda değişikliklerle yol açtığı gösterilerek, bu ilişkilerin CRC karsinogenezinde önemli mekanizmalarda rol oynadıkları öne sürülmüştür [88].

Güncel araştırmalar sonucunda duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek CRC için invaziv olmayan bir yaklaşım sağlama potansiyeli olan birçok miRNA biyobelirteci bulunmuştur [16]. Fakat, diyetle değişen mikrobiyotanın CRC ile ilişkili miRNA'larla etkileşimi hakkında çok az bilgi vardır. Teng ve arkadaşları (2018), bitki kaynaklı eksozom benzeri nanoparçacıklardan (ELN) elde edilen küçük RNA ve miRNA'ların bağırsak mikrobiyota ve metabolit kompozisyonunu modüle ederek fare kolitini inhibe ettiklerini tespit etmişlerdir. Bu şekilde, ELN kökenli küçük RNA'ların bağırsak mikrobiyotası ile konakçı bağışıklık sistemi arasındaki etkileşime aracılık ederek bağışıklık-bağırsak mikrobiyotası arasındaki homeostatik dengeyi şekillendirdiği gözlenmiştir. Böylece ELN kökenli küçük RNA'ların bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu, metabolitlerini, büyümesini ve

lokalisasyonunu düzenlediğine dair önemli bulgular elde edilmiştir [89]. Bu alanda sınırlı bilgi olması sebebiyle, hastalıkla ilişkili diyet-mikrobiyom-miRNA ekseninin aydınlatılması için ek çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalar, CRC yönetimi için miRNA ilişkili mikrobiyomu hedef alan translasyonel yaklaşımların gelişmesini mümkün kılacaktır.

Özetle, CRC’de miRNA’ların biyobelirteç potansiyeli, kişilerdeki diyet farklılığının miRNA anlatımlarına ve mikrobiyom kompozisyonuna yol açtığı değişiklikler bilinmesine rağmen, miRNA-mikrobiyom ilişkisinin CRC yönetimindeki öneminin aydınlatılması gelecekte kişisel tedavi uygulamalarına yeni bir yaklaşım sağlayacak potansiyelde önemli bir araştırma konusudur.

KAYNAKLAR

- [1] Shreiner, A. B., Kao, J. Y., Young, V. B. (2015): The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 31(1):69–75.
- [2] Durack, J., Lynch, S. V. (2019): The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med*, 216(1):20–40.
- [3] Proctor, L. M., Creasy, H. H., Fettweis, J. M., et al. (2019): The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*, 569(7758):641–648.
- [4] Yuan, C., Subramanian, S. (2019): microRNA-Mediated Tumor-Microbiota Metabolic Interactions in Colorectal Cancer. *DNA Cell Biol*, 38(4):281–285.
- [5] Lin, L., Zhang, J. (2017): Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*, 18(1):2.
- [6] Chang, C. S., Kao, C. Y. (2019): Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *J Biomed Sci*, 26(1):59.
- [7] Benson, A. K., Kelly, S. A., Legge, R., Ma, F., Low, S. J., Kim, J., Zhang, M., Oh, P. L., Nehrenberg, D., Hua K., Kachman, S. D., Moriyama, E. N., Walter, J., Peterson, D. A., Pomp, D. (2010): Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(44):18933-8.
- [8] Lebeer, S., Spacova, I. (2019): Exploring human host–microbiome interactions in health and disease—how to not get lost in translation. *Genome Biol*, 20(1):56.
- [9] Hills, R. D. Jr, Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., Theberge, C. R. (2019): Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, 11(7):1613.
- [10] Burns, M. B., Blekhman, R. (2019): Integrating tumor genomics into studies of the microbiome in colorectal cancer. *Gut Microbes*, 10(4):547–552.
- [11] Araghi, M., Soerjomataram, I., Jenkins, M., Morris, E., Bray, F., Arnold, M. (2019): Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *Int J Cancer*, 144(12):2992-3000.
- [12] Nguyen, H. T., Duong, H. Q. (2018): The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett*, 16(1):9-18.
- [13] Keum, N., Giovannucci, E. (2019): Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(12):713–732.
- [14] Fabian, M. R., Sonenberg, N., Filipowicz, W. (2010): Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu Rev Biochem*, 79:351-79.

- [15] Ding, L., Lan, Z., Xiong, X., Ao, H., Feng, Y., Gu, H., Yu, M., Cui, Q. (2018): The dual role of microRNAs in colorectal cancer progression. *Int J Mol Sci*, 19(9):2791.
- [16] Chen, B., Xia, Z., Deng, Y. N., Yang, Y., Zhang, P., Zhu, H., Xu, N., Liang, S. (2019): Emerging microRNA biomarkers for colorectal cancer diagnosis and prognosis. *Open Biol*, 9(1):180212.
- [17] Garcia-Segura, L., Perez-Andrade, M., Miranda-Rios, J. (2013): The emerging role of MicroRNAs in the regulation of gene expression by nutrients. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 6(1):16–31.
- [18] Davis, C. D., Ross, S. A. (2008): Evidence for dietary regulation of microRNA expression in cancer cells. *Nutr Rev*. 66(8):477–482.
- [19] Ross, S. A., Davis, C. D. (2014): The emerging role of microRNAs and nutrition in modulating health and disease. *Annu Rev Nutr*. 34:305-36.
- [20] Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Lai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q., Chen, J., Wang, J., Wang, M., Zhang, Q., Zhang, J., Zen, K., Zhang, C. Y. (2012): Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res*. 22(1):107-26.
- [21] Palmer, J. D., Soule, B. P., Simone, B. A., Zaorsky, N. G., Jin, L., Simone, N. L. (2014): MicroRNA expression altered by diet: can food be medicinal? *Ageing Res Rev*. 17:16–24.
- [22] Fadaka, A. O., Ojo, B. A., Adewale, O. B., Esho, T., Pretorius, A. (2018): Effect of dietary components on miRNA and colorectal carcinogenesis. *Cancer Cell Int*. 18:130.
- [23] Link, A., Balaguer, F., Shen, Y., Nagasaka, T., Lozano, J. J., Boland, C. R., Goel, A. (2010): Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 19(7):1766-1774.
- [24] Yau, T. O., Tang, C., Harriss, E. K., Dickins, B., Polytarchou, C. (2019): Faecal microRNAs as a non-invasive tool in the diagnosis of colonic adenomas and colorectal cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 9, 9491.
- [25] Wei, Z., Crawford, J. M. (2019): The Gut Microbiome Says NO to microRNA-Mediated Gene Silencing. *Biochemistry*, 58(16):2089–2090.
- [26] Nakata, K., Sugi, Y., Narabayashi, H., Kobayakawa, T., Nakanishi, Y., Tsuda, M., Hosono, A., Kaminogawa, S., Hanazawa, S., Takahashi, K. (2017): Commensal microbiota-induced microRNA modulates intestinal epithelial permeability through the small GTPase ARF4. *J Biol Chem*. 292(37):15426–15433.
- [27] Dwivedi, S., Purohit, P., Sharma, P. (2019): MicroRNAs and Diseases: Promising Biomarkers for Diagnosis and Therapeutics. *Indian J Clin Biochem*. 34(3):243-245.
- [28] Diosdado, B., van de Wiel, M. A., Terhaar Sive Droste, J. S., Mongera, S., Postma, C., Meijerink, W. JHJ., Carvalho, B., Meijer, G. A. (2009): MiR-17-92 cluster is associated with 13q gain and c-myc expression during colorectal adenoma to adenocarcinoma progression. *Br J Cancer*, 101(4):707-14.
- [29] Li, Y., Lauriola, M., Kim, D., Francesconi, M., D’Uva, G., Shibata, D., Malafa, M. P., Yeatman, T. J., Coppola, D., Solmi, R., Cheng, J. Q. (2016): Adenomatous polyposis coli (APC) regulates miR17-92 cluster through β -catenin pathway in colorectal cancer. *Oncogene*, 35:4558-4568.
- [30] Siemens, H., Neumann, J., Jackstadt, R., Mansmann, U., Horst, D., Kirchner, T., Hermeking, H. (2012): Detection of miR-34a promoter methylation in combination with elevated expression of c-Met and β -catenin predicts distant metastasis of colon cancer. *Clin Cancer Res*. 19(3):710-20.

- [31] Hahn, S., Jackstadt, R., Siemens, H., Hünten, S., Hermeking, H. (2013): SNAIL and miR-34a feed-forward regulation of ZNF281/ZBP99 promotes epithelial–mesenchymal transition. *EMBO J.* 32:3079–95.
- [32] Rokavec, M., Öner, M. G., Li, H., Jackstadt, R., Jiang, L., Lodygin, D., Kaller, M., Horst, D., Ziegler, P.K., Schwitalla, S. (2014): IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest.* 124:1853–67.
- [33] Siemens, H., Jackstadt, R., Hünten, S., Kaller, M., Menssen, A., Götz, U., Hermeking, H. (2011): miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial–mesenchymal transitions. *Cell Cycle.* 10:4256–71.
- [34] Orang, A. V., Barzegari, A. (2014): MicroRNAs in colorectal cancer: from diagnosis to targeted therapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention:APJCP.* 15(17):6989-6999.
- [35] Li, H. G., Zhao, L. H., Bao, X. B., Sun, P. C., Zhai, B. P. (2014): Meta-analysis of the differentially expressed colorectal cancer-related microRNA expression profiles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18(14):2048–2057.
- [36] Zhao, J., Zhang, Y., Zhao, G. (2015): Emerging role of microRNA-21 in colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 15(3):219-226.
- [37] Sabit, H., Cevik, E., Tombuloglu, H. (2019): Colorectal cancer: The epigenetic role of microbiome. *World J Clin Cases,* 7(22):3683–3697.
- [38] Soheilifar, M. H., Grusch, M., Neghab, H. K., Amini, R., Maadi, H., Saidijam, M., Wang, Z. Angioregulatory microRNAs in Colorectal Cancer. *Cancers,* 2019;12(1):71.
- [39] Ye, H., Pang, L., Wu, Q., Zhu, Y., Guo, C., Deng, Y., Zheng, X. (2015): A critical role of mir-199a in the cell biological behaviors of colorectal cancer. *Diagn Pathol,* 10:65.
- [40] Tan, H. Y., Zheng, Y. B., Liu, J. (2018): Serum miR-199a as a potential diagnostic biomarker for detection of colorectal cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 22(24):8657–8663.
- [41] Xu, X., Chen, X., Xu, M., Pan, B., Qin, J., Xu, T., Zeng, K., Pan, Y., He, B., Sun, H., Güneş, L., Wang, S. (2019): miR-375-3p suppresses tumorigenesis and partially reverses chemoresistance by targeting YAP1 and SP1 in colorectal cancer cells. *Aging,* 11(18):7357–7385.
- [42] Krawczyk, P., Powrózek, T., Olesiński, T., Dmitruk, A., Dziwota, J., Kowalski, D., Milanowski, J. (2017): Evaluation of miR-506 and miR-4316 expression in early and non-invasive diagnosis of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 32(7):1057–1060.
- [43] Wiczorska, K., Stolarek, M., Stec, R. (2020): The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Where Are We? Where Are We Going? *Clin Colorectal Cancer,* 19(1):5-12.
- [44] Saus, E., Iraola-Guzmán, S., Willis, J. R., Brunet-Vega, A., Gabaldón, T. (2019): Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med.* 69:93–106.
- [45] Arthur, J. C., Perez-Chanona, E., Mühlbauer, M., Tomkovich, S., Uronis, J. M., Fan, T. J., Campbell, B., Abujamel, T., Doğan, B., Rogers, A. B., Rodos, J. M., Stinzi, A., Simpson, K. W., Hansen, J. J., Keku, T. O., Yem, A. A., Jobin, C. (2012): Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science,* 338(6103):120-3.

- [46] Kostic, A. D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J. N., Gallini, C. A., Michaud, M., Clancy, T. E., Chung, D. C., Lochhead, P., Hold, G. L., El-Omar, E. M., Brenner, D., Fuchs, C. S., Meyerson, M., Garrett, W. S. (2013): *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 14(2):207-15.
- [47] Sears, C. L., Islam, S., Saha, A., Arjumand, M., Alam, N. H., Faruque, A. SG., Salam, M. A., Shin, J., Hecht, D., Weintraub, A. Sack, R. B., Qadri, F. (2008): Association of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* infection with inflammatory diarrhea. *Clin Infect Dis*. 47(6):797-803.
- [48] Rajagopala, S. V., Vashee, S., Oldfield, L. M., Suzuki, Y., Venter, J. C., Telenti, A., Nelson, K. E. (2017): The Human Microbiome and Cancer. *Cancer Prev Res*. 10(4):226-234.
- [49] Goodwin, A. C., Destefano Shields, C. E., Wu, S., Huso, D. C., Wu, X., Murray-Stewart, R. T., Hacker-Prietz, A., Rabizadeh, S., Woster, P. M., Sears, S. L., Casero Jr, R. A.(2011): Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 13;108(37):15354-9.
- [50] Wu, S., Rhee, K. J., Albesiano, E., Rabizadeh, S., Wu, X., Yen, H. R., Huso, D. L., Brancati, F. L., Wick, E., McAllister, F., Housseau, F., Pardoll, D. M., Seras, C. L. (2009): A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*. 15(9):1016-22.
- [51] Tsoi, H., Chu, E. S. H., Zhang, X., Sheng, J., Nakatsu, G., Siew C. NG., Chan, A. WH., Chan, F. KL., Sung, JY., Yu, H. (2017): *Peptostreptococcus anaerobius* Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. *Gastroenterology*, 152(6):1419-1433.
- [52] Bonnet, M., Buc, E., Sauvanet, P., Darcha, C., Dubois, D., Pereira, B., Dechelotte, P., Bonnet, R., Pezet, D., Michaud, A. D. (2014): Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res*. 20(4):859-67.
- [53] Buc, E., Dubois, D., Sauvanet, P., Raisch, J., Delmas, J., Michaud, A. D., Pezet, D., Bonnet, R. (2013): High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer. *PLoS One*, 8(2):e56964.
- [54] Cougnoux, A., Dalmaso, G., Martinez, R., Buc, E., Delmas, J., Gibold, L., Sauvanet, P., Darcha, C., Dechelotte, P., Bonnet, M., Pezet, D., Wodrich, H., Michaud, A. D., Bonnet, R. (2014): Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut*, 63(12):1932-42.
- [55] Warren, R. L., Freeman, D. J., Pleasance, S., Watson, P., Moore, R. A., Cochrane, K., Vercoe, E. A., Holt, R. A. (2013): Co-occurrence of anaerobic bacteria in colorectal carcinomas. *Microbiome*, 1(1):16.
- [56] Balamurugan, R., Rajendiran, E., George, S., Samuel, G. V., Ramakrishna, B. S. (2008): Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*, 23:1298-303.
- [57] Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., Jia, W., Lai, S., Zhao, L. (2012): Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 6(2):320-9.
- [58] Montalban-Arques, A., Scharl, M. (2019): Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine*. 48:648-655.

- [59] Dai, Z., Coker, O. O., Nakatsu, G., Wu, W. KK., Zhao, L., Chen, Z., Chan, F. KL., Kristiansen, K., Sung, J. JY., Wong, G., Yu, J. (2018): Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome*, 6(1):70.
- [60] Sobhani, I., Tap, J., Roudot-Thoraval, F., Roperch, J. P., Letulle, S., Langella, P., Corthier, G., Nhieu, J., Furet, J. P. (2011): Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One*, 6(1):e16393.
- [61] Temraz, S., Nassar, F., Nasr, R., Charafeddine, M., Mukherji, D., Şemseddin, A. (2019): Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 20(17):4155.
- [62] Villéger, R., Lopès, A., Veziat, J., Gagniere, J., Barnich, N., Billard, E., Boucher, D., Bonnet, M. (2018): Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis. *World J Gastroenterol*. 24(22):2327-2347.
- [63] Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X., Xiang, C. (2012) Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 7(6):e39743.
- [64] Wu, N., Yang, X., Zhang, R., Li, H., Xiao, X., Hu, Y., Chen, Y., Yang, F., Lu, N., Wang, Z., Luan, C., Liu, Y., Wang, B., Xiang, C., Wang, Y., Zhao, F., Gao, G. F., Wang, S., Li, L., Zhang, H., Zhu, B. (2013): Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol*. 66(2):462-70.
- [65] Ahn, J., Sinha, R., Pei, Z., Dominianni, C. (2013): Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 105(24):1907-11.
- [66] Liu, W., Zhang, R., Shu, R., Yu, Y., Li, H., Uzun, H., Jin, S., Li, S., Hu, Q., Yao, F., Zhao, C., Huang, Q., Hu, X., Chen, M., Hu, W., Wang, Q., Fang, S., Wu, Q. (2020): Study of the Relationship between Microbiome and Colorectal Cancer Susceptibility Using 16SrRNA Sequencing. *Biomed Res Int*. 7828392. doi: 10.1155/2020/7828392.
- [67] Flemer, B., Lynch, D. B., Brown, J. M., Jeffery, I. B., Ryan, K. J., Claesson, M. J., O’Riordain, M., Shanahan, F., O’Toole, P. W. (2017): Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut*, 66(4):633-643.
- [68] Tarallo, S., Ferrero, G., Gallo, G., Francavilla, A., Clerico, G., Luc, A. R., Manghi, P., Thomas, A. M., Vineis, P., Segata, N., Pardini, B., Naccarati, A., Cordero, F. (2019): Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *MSystems*, 4(5):e00289-19.
- [69] Yang Y., Misra B. B., Liang L., Bi, D., Weng, W., Wu, W., Cai, S., Qin, H., Goel, A., Li, X., Ma, Y. (2019): Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a novel interplay between commensal bacteria and metabolites in colorectal cancer. *Theranostics*, 9(14):4101-4114.
- [70] Feng, Q., Liang, S., Jia, H., Stadlmayr, A., Tang, L., Lan, Z., Zhan, D., Xia, H., Xu, X., Jie, Z., Su, L., Xiaoping Li, Xin Li, Li, J., Xiao, C., Huber-Schönauer, U., Niederseer, D., Xu, X., AlAama, J. Y., Yang, H., Wang, J., Kristiansen, K., Arumugam, M., Tilg, H., Datz, C., Wang, J. (2015): Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun*. 6:6528.
- [71] Sidhu, J. S., Mandal, A., Virk, J., Gayam, V. (2019): Early Detection of Colon Cancer Following Incidental Finding of Clostridium septicum Bacteremia. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 7:1-3
- [72] Dong, J., Tai, J. W., Lu, L. F. (2019): miRNA-Microbiota Interaction in Gut Homeostasis and Colorectal Cancer. *Trends in Cancer*. 5(11):666-669.

- [73] Allen, J., Sears, C. L. (2019): Impact of the gut microbiome on the genome and epigenome of colon epithelial cells: contributions to colorectal cancer development. *Genome Med.* 11(1):11.
- [74] Yuan, C., Burns, M. B., Subramanian, S., Blekhman, R. (2018): Interaction between Host MicroRNAs and the Gut Microbiota in Colorectal Cancer. *MSystems*, 3(3):e00205-17.
- [75] Peck, B. C., Mah, A. T., Pitman, W. A., Ding, S., Lund, P. K., Sethupathy, P. (2017): Functional Transcriptomics in Diverse Intestinal Epithelial Cell Types Reveals Robust MicroRNA Sensitivity in Intestinal Stem Cells to Microbial Status. *J Biol Chem.* 292(7):2586-2600.
- [76] Kong, Y., Bai, P. S., Sun, H., Nan, K. J., Chen, N. Z., Qi, X. G. (2012): The deoxycholic acid targets miRNA-dependent CAC1 gene expression in multidrug resistance of human colorectal cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 44(12):2321–2332.
- [77] Hu, S., Liu, L., Chang, E. B., Wang, J. Y., Raufman, J.P. (2015): Butyrate inhibits pro-proliferative miR-92a by diminishing c-Myc-induced miR-17-92a cluster transcription in human colon cancer cells. *Mol Cancer.* 14:180.
- [78] Schlörmann, W., Naumann, S., Renner, C., Gleib, M. (2015): Influence of miRNA-106b and miRNA-135a on butyrate-regulated expression of p21 and Cyclin D2 in human colon adenoma cells. *Genes Nutr.* 10(6):50.
- [79] Xu, Z., Tao, J., Chen, P., Chen, L., Sharma, S., Wang, G., Dong, Q. (2018): Sodium Butyrate Inhibits Colorectal Cancer Cell Migration by Downregulating Bmi-1 Through Enhanced miR-200c Expression. *Mol Nutr Food Res.* 62(6):e1700844.
- [80] Chen, J., Zhao, K. N., Vitetta, L. (2019): Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients*, 11(5):1026.
- [81] Hu, Y., French, S. W., Chau, T., Liu, H. X., Sheng, L., Wei, F., Stondell, J., C.Garcia, J., Du, Y., L. Bowlus, C., Wan, Y. J. Y. (2019): RAR β acts as both an upstream regulator and downstream effector of miR-22, which epigenetically regulates NUR77 to induce apoptosis of colon cancer cells. *FASEB J.* 33(2):2314-2326.
- [82] Riaz, R. M. S., Jin, M., Haobin, Z., Li, Q., Shao, D., Huang, Q., Shi, J. (2018): Impact of dietary compounds on cancer-related gut microbiota and microRNA. *Appl Microbiol Biotechnol*, 102(10):4291-4303.
- [83] Fofanova, T.Y., Petrosino, J.F., Kellermayer, R. (2016): Microbiome-Epigenome Interactions and the Environmental Origins of Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 62(2):208–219.
- [84] Li Y. (2018): Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front Genet.* 9:342.
- [85] Eshraghi, R. S., Deth, R. C., Mittal, R., Arenke, M., Kay, S. S., Moshire, B., A. Eshraghi, A. (2018): Early Disruption of the Microbiome Leading to Decreased Antioxidant Capacity and Epigenetic Changes: Implications for the Rise in Autism. *Front Cell Neurosci.* 12:256.
- [86] Yang, I. V., Lozupone, C. A., Schwartz, D. A. (2017): The environment, epigenome, and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 140(1):14-23.
- [87] Lee, H. S. (2019): The interaction between gut microbiome and nutrients on development of human disease through epigenetic mechanisms. *Genomics Inform.* 17(3):e24.

- [88] Wang, Q., Ye, J., Fang, D., Wu, W., Shi, D., Li, Y., Yang, L., Bian, W., Wu, J., Jiang, X., Wang, K., Wang, Q., Hodson, M. P., Thibaut, L. M., Ho, J. W.K., Giannoulatou, E., Li, L. (2020): Multi-omic profiling reveals associations between the gut mucosal microbiome, the metabolome, and host DNA methylation associated gene expression in patients with colorectal cancer. *BMC Microbiol.* 20(Suppl 1):83.
- [89] Teng, Y., Ren, Y., Sayed, M., Hu, X., Lei, C., Kumar, A., Hutchins, E., Mu, J., Deng, Z., Luo, C., Sundaram, K., Sriwastua, M. K., Zhang, L., Hsieh, M., Reiman, R., Haribabu, B., Yan, J., Jala, V. R., Miller, D. M., Jensen, K. V. K., L Tüccarı, M., McClain, C. J., Parki, J. W., Eğilmez, N. K. (2018): Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe.* 24(5):637-652.