식용 phytochemical에 의한 암의 화학적 예방

김 동 경
식품기능연구본부

암은 세계적으로 건강의 걸림돌이 되어왔다. 인간 수명은 꾸준히 증가되었지만 도시화의 증가와 삶의 형태를 포함한 환경은 변화했다. 최근에 보고된 WHO에 보고서에 따르면 암 환자가 지금 전 세계적으로 약 1000만 이상이 되는 것으로 알려지고 있다. 2003년에는 대략적으로 약 130만 명의 새로운 암 환자가 발생하였으며, 이중 약 55만 명의 암 환자가 미국 내에서만 죽는다고 한다.

암을 완전하게 정복하는 마법의 알약("magic-bullet)은 없겠지만 많은 종류의 종양은 예방할 수 있는 질병들의 일종이다. 이러한 발암 위험은 발암물질을 없애는 것에 의해 감소시키거나, 발암물질에 노출되는 것을 억제함으로써 종양 발생을 극소화할 수 있다. 그러나 그런 위험요소들을 완전히 제거하는 1차적 예방법만으로는 암 발병을 억제하는 것은 어렵다. 게다가 이러한 발암억제의 몇몇 요소들은 많은 생활의 변화를 요구함으로 암을 억제하는 것은 쉬운 일이 아니다.

추측하건데 2/3이상의 인간 생활 방식을 변화시키면 암의 발생을 예방할 수 있다고 생각되어진다. Richard Doll 과 Richard Peto는 10-70%(평균 35%)가 암으로 인한 사망이 음식에 있다고 한다. 그들은 통계와 역학 자료에 기초를 두고 대부분 섭취하는 음식요인들이 암 발생을 증가시킨다고 보았다. 비록 확실한 확률이 아니더라도 임상학적인 실험실의 연구결과를 보더라도 섭취하는 음식물들이 발암을 일으키는 데에 영향을 준다고 확신할 수 있다.

일반적인 음식물을 재료로 실험한 결과 종양의 발달성장과 퍼져나가는 것이 실험동물들에게 나타났고, 정상적인 세포들이 암세포로 변형시키는 것으로 발견됐다. 이러한 음식물들은 인간의 발암물질일 것으로 간주된다.

그래서 대부분의 많은 음식물들의 주요성분들은 암을 유발을 증가시키지만, 과일과 야채와 같은 음식물들은 반대로 특정한 발암성이 나타나지 않는 것으로 연구결과 나타났다. WHO를 비롯한 American Cancer Society, the American Institute of Cancer Research (AICR)과 the National Cancer Institute (NCI) 기구들은 이러한 음식물이 사람들에게 발암 위험을 감소시켜 준다는 것을 보도했다(1997년 WCRF와 AICR에서 더 많은 정보를 볼 수 있다).

수많은 임상실험에서 영양보충과 조절되어진 음식물 등이 암의 진행을 막을 수 있다고 본다. 미래의 사람들은 암을 막거나 예방하기 위하여 이러한 음식물의 주요 성분을 포함한 특수한 알약을 복용하면 효과가 있을 것으로 생각된다. 어찌되었든 과일과 야채의 주요한 어떤 메카니즘이 암을 예방하는데 필수적이라는 사실은 인간을 대상으로 한 테스트를 거쳐야 정확한 평가가 필요하다.

발암 억제물질과 비돌연변이성 성분을 가진 식물이라는 것에 기본을 둔 화학물질은 비영양물로 구성된다. ("phyto"는 그리스어로 식물을 뜻한다.) 식물화학적 물질의 거대한 구조적 다양성은 그 분자의 활동적 관계 메카니즘을 추론하는 것 이나 근본적인 분자 구조를 추정, 정의하였던 것은 옳지 않다. 그 방법보다는 식물내의 화학물질의 구조상 다양성을 주는 것은 신호변환을 통해 접근하는 것이 좋다.

식물에서 얻어낸 음식의 중요성

케이스-콘트롤과 같은 연구에서는 250 명 이상을 기초로 하여 하루에 과일과 야채를 5그릇 먹는 사람은 대체적으로 2그릇 이하로 먹는 사람보다 부분적이기는 하지만 소화기관의 암과 호흡기관의 암 발병을 위험이 절반인 것으로 나타났다. 미국에서는 이러한 결과를 토대로 하여 '더 좋은 건강을 위한 five-a-day'같은 건강 프로그램 캠페인과 광범위한 캠페인에서 과일과 야채의 음식물 섭취를 증가시키기 위한 공익 건강 캠페인을 개발하였다. 과일과 야채의 증가 소비 추세는 암의 예방과 다른 만성 질환의 예방에 있어서 세계적인 우위를 나타내고 있다. WHO 2002 리포트에 따르면 세계에서 270만 명이 1년에 사망하는데 이들은 과일과 야채를 적게 먹는 사람으로 나타났다. 과일과 야채는 암 예방에 뛰어나다. NCI는 35가지 식물로 만든 음식들은 암예방에 좋다고 밝혔다.

야채와 과일은 암을 예방하는 물질을 함유하고 있는 우수한 원천이다. NCI가 이러한 암 예방 물질의 특성을 가진 35개의 식물성 음식에 관하여 분류하였다. 이것은 마늘, 콩, 생강, 양파, 심황, 토마토 그리고 겨자 과의 채소를 포함하고 있다. (예를 들면, 브로콜리, 양배추, 콜리플라워 그리고 평지 과

요약

- 많은 사람들이 야채나 과일에 있는 과량의 영양소와 비량영양소의 뛰어난 능력인 발암억제에 대하여 열심히 연구하고, 최근에 이러한 식물내의 비영양물질들이 이 포커스가 되는데 그것은 이러한 음식물이 암을 예방하기 때문이다.
- 발암과정에 대한 대부분의 식물화학적인 물질들은 암을 예방하는 것으로 메카니즘이 알려져 있음에도 불구하고 아직도 충분히 밝혀져 있지 않다.
- 화학 예방적인 식물내의 화학물질들은 암 발생을 막을 수 있다. 또 암세포들이 악성으로 진행되는 것을 멈추게 하거나 더디게 할 수 있다.
- 많은 분자들의 변화는 암 발생조직의 세포 신호 변환과 연결시킬 수 있는데 세포증식을 통제하고 구별할 수 있다. 가장 중요한 것중의 하나는 내부세포-신호-네트워크가 유지되고 생체 항상성은 **mitogen-activated protein kinases (MAPKs)의** 집합적 과라는 것이다.
- 매우 많은 내부세포 신호변화반응은 전사요소인 NF-Kb와 AP1을 활성화시킨다. 이러한 요소들은 세포조직들의 신호 내부와 외부 둘 다 영향을 미치고 있으며, 그것들은 화학 예방적 식물내의 화학물질들이 다양한 종류로 중요한 표적이 된다는 것이다.
- helix-loop-helix 전사요소에 기본은 NRF2처럼 phase II 효소의 조절로 표현되며, 발암물질을 해독하고 항산화적 보호를 한다. 대부분의 식물학적 화학물질들은 NRF2를 거쳐서 phase II 효소의 표현을 유도하는 것으로 나타난다.
- 다기능성 단백질이며 세포-세포간의 점착적인 역학을 하는 β-Catenin은 화학적 예방물질로 중요한 표적이 되고 있다. 여러 가지 음식물 중의 식물적 화학물질은 이러한 분자들의 표적이 되는 것으로 알려져 있다.

화학예방의 발단

미국이나 유럽은 야채소비를 증가시켜 많은 정부 프로그램을 통해 암 발생을 감소시킬 계획이다. 다음의 것들을 포함한다.

'더 나은 건강을 위한 Five-A-Day'프로그램

늦은 1991년, 이 캠페인은 처음으로 미국사람들에게 전국적 건강장려운동으로 과일이나 야채를 하루에 5접시는 먹어야 암 위험과 다른 질병으로부터 해방할 것이라는 캠페인이다.
과거 10년간 미국에서는 과일과 야채가 건강에 좋다는 것을 알고 있어, 꾸준히 증가되었다
NIC는 최근에 이 프로그램과 연속된 출판물에 대해 논평을 썼다.('Five-A-Day For Better Health' 리포트를 보면 더 많은 정보가 있다)

'Savor the spectrum'

NCI는 2002년 봄에 모든 사람들이 하루에 야채와 과일을 5-9접시정도 먹으면 건강에 좋다고 밝혔다. 식물영양분이 암과 다른 질병의 싸움에 도움을 준다고 NCI는 야채와 과일이 무지개의 뚜렷한 색깔을 가진다고 밝혔다.

Global Strategy on Dietary Prevention of Cancer

'Five-A-Day'가 체계적으로 나간다는 것은 야채 과일의 소비가 증가된다는 것을 나타냈고 WHO에서 'Five-A-Day'가 국제적인 심포지엄을 2003년 독일 베를린에서 1월 14일에서 15일까지 열린다고 밝혔다. WHO의 간부인 Derek Yach와의 만남에서 전염성이 없는 질병과 마음의 병은 "야채와 과일의 소비는 만성 질병과 암을 포함한 질병을 감소시킨다." 그리고 "당신이 어떤 음식을 선택하느냐가 암 예방에 가장 중요하다."고 하였다.

의 다년생 초본(양배추의 일종)). 수많은 세포 배양과 동물을 표본으로 한 연구는 암을 예방하는 특별한 식용의 식물들의 특성을 평가하기 위해 수행되어 왔다.

그 밖의 비타민에서 식물 화학작용

많은 인구 개체군을 기초로 한 연구는 암의 발병 위험을 줄이는 식물들과 과일에서 포함되는 과량 영양물(예를 들면, 탄수화물, 단백질, 지방 그리고 섬유질)과 미량 영양물(예를 들면, 산화방지제 비타민과 미량 무기물)의 능력을 강조해왔다. 가장 흥미있는 발견은 산화방지제와 그것들의 선구 세포를 가지고 발견한 것인데, 그것은 검고, 잎이 녹색인 식물들과 노란/오렌지색의 과일들과 채소에서 발견되어진 것이다. NCI는 개인의 비타민과 무기물을 가지고 인간이 개입된 실험의 계열을 후원해왔다. 그러나 이 미량 영양소보다 다른 수많은 화학 물질을 포함하는 식물들이 암을 예방하는 데에서 유용할 지도 모른다. 최근에, 초점과 강조는 비영양물질인 식물화학적 물질로 이동하고 있다. NCI는 1000개 이상의 다른 식물 화학적인 물질들은 암 예방 활동을 포함한다고 실험실 연구에서 결정하였다. 하나의 야채에서 다른 100가지 이상의 식물화학적 물질기가 제공 될 수 있는 것으로 평가되어진다.

1980년 초기에, NCI의 암 예방과 암을 제어하는 부분의 화학적 예방 프로그램은 암 예방에 대한 안전, 효능과 적응성에 대한 식물 화학적일 물질을 평가하기 시작했다. Michael Sporn은 비교적 중독

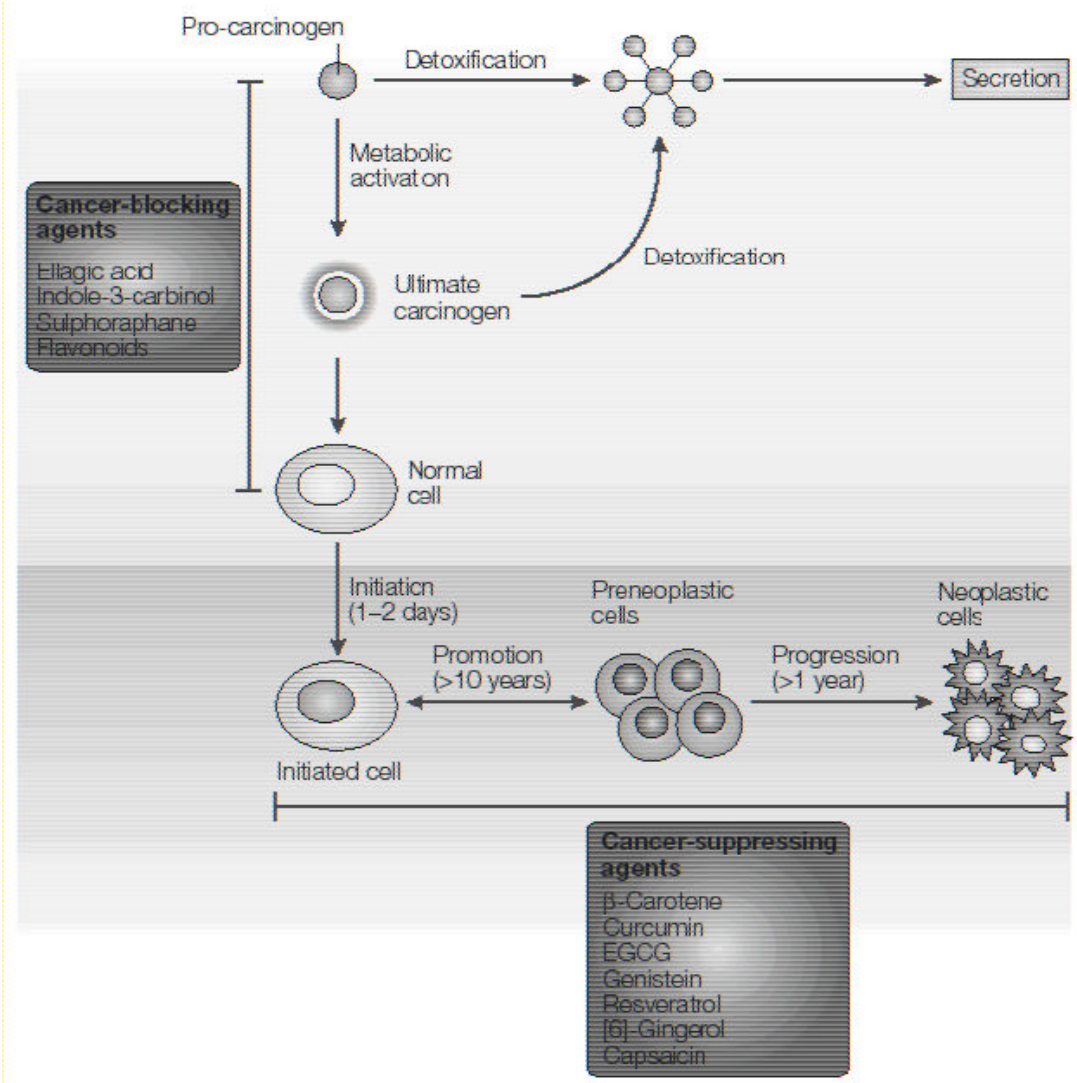

Fig. 1. Dietary phytochemicals that block or suppress multistage carcinogenesis. Carcinogenesis is initiated with the transformation of the normal cell into a cancer cell (initiated cell). These cells undergo tumour promotion into preneoplastic cells, which progress to neoplastic cells. Phytochemicals can interfere with different steps of this process. Some chemopreventive phytochemicals inhibit metabolic activation of the procarcinogens to their ultimate electrophilic species, or their subsequent interaction with DNA. These agents therefore block tumour initiation (blocking agents). Alternatively, dietary blocking agents can stimulate the detoxification of carcinogens, leading to their secretion from the body. Other phyochemicals suppress the later steps (promotion and progression) of multistage carcinogenesis (suppressing agents). Some phytochemicals can act as both blocking and suppressing agents.

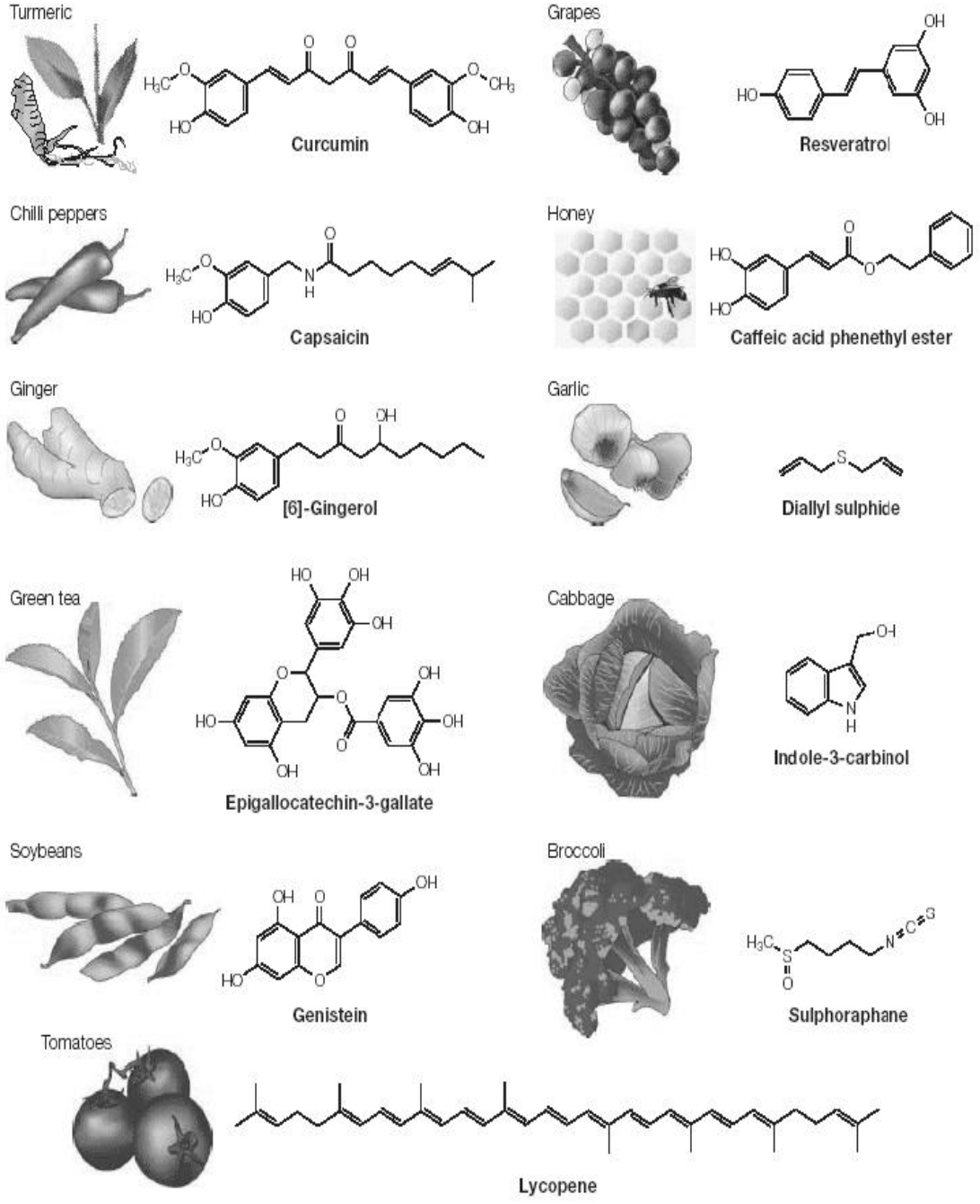

Fig. 2. Representative chemopreventive phytochemicals and their dietary sources.

성이 없는 화학 물질을 가지고 악성이 되기 전의 종양의 징후를 방지하거나 종양을 지연시키는 전략을 묘사하기 위해 1970년대 중반에 '화학적 예방'라는 용어를 만들어냈다. 화학적 예방의 분야에서 조사를 더 잘 진행시키고, 이끌기 위해 NCI는 발암 예방 분야를 1998년에 설립하여 암을 예방하기 위한 연구를 시작했다. 그리고 예방 개입 발전 프로그램에 빠른 접속을 시작했다. NCI는 조사 중에 400개 이상의 잠재적 작용기를 가지고 있는 65개 이상의 phase I, phase II 그리고 phase III 화학적 예방 실험을 후원했다. 이것들은 다양한 물질 혹은 그들의 혼합물, 식품으로 사용되는 식물 화학적 물질을 포함한다.

화학적 예방의 메카니즘

발암은 일반적으로 분자와 세포간의 비이상적인 변화를 일으키는 것을 구별하는 데서 다단계로 인식되어졌다. 실험적으로 암을 유발시킨 설치동물에서 발암을 줄이는 연구에서, 종양의 발전은 여러 개의 분리된, 그러나 긴밀히 연결된 단계들로-종양의 초기, 촉진, 진행- 구성되어졌다고 인식되어졌다. 비록 이것이 이러한 발암 단계를 지나치게 간소화한 것이지만, 그것은 화학적 예방에 대한 가능한 기회를 고려할 때 이러한 간소 단계들에서 생각하는 것은 유용하다.

초기는 외부세포와 내부세포의 경과의 연쇄를 포함하는 빠르게 역행할 수 없는 과정이다. 이 과정은 발암의 작용제, 그것의 분배 그리고 신진대사의 활동과 해독이 일어날 수 있는 장기와 조직으로 전이의 초기 이해 혹은 드러남, 그리고 목표 세포-DNA를 가진, 유전자 중독의 손상을 이끄는, 반응이 있는 종의 전자쌍을 공유하는 상호작용을 포함한다. 초기와는 대조적으로, 종양의 촉진은 활성화로 증식된 전-종양의 세포들이 축적된 비교적 긴 가역이 가능한 과정으로 인식되어졌다. 진행단계는, 종양 전이의 최종 단계로써 침입하고 전이하는 잠재력을 가진 종양의 성장을 포함한다.

전통적인 분류는 원래 Lee Wattenberg에 의해 제안되었다. 화학적 예방의 작용제들은 두 주요한 범주-암 방지 작용제와 암 억제 작용제-로 세분화되었다. 방지 작용제는 목표 지점으로 접근에서부터, 신진대사의 활동이 일어나는 것으로부터 혹은 다음에 결정적인 세포의 거대분자(예를 들면 DNA, RNA, 단백질)와 함께 상호작용을 하는 것으로부터 발암물질을 막는다. 한편, 억제 작용제는 초기 세포의 악성 전이를 억제한다, 다른 촉진 혹은 진행의 단계에서 말이다. 화학적 예방의 식물 화학적 물질은 다단계의 발암 중 악성이 되기 전의 단계(초기와 촉진)를 막거나 되집을 수 있다. 그것들은 또한 전암 증상의 세포들에서 악성의 세포로의 발전과 진행을 중지시키거나 최소한 저지시킬 수 있다.(Fig. 1.) 세포와 분자의 단계에서 일어나는 발암 과정에서 우리의 이해에서 최근 발전은 지나치게 간소화된 이 방지와 억제의 분류를 보여준다. 그러므로 종양의 발전을 막는 어떤 단일의 화학적 예방 식물화학물질의 능력은 단일 생물학적 약제의 반응보다 내부세포의 효과등의 여러 가지의 개별 구조의 조합의 결과로 인식되어져야 한다.

표적으로써의 세포 신호 분자

지난 20 혹은 30년 동안, 발암이 진행되는 여러 단계의 과정과 관련된 생화학의 사건들을 인증하는 데서 실질적으로 실험이 진행되어왔다, 그리고 우리는 이제 어떻게 확실히 음식물에 있는 식물 화학 물질이 이 진행을 멈출 수 있는가를 알게 되었다(Fig. 1). 눈에 띌 만한 발전은 발암 세포와 분자의 발암 과정에서 발생된 여러 가지 진행은-수많은 종양유전자와 종양 억제 유전자, 특별히 유전자로 인코딩된 발암-신진대사의 효소, DNA-회복 효소와 단백질, 그리고 세포 순환과 사멸(apoptosis)의 조절자의 증명과 같은-종양 전이의 과정에 대해 우리에게 더 많은 통찰력을 주었다. 이러한 발암의 진행은 또한 종양의 침입, 물질대사 그리고 혈관신생을 조정하는 요소들을 증명하는데서 만들어져 왔다.

이런 과정에도 불구하고, 분자의 검증과 화학예방적인 식물내의 화학물질의 세포 표적은 아직도 완성

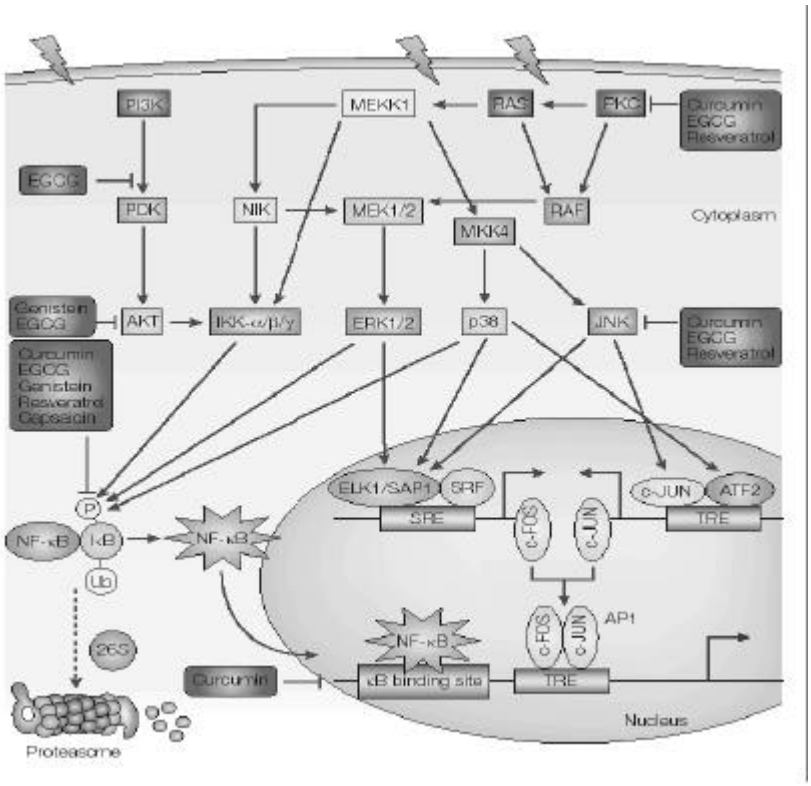

Fig. 3. Effect of phytochemicals on activation of NF-kB and AP1.

The NF-kB signalling pathway converges on the multiprotein complex called the I,B kinase (IKK) signalsome, leading to I,B phosphorylation (P), ubiquitylation (Ub) and subsequent degradation by the 26S proteasome. Nf-,B is then released and translocated to the nucleus, where it binds to specific promoter regions of various genes. The IKK signalsome is activated by the NF-,B-inducing kinase (NIK). Pathways that regulate NIK are likely to involve signalling through a family of mitogen-activated protein kinases (MAPKs), such as MAPK kinase kinase-1 (MEKK1) - a klnase that lies upstream of extracellular signal-regulated kinase (ERK) - MAPK/ERK kinase (MEK1/2) and p38 MAPK. Recent reports showed that NF-,B activation is also regulated by the AKT signalling pathway Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) activates AKT/protein kinase B via phosphorylation by 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1). Genistein specifically inhibits AKT activity and AKI-mediated NF-,B activation. Epigallocatechin gallate (EGCG) can block the activities of PI3K and AKT. There is crosstalk between the AKT and NF-,B signalling pathways - AKT phosphorylation leads to activation of NF-,B by stimulating I,B kinase (IKK) activity. IKK is also a target for chemopreventive phytochemicals, including curcumin, resveratrol and EGCG. The MAPK family proteins also regulate expression of AP1 - a heterogenous set of dimeric proteins made up of members of the c-JUN, c-FOS and ATF families. In this pathway, activation of ERK1/2 phosphorylates ELK1, c-JUN NH_2-terminal kinase (JNK) phosphorylates c-JUN, and p38 phosphorylates both ELK1 and ATF2. This leads to transcriptional activation of target genes. External stimuli - including phorbol ester and ultraviolet radiation - acivate specific isoforms of protein kinase C (PKC), which, in turn, leads to stimulation of the p21 RAS-ERK signalling pathway via RAF and MEK1/2. Activation of p38 and JNK is mediated by MAPK kinase-4(MKK4), which is under control of the upstream kinase MEKK.

되지 않았다. 대다수의 분자 변화는 발암현상이 세포-신호 통로에서 발생과 함께 연관되고 세포증식과 분화를 조정한다. 내부세포-신호 체계의 중심 요소 중에 하나는 homeostasis가 proline-directed serine/threonine kinases-the mitogen-activated protein kinases(MAPKs;FIG.3)의 과(科)임이 유지된다.

비정상적이거나 비 적합한 활동 또는 MAPK 경로의 비활성도 또는 그것의 하류부분의 전사(傳寫) 인자는 유해한 형질 변환을 이끌어, 세포 성장이 제어되지 못한 결과를 낳을 수 있다. 어떤 식물내의 화학물질들은 '스위치 켜기' 또는 '고기'같은 특별한 신호 보내는 분자, 그것들을 표적 삼을 수 있는 신호 cascade의 성질이 의존되고, 비정상적 세포증식과 성장을 막을 수 있다. MAPKs 와는 다른 세포-신호 키나아제s는, 예컨대 단백질 키나아제s C(PKC)와 phosphatidylinositol 3-키나아제s(PI3K)에서, 또한 어떤 화학예방적인 식물내의 화학물질의 중요한 표적이다. 이것들의 상류 키나아제는 핵 인자 κB(NF-κ B)와 활성계 단백질 1(AP1;FIG.3)을 포함한 전사요소의 뚜렷한 모습으로 활성화 된다.

NF-κB 와 AP1

무수한 내부세포 신호-변환 경로는 전사인자 NF-κB와 AP1의 활동으로 집중된다. 그것들은 독립적 또는 동등하게 표적-유전자 발현을 조정하기 위한 활동을 한다(FIG.3).

NF-κB의 비정상적 활동은 세포 사멸(apoptosis)과 유해 세포 증식의 자극에 대항하는 보호와 연관되어 있고, 그리고 NF-κB의 과잉 발현은 일반적으로 표면형이 종양상의 형질변환의 특성을 변화시키는데 연관되어 있다. 많은 화학예방적인 식물내의 화학물질은 식이요법이 유해한 세포에서 NF-κB 활동 또는 외부의 종양 촉진인자 phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)의해 야기된 NF-κB 활동 또는 tumor-necrosis factor-α (TNF-α)들의 구성요소 억제를 보여주게 됨으로부터 이끌어낸다.

AP1은 세포 적응, 분화 그리고 증식에 관련되는 유전자의 발현을 조정하는 또 다른 전사 인자이다. AP1의 기능상의 활동은 종양 촉진인자 만큼 유해한 형질 변환과 관계되어 있다. AP1는 JUN의 한 부분과 FOS 과(科)사이에서 순종 - 이거나 이성이량체로 구성되어 있다. 그것은 류신-지퍼 영역을 통해서 서로 상호작용한다. 이것의 전이 인자는 또한 MAPK-신호 cascade에 의해서 조절된다.

NF-κB와 AP1는 세포-신호 캐스케이드에서 외적, 내적 자극들 모두의 다면 발현성의 결과로 전달되는 편재하는 진핵생물 전사인자로써, 그것들은 화학예방적인 식물내의 화학물질의 다양한 강(鋼)의 주요한 표적이다(FIG. 3).

NF-κB와 AP1 식물내의 화학물질 표적

Curcumin,(6)-*gingerol*과 *capsaicin.* 서큐민(curcumin)은 - 심황(*curcuma longa L.*)과 관계된 종(種)의 근경에서 나타나는 노란 색소이다. - 화학예방적 단백질로 간주되는, 가장 광범위하게 연구되는 식물내의 화학물질 중에 하나이다. 서큐민(curcumin)은 피부암을 발현 시킨 현상의 쥐에서 종양 촉진인자를 억제하는 것을 보여줬다. 게다가, 서큐민(curcumin)과 함께 사람 결장 epithelial 세포의 예방에서 TNF-α-induce cyclooxygenase-2 (COX2) 유전자 전사와 NF-κB 활동을 막았다. 이 연구에서, 서큐민(curcumin)은 NF-κB-inducing 키나아제(NIK)와 IκB 키나아제(IKK)αβ의 하향조절에 의해 IκB 결손을 막는 것으로 나타났다.

서큐민(curcumin)에서 암컷 ICR 쥐(the Institute of Cancer Research에서 앞글자만 따서, Fox Chase Center)에서 등쪽 피부가 전체적으로 발암을 유발시켰을 때, 그것은 NF-κb와 AP1 둘 다의 PMA-induced를 억제한다. NF-κb의 억제는 IκBα의 인산화 결손을 통한 차단과 또한 NF-κb의 서브유닛 p65의 핵의 전좌(轉座) 반감에 의한 것들을 수반한다. 전체적으로 적합한 서큐민(curcumin)은 표피의 외부세포-신호-조절 키나아제(Erk)1/2의 catalytic 활동을 억제한다. 그것은 NF-κb와 Cox2 상호 작용을 할 수 있는 중요한 원

인이 된다. 서큐민(curcumin)은 또한 인산화 저지 현상과 Ikb의 바로 다음 결손에 의한 인간 골수의 백혈병 세포망에서 TNF-α-induced 핵 전사와 NF-κb의 DNA 체를 또한 억제 했다. PMA- 와 NF-κb의 hydrogen-peroxide-induced 활동은 유사하게 서큐민(curcumin) 치료에 의해 약화된다. 게다가, 서큐민(curcumin)은 IKK 활동의 억제를 통해 인간 집합체 골수세포와 쥐과(科)의 melanoma 세포에서IκBα phosphorylation를 억제한다. 그것은 항(抗)종식성, proapoptoic 그리고/또는 antimetastatic 활동에 기여한다.

(6)-Gingerol- 생강의 매운향은 페놀물질기를 가지고 있기 때문인데 이것이(*Zingiber officinale* Roscoe) 쥐 피부에서 종양 촉진인자와 PMA-induced ornithine decarboxylase(ODC) 활동과 Tnf-α 생산을 막는 것이 보고되었다. 더 최근에는, (6)-Gingerol은 epidermal growth facter(Egf)를 막는 것을 발견했고-쥐 epidermal JB6세포에서 induced AP1 활동과 종양성의 형질 변환-이것은 약한 우뭇가사리에서 세포 군체의 앵커리지-독립형태가 감소됨이 보인다.

Capsaicin- 매운 칠레 고추의 자극적인 요소는 (*Capsicum annuum* L.)- 그것의 자극하는 성질 때문에 실험동물에서 발암물질이거나 공동- 발암물질로써의 활동이 의심스럽다. 그러나 다른 연구에서는 그 요소가 화학 예방적이고 화학 예방의 효과를 가진다고 얘기한다. capsaicin의 국부의 적용은 PMA-induced mouse-skin 종양 formation과 NF-κb의 활동을 억제한다. 이것은 행을 통한 Ikbα 감손과 NF-κb 전좌(轉座)의 차단에 기여한다. PMA-또는 쥐 피부에서 Tnf-α-induced AP1 그리고 배양된 인간의 백혈병 HL-60 세포는 또한 capsaicin에 의해서 차단된다.

Capsaicin은 인간 악성 흑색종 암(malignant-melanoma) 세포에서, melanoma-cell 증식 억제를 하며 NF-κB의 구성을 억제하고 활동을 유발한다. capsaicin은 또한 reactive oxygen species(ROS)의 발생을 통한 Jurkat 세포 증식과 c-JUN NH2 -terminal 키나아제(JNK)의 빠른 활동에서 apoptosis가 유발된다. 유사하게, capsaicin는 HRAS-transformed 인간 mammary epithelial 세포에서 apoptotic한 죽음을 유발한다. 그것은 JNK의 활동과 P38, 그리고 ERK의 deactivation에 흔적을 수반한다.

약학적인 억제 또는 JNK의 우성의 음성 모양과 P38은, 그러나 ERK는 아닌, 이러한 세포에서 capsaicin-induced apoptosis를 억제한다.

Epigallocatechin gallate(EGCG). EGCG는 녹차에서 발견된 산화방지제와 화학 예방적 폴리페놀로서, 암이 악성으로 전이 되는 것을 억제하고 PMA-stimulated mouse epidermal JB6 세포망에서 유해 형질 변형 억제를 보여주었다. 그것은 Ap1 또는 Nf-κb의 활동을 차단하는 조절 물질처럼 보인다. 가장 최근에는, 인간 상피의 케라틴세포(keratinocytes)의 EGCG 치료는 IKKα의 ultraviolet(UV)-B-light-induced 활동의 중요한 억제, 인산화와 IκBα의 결손 직후와 p65의 핵의 전좌로 귀착된다. Hras-transformed epithelial JB6 세포에서, EGCG는 Ras-activated Ap1활동을 억제한다. 유사한 Ap1 억제는 Ap1-driven liciferase 통보자 유전자를 가진 이식 유전자의 쥐의 표피에서 관찰되어진다.

노무라와 동료들은 쥐 표피세포에서 UV-light-induced PI3K 활동에 EGCG의 억제 효과가 있다고 보고 하였다. EGCG에 의한 PI3K-AKT-NF-κB 신호를 통한 감소는 티로신 인산화수용자의 ERBB2의 억제를 통한 조절(또한 HER2/NEU로 알려진)이 된다는 것이 보고 되었다. EGCG는 또한 SAT3과 NF-κB의 구성 활동 억제에 의해 혈관 상피 확장요인(VEGF)의 생산을 억제한다.

EGCG치료는 인간 표피모양의 악성 종양(A431) 세포에서 apoptosis의 세포 순환과 감소의 세포 성장, G_0/G_1-phase 저지의 억제를 야기한다. 그러나 normal human epidermal keratinocytes (NHEK)(보통사람의 상피 케라틴세포)은 아니다.

A431세포는 NHEK세포보다 NF-κB 발현과 활동의 EGCG-mediated 억제가 더 가능하다. EGCG-caused 세포순환의 자유화와 암 세포의 apoptosis가 NF-κB억제를 통한 조절을 아마도 알려준다. EGCG의 역할과 세포 신호에서 다른 차 폴리페놀은 최근 재조명 되고 있다.

제니스타인. 제니스타인은 -간장에서 유래된 isoflavone- 콩의 활성이 breast-와 prostate-cancer- 억제 활동에 기여한다고 믿었다. 제니스타인은 PMA-induced AP1 활동, 인간의 유방암의 세포선 에서 c-FOS와 ERK활동의 발현을 억제한다. 제니스타인 치료는 간세포 증가 요인과 함께 자극된 인간 간암세포에서 NF-κB DNA 조직을 폐기시켰다. 제니스타인에 의한 c-Jun과 c-Fos의 하향조절은 또한 SENCAR(sensitivity to carcinogenesis) 쥐의 UV-light-stimulated 피부에서 관찰된다.

apoptogenic 집중에서 제니스타인은 또한 IκBα의 인산화 감소와 NF-κB의 핵 전좌에 의해 androgen-sensitive(LNCaP)와 -insensitive (PC3) 사람 전립선 암 세포 줄기 양쪽 모두에서 NF-κB의 H_2O_2-또는 TNT-α-induced 활동을 억제한다. NF-κB의 제니스타인-종속 불활성은 전립선암과 유방암에서 AKT의 하향조절과 관련 되어있다.

이와 같은 연구들은 AKT 트랜스펙션(바이러스 따위의 핵산을 세포에 주입하여 증식시키는 일)이 제니스타인의 공광학적 활동에 새로운 메커니즘을 제공하는 AKT와 NF-κB 사이의 합성을 억제한다는 것을 보여주는 제니스타인 치료에 의해 완전하게 차단되는 NF-κB의 활성화를 이끈다는 것을 보여준다.

PMA- 또는 TNF-α에 의해 유도된 NF-κB DNA 목음과 NF-κB에 의해 유도된 COX2 촉진 활동뿐만 아니라 COX2의 발현은 인간의 폐포 상피의 암세포들은 제니스타인 치료에 의해 제한된다. 인간의 U937 단핵세포와 제니스타인은 NF-κB의 DNA 목음에 효과적인 억제효과를 주지는 못하지만 두드러지게 전사활동(DNA에서 메신저 RNA가 만들어지는 과정)을 약화시킨다. 이 같은 개념과 일치하게도 제니스타인은 LUCIFERASE-REPORTER-GENE ASSAY에 의해 결정되는 것처럼, PMA-의 자극을 받은 사람의 유방암에서 상피세포 안에서 NF-κB의 전사활동을 강하게 억제한다. 그러나 이후의 핵전좌와 NF-κB의 DNA 목음 그리고 IκB를 방해하지는 않는다. 제니스타인은 IKK 활동에 영향을 주지 않고 p65의 인산화를 제한한다. 그것에 의해 주기적인 AMP(아데노신 일인산) 반응 요소 합성 단백질이고 전사활동 절차에 DNA-목음 전사 요인을 연결하는 전사-기초 복합물의 중요한 요소인 (CREB)-목음 단백질(CBP/p300)처럼 합성-활성제와 그것의 상호작용을 방해한다.

Resveratrol. Resveratrol (3,4′,5-trihydroxy-*trans*-stilbene)은 포도(*Vitis vinifera*) 안에 존재하며 적포도주의 산화를 방지하는 중요한 요소인 피토알렉신이다. 이것은 적포도주를 섭취함으로써 심장혈관에 병이 생기거나 특정한 암으로부터의 사망률을 저하시킨다는 흔히 'French paradox'라고 불리는 것의 원인이 된다고 생각되어진다. Resveratrol 치료는 인간 유방암의 상피세포 안에서 PMA-에 의해 유도된 COX2의 발현과 주기적인 AMP 반응 요소(CRE)를 통한 촉매활동을 억제한다. 그것은 또한 PKC 활성화와 AP1 전사활동 그리고 PMA-치료세포 안에서 COX2-촉진활동의 유발을 억제한다. Resveratrol은 세포사멸(apoptotis)을 유발시키고 쥐와 사람의 췌장암세포 라인 안에서 NF-κB의 구성요소의 활동을 감소시킨다. 유방암의 종양은 쥐가 Cox2의 발현과 모체의 메탈로프로티나제(Mmp)-9의 발현을 감소시키는 것을 보여주는 resveratrol에 의해 치료되었으며, 억제와 비교해서, *NF-κb* 활성화를 감소시킨다. 사람의 유방암 세포인 MCF-7세포의 resveratrol에 의한 치료는 또한 NF-κB 활성화와 확산을 억제한다.

안드로겐-예민성 전립선암(LNCaP)의 resveratrol에 의한 치료는 전립선-특성 함원과 p65의 하향조절의 원인이 된다; 이 효과들은 p53, WAF1, p300/CBP와 APAF1의 활성화와 관련이 있다. 쥐

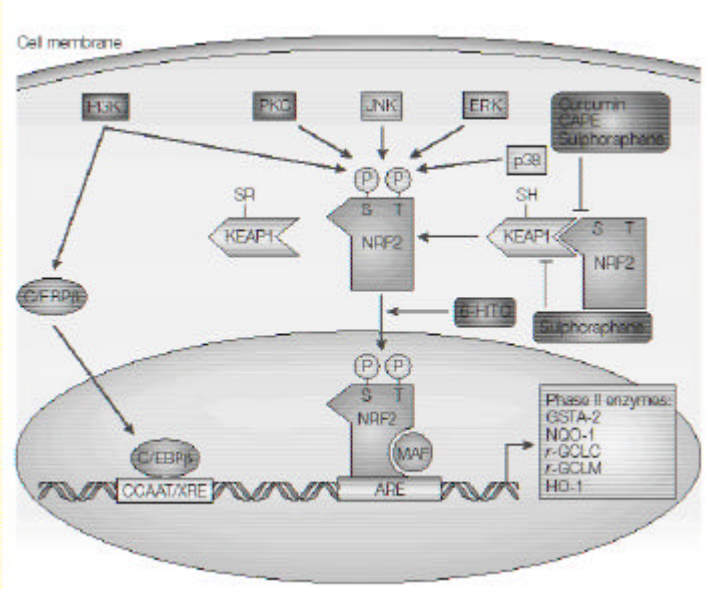

Fig. 4. Transcriptional activation by NRF2.
NRF2 is a transcription factor that regulates expression of many detoxification or antioxidant enzymes. The Kelch-like-ECH-associated protein 1 (KEAP1) is a cytoplasmic repressor of NRF2 that inhibits its ability to translocate to the nucleus. These two proteins interact with each other through the double glycine-rich domains of KEAP1 and a hydrophilic region in the NEH2 domain of NRF2. KEAP1 contains many cysteine residues. Phase II enzyme inducers and/or prooxidants can cause oxidation or covalent modification (R) of these cysteine residues. As a result, NRF2 is released from KEAP1. In addition, phosphorytion of NRF2 at serine (S) and threonine (T) residues by kinases such as phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), protein kinase C (PKC), c-Jun NH_2-terminal kinase (JNK) and extracellular- signal-regulated kinase (ERK) is assumed to facilitate the dissociation of NRF2 from KEAP1 and subsequent translocation to the nucleus. p38 can both stimulate and inhibit the NRF2 nuclear translocation. In the nucleus, NRF2 associates with small MAF (the term is derived from musculoaponeurotic-fibrosarcoma virus), forming a heterodimer that binds to the antioxidant-responsive element (ARE) to stimulate gene expression. NRF2/MAF target genes encode phase II detoxification or antioxidant enzymes such as glutathione S-transferase α2(GSTA2), NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1), γ-glutamate cysteine ligase (γ-GCLC and γ-GCLM) and heme oxygenase-1 (HO-1). PI3K also phosphorylates the CCAAT/enhancer binding protein-β (C/EBPβ), inducing its translocation to the nucleus and binding to the CCAAT sequence of C/EBP-β response element within the xenobiotic response element (XRE), in conjunction with NRF2 binding to ARE. Transfection of human neuroblastoma cells with PI3K activates ARE, which is attenuated by a pharmacological inhibitor of PI3K or dominant-negative NRF2. Curcumin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) disrupt the NRF2-KEAP1 complex, loading to increased NRF2 binding to ARE. Sulphoraphane directly interacts with KEAP1 by covalent binding to its thiol groups. 6-(Methylsulfinyl) hexylisothiocyanate (6-HITC) - a sulphoraphane analogue from Japanese horseradish wasabi - stimulates nuclear translocation of NRF2, which subsequently activates ARE.

의 JB6 상피세포 안에서 resveratrol의 의해 유도된 세포 사멸(apoptotis)은 Erk와 p38의 활성화를 통해 조절되는 것처럼 보이는 p53의 인산화와 관련이 있다. 유 박사와 그 동료들은 resveratrol의 예비치료가 PKC와 단백질 티로신(단백질의 가수분해로 생기는 결정상 아미노산) 키나아제(인산화 반응 촉매효소)의 억제와 관련이 있는 헬라세포(자궁경관 암종에서 뜯어낸 친암세포) 배양균 안에서 AP1과 PMA-와 자외선에 의해 유도된 MAPKs (ERK2, JNK 그리고 p38)의 활성화의 억제를 일으키는 것을 밝혀 냈다. 이와 유사한 결과로 또한 resveratrol은 IKK 활성화의 억제를 통해 자외선에 의해 유도된 NF-κB의 활성화를 차단한다. resveratrol은 TNK-α에 의해 유도된 인산화와 p65의 핵전이 그리고 골수의 백혈병 세포 안에서 NF-κB에 종속된 기록-유전자 전사를 억제한다. NF-κB의 억제는 AP1의 억제와 일치한다. Resveratrol은 또한 MAPK 키나아제(MEK)와 JNK의 TNF 유도 활성화를 억제하고 TNF에 유도된 카스파제 활성화를 방해한다.

Resveratrol은 가능하면 IKK 활성화의 차단에 의한 NF-κB 활성화의 억제를 통해 발암성의 HRAS의 발현을 유도한 후에 섬유 모 세포에 어팝토티스를 유발한다.

갖가지 형태를 지닌 식물 속에 함유된 화학물질

앞서 말한 식물 속에 함유된 화학물질에 추가적으로 카페인산 페네틸 에스테르(CAPE), 술포라판, 실리마린, 아피게닌, 에모딘, 케르세틴, 아네톨 또한 화학예방 그리고/또는 세포증식 억제효과에 기여할지도 모르는 NF-κB와 AP1의 활성화를 억제한다고 보고되어 있다.

NRF-KEAP1 복합계

악성 종양 촉진 또는 진행을 억제하는 것 이외에 화학 예방에 다른 중요한 접근은 마치 글루타티온 S-이전효소(GST)와 NAD(P)H:퀴논 산화 환원효소(NQO)처럼 발암성의 손상- 발암현상의 초기단계, 발암물질을 포함한 독성의 생체이물의 화학약품은 Phase Ⅱ 효소에 의해 해독된다. -에 의해 유발되는 DNA 손상을 차단한다는 것이다.

Phase Ⅱ 효소 유도 체계는 친전기성이고 산화적인 독성물질이 DNA를 손상시키기 전에 세포로부터 제거될 수 있다는 다양한 원칙 안에서 세포의 스트레스 반응의 중요한 성분이다. 산화방지제는 ROS의 순화뿐만 아니라 Phase Ⅱ 효소를 포함한 해독/방어 단백질을 인코딩하는 유전자의 발현에 의한 보호효과를 준다. 많은 생체이물들은 방법 면에서 산화방지제에 의해 얻게 되는 것과 유사하게 스트레스 반응 유전자를 활성화한다. 이 유전자들은 글루타티온 과산화수소, 감마-글루타밀시스테인 합성물(γ-GCS), GST, NQO 그리고 헴(혈색소의 색소성분) 산화효소-1(HO-1)와 같은 효소들은 인코딩한다. 이 유전자들의 5′-측면 부분은 ANTIOXIDANT-RESPONSIVE-ELEMENT(ARE)로 알려진 보통의 *cis*-요소를 포함한다(Fig. 4). 많은 기초 류신 지퍼(basic leucine zipper; bZIP) 전사 요인들은 - NRF, JUN, FOS, FRA, MAF 그리고 AH 수용체를 포함한 - ARE 분자배열과 결합되고 전에 언급했던 스트레스 반응 유전자 뎟뎟의 발현을 조절한다(Fig. 4).

NRF. 산화의 스트레스 또는 생체이물 화학약품에 의해 발생된 독성 손상의 다른 유형은 전사요인의 -특히 핵을 형성하는 요인- 붉은 유전기질 2p45(NF-E2)과 관련된 요인(NRF1 그리고 NRF2) -이성이량체와 전사를 활성화하는 ARE 분자배열과 결합하는 나선-환상관-나선 bZIP 과(科)의 중요한 부분이다. 과다발현 한 NRF1 또는 NRF2에 유전자공학에 의해 생성된 인간의 간암세포 내에서 ARE 기록 유전자의 전사 활동은 증가되었다.

ARE에 의해 조절된 유전자 발현의 조절에서 NRF2의 역할은 *Nrf2*가 존재하지 않는 쥐와 관련된 연구결과에서 나타난다. 이 실험 쥐들은 산화적 스트레스로부터의 보호와 발암물질 해독과 관련된

많은 유전자를 발생시키지 못했다. 가장 두드러지게, *Nrf2*-결핍 쥐는 활동을 유발하는 Phase Ⅱ 효소와 화학예방 작용물, 올티프라즈에 의해 예방되지 않은 도처에 편재하는 발암물질인 벤조(a)피렌(콜타르에 함유된 발암물질)의 처리 후에 전위에서 많은 수의 종양이 생겨났다. *NRF2*-결핍 쥐는 또한 아플라톡신 B_1과 같은 발암물질을 해독하는데 있어서 결함을 드러냈다. NRF2의 우성의 음성돌연변이 형태와 L929의 안정적인 트랜스펙션은 똑똑 독성물질들에 의한 Ho-1의 유발을 무효화시킨다. *NRF2*-결핍 쥐에서 나온 섬유 모 세포들은 야생형 세포처럼 Gcs mRNA와 비슷한 양인 약 15%정도만 발현된다는 것을 알 수 있다. NRF2의 과다발현은 사람의 간암(HepG2)세포 내에서 ARE에 의해 조절되는 전사를 활성화하고 이 활성화는 제 2의 부틸기하이드로퀴논에 의해 더 증가된다.

***KEAP1 — NRF*의 음성 조정물.** Kelch-likeassociated protein 1(KEAP1)이라고 불리는 단일 세포의 액틴(근육을 구성하며 그 수축에 작용하는 단백질의 일종) 결합 단백질은 bZIP 단백질이 보통의 생리학적 상태 하에 흡수된다는 것에서 도킹사이트처럼 확인되어져 왔다. 예를 들어, KEAP1은 세포질 내에서 전사 요인을 유지하고 그것의 핵전이를 체방하는 것에 의해 NRF2의 전사활동을 억제한다. (Fig. 4)

세포가 화학예방적인 산화방지제 또는 Phase Ⅱ 효소 유도물질을 인식하는 것에 의한 메커니즘은 아직 완전히 밝혀지지는 않았다. KEAP1-NRF2 복합체는 친전기성화합물 또는 ROS를 인지하는 산화환원의 신호를 인식하는 내부세포의 감각기관이다. 수많은 Phase Ⅱ 유전자 유도물질들은 ROS의 생성이 가능하고 또는 즉시 변환되어질 수 있으며 – 비효소적으로, REDOX CYCLING을 통해 – 또한 친전기적인 중간생성물을 신체 내에서 신진대사 시킨다. Phase Ⅱ 효소 유도물질은 비록 대부분의 것들이 자연에 의한 산화방지제일지라도 전산화계 그리고 친전기성화합물이다. 그러므로 그것은 ARE라고 불리는 '친전기성화합물 반응 요소(electrophile response element)' (EpRE)를 더 전유한다. 그것은 이 반작용적인 종류가 KEAP1의 황의 분류군과 상호작용하고 KEAP1과 가능하다면 NRF2에 의해 시스테인 잔류물을 공유적으로 변경하거나 산화시킨다는 것으로 보여진다. 이것은 NRF2를 방출하는 KEAP1을 유발하고, 그래서 세포핵으로 전이할 수 있으며, Phase Ⅱ 효소의 전사를 활성화한다. (Fig. 4)

이 같은 모델에 따라서, sulphydryl-반작용적인 작용물 – 디에틸 유해산염과 같은 – 은 전사요인의 방출을 허용하는 NRF2의 KEAP1 억제를 무효화시킨다. 이 같은 문맥에서, KEAP1 내에서의 시스테인 잔여물은 내부세포의 산화환원 상태의 분자 감각기관의 기능을 하고, 세포의 산화방지를 돕는 방어 또는 친전기성의 독극물의 해독과 관련된 유전자의 시기적절한 발현을 확실히 한다.

NRF를 활성화하는 식물 내의 화학물질

녹차 추출물에 HepG2의 노출하는 것은 ARE를 통해 Phase Ⅱ 해독 효소의 발현을 유도한다. 이 상향조절은 ERK2와 JNK1의 활성화뿐만 아니라 초기 유전자인 c-JUN과 c-FOS에 의해 수반된다. 이후의 연구는 EGCG가 마치 ARE 기록-유전자 분석에 의해 결정되는 것처럼 전사적으로 HepG2 세포 내에서 페이스 Ⅱ 효소 유전자의 발현을 활성화한다는 것을 보여준다. 이 같은 경험에서, EGCG는 세 개의 MAPKs(ERK, JNK 그리고 p38)을 활성화시키고 카스파제-3-조절 세포의 죽음을 유도한다.

페네틸기 아이소티오시아네이트(isothiocyanate)와 술포라판 같은 다른 생리 활성 성분(phytochemical)들 또한 MAPKs 와 NRF, ARE-mediated luciferase reporter-gene활동, 그리고 Phase Ⅱ 효소 유전자의 유발의 활성화를 조절했다.

소량의 뉴클레오티드 마이크로어레이(microarray)에 의한 유전자 발현 수준의 분석은 야생 쥐들의 작은 장내의 Nqo1,Gst 그리고 Gcs 의 발현을 상향

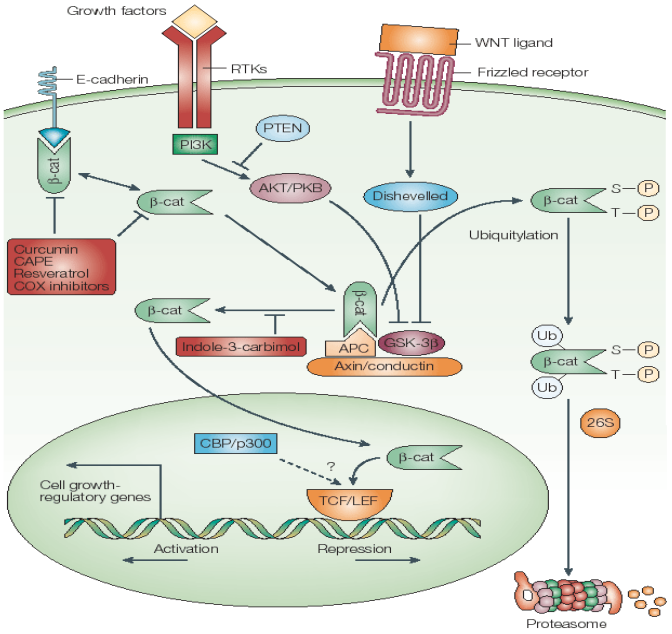

Fig. 5. Effect of phytochemicals on β-catenin signalling.
β-Catenin (β-cat) mediates both growth-factor-and WNT-mediated signalling pathways. The interaction of a WNT-ligand with its transmembrane receptor -'frizzled receptor'- recruits dishevelled protein, which inactivates glycogen synthase kinase-3β (GSK-3β) by phosphorylation at serine-9. on the other hand, interaction of a growth factor with receptor tyrosine kinase (RTK) leads to the activation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), which, in turn, phosphorylates AKT/protein kinase B (PKB). Phosphorylated AKT also inactivates GSK-3β by serine-9 phosphorylation. A tumour-suppressor protein phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) blocks AKT- mediated inactivation of GSK-3β. GSK-3β-a component of a multiprotein complex that consists of GSK-3β, a denomatous polyposis coli(APC), axin and conductin - regulates the intracellular fate of β-catenin, which, in its membrane-bound form, acts as a component of the cell-cell adhesion machinery and, in its free cytosolic form, acts as a signalling molecule. In the absence of a growth factor or WNT signal, GSK-3β phosphorylates cytosolic β-catenin at amino-terminal serine (S) and threonine (T) residues, which is then targeted for ubiquitylation (Ub) by ubiquitin ligase followed by proteasomal degradation. In response to the above stimuli, the inactivation of GSK-3β results in cytosolic stabilization of β-catenin. Besides inactivation of GSK-3β, mutation of either APC or axin as well as β-catenin causes its stabilization in the cytoplasm Stabilized cytosolic β-catenin translocates to the nucleus and binds to T-cell factor(TCF)/ lymphoid enhancing factor (LEF). The β-catenin-TCF/LEF complex acts as a transcription factor and activates transcription of genes that are involved in the regulation of cellular growth processes. Some chemopreventive phytochemicals have recently been reported to target β-catenin- mediated signalling pathways. Curcumin downregulates β-catenin through caspase- mediated degradation of the protein, resulting in decreased DNA-promoter-binding activity of the β-catenin-TCF/LEF complex and reduced levels of c-MYC protein. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and resveratrol also attenuate expression of β-catenin. Epigallocatechin gallate (EGCG) inhibits β-catenin-TCF4 reporter activity and reduces β-catenin protein levels. Indole-3-carbinol shifts the pattern of β-catenin mutations, thereby hampering its nuclear translocation.

조정 했다는 것을 드러냈다. 반면에, Nrf2가 부재된 쥐들은 이 효소들이 낮은 수준을 보였다.

세포 증식에 의한 쥐의 간장 내 상피의 RL-34세포들내의 GST-유도활동을 위한 광범위한 야채의 추출물의 체질 잔여물 사이에, 모리미츠와 동료들이 일본의 고추냉이인 와사비(wasabia japonica 또는 Eutrema wasabi Maxim)내의 핵심 유도인자 물질인 술포라판 유사물, 6-methylsulphinylhexyl isothiocyanate를 발견해냈다.

그 화합물은 Nrf2의 핵전이를 자극함으로서 그 후에 일어나는 ARE의 활성화에 의해 RL-34세포들 내 class α Gsta1 그리고 class π Gstp1 동질효소들을 강하게 유발시킨다. 6-HITC의 경구가 술포라판 보다 더 광범위한 hepatic phase Ⅱ detoxification 효소들의 유발로 귀착된 반면에, 이러한 유발은 Nrf2결핍 쥐들 내 에서는 활성화되지 못하였다. 돼지 신장의 상피세포들(epitheloal cells)들 내의 서큐민(curcumin)과 CAPE은 모두 Ho-1의 활동과 발현에 깊이 관련된 Nrf2-Keap1을 비활성화 시킴으로서 Nrf2의 발현을 자극했다.

Nrf2의 산유단계인 p38 Marp는 Ho1 유전자 유발을 야기하는 서큐민에 관련된 것으로 보인다. 다른 연구에서, 서큐민은 Nrf2의 핵전이, Are DNA 결합 활동, 그리고 GCL 발현을 증가시킨다. 서큐민 그리고 CAPE 둘 모두가 α,β-불포화된 케톤일부를 야기하고 그럼으로써 Keap1내에 위치한 시스테인 황을 수정할 수 있는 michael-reaction 수용체 로서의 역할을 할 수 있다는 사실은 주목할 만 하다. 술포라판 역시 KEAP1의 황 분류군에 직접 반응한다.

β-Catenin

β-Catenin은 화학 예방적인 식물내의 화학물질의 또 다른 주요한 목표물질이다. β-Catenin은 처음에는 세포에 응착된 조직의 구성요소로서 간주되었던 다기능적 단백질이다. 그것은 E-cadherin의 사이토졸의 후부와 결합되고 세포 골격를 형성시키기 위해 α-catenin을 통해 액틴필라멘트를 결합한다.(Fig.5)

그것은 진화적으로 유지된 WNT 정보신호의 구성요소로 간주되었고, 종양형성뿐만 아니라, 많은 유기체 상에서의 발전적인 과정에 관련되어 있다.

β-Catenin은 또한 유전자의 전사요소로서의 기능도 수행할 수 있으며, β-Catenin의 핵전이는 다양한 인간의 종양과 관련되어 왔다. 세포 질내 β-Catenin은 글리코겐 합성 키나아제(glycogen synthase kinase-3β: GSK-3β),adenomatous polyposis coli(APC), 액신과 컨덕틴(conductin)로 구성된 다량의 multirprotein 복합체에 의해 급격한 변화를 겪는다. GSK-3β는 -직접적으로, 혹은 APC의 활성화를 통해서- β-catenin의 프로테아제좀의 퇴화의 결과로서 일어나는 유비큐틸레이션(ubiquitylation)에 이르는 β-catenin을 인산화시킨다.

최근에, casein kinase Iε(CKI)에 의한 β-catenin의 잔여 세린-45의 인산화는 GSK-3β에 의한 인산화를 촉진하기 위한 형태로 β-catenin을 전환 시킨다는 것을 보여주고 있고, 그럼으로써 β-catenin 의 불안정화를 촉진시킨다.

그러므로 β-catenin은 퇴화경로를 벗어나기 위해 세포질 내에서 안정화된 상태를 유지해야한다. 이것은 WNT신호뿐만 아니라, endothelial factor에서 파생된 혈소판 그리고 박테리아의 지방다당류들과 같은 뚫뚫 성장요인에 의한 신호에 대응해 발생한다. GSK-3β는 세린-9의 인산화에 의해 비활성화될 수 있는데, WNT신호나 P13K-AKT경로를 통해서 가능하다. β-catenin의 안정화는 또한 APC이나 액신이 변이되는 경우에 발생한다.

더구나, β-catenin의 amino-terminal domain의 인산화 사이트에서의 점 변이가 그것을 GSK-3β에 의한 인산화에 대한 저항체인 종양단백질로 변화시킨다. β-catenin이 일단 안정화 되게 되면, 그것은 세포핵으로 전위되고, 임파계를 향상시키는 요인 림프의 강화요인(lymphoid enhancer factor: LEF)/T-cell factor(TCF)유전요소(transcription factors)들과 상호작용하여 다양한 유전자의 활성화를 야기시킨다. 이들 대부분의 유전자 생성물들은

세포주기법칙, 세포응착, 그리고 세포발생의 과정에 관련이 되었다. β-catenin-TCF/LEF 복합체에 의해 조정된 전사 촉진을 겪은 유전인자들은 c-MYC, cyclin-D1, gastrin, human matrilysin (MMP7), keratin1, unrokinase plasminogen-activated acceptor(uPAR), CD44 그리고 ITF2 를 포함한다.

c-JUN과 FRA1-AP1의 두 가지 구성요소들과 같은 유전요소들은 the β-catenin- TCF/LEF 복합체에 의해 조절되는 것으로 보고되었다. 근래에, TCF4-결합원소(TBE)는 COX2-촉매영역으로 간주되어 왔고, the β-catenin-TCF /LEF 복합체는 인체직장의 ht29-APC 세포돌내의 COX2 유전인자 발현을 상향조정 함을 보여주고 있다.

β-catenin 을 목표로 하는 phytochemicals

여러 가지 생리활성 성분(phytochemical)은 예방화학요법(chemoprevention)의 분자작용의 일부분으로써의 β-catenin-조절된 신호발송경로를 하향조정하는 것으로 보인다.

서류민과 CAPE는 종양형성을 억제시켰고, 실험쥐돌에서 발현된 다수의 장내 종양형성(Min/+)을 감소시켰다. 더욱이, 서류민은 카스파제-단백질의 조절된 분열을 통해서 β-catenin 의 세포수준을 감소시켰다. resveratol에 의해 발현된 β-catenin 의 하향조정이 인체의 결장암종 cell line 내에서 관찰되었다. a β-catenin-TCF4-binding reporter 구성체의 발현이 HEK293 세포돌 내에서 EGCG에 의해 감소되었다.

indole-3-carbinol 이 화학적으로 발암을 발현시킨 쥐의 종양 내의 β-catenin 돌연변이의 패턴을 변경시켰고, 배양된 인체 유방암종세포의 응착, 이동, 그리고 침입을 억제시켰으며, E-cadherin 과 β-catenin을 하향 조절시켰다. 유사한 결과가 감귤류인 citrus 로부터 tangeretin에서 관찰되었다. COX 반응억제제 또한 β-catenin 신호발송과 β-catenin-TCF/LEF 전사 촉진활동을 억제한다는 것이 발견되었다.

COX2의 상향조정이 종양형성을 촉진시키고, β-catenin이 COX2의 발현을 조절함이 발견됨에 따라, β-catenin 정보신호의 조절은 규정량의 생리활성성분 에 의한 화학예방법을 위한 또 다른 목표분자가 될 것이다.

미래의 목표

식용 phytochemical을 이용한 화학예방법은 현재 암의 관리와 제어로의 접근이라는 면에서 비용이 많이 들지 않고, 손쉽게 적용하고 또 받아들일 수 있다고 여겨진다.

건강관리에 쓰이는 비용이 현재의 주요 관심사이므로, 일반 대중을 위한 암예방 전략으로써의 생리활성성분의 인식과 소비를 촉진하는 것은 효율이 매우 높은 공적 계획이 될 것이다.

똘똘 영양제와 비영양 물질로 알려진 phytochemical은 암 화학예방약품 으로써의 가능성을 알아보기 위한 조절실험이 수행중이며, 이것으로 그것의 능력을 평가받고 있다. 다단계별 발암의 이해에 대한 우리의 현저한 발전에도 불구하고, 대부분의 화학예방약품의 작용메커니즘에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. phytochemical에 의한 화학적 암 예방의 효과는 여러 가지 상이한 메카니즘의 결과로 대부분 쓰여질 것으로 보인다.

세포내 정보신호의 일련의 단계적인 반응의 중단이나 두절은 종종 세포의 악성변질에 이르게 한다. 그러므로 그들의 근원적인 메커니즘의 좀 더 정확한 평가를 하기 위해서는 개개의 화학예방법적인 phytochemical에 영향을 받을 수 있는 신호경로그룹 내의 분자를 식별하는 것이 중요하다.

대부분의 경우, 배양된 세포나 조직돌내의 규정량의 phytochemical 효과는 우성생리학의 농축의 경우에만 달성 될 수 있다. 그러한 농축은 phytochemical이 식이요법의 일부로 관리될 때는 제대로 된 효과를 나타내지 못 할 수도 있다.

더군다나, phenolic phytochemical 은 종종 클리코시드로 보여지거나 또는 생체이용률을 한층 더 낮출 수 있는 흡수작용 이후에 다른 변화된 형태로

전환된다.

약물동력학적 특성들과 생체이용률 모두는 암예방을 위한 식이요법 연구 분야에서 주요한 문제이며, 식품첨가물을 이용한 조정실험을 착수하기 전에 주의 깊게 평가되어야 한다.

화학예방약품의 조절실험을 위한 발전과 성과는 많은 과학적인 분야를 수반한다. 개개의 뉴클레오타이드 다형형상을 평가하는 기술의 진보와 함께, 우리는 지금 개개인의 발암정도의 차이점에 직접적으로 또는 간접적인 원인이 되는 특정한 유전자에 대한 더 많은 인식을 하고 있다. 높은 위험에 처한 그룹들이 확인되면, 전문의는 이러한 개개인들 내에서 발생할 수 있는 세포의 정보신호 이상을 조절하거나 회복시킬 수 있는 특정한 식품첨가물 추천할 수 있다.

'건강유전자(학)' 라는 신조어가 만들어 졌고, 상대적으로 새로운 연구 분야에 많은 초점이 맞추어 졌다. 화학예방법적인 생리활성성분 -각각이 별개의 항암작용을 하는-으로 이루어진 맞춤식의 보충물이 함유된 식품을 섭취하는 것이 가까운 미래에 가능할 것이다. 이들은 발암을 일으키는 분자와 유전자의 유행병학의 진보와 함께 발전할 것이다.

〈출처 : *Nature Reviews*, 3, 768, 2003〉

참고문헌

1. Doll, R., Peto, R., The causes of cancer quantitative estimates of avoiddable risks of cancer in the United States today. *J. Natl Cancer Inst.* 66:1191-1.308 (1981)
2. Greenwald, P., Chemoprevetion of cancer. *Sci. Am.* 275:96-99 (1996)
3. Wattenberg, L.W., Chermoprevention of cancer, *Cancer Res.* 45:1-8 (1985)
4. Manson, M.M., Cancer prevention: the potential for diet tomodulate molecular signalling. *Tren ds Mol. Med.* 9:11-18 (2003)
5. Milner, J.A, McDonald, S.S., Anderson, D.E and Greenwald, P., Molecular targets for nutrients involved with cancer prevention. *Nutr. Cancer* 41:1-16 (2001)
6. Gescher, A., Pastorino, U., Plummer, S. M. and Manson, M.M., Suppression of tumour development by substances derivedfrom the diet: mechanisms and cinical implications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 45:1-12 (1998)
7. Ashendel, C.L., Diet, signal transduction and carcinogenesis. *J. Nutr.* 125:680S-691S (1995)
8. Kong, A.N.. Signal transduction events elicited by cancer prevention compounds. *Mutat. Res.* 480-481, 231-241 (2001)
9. Agarwal, R., Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietaryagents. *Biochem. Pharmacol.* 60:1051-1059 (2000)
10. Bode, A.M., Dong, Z., Signal transduction pathways :targets for chemoprevention of skin cancer, *Lancet Oncol.* 1:181-188 (2000)
11. Manson, M.M., Blocking and suppressing mechanisms of chermoprevehtion by dietary constituents. *Toxicol. Lett.* 112-113, 499-505 (2000)
12. Owuor, E.D., Kong, A.N., Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. *Biochem. Pharmacol.* 64: 765-770 (2000)
13. Beg, A.A., Beltimora, D., An essential role for NF-kB in preventing TNF-α -induced cell death. *Science* 274:782-784 (1996)

14. Wang, C.Y., Mayo, M.W., Korneluk, R.G., Goeddel, D.V and Baldwin, A.S. Jr. NF-kB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 281:1680-1683 (1998)
15. Visconti, R., Expression of the neoplastic phenotypee by human thyroid carcinoma cell lines requires NFkB p65 protein expression. *Oncogene* 15:1987-1994 (1997)
16. Bharti, A.C., Aggarwal, B.B., Nuclear factor-κ B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem. Pharmacol.* 64:883-888 (2002)
17. Bremner, P., Heinrich, M., Natural products as targeted modulators of the nuclear factor-kB pathway. *J. Pharm. Pharmacol.* 54:453-472 (2002)
18. Dong, Z., Birrer, M.J., Watts, R.G., Matrisian, L.M. and Colburn, N.H., Bolcking of tumor promoter-induced AP-1activity inhibits induced transfirmation in JB6 mouseepidermal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:609-613(1994).
19. Dong, Z., Lavrovsky, V. and Colburn, N. H., Transformation reversion induced in JB6 RT101 cells by AP-1 inhibitors. *Carcinogenesis,* 16,749-756 (1995)
20. Dong, Z., Huang, C., Brown, R.E. and Ma, W. Y., Inhibition of activator protein 1 activity and neoplastic transformation by aspirin. *J. Biol. Chem.* 272:9962-9970 (1997)
21. Huang, C., Ma, W.Y., Young, M.R., Colburn, N. and Dong, Z., Shortage of mitogen-activated protein kinase is responsiblefor resistance to AP-1 transactivation and transformation in mouse JB6 cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:156-161 (1998)
22. Huang, C., Ma, W.Y. and Dong, Z., Requirement for phophatidylinositiol3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+cells. *Mol. Cell. Biol.* 16: 6427-6435 (1996)
23. Watts, R. G., Expression of dominant negative Erk2 inhibits AP-1 transactivation and neoplastic transformation. *Oncogene* 17: 3493- 3498 (1998)
24. Plummer, S.M., Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemo preventive agent curcumin involves inhibition of NF-kB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene* 18: 6013-6020 (1999)
25. Surh, Y. J., Han,S.S., Keum, Y S., Seo, H. J. and Lee, S.S., Inhibitory effects of curcumin and capsaicin on phorbolester-induced activation of eukaryotic transcription factors, NF-kB and AP-1. *Biolactors* 12:107-112 (2000)
26. Chun, K.S., Curcumin inhibits phorbol ester- induced expression of cyclooxygenase-2 in mouse skin through supppression of extra- cellular signal-regulated kinase activity and NF-kB activation. *Carcinogenesis* 24: 1515- 1524 (2003)
27. Singh, S., Aggarwal, B.B., Activation of transcription factor NF-kB is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J. Biol. Chem.* 270: 24995-25000 (1995)
28. Bharti, A.C., Donato, N., Singh, S. and Aggarwal, B.B. Curcumin (diieruloylmethane)

down regulates the constitutive activation of nuclear factor-kB and IkBα kinase in human multiple myeloma cells, lending to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood* 101:1053-1062 (2003)

29. Philip, S., Kundu, G.C., Osteopontin induces nuclear factor kB-mediated promatrix metalloproteinase-2 activationthrough IkBα/IKK Signaling pathways, and Curcumin (diferulo- lymethane) down-regulates these pathways. *J. Biol. Chem.* 278:14487-14497 (2003)
30. Park, K.K., Chun, K.S., Lee, J.M., Lee, S.S. and Surh, Y.J. Inhibitory effects of (6)- gingerol, a major pungent principle of ginger, on phorbol ester-induced inflammation, epidermal ornithine decarboxylase activity and skin tumor promotion in ICR mice. *Cancer Lett.* 129:139-144 (1998)
31. Bode, A.M., Ma, W.Y, Surh, Y.J. and Dong, Z., Inhibition of epidermal growth factor-induced cell transformation and activator protein 1 activation by (6)-gingerol. *Cancer Res.* 61: 850-853 (2001)
32. Surh. Y.J., Lee, S.S. Capsaocin,a double-edged sword: toxicity, metabolism, and chemopreventive potential. *Life Sci.* 56:1845-1855 (1995)
33. Surh, Y.J., Lee, S.S. Capsaicin in hot chili pepper: carcinogen, co-carcinogen or anticarcinogen? *Food Cham. Toxicol.* 34:313-316 (1996)
34. Surh, Y.J., Chemnoprotective effects of capsaicin and diallyl sulfide against mutagenasis or tumorigenesis by vinylcarbamate and N-nitroso-dimethylanine. *Carcinogenesis* 16: 2467-2471 (1995)
35. Surh, Y.J., More than spice: capsaicin in hot chili Peppers makes tumor cells commit suicide. *J. Natl Cancer instit.* 94:1263-1265 (2002)
36. Park, K.K., Chun, K.S., Yook, J.I. and Surh, Y.J. Lack of tumor promoting activity of capsaicin, a principal pungenting redient of red pepper, in mouse skin carcinogenesis. *Anticancer Res.* 18:4201-4205 (1998)
37. Han, S.S., Capsaicin suppresses phorbol ester-induced activation of NF-kB/Rel and AP-1 transcription factors in mouse epidermis. *Cancer lett.* 164:119-126 (2001)
38. Han, S.S., Keum, Y.S., Chun, K.S. and Surh, Y.J. Suppression of phorbol ester-induced NF-kB activation by capsaicin in cultured human promyelocytic leukemia cells. *Arch. Pham. Res.* 25:475-479 (2002)
39. Patel, P.S., Varney, M.L., Dave, B.J. and Singh, R.K. Regulation of constitulive and induced NF-kB activation inmalignant melanoma cells by capsaicin modulates interlukin-8 production and cell proliferation. *J. interfero Cytokine Res.* 22:427-435 (2002)
40. Macho, A, Blazquez, M.V, Navas, P. and Munoz, E. Induction of apoptosis by vanilloid compound does not require *de novo* gene transcription and activator protein 1 activity. *CellGrowth Differ.* 9:277-286 (1998)

41. Kang, H. J., Roles of JNK-1 and p38 in selective induction of apoptosis by capsaicin in rastransformed human breast euithelial cells. *Int. J. Cancer* 103:475-482 (2003)
42. Dong, Z., Ma, V.V., Huang, C. and Yang, C.S. Inhibition of tumor promoter-induced activator protein 1 activation and cell transformation by tea polyphenols, (-)-epigallocatechingallate, and theaflavins. *Cancer Res.* 57:4414-4419 (1997)
43. Nomura, M., Inhibition of ultraviolet B-induced AP-1 activation by theaflavins from black tea. *Mol. Carcinog.* 28:148-155 (2000)
44. Nomura, M., Ma, W., Chen, N., Bode, A. M. & Dong, Z.Inhibition of 12-O-tetradecanoyphorbol-13-acetate-induced NF-kB activation by tea polyphenols, (-)-epigallocatechingallate and theaflavins. *Carcinogenesis* 21: 1185-1890 (2000)
45. Afaq, F, Adhami, V.M., Ahmad, N. and Mukhtar, H., Inhibition of ultraviolet B- mediated activation of nuclear factor kB innormal human epidemal keratinocytes by green tea Constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Oncogene* 22:1035-1044 (2003)
46. Chung, J.Y., Huang, C., Meng, X., Dong, Z. and Yang, C.S., Inhibition of activator protein 1 activity and cell growth by purified green tea and black tea polyphenols in H-rastransformed cells: structureactivity relation ship and mechanisms involved. *Cancer Res.* 59:4610-4617 (1999)
47. Yang, G.Y, Effect of black and green tea polyphenols on C-jun Phosphorylation and H_2O_2 production in transformed and non- transformed human bronchial celllines: possible mechanisms of cell growth inhibition and apoptosis induction. *Carcinogenesis* 21: 2035-2039 (2000)
48. Nomura, M., Kaji, A., Ma, W., Miyamoto, K. and Dong, Z., Suppression of cell transfor mation and induction of appptosis by caffeic acid phenethyl ester. *Mol. Carcinog.* 3183-89 (2001)
49. Pianetti, S., Guo, S., Kavanagh, K.T and Sonenshein, G.E., Green tea polyphenol epigallocatechin-3 gallate inhibits Her-2/neu signaling, proliferation, and transformed phenotype of breast cancer cells. *Cancer Res.* 62:652-655 (2002)
50. Masuda, M.,.Epigallocatechin-3-gallate decreaes VEGF production in head and neck and breast carcinoma cells by inhibiting EGF R-related pathways of signal transduction. *J. Exp. Ther Oncol.* 2:350-359 (2002)
51. Ahmad, N., Gupta,S. and Mukhtar, H., Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates nuclear factor kB in cancer cells versus normal cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 376:338-346 (2000)
52. Lin, J.K., Liang, Y.C. and Lin-Shiau, S.Y. Cancerchemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem. Pharmacol.* 58:911- 915 (1999)
53. Lin, J.K., Cancer chemoprevention by

tea polyphenols through modulating signal transduction pathways. *Arch. Pharm. Res.* 25: 561-571 (2002)

54. Dampier, K. Differences between human breast celllines in susceptibility towards growth inhibition by genistein. *Br. J. Cancer* 85: 618-624 (2001)
55. Tacchini, L., Dansi, P., Matteucci, E. and Desiderio, M.A., Hepatocyte growth(factor signal coupling to various transcription factors depends on triggering of Met receptor and protein kinase transducers in human hepatoma cells HepG2. *Exp. Cell Res.* 255:272-281 (2000)
56. Wang, Y., Zhang, X., Lebwohl, M., Del.eo, V & Wei, H. Inhibition of ultraviolet B(UVB)- induced c-fos and c-jun expression *in vivo* by a tyrosine kinase inhibitor genistein. *Carcino-genesis* 19:649-654 (1998)
57. Davis, J.N., Kucuk, O. and Sarkar, F.H., Genistein inhibits NF-kB activation in prostate cancer cells. *Nutr. Cancer* 35:167-174 (1999)
58. Li, Y. Sarkar, F.H. Inhibition of nuclear factor kB activation PC3 cells by genistein is mediated via Akt signaling pathway. *Clin. Cancer Res.* 8: 2369- 2377 (2002)
59. Gong, L., Li, Y, Nedeljkovic-Kurepa, A. and Sarkar, F.H. Inactivation of NF-kB by genistein is mediated via Akt signaling pathway in breast cancer cells. *Oncogene* 22: 4702-4709 (2003)
60. Chul, C.C., Sun, Y.T, Chan, J.J. and Chiu, K.T TNF-α-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-γ 2,protein kinase C-α, tyrosine kinase, NF-k B-inducing kinase, and I-kB kinase 1/2 pathway. *J. Immunol.* 165:2719-2728 (2000)
61. Nasuhara, Y., Adcock, I.M., Catley, M., Barnes, P.J. and Newton, R., Differential IkB kinase activation and IkBα degradation by interleukin-1β and tumor necrosis factor-α- inhuman U937 monocytic cells. Evidence for assitional regulatory steps in kB-dependent trarnscription. *J. Biol. Chem.* 274:19965-19972 (1999)
62. Subbaramaiah, K., Resveratrol inhibits cycloxy genase-2 transcription and activity in phorol estertreated human mammary epithdlial cells. *J. Biol. Chem.* 273:21875-21882 (1998)
63. Subbaramaiah, K., Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription in human mammary epithelial cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 889: 214-223(1999)
64. Mouria, M., Food-derived polyphenols inhibit panueatic cancer growth through mitochondrial cytochrome C release and apoptosis. *Int. J. Cancer* 98:761-769 (2002)
65. Banerjee, S., Bueso-Ramos, C. and Aggarwal, B.B. Suppression of 7,12-dimethylbenz(a) anthr-acene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol:role of nuclear factor-kB, cyclooxygenase 2, and matrix metalloprotease 9. *Cancer Res.* 62:4945- 4954 (2002)
66. Narayanan, B.A., Narayanan, N.K., Re, G.G. and Nixon, D.W., Differential expression of genes induced by

resveratrol in LNcap cells: p53-mediated molecular targets. *Int. J. Cancer* 104:204-212 (2003)

67. She, Q.B., Bode, A.M., Ma, W.Y., chen, N.Y, and Dong, Z., Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is medoated by extracellularsignal-regulated protein kinases and p38 kinase. *Cancer Res.* 61:1604-1610 (2001)
68. Yu, R., Resveratrol inhibits phorbol estar and UV-induced activator protein 1 activation by interfering with mitogen-activated protein kinase pathways. *Mol. Pharmacol.* 60:217-224 (2001)
69. Adhami, V.M., Afaq, F. and Ahmad, N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF-kB in normal human keratinocytes by resveratrol. *Neoplasia* 5:74-82 (2003)
70. Manna, S.K., Mukhopadhyay, A. and Aggarwal, B.B., Resveratrol suppressas TNF-indtaced activation of nucleartranscription factors NF-kB, activator protein-1, and apoptosis: Potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J. Immunol.* 164:6509- 6519 (2000)
71. Holmes-McNary, M., Baldwin, A.S. Jr., Chemopreventiveproperties of trans-esverratrol are associated with inhibition of activation of the IkB kinase. *Cancer Res.* 60 : 3477-3483(2000)
72. Hayes, J.D., McMahon, M., Molecular basis for the contribution of the antioxidant responsive element to cancer chemoprevention. *Cancer Lett.* 174:103-113 (2001)
73. Itoh, K., An Nrf2/small Maf heterodimer medi- ates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 236:313-322 (1997)
74. Kwak, M.K., Modulation of gene expression by cancer chemopreventive dithiolthiones through the Keap 1-Nrf2 pathway. Identification of novel gene clusters for cell survival. *J. Biol Chem.* 278:8135-145 (2003)
75. Ramos-Gomez, M., Sensitivity to carcinogenesis is increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in Nrf2 transcription factor deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:3410-3415 (2001)
76. Chan, K., Han, K.D. and Kan, Y.W., An important function of Nrf in combating oxidative stress: datoxification of acetamino- phen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:4611 f616 (2001)
77. McMahon, M., The Cap'n'Collar basic leucine zipper transcription factor Nrf2 (NF-E2 p45-related factor 2)controls both constitutive and inducible expression of intestinal detoxification and glutathione biosynthetic enzymes. *Cancer Res.* 61:3299-3307 (2001)
78. Cho, H.Y., Role of NRF2 in protection against hyperoxic lung injury in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 26:175-182 (2002)
79. Chanas, S.A., Loss of the Nrf2 transcription factor causes a marked reduction in constitutive and inducible expression of the glutathione S-transferase Gsta1,

Gsta2, Gstm 1, Gstm2, Gstm3 and Gstm4 genes in the livers of male and female mice. *Biochem. J.* 365:405-416 (2002)

80. Thimmulappa, R.K. Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemo-preventive agent sulforaphane by oligo nucl- eotide miicroarray. *Cancer Res.* 62: 5196- 5203 (2002)
81. Enomoto, A.. High sensitivity of Nrf2 knockout mice to acetaminophen hepatotoxicity associated with decreased expression of ARE regulated drug metabolizing enzymes and antioxidant genes. *Toxicol. Sci.* 59:169-177 (2001)
82. Ishii,T., Transcription factor Nrf2 coordinate: regulates group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. *J. Biol. Chem.* 275 : 16023-16029 (2000)
83. Chan, K., Kan, Y. W. Nrf2 is essential for protection against acute pulmpmary injury in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 12731-12736 (1999)
84. Ramos-Gomez, M., Dolan, P.M., Itoh, K., Yamamoto, M. and Kensler,T.W., Interactive effects of nrf2 genotype and oltipraz on benzo(a)pyrene-DNA adducts and tumor yield in mice. *Carcinogenesis* 24: 461-457 (2003)
85. Kwak, M.K., Role of phase 2 enzyme induction in chermoprotection by dithiolethiones. *Mutat. Res.* 480-481, 305-315 (2001)
86. Alam, J., Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene. *J. Biol. Chem.* 274: 26071-26078 (1999)
87. Chan, J. Y., Kwong, M., Impaired expression of glutathione synthetic enzyme genes in mice with targeted deletion of the Nrf2 basic-leucine zipper protein. *Biochim. Biophys. Acta* 1517:19-26 (2000)
88. Nguyen, T, Huang, H.C. and Pickett, C.B. Transcriptional regulation of the antioxidant response element. Activation by Nrf2 and repression by MafK. *J. Biol. Chem.* 275: 15466-15473 (2000)
89. Itoh, K., Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* 13: 76-86 (1999)
90. Dinkova-Kostova, A.T., Massiah, M.A, Bozak, R.E, Hicks, R.J. and Tlallay, P. Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl groups. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 3404- 3409 (2001)
91. Dinkova-Kostova, A.T., Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carciongens and oxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:11908-11913 (2002)
92. Wolf, C.R., Chermoprevention: increased potential to bear fruit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 2941-2943 (2001)
93. Na, H.K., Surh, Y.J., Peroxisome proliferator-activatedreceptor γ-(PPARγ) ligands as bifunctional regulators of cell proliferation. *Biochem. Pharmacol.*

66:1381-1391 (2003)

94. YU, R.. Activation of mitogen- ctivated protein kinases by green tea polyphenols: potential signaling pathways in the regulation of antioxidant-esponsive element-mediatedphase II enzyme gene expression. *Carcinogenesis* 18:451-456 (1997)
95. Chen, C., Yu, R., Owuor E.D. and Kong, A.N. Activation of antioxidant-response element (ARE), mitogen-activated protein kinases (MAPKs)and caspases by major green tea polyphenol components during cell survival and death. *Arch. Pharm. Res.* 23:605-612 (2000)
96. Kong, A.N.l. Induction of xenobioitic enzymes by the MAP kinase pathway and the antioxidant or electrophile response element (ARE/EpRE). *Drug Metab. Rev.* 33: 255-271(2001)
97. Yu, R., Role of a mitogen-activated protein kinase pathway in the induction of phase II detoxifying enzymes by chemicals. *J. Biol. Chem.* 274:7545-7552 (1999)
98. Morimitsu, Y., A sulforaphane analgue that potantly activates the Nrf2-dependent detoxi fication path way. *J. Biol. Chem.* 277:3456-3463 (2002)
99. Balogun, E. etal. Curnumin activates the haem oxygenase 1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem. J.* 371:887-895 (2003)
100. Dickinsou, D.A, Iles, K.E., Zhang, H., Blank, V. and Forman, H.J. Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cyteine ligase gene expression. *FASEB J.* 17:473-475 (2003)
101. Kemler, R. From cadherins to calenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet.* 9:317- 821 (1993)
102. Aberle, H., Schwartz, H. and Kemler, R. Cadherin-catenin complex:protein interactions and their implications for cadherin function. *J. Cell Biochem.* 61:514-523 (1996)
103. Morin, P. J. β-Catenin signaling and cancer. *Bioessays* 21:1021-1030 (1999)
104. Munemitsu, S., Albert, I., Souza, B., Rubinfeld, B. and Polakis, P., Regulation of intracellular β-catenin levels by the adenomatous poly- posis coli(APC) tumor-suppressor protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:3046-3050 (1995)
105. Rubinfeld, B. et al. Binding of GSK3β to the APC-β-caterin complex and regulation of complex assembly, Science 272, 1023-1020 (1996)
106. Orford, K., Crockett, C., Jensen, J.P, Weiss- man, A.M. and Byers. S.W. Serine phosphorylation regukated ubiquitination and degradation of β -catenin. *J. Biol. Chem.* 272: 24735-24738 (1997)
107. Sakanaka, C., Phosphorylation and regulation of β-catenin by casein kinase I epsilon. *J. Biochem.* 132:697-703 (2002)
108. Amit, S., Axin-mediated CKI phosphorylation of β-catenin at Ser 45: a molecular

switch for the Wnt pathway. Genes Dev. 16:1056- 1076 (2002)

109. Liu, C., Control of β-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *Cell* 108:837-847 (2002)
110. Grimes, C.A. and Jope, R.S., The multi faceted roles of glycogen synthase kinase 3β in cellular signaling. *Prog. Neurobiol.* 65: 391-426 (2001)
111. Plakis, P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev.* 14, 1837-1851 (2000)
112. Satoh,S.. AXIN1 mutations in hepatocellular caninomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nature Genet.* 24:245-250 (2000)
113. Novak, A. and Dedhar, S., Signaling through βcatenin and Lef/Tcf. *Cell Mol. Life Sci.* 56:523-537 (1999)
114. Wong, N. A. and Pignatelli, M., β-catenin: a linchpin in colorectal Caninogenesis? *Am. J. Pathol.* 160:389-401 (2002)
115. Kolligs, F.T.,. ITF-2, a downstream target of the Wnt/TCF pathway, is activated in human cancerd with β-catenin defects and promotes neoplastic transformation. *Cancer Cell,* 145- 155 (2002)
116. Araki, Y., Regultion of cyclooxygenase-2 expression by the Wnt and ras pathways. *Cancer Res.* 63:728-734 (2003)
117. Mahmoud, N.N., Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis* 21:921-927 (2000)
118. Jsiswal, A.S., Marlow, B.P., Gupta, N. and Narayan, S., β-Catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin(diferuylmethane)- induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene* 21:8414-8427 (2002)
119. Joe, A.K., Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and charges in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.* 8:893-903 (2002)
120. Dashwood, W.M., Orner G.A. and Dashwood, R.H., Inhibition of β-catenin/Tcf activity by White tea, green tea, and epigallocatechin-3-gallate(EGCG): minor contribution of H_2O_2 at physiologically relevant EGCG concentrations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296: 584-588 (2002)
121. Omer G.A., Response of APC^{min} and $A33^{\Delta N\beta-cat}$ mutant mice to treatment with tea, sulindac, and 2-amino-1-methyl-6-pheryli-midazo (4,5-b) pyidine (PhIP). *Mutat.Res.* 505-507, 121-127 (2002)
122. Bum, C. A. ef al β-Catenin mutation in rat colon tumors initiated by 1,2-dimethy- hydrazine and 2-anliror3-methylimidazo (4,5- f) quinoline, and the effect of post- initiation treatment with cholrophyllin and irdole-3-carbinol. *Carcinagenesis,* 22:315-320 (2001)
123. Meng, Q., Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-reguelion of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. *J. Mol. Med.* 78:155-165

(2000)

124. Brack, M.E.. The citrus methoxyflavone tangeretin affects human cell-cell interactions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 505:135-139 (2002)
125. McEntee, M.F., Chiu, C.H. and Whelan, J. Relationship of β-catenin and Bcl-2 expression to sulindac-induced regression of intestinal tumors in Min mice. *Carcinogeneneesis* 20:635-640 (1999)
126. Dihlmann, S., Siermann, A. and von Knebel Doeberitz, M. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs aspirin and indo metha- cin attenuate β-catenin/ TCF-4 signaling. *Oncogene* 20:645-553 (2001)
127. Mori, H., Chemnoprevention of large bowel carcinogenesis: the role of control of cell significance of β -catenin-accumulated cry biomarker. *Eur J. Cancer Prev.* 11 (Suppl.2), S71-S75 (2002)
128. Surh, Y., Molecular mechanisms of chermopreventive of selected dietary and medicinal phenolics. *Mut. Res* 428:305-327 (1999)
129. Das, R., Mahablelshwar, G.H. and Kundu, G. C., Osteopontin stimulates cell motility and nuclear factor kB-mediated secretion of urokinase type plasminogen activator through phosphatidylinositol3-kinase/Aktsignal ing pathways in breast cancer cells. *J. Biol. Chem. (in the prase)*
130. Yang, F., The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate bolck nuclear factor-kB activation by inhibiting IkB kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol. Pharm.* 60:528-533 (2001)
131. Huang, H.C., Nguyen, T., and Pickett, C.B., Phosphorylation of Nrf2 at Ser-40 by protein kinase C refulates antioxidant response element-mediated transcription. *J. Biol. Cham.* 277:42769-42774 (2002)
132. Kang, K.W, Park, E.Y. and Kim, S.G. Activation of CCAAT/enhancer-binding protein β by 2'-amino-3'- methoxyflavone (PD 98059) leads to the induction of gutathione S-transferase A2. *Carcinogenesis* 24:475-482 (2003)
133. Lee, J.M., Hanson, J.M., Chu, W.A. and Johnson, J.A., Phosphatidyinositol 3-kinase, not extracellular signal-regulated kinase, regul ates activation of the antioxidant-responsive element in IMR-32 human neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 276:20011-20016 (2001)

Online table 1 | **Selected examples of phytochemicals with chemopreventive potential**

Phytochemical	Biological effects	Molecular target effects	Animal model/cell types	References
Curcumin				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓ CYP1A1 activity; DMBA–DNA adduct formation	Human breast cancer (MCF-7) cells treated with DMBA	1
		↓ Cyp1a1 activity	Mouse liver	2
		↓ Cyp1a1/1a2 activity	Rat liver	3
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑ Gst activity	Rat liver	4
		↑ Qr activity	Mouse hepatoma (Hepa 1c1c7) cells	5
		↑ Gst and Eh activity	Mouse liver	2
		↑ GCL expression and NRF2 nuclear translocation	Human bronchial epithelial (HBE1) cells	6
	Control of cell cycle and proliferation	↓ Cyclin D1 expression and RB phosphorylation	Prostate, breast, squamous carcinoma cells	7
		↓ *EGR1*, c-*MYC*, *BCL-X*$_L$, and *TP53* mRNA expression; ↓ NF-κB activation	B-cell lymphoma	8
		↓ c-Jun and c-Fos expression	Mouse epidermal (JB6) cells; TPA-treated mouse skin	9
	Induction of apoptosis and/or differentiation	↓ NF-κB and IKK activity, phosphorylation of IκBα; ↓ BCL2, BCL-X$_L$, cyclin D1 and IL-6; ↑ caspase-7,9 activity	Human multiple myeloma cells	10
		↑ p53 and BAX expression	Human breast cancer cells	11
		↑ caspase-8,3 activity and BID cleavage; ↑ cytochrome c release	Human promyelocytic leukaemia (HL-60) cells	12
	Inhibition of the activity of oncogene products	↓ c-Myc, c-Fos and c-Jun expression	Mouse skin	13
	Inhibition of angiogenesis, metastasis and invasion	↓ *MMP2*, *VEGF* and *FGF2* mRNA expression; ↑ *TIMP1* mRNA expression	Human breast carcinoma (MDA-MB-231) cells	14
		↓ uPa expression and fibronectin synthesis	Mouse epidermal keratinocytes	15
		↓ MMP9 expression	Human hepatocellular (SK-HEP1) carcinoma cell	16
Capsaicin				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓ Cyp2a2/3a1/2c11/2b1 /2b2/2c6 activity	Hamster and rat liver	17
		↓ Cyp2e1 activity	Rat liver S-9	18
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑ Gst and Qr activity	Rat tongue tumorigenesis model	19
			Azoxymethane-induced rat rat colon tumour	20
	Downregulation of proliferation	↑ TAX degradation; ↓ BCL2 expression and NF-κB activity	Human T-cell leukaemia cells	21
		↓ NF-κB activity and IL-8 expression	Human malignant melanoma cells	22
		↓ Nf-κb and Ap1 activation	Mouse skin *in vivo*	23
		↓ Nf-κb and Ap1 DNA binding	HL-60 cells	24
		↓ NADH oxidase activity	HL-60 cells and ovarian carcinoma	25
		↑ PKC activity	Human and mouse melanoma	26
			HL-60 cells	27
	Induction of apoptosis/cell-cycle arrest	↓ BCL2 expression; ↑caspase-3 activity	SK-Hep-1 hepatocellular carcinoma cells	28
		↑ JNK activity and ROS	Jurkat cell	29,30
		↑ JNK and p38 MAPK activity	*RAS*-transformed human breast epithelial cells	31
		↓ Mitochondrial permeability transition	Human squamous-cell carcinoma cells	32
	Inhibition of angiogenesis, metastasis and invasion	↑ HIF-1α activity and *VEGF* mRNA expression	Human malignant melanoma cells	33
[6]-Gingerol				
	Inhibition of TPA-induced tumour promotion	↓ Odc activity	ICR mouse skin	34
	Induction of apoptosis		HL-60 cells	35
	Inhibition of cell transformation	↓ Ap1 activation	JB6 cells	36
	Inhibition of lung metastasis		Mouse bearing melanoma (B16) cells	37

EGCG				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓CYP protein expression	Human hepatoma (HepG2) cells	38
		↓NADPH-P450 reductase	Genetically engineered *Salmonella typhimurium* harbouring human *CYP* and NADPH-P450 reductase	39
		↓AHR binding to DNA; ↓*CYP1A1/2* mRNA expression	HepG2 cells	40
	Control of cell cycle	↑p21, KIP1, p16 and p18 expression; ↓cyclin D1 and CDK2,4,6 expression and activity	Human epidermoid carcinoma (A431) cells	41
		↑p21, KIP1, p16 and p18 expression; ↓CDK2,4,6 expression; ↓cyclin D1 and E protein expression; ↓cyclin E binding to CDK2; ↑binding of cyclin D1 towards p21 and KIP1	Human prostate carcinoma	42,43
		↑p21, p53 and KIP1 protein expression; ↓CDK2,4 activity	MCF-7 cells	44
	Control of proliferation	↓phosphorylation of Erk1/2, Mek1/2 and Elk1	*RAS*-transformed JB6 cells	45
		↓Cox2 and cyclin D1 expression; ↓Pge_2 production	NMBA-treated F344 rats	46
		↓Phosphorylation of ERBB2, AKT and GSK3α-GST	ERBB2-overexpressing breast cancer cells	47
		↓ODC expression; ↓MAPK and tyrosine kinase activity	*RAS*-transformed (NIH-pATM) fibroblasts	48
	Induction of apoptosis and/or differentiation	↓Expression of BCL2 and cyclin D1; ↑BAX, p21 and KIP1 expression; ↓phosphorylation of EGFR, STAT3 and ERK	Head and neck squamous carcinoma cells	49
		↑ROS formation and mitochondrial depolarization	Human prostate cancer (DU145) cells	50
		↑FAS/FASL activity; ↑Expression of p53 and p21	HepG2 cells	51
		↓E2F level and RB phosphorylation	A431 cells	52
		↓NF-κB expression/activation	A431 cells	
		↑Caspase-3 activity	Human cervical squamous carcinoma (HeLa) cells	50,54
			HepG2 cells	54
	Inhibition of oncogene expression/activity	↓*Pkc* and c-*Myc* expression	TPA-treated mouse skin	55
	Inhibition of angiogenesis, metastasis and invasion	↓VEGF expression	Human colon cancer cells	56
		↓VEGF binding to receptor	Human umbilical-vein endothelial cells	57
		↓MMP activity	Human umbilical-vein endothelial cells	58
		↓NF-κB, and STAT activity; ↓VEGF production	Human head and neck and breast carcinoma cells	59
		↓VE-cadherin phosphorylation; ↓AKT activity	Human microvascular endothelial cells	60
		↓MMP2,9 and gelatinase activity	Human neuroblastoma and fibrosarcoma cells	61
Genistein				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓DBP–DNA adduct formation	MCF-7 cells	62
		↓*CYP3A4* mRNA level	Human colon carcinoma (Caco-2) cells	63
		↓*CYP27b1* expression	C57BL/6 mouse colon	64
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑*QR* mRNA expression and activity	Human colon cancer (Colo205) cells	65
		↑*GPX* mRNA expression and activity	Human prostate (LNCap, PC-3) cancer cells	66
	Control of cell cycle and proliferation	↑Phosphorylation of ATM, p53 and CHK2	Lymphoblastoid cells	67
		↓c-FOS expression; ↓AP1 and ERK activity	Human breast cancer (MCF-7, MDA-MB-231, etc.) cells	68
		↑p21 and KIP1 protein and mRNA expression	LNCap cells	69

		↓CDK1 activity	Human choroidal melanoma (OCM-1) cells	70
	Induction of apoptosis and/or differentiation	↓BCL2 expression	MCF-7 cells	71
		↓NF-κB and AKT activity	PC3 cells	72
			Breast cancer (MDA-MB-231) cells	73
		↑Cytochrome c release	Human and rat pancreatic tumour cells	74
		↑BAX and CDKN2A expression; ↓BCL2 and ERBB2 expression	ERBB2-expressing human breast epithelial cells	75
		↑BAK; ↓BCL-X_L expression	MCF-7 cells	76
		↑BAX expression, cytochrome c release and caspase-3 activity; ↓proteosome activity	p815 mastocytoma cells	77
	Inhibition of the activity of oncogene product	↓N-Myc expression and Ptk activity	Mouse neuroblastoma (N2a) cells	78
		↓uPA activity; ↑PAI activity; ↓PA/PAI ratio	N-MYC-transfected neuroblastoma cells	79
	Modulation of hormonal and growth-factor activity	↓Prostate androgen-regulated transcript-1	LNCaP cells	80
		↓pS2, TGF-β and ER expression	Human breast (MCF7, T47D, etc.) carcinoma cells	81
		↑*BRCA2* mRNA	MDA-MB-231 cells	82
		↓Cancer-cell growth by environmental oestrogens	MCF-7 cells, T47D MDA-MB-231 cells	83
		↓Androgen and oestrogen-receptor expression	Rat prostate	84
		↓NF-κB DNA-binding activity by HGF	HepG2 cells	85
	Inhibition of angiogenesis, metastasis and invasion	↓MMP3,9 activity	Malignant mesothelioma cells	86
		↓uPA and MMP-9/2 production	Ovarian cancer cells	87
		↓*VEGF* and *FGF* mRNA expression	Human renal-cell carcinoma cells	88
Resveratrol				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓Cyp1a activity;	Hepa1c1c7 cells	89
		↓Expression and activity of CYP1A1/1A2;	Human hepatoma and breast cancer cells	90
		↓O-acetyltransferase activity; ↓PhIP–DNA adduct formation	MCF-7 cells	91
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑Qr activity	Hepa1c1c7 cells	89
	Control of cell proliferation	↓NF-κB activation	MCF-7 cells	92
		↓Cox2 and Mmp9 expression	Rat mammary carcinogenesis model	92
		↓Cox expression and Pge_2 production	NMBA-induced rat esophageal tumour	93
		↓PKC and ERK1 activity; ↓*COX2* mRNA level and AP1 activity	Human mammary and oral epithelial cells	94,95
	Control of cell cycle	↑p21 expression; ↓cyclin D1,D2, E expression; ↓CDK2/4/6 expression and activity; ↓RB phosphorylation and E2F expression	A431 cells	96,97
		↓Cyclin B1,D1, A1 and β-catenin expression	Human colon carcinoma (SW480) cells	98
		↓Cyclin D1 and CDK4 expression; ↓RB phosphorylation	Human colon adenocarcinoma (Caco-2 and HCT-116) cells	99
	Induction of apoptosis and/or differentiation	↓NF-κB activity; ↑cytochrome c release and caspase-3 activation	Human pancreatic cancer cells	74
		↓Lipid peroxidation, MAPK and JNK activity; ↓NF-κB and AP1 activity; ↓ROS generation	Human myeloid, lymphoid and epithelial cells	100
		↓BCL2 expression	HL-60 cells	101
		↑Expression of BAX, p21 and p53	HepG2 cells	102
		↓BCL2 expression; ↑BAX expression	Oesophageal (EC-9706) cancer cells	103
		↓Ikb kinase activity and Nf-κb activation	Rat-1 cells expressing oncogenic *Hras*	104

		Co-localization of BAX with mitochondria; ↑ caspase-3,9 activity, ↓ mitochondrial membrane potential	Human colon cancer (HCT-116) cells	105
		↑ Caspase-9 activity	HL-60 cells	106
		↑ Mapks activation and p53 phosphorylation	JB6 cells	107,108
		↑ Phosphorylation of ERK1,2, ELK1 and p53	Human prostate (DU145) cells	109
		↑ Expression of CD11a, CD11b, CD18, CD54; ↑ superoxide production	Human myelod leukaemia cells	110
		↑ Expression of 53, p21, p300/CBP and APAF1	LNCaP cells	111
	Inhibition of angiogenesis, metastasis and invasion	↓ DNA synthesis; ↓ binding of Vegf to Huvec	Mice bearing Lewis cell carcinoma	112
CAPE				
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑ Expression of NQO1 and GST Ya mediated via ARE element	HepG2 cells	113
	Control of cell proliferation	↓ ODC protein and mRNA expression; ↓ PKC activity; ↓ EGF binding and EGF receptor phosphorylation	SV40 transformed human keratinocytes	114
		↓ β-Catenin expression	*Apc* mutated (C57BL/6J-Min/+) mouse	115
	Induction of apoptosis	↑ Caspase-3 activity and BAX expression; ↓ BCL2 expression	HL-60 cells	116
		↑Caspase-3 activity	p53 mutant human lung and ovarian carcinoma cells	117
		↓ Mitochondrial membrane potential and GSH	HL-60 cells	118
		↓ GSH levels	Adenovirus transformed rat embryo fibroblasts	119
	Inhibition of angiogenesis, metastasis and invasion	↓ Phosphorylation of focal adhesion kinase and p130Cas	Human colon carcinoma cells	120
	Miscellaneous (including antioxidant gene expression)	↓ Nrf2–Keap1 complex; ↑ Nrf2 DNA binding; ↑ Ho-1 expression and activity	Porcine renal epithelial cells	121
Indole-3-carbinol				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓ DNA adduct formation	PhIP- and IQ-induced rat mammary tumour	122
			PhIP-induced rat colon carcinogenesis model	123
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑ Gstt1-1 protein and mRNA expression	Dihaloalkane-treated rat liver	124
		↑ *Cyp1a1/1b1/2b1/2b2* mRNA transcription and activity	Oestrogen-treated female rats	125
	Control of cell cycle and proliferation	↓ Oestrogen receptor phosphorylation	Oestrogen-responsive human breast cancer cells	126
		↑ p21 and KIP1 protein expression; ↓ CDK6 protein expression and activity; ↓ RB phosphorylation	PC-3 cells	127
	Induction of apoptosis	↑ BAX expression; ↓ BCL2 expression; ↓ AKT phosphorylation and activity; ↓ BCL-X_L, BAD expression and NF-κB DNA-binding activity	PC-3 cells	127,128
		↓ NF-κB DNA binding; AKT activation	MDA-MB-468, LNCaP cells	129
	Modulation of hormonal and growth-factor activity	↓ ER-α signalling; ↑ BRCA1 expression	MCF-7, T-47D and MDA-MB-468 cells	130,131
	Inhibition of angiogenesis, metastasis and invasion	↑ Protein expression of E-cadherin, α-, β- and γ-catenin	MCF-7 and MDA-MB-468 cells	131
		↓ PTEN expression	T-47D cells	132

Diallyl sulphide				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓P450 2e1 activity	Rat liver S-9 fraction	18
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑Qr and Gst activity	Wistar rats tumorigenesis model	133
			Sprague-Dawley rat tissues	134
		↑Prod and Gst activity; ↑expression of Cyp1a1/2b1/3a1 mRNA and protein	Ethacrynic-acid-treated rat liver	135
		↑Activity of Gst, Gpx and Gr	*t*-Butyl-hydroperoxide and H_2O_2-treated mouse stomach tissue	136
	Induction of apoptosis	↑p53 and BAX expression; ↓BCL2 expression	Non-small-cell lung cancer (H460 & H1299) cells	137
	Inhibition of angiogenesis,		Ehrlich ascite tumour-bearing Swiss albino mice	138
Lycopene				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA damage	↓8-OHdG formation	Human prostate cancer tissue	139
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑Gsh, Gst, Gpx and Gr activity	DMBA-induced hamster buccal pouch carcinogenesis model	140,141
		↑Gsh, Gst, Gpx and GR	MMNG-induced rat gastric carcinogenesis model	142
		↑Gsh, Sod and Gpx activity	Female Wistar rats	143
	Control of cell cycle and apoptosis	↓Cyclin D1,D3 expression and CDK2,4 activity; ↓retention of KIP1 in cyclin-E-CDK2 complex	Human breast and endometrial cancer cells	144
		↓Tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1; ↓AP1 DNA binding; ↑IGF-binding protein	MCF-7 cells	145
		↓Proliferation	MCF-7,MDA-MB-231 cells	146
		↑Apoptosis	HL-60 cells	147
Sulphoraphane				
	Inhibition of carcinogen activation and DNA binding	↓Cyp2e1 activity	Rat liver microsomes	148
	Stimulation of carcinogen detoxification	↑GST and QR protein expression; ↓DNA adduct	Human mammary epithelial (MCF-10F) cells	149
		↑NQO1 and AKR1C1 protein and mRNA expression	Human colon adenocarcinoma (LS-174) cells	150
		↑Qr and Gst activity	Rat liver, colon and pancreas	151
	Induction of apoptosis and cell-cycle arrest	↓Androgen receptors, PSA production and cyclin-D1 expression	LNCaP cells	152
		↑Cyclin A,B and BAX expression; ↑cytochrome c release	Human colon cancer (HT29) cells	153

AHR, aryl hydrocarbon receptor; APAF, apoptotic protease-activating factor; Apc, adenomatosis polyposis coli; ARE, antioxidant-response element; ATM, ataxia telangiectasia mutated; BAD, BCL2-antagonist of cell death; BAK, BCL2-homologous antagonist/killer; B[a]P, benzo[a]pyrene; BAX, BCL2-associated X protein; BCL2, B-cell CLL/lymphoma 2; BID, BH3-interacting domain death agonist; BRCA, breast cancer; CBP, cyclic AMP response element binding protein; CDC, cell-division cycle; CDK, cyclin-dependent kinase; CHK2, checkpoint 2; COX2, cyclooxygenase 2; CYP, cytochrome p450; DBP, dibenzo[a,l]pyrene; DMBA, 7,12-dimethylbenz[a]anthracene; EGCG, epigallocatechin gallate; EGR1, early growth response 1; EH, epoxide hydrolase; ER, oestrogen receptor; ERBB2, v-erb-b2 erythroblastic leukaemia viral oncogene homologue 2; ERK, extracellular-signal-regulated kinase; FASL, FAS ligand; FGF, fibroblast growth factor; GCL, glutamate-cyteine ligase; GSH, reduced glutathione; GPX, glutathione peroxidase; GR, glutathione reductase; GSK3α, glcogen synthase kinase-3α; GST, glutathione-S-transferase; HGF, hepatocyte growth factor; HIF-1α, hypoxia-inducible factor-1α; HO-1, haem oxygenase-1; Huvec, human umbilical vein endothelial cells; IKK, IκB kinase; IL, interleukin; JNK, c-JUN NH_2-terminal kinase; Keap1, Kelch-like ECH-associated protein-1; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MEK, MAPK kinase; MMNG, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine; MMP, matrix metalloproteinase; NMBA, N-nitrosomethylbenzyamine; NQO1, NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1; NRF2, NF-E2-related factor-2; Odc, ornithine decarboxylase; OhdG, 7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine; PAI, plasminogen-activator inhibitor; PGE_2, prostaglandin E2; PhIP, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine; PKC, protein kinase c; PROD, pentoxyresorufin-O-dealkylase; PSA, prostate-specific antigen; PTEN, phosphatase and tensin homologue; PTK, protein tyrosine kinase; QR, quinone reductase; RB, retinoblastoma; ROS, reactive oxygen species; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; TGF-β, transforming growth factor-β; TIMP1, tissue inhibitor of metalloproteinase 1; TPA, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate; uPA, urokinase plasminogen activator; VE, vascular endothelial cadherin; VEGF, vascular endothelial growth factor.