

บทบาทของสารกลุ่มแคโรทีนอยด์ต่อการยับยั้งเซลล์มะเร็งในระดับโมเลกุล

Roles of Carotenoids on the Inhibition of Molecular Cancer Cells

อังคณา วงษ์สกุล

Angkana Wongsakul

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย

Faculty of Pharmacy, Eastern Asia University

Received: July 18, 2019

Revised: September 21, 2019

Accepted: September 23, 2019

บทคัดย่อ

มะเร็งเป็นหนึ่งในโรคที่ทำให้ประชากรเสียชีวิตมากที่สุด อีกทั้งมีกลไกในการปรับตัวและการหลีกเลี่ยงหนีจากยาเคมีบำบัดต่าง ๆ ซึ่งปัจจุบันนักวิจัยหรือทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงปัญหาและพยายามที่จะศึกษาการยับยั้งกลไกต่าง ๆ ของการเกิดมะเร็ง อีกทั้งลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัด ซึ่งสารกลุ่มแคโรทีนอยด์เป็นสารจากธรรมชาติที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระและต้านมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งปอด, มะเร็งเต้านม, มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น มักพบในผักและผลไม้ที่มีสีแดง ส้ม เขียว เช่น ฟักทอง, แครอท, มะละกอ, บร็อคโคลี่ และเป็นแหล่งของสารกลุ่มแคโรทีนอยด์ เช่น แอลฟาแคโรทีน (alpha-carotene), เบต้าแคโรทีน (beta-carotene), ไลโคปีน (lycopene) โดยในปัจจุบันได้มีการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง (*In vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*In vivo*) เกี่ยวกับบทบาทของสารกลุ่มแคโรทีนอยด์ในการยับยั้งกลไกการเกิดเซลล์มะเร็งในระดับโมเลกุล เช่น ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์, ยับยั้งกระบวนการซ่อมแซมตัวเอง และกระตุ้นโปรแกรมการตายของเซลล์ เป็นต้น ซึ่งการยับยั้งกลไกเหล่านี้จะสามารถฆ่าหรือลดการเกิดมะเร็ง และเพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาฤทธิ์จากสารจากธรรมชาติที่อาจจะนำไปพัฒนาเป็นยาได้

คำสำคัญ: แคโรทีนอยด์, แคโรทีน, ฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง

Abstract

Cancer is one of the most common diseases causing death. There are also mechanisms to develop and escape from chemotherapeutic drugs, which the researchers are aware of, and to try to study the inhibition of mechanisms of cancer and reduce the side effects of chemotherapy.

The carotenoids are natural compounds that act as an antioxidants and anticancer compounds for lung cancer, breast cancer, prostate cancer, etc. They are found in vegetables and red, orange or green fruits such as pumpkins carrots, papayas and broccoli. Sources of carotenoids for examples include alpha-carotene, beta-carotene, and lycopene. In addition, both *in vitro* and *in vivo* studies have shown the role of carotenoids on the inhibition of molecular mechanism of cancer such as cell division, DNA repair mechanism and program cell death. These mechanisms may kill or reduce cancer cells. Finally, this article may be a guideline for further study of the effects of other natural compounds on cancer.

Keywords: carotenoid, carotene, anticancer



บทนำ

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดโรคต่าง ๆ ได้มีเพิ่มมากขึ้น ซึ่งหนึ่งในโรคที่ทำให้ประชากรทั่วโลกเสียชีวิตมากที่สุด คือ โรคมะเร็ง อีกทั้งเซลล์มะเร็งเองยังมีกลไกในการปรับตัวและการหลีกเลี่ยงจากการรักษาต่าง ๆ เพื่อเพิ่มจำนวนและการอยู่รอด ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งจึงเป็นโรคสำคัญที่นักวิจัยหรือทางการแพทย์ได้พยายามศึกษากลไกและวิธีในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงที่จะกระตุ้นให้เกิดมะเร็ง เช่น ควบคุมหรือเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต การรับประทานอาหาร หรือการใช้สารจากธรรมชาติเพื่อป้องกันการเป็นมะเร็ง ซึ่งปัจจุบันได้มีสารสำคัญจากธรรมชาติหลายชนิดที่พบว่ามีบทบาทในการยับยั้งหรือลดการเพิ่มจำนวนการเกิดมะเร็งได้ เช่น สารกลุ่ม Isothiocyanates (Gupta et al., 2014) เช่น phenethyl isothiocyanate, sulforaphane พบในพืชตระกูลกะหล่ำ, บร็อคโคลี่, ผักน้ำ กลุ่ม Flavonoids (Batra & Sharma, 2013) เช่น flavone, catechin พบในผลไม้ตระกูลเบอร์รี่, ชาเขียว, พริกหยวก กลุ่ม Polyphenols เช่น Epigallocatechin Gallate--EGCG, epicatechin gallate พบในชาเขียว เป็นต้น (Ullah et al., 2016) โดยเฉพาะสารกลุ่มแคโรทีนอยด์ (Nishino et al., 2009) ซึ่งเป็นรงควัตถุ (pigment) และมีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระต้านมะเร็ง และเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของวิตามินเออีกด้วย ส่วนมากมักพบในผักและผลไม้ที่มีสีแดง ส้ม เขียว

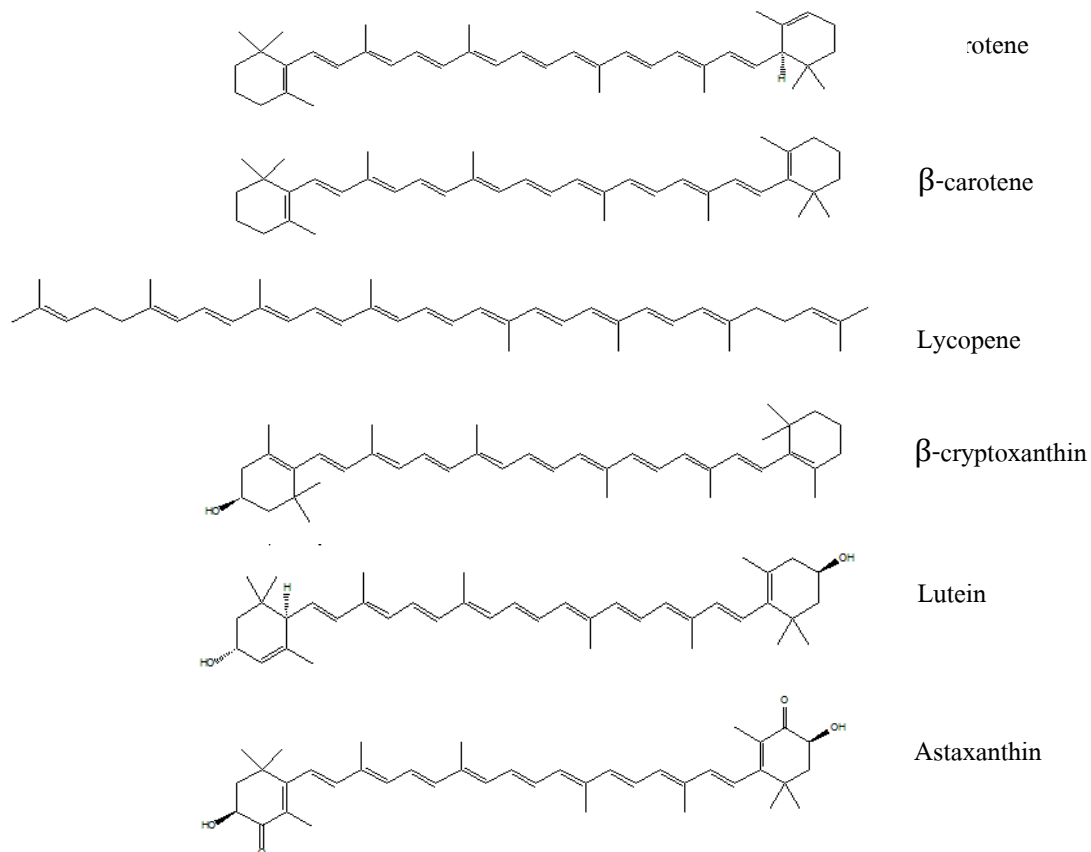
(Mezzomo & Ferreira, 2016) เช่น ฟักทอง, แครอท, มะละกอ, บร็อคโคลี่ และปัจจุบันมีการค้นพบสารแคโรทีนอยด์มากกว่า 700 ชนิด เช่น แอลฟาแคโรทีน (alpha-carotene), เบต้าแคโรทีน (beta-carotene), ไลโคปีน (lycopene) เป็นต้น (Nishino et al., 2009) และพบว่ามีการศึกษามากมายทั้งการศึกษาในหลอดทดลอง (*In vitro*) และการศึกษาในสัตว์ทดลอง (*In vivo*) ที่เกี่ยวกับบทบาทของสารกลุ่มแคโรทีนอยด์ในการยับยั้งกลไกการเกิดเซลล์มะเร็ง เช่น ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ยับยั้งกระบวนการซ่อมแซมตัวเอง และกระตุ้นโปรแกรมการตายของเซลล์ ดังนั้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงสารกลุ่มแคโรทีนอยด์แต่ละชนิดที่มีผลในการยับยั้งกลไกการเกิดเซลล์มะเร็งในระดับโมเลกุล ประโยชน์และการป้องกันการเกิดมะเร็ง เพื่อเป็นแนวทางสำหรับผู้สนใจฤทธิ์ของสารจากธรรมชาติที่อาจจะนำไปพัฒนาเป็นยารักษาหรือนำไปพัฒนาในรูปแบบอาหารเสริมสุขภาพต่อไป

แคโรทีนอยด์ (carotenoid)

แคโรทีนอยด์เป็นรงควัตถุที่พบได้ในพืช, ผักและผลไม้ที่มีสีแดง ส้ม เขียว เป็นสารที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ ช่วยสร้างระบบภูมิคุ้มกัน เป็นสารตั้งต้นของวิตามินเอ และช่วยในการต้านมะเร็ง ซึ่งปัจจุบันมีการค้นพบสารแคโรทีนอยด์มากกว่า 700 ชนิด และโครงสร้างหลักของแคโรทีนอยด์จะเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่มีคาร์บอน 40 อะตอม

(Bell et al., 2000) และมีหน่วยของไอโซพรีน (isoprene) 8 หน่วยที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะโควาเลนต์ ทำให้แคโรทีนอยด์สามารถดูดกลืนแสง UV ได้ดี (Oliver & Palou, 2000) (ดังโครงสร้างภาพ 1) ซึ่งจากรายงานการศึกษามากมายได้พบว่าแคโรทีนอยด์แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแคโรทีน (carotene) ได้แก่ แอลฟา (alpha), เบต้า (beta) และ เอปซีลอน (ε) และกลุ่มแซนโทฟิลล์ (xanthophyll)

ซึ่งปัจจุบันพบว่าแคโรทีนอยด์ที่พบมากที่สุดในธรรมชาติและมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดมะเร็งได้แก่ Alpha-carotene, Beta-carotene, Beta-cryptoxanthin, Lycopene, Lutein และ Zeaxanthin (Murakoshi et al., 1992) ซึ่งแต่ละชนิดจะมีฤทธิ์ดังต่อไปนี้



ภาพ 1 แสดงโครงสร้างของแคโรทีนอยด์ทั้ง 6 ชนิด

Note: แสดงโครงสร้างของแคโรทีนอยด์ทั้ง 6 ชนิด Adapted from Lipophilic micronutrients and adipose Tissue by Landrier et al., 2012, *Nutrients*, 4(11), pp. 1622-1649 by MDPI AG

1. แอลฟาแคโรทีน (alpha-carotene)

เป็นแคโรทีนอยด์ที่พบมากในพืชผักที่มีสีเหลือง สีส้มแดง ได้แก่ แครอท ฟักทอง และเป็นสารตั้งต้นของวิตามินเอ ซึ่งมีรายงานวิจัยเกี่ยวกับ Alpha-carotene ในการยับยั้งการเกิดเนื้องอกที่ผิวหนัง, ปอด, ตับและลำไส้ และมีประสิทธิภาพในการยับยั้งสูงกว่า Beta-carotene

(Nishino et al., 2008; Tang et al., 2014) โดยพบว่าสาร Alpha-carotene ปริมาณ 200 nmol สามารถลดขนาดของเนื้องอกในหนูถีบจักร (mice) ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเนื้องอกที่ผิวหนังในระยะที่ 2 ด้วยสาร 7, 12-dimethylbenz[a] anthracene (DMBA; 100 µg) และสาร 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA; 1 µg) เป็น

ระยะเวลา 1 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับหนูถีบจักรที่ไม่ได้รับสาร DMBA และ TPA (Peto et al., 1981) นอกจากนี้การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าสาร Alpha-carotene มีฤทธิ์ในการยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (anti-metastatic) ในเซลล์ Lewis Lung Carcinoma Cells--LLC ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งปอด โดยมีกลไกยับยั้งการทำงานของ Matrix Metalloproteinase--MMP 2 ชนิด คือ MMP-2 และ MMP-9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายและการพัฒนาของเซลล์มะเร็ง (Akgul et al., 2006) โดย MMP-2 และ MMP-9 จะทำหน้าที่ในการย่อยคอลลาเจน (collagen) ที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า ซึ่งการทำงานของ MMP-2 และ MMP-9 ที่มากเกินไปจะทำให้เซลล์มะเร็งสามารถลุกลามและเคลื่อนที่ไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้ง่ายขึ้น (Barusrux et al., 2008) และนอกจากนี้ สาร Alpha-carotene ยังไปเพิ่มการทำงานของ Tissue Inhibitor of Metalloproteinases--TIMPs ในระดับโปรตีน โดย TIMP เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของ MMPs ซึ่งเป็นผลทำให้ยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ (Liu et al., 2015)

2. เบต้าแคโรทีน (beta -carotene)

Beta-carotene เป็นสารที่พบมากในพวกผักสีเขียว เหลือง ส้ม ได้แก่ บรอกโคลี แครอท ฟักทอง และผักขม เป็นต้น (Osganian et al., 2003) และจะถูกเปลี่ยนไปเป็นวิตามิน A ในร่างกาย (Tang et al., 2000) มีรายงานการศึกษาพบว่าสาร Beta-carotene มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Paiva & Russell, 1999) และมีฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง โดยมีกลไกยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein--P-gp และลดการแสดงออกของ P-gp ในระดับ mRNA ในเซลล์ Human cervical carcinoma cell line--HeLaS3 (เซลล์มะเร็งปากมดลูก) และในเซลล์ Human non-small cell lung carcinoma cell line--H460/MX20 (เซลล์มะเร็งปอดที่มีการดื้อต่อยา mitoxantrone) โดย P-gp เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขับยาหรือสารต่าง ๆ ออกนอกเซลล์ ซึ่งในเซลล์มะเร็งจะมีการแสดงออกของ P-gp ที่มากกว่าปกติ และถ้า P-gp มีการทำงานที่มากกว่าปกติจะเป็นผลทำให้มีการขับยาออกจากเซลล์มากขึ้น จึงส่งผลให้การใช้ยารักษามะเร็งไม่ได้ผลและทำให้เกิดการดื้อยา ดังนั้นการ

ที่สาร Beta-carotene สามารถยับยั้งการทำงานและการแสดงออกของ P-gp ได้จึงช่วยทำให้มียาสะสมภายในเซลล์มะเร็งมากขึ้นและช่วยให้ยาต้านมะเร็งออกฤทธิ์มากขึ้น (Teng et al., 2016)

3. ไลโคปีน (lycopene)

Lycopene เป็นสารที่พบมากในพวกผักและผลไม้ที่มีสีแดง ส้ม และเหลือง ได้แก่ มะเขือเทศ แตงโม มะละกอ องุ่น และฟักข้าว เป็นต้น (Gerster, 1997; Bhuvanewari & Nagini, 2005) และมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระสูงกว่าสาร Beta-carotene โดยลดการทำลาย DNA ที่เกิดจาก Reactive Oxygen Species--ROS (Kelkel et al., 2011) และมีรายงานการศึกษาเชิงระบาดวิทยาพบว่าสาร Lycopene มีฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งในมนุษย์ได้หลายชนิด ได้แก่ มะเร็งต่อมลูกหมาก (Wei & Giovannucci, 2012), มะเร็งปอด (Arab & Steck-Scott, 2002), มะเร็งเต้านม (Cui et al., 2008) และมะเร็งที่กระเพาะอาหาร (Liu & Russell, 2008) เป็นต้น โดยในการศึกษาของ Peng (2017) พบว่า Lycopene สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็ง (proliferation) และสนับสนุนให้เซลล์มีการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ซึ่งเป็นรูปแบบการตายของเซลล์ที่มีการตั้งโปรแกรมไว้ (programmed cell death) หรือเป็นการตายที่เกิดขึ้นตามปกติในกระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์ ซึ่งเซลล์จะมีลักษณะที่หดเล็กลง (cell shrinkage) เยื่อหุ้มเซลล์จะพองออกเป็นตุ่มเล็กๆ (cell blebbing) และ DNA จะแตกออกเป็นชิ้นๆ เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อโรคและกำจัดเซลล์ที่เสียหาย และจากภาวะดังกล่าวพบว่า Lycopene จะมีกลไกเพิ่มการแสดงออกของ p53 และ Bax ในระดับ mRNA ในเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 โดย p53 จะเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น Tumor suppress gene คือ ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์และสั่งให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิส ส่วน Bax เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่กระตุ้นให้เซลล์มีการตายแบบอะพอพโทซิส (pro-apoptotic protein) ซึ่งทำให้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้

4. เบต้า-คริปโตแซนทิน (β -cryptoxanthin; BCX)

เบต้า-คริปโตแซนทินเป็นสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์ มักพบมากในผลไม้ ได้แก่ ส้ม มะละกอ และส้ม (Burri, 2015) สามารถพบในร่างกายโดยจะถูกเปลี่ยนเป็นวิตามินเอ และยังเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งมีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับสารเบต้า-คริปโตแซนทินในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกและผู้ที่สุขภาพดี พบว่าผู้ที่สุขภาพดีจะมีระดับของสารเบต้า-คริปโตแซนทินสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจากการศึกษาดังกล่าวสาร เบต้า-คริปโตแซนทินอาจจะช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งได้ และยังมีรายงานการศึกษาพบว่าเบต้า-คริปโตแซนทินสามารถลดการเกิดมะเร็งปอดที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสาร 4-[methyl nitrosamino]-1-[3-pyridyl]-1-butanone (NNK) ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งที่พบในยาสูบ ในหนูถีบจักร (A/J) ได้แบบขึ้นกับความเข้มข้นของเบต้า-คริปโตแซนทิน อย่างมีนัยสำคัญ และนอกจากนี้ยังพบว่าสารเบต้า-คริปโตแซนทินยังมีกลไกการแสดงออกของ Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งปอด ในระดับ mRNA และโปรตีน (Iskandar et al., 2016)

นอกจากนี้ในการศึกษาระดับโมเลกุล (*In vitro*) ได้มีรายงานพบว่าสาร เบต้า-คริปโตแซนทินสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small-cell lung cancer) โดยขึ้นกับความเข้มข้นของ เบต้า-คริปโตแซนทิน โดยสารจะมีกลไกไปกุดการแสดงออกของ Cyclin D1 และ Cyclin E ในระดับโปรตีนของวงจรของเซลล์ (cell cycles) ที่ระยะ G1/G0 ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์มีการเจริญเติบโตเต็มที่เพื่อเตรียมพร้อมที่จะสร้างสารบางอย่างในการสร้าง DNA โดย Cyclin จะเป็นโปรตีนที่มีบทบาทในการควบคุมวงจรเซลล์มีหลายชนิด เช่น Cyclin A, Cyclin B, Cyclin C, Cyclin D เป็นต้น

โดย Cyclin แต่ละชนิดจะมีการควบคุมวงจรของเซลล์ที่แตกต่างกันซึ่งการทำงานของ cyclin จะต้องอาศัยเอนไซม์ที่ชื่อ CDK--Cyclin-Dependent Kinase มาจับ ทำให้ได้สารประกอบ คือ Cyclin-CDK (heterodimeric complex) โดยการจับกันของ Cyclin-CDK จะทำให้เซลล์เข้าสู่ระยะถัดไปเร็วขึ้น ส่งผลให้เซลล์มีการแบ่งตัวได้มากและเร็วขึ้น ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของ Cyclin-CDK จะทำให้ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งได้ (Lian. et al., 2006)

สรุป

จากการยับยั้งกลไกการเกิดมะเร็งในระดับโมเลกุลของสารกลุ่มแคโรทีนอยด์ชนิดต่างๆ จะเห็นได้ว่าสารหลายชนิดมีบทบาทในการลดหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งได้หลายชนิด เช่น มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งลำไส้, มะเร็งปอด เป็นต้น ทั้งในสัตว์ทดลอง (animal study), ในหลอดทดลอง (cell culture) หรือในมนุษย์ (clinical study) จะเห็นได้ว่าปัจจุบันกลไกในการเกิดมะเร็งนั้นมีได้หลายทาง ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งมีการพัฒนาและปรับตัว หรือมีการหลีกเลี่ยงจากยาเคมีบำบัด และทำให้เซลล์มะเร็งมีการอยู่รอดมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันก็มีการพัฒนายาหรือศึกษาสารจากธรรมชาติมากขึ้นเช่นกันเพื่อกำจัด ยับยั้งหรือลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในระดับโมเลกุลได้ จากตัวอย่างสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์ดังที่ได้กล่าวข้างต้น และนอกจากนี้ยังมีสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์ชนิดอื่น ๆ หรือสารกลุ่มอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งกลไกการเกิดมะเร็งในระดับโมเลกุลได้เช่นเดียวกัน ซึ่งในอนาคตอาจจะสามารถนำมาพัฒนาเป็นสารในรูปแบบอาหารเสริมสุขภาพและยาในการลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งได้



References

- Akgul, B., Pfefferle, R., Marcuzzi, G.P., & et al. (2006). Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, MMP-13, and MT1-MMP in skin tumors of human papillomavirus type 8 transgenic mice. *Experimental Dermatology*, 15(1), 35-42.
- Arab, L., Steck-Scott, S., & Fleishauer, A.T. (2002). Lycopene and the lung. *Experimental Biology and Medicine*, 227(10), 849-899.
- Barusrux, S. (2007). Role of matrix metalloproteinases and its expression in cancers. *Journal of Health Research*, 21(3), 239-249.
- Barusrux, S., Wongsena, W., Kaewpho, W., & et al. (2008). MMP-9 and MMP-11 expression in paraffin embedded cervical cancer tissues by immunohistochemical technique. *Thai Journal of Health Research*, 22(2), 61-68. (in Thai).
- Batra, P., & Sharma, A.K. (2013). Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *Biotechnology*, 3(6), 439-459.
- Bell, J.G., Mcevoy, J., Tocher, D.R., & Sargent, J.R. (2000). Depletion of α -tocopherol and astaxanthin in atlantic salmon (*Salmo salar*) affects autoxidative defense and fatty acid metabolism. *Journal of Nutrition*, 130(7), 1800-1808.
- Bhuvanewari, V. & Nagini, S. (2005). Lycopene: a review of its potential as an anticancer agent. *Current medicinal chemistry*, 5(6), 627-635.
- Burri, B.J. (2015). Beta-cryptoxanthin as a source of vitamin A. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(9), 1786-1794.
- Cui, Y., Shikany, J.M., Liu, S., & et al. (2008). Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1009-1018.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of programmed cell death. *Toxicology Pathology*, 35(4), 495-516.
- Gerster, H. (1997). The potential role of lycopene for human health. *Journal of the American College of Nutrition*, 16(2), 109-126.

- Gupta, P., Wright, S.E., Kim, S.H., & et al. (2014). Phenethyl isothiocyanate: a comprehensive review of anti-cancer mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1846(2), 405-424.
- Iskandar, A.R., Miao, B., Li, X. & et al. (2016). β -Cryptoxanthin reduced lung tumor multiplicity and inhibited lung cancer cell motility by down-regulating nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ signaling. *Cancer Prevention Research (Phila)*, 9(11), 875-886.
- Kelkel, M., Schumacher, M., Dicato, M. & et al. (2011). Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radical Research*, 45(8), 925-940.
- Landrier, J.F., Marcotorchino, J., & Tourniaire, F. (2012). Lipophilic micronutrients and adipose Tissue. *Nutrients*, 4(11), 1622-1649.
- Lian, F., Hu, K.Q., and Russell, R.M., & et al. (2006). β -Cryptoxanthin suppresses the growth of immortalized human bronchial epithelial cells and non-small-cell lung cancer cells and up-regulates retinoic acid receptor beta expression. *International Journal of Cancer*, 119(9), 2084-2089.
- Liu, Y.Z., Yang, C.M., Chen, J.Y., & et al. (2015). Alpha-carotene inhibits metastasis in Lewis lung carcinoma in vitro, and suppresses lung metastasis and tumor growth in combination with taxol in tumor xenografted C57BL/6 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(6), 607-615.
- Lui, C., & Russell, R.M. (2008). Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutrition Reviews*, 66(5), 237-249.
- Makela, M., Larjava, H., Pirila, E., Maisi, P., Salo, T., Sorsa, T., & et al. (1999). Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) is related to migration of keratinocytes. *Experimental Cell Research*, 251(1), 67-78.
- Mezzomo, N., Sandra R. S., & Ferreira, S.R.S. (2016). Carotenoids Functionality, Sources, and Processing by Supercritical Technology: A Review. *Journal of chemistry*, 2016(2), 1-16. Doi: 10.1155/2016/3164312.
- Murakoshi, M. Nishino, H., & Satomi, Y. (1992). Potent preventive action of alpha-carotene against carcinogenesis: spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more effectively by alpha-carotene than by beta-carotene. *Cancer Research*, 52(23), 6583-6587.

- Nishino, H., et al. (2009). Cancer prevention by carotenoids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 483(2), 165-168.
- Oliver, J., & Palou, A. (2000). Chromatographic determination of carotenoids in foods. *Journal of Chromatography A*, 881(1-2), 543-555.
- Osganian, S.K., Stampfer, M.J., Rimm, E., & et al. (2003). Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6), 1390–1399. DOI: 10.1093/ajcn/77.6.1390.
- Paiva, S.A., & Russell, R.M. (1999). Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *Journal of the American College of Nutrition*, 18(5), 426-433.
- Peng, S.J., Li, J., Zhou, Y., & et al. (2017). In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells. *Genetics and Molecular Research*, 16(2), 13.
- Peto, R., Doll, R., Buckley, J.D., & et al. (1981). Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?. *Nature*, 290(3), 201-208.
- Tang, G., Qin, J., Dolnikowski, G.G., & et al. (2000). Vitamin A equivalence of beta-carotene in a woman as determined by a stable isotope reference method. *European Journal of Nutrition*, 39(1), 7-11.
- Tang, G. (2014). Vitamin A value of plant food provitamin A evaluated by the stable isotope technologies. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 84(Suppl. 1), 25-29.
- Teng, Y.N., Sheu, M.J., Hsieh, Y.W., & et al. (2016). β -carotene reverses multidrug resistant cancer cells by selectively modulating human P-glycoprotein function. *Phytomedicine*, 15(3), 316-323.
- Ullah, N., Ahmad, M., & Aslam, H. et al. (2016). Green tea phyto-compounds as anti-cancer: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(4), 330-336.
- Wei, M.Y., & Giovannucci, L. (2012). Lycopene, tomato products, and prostate cancer incidence: a review and reassessment in the PSA screening era. *Journal of Oncology*, 2012(5), 1-7. DOI:10.1155/2012/271063

