

MC-Transaction on Biotechnology, 2011, Vol. 3, No. 1, e4

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 文獻回顧：

# 由白藜蘆醇調控細胞週期探討多酚物質的防癌效果

楊明暉<sup>a</sup>，張芝瑞<sup>a</sup>，陳良宇<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup> 慈濟大學分子生物暨人類遺傳學系(中華民國 台灣 花蓮)

<sup>b</sup> 銘傳大學健康科技學院生物科技學系(中華民國 台灣 桃園)

## 中文摘要

當細胞增生並忽略抑制生長與細胞凋亡的訊息，將使細胞無限制的分裂增生走向癌化，而尋找具細胞週期調控能力的化合物已成為抗癌的基本策略之一。白藜蘆醇是多酚類之植物二次代謝物，主要存於葡萄科、蓼科與豆科植物等，也存於虎杖、落花生根等多種常見中藥材中。目前已知在腫瘤形成的過程中，白藜蘆醇在不同細胞株中皆顯示許多抗癌潛力活性：(A) 抑制增生與分化；(B) 使細胞週期停留於S期；(C) 抑制CDK7和p34Cdc2激酶使細胞停滯於S與G2/M期；(D) 少部分的癌細胞會停留於S/G2期；(E) 誘導細胞凋亡，(F) 抗血管新生、抗癌轉移與癌細胞入侵的能力。本篇論文將白藜蘆醇對細胞週期調控的角度，探討天然多酚類化合物在潛力抗癌藥物開發及應用上可能的方向與機制。

關鍵字：癌症形成、細胞週期、多酚物質

通訊作者：陳良宇 [loknath@mail.mcu.edu.tw]

收稿：2011-10-16 接受：2011-11-10

## 一、導 論

早在數千年前人類就廣泛使用草藥於疾病的治療與照護上，在亞洲，印度的阿育吠陀(Ayur Veda)、中國的漢方、西藏的藏藥都具有豐碩的藥理與臨床的實證成果；直到現在仍有不少人使用草藥治療疾病，但如何使用現代科學闡明草藥作用的分子機制，甚至建立中草藥篩選平台找尋有效成分，強化藥效或避免副作用，仍是目前民俗藥學界的一大課題。

從人類日常飲食中，科學家找尋到約八千多種的多酚類物質，利用天然物萃取技術研究草藥成分，並實驗抑制不同種類的癌細胞增生現象及形態特徵，藉此探討草藥活性與作用的機制，並希望從分子與細胞機制層面觀察多酚類對細胞作用，以進一步提高人類面對癌症預防與治療上的應對能力。

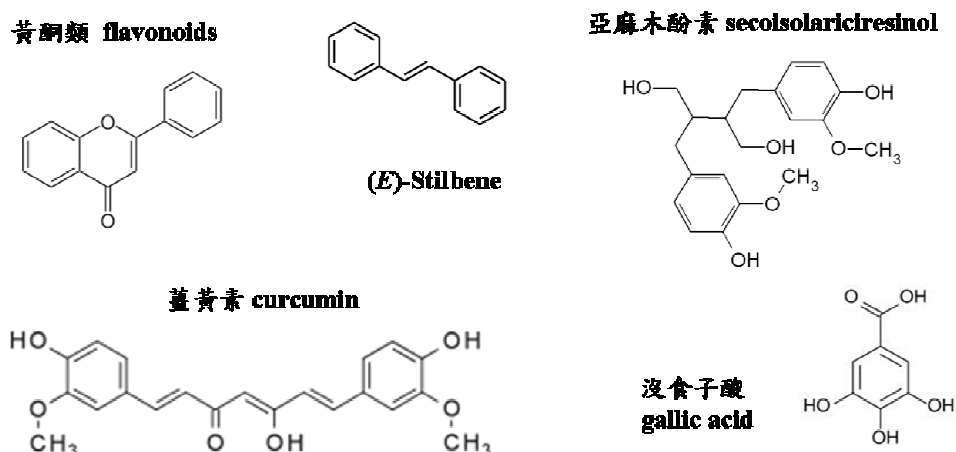
癌症的死亡率僅次於新血管疾病，許多病患會藉由改變飲食習慣與草藥來降低癌症復發的機率，並做為治療過程中調養身體的飲食手段。過去數十年間，許多科學家投入研究多酚類及其衍生物在心血管疾病、神經保護、免疫調控與癌症預防領域中扮演的角色。日常飲食所攝取的多酚類物質被發現能具有抗癌潛力，臨床上已證明能保護腸道，降低罹患大腸癌的機率，故引起科學家的高度關切。

在 1990 年代初期，科學家於紅酒內發現白藜蘆醇(*trans-resveratrol*)後，進而發現大部分的植物蔬果中包括桉樹、雲杉、藍莓、桑椹、花生和葡萄皮等，皆有白藜蘆醇的存在。人們攝食白藜蘆醇的主要來源為葡萄產品中的紅酒<sup>[2-4]</sup>，其次是花生，藍莓和小紅莓<sup>[5]</sup>。體外培養實驗中，白藜蘆醇確實會抑制人類的腫瘤細胞，而在細胞邁向癌化的過程中，白藜蘆醇可藉由影響細胞內訊號傳導路徑、控制細胞分裂與生長、細胞凋亡、血管新生、癌轉移等策略抑制細胞癌化，因具有上述能力，白藜蘆醇目前是癌症治療的新曙光。在進入到臨床化療與預防醫學之前，這些結果將做為後續臨床實驗的重要依據。

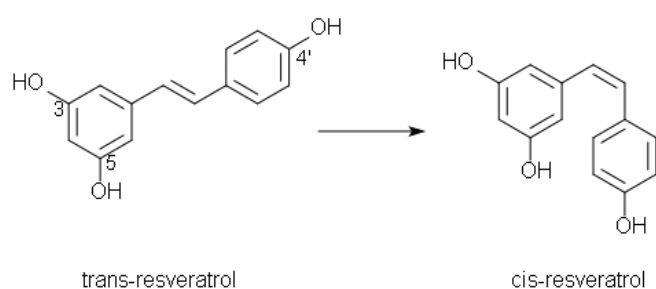
## 二、多酚類天然物

多酚類是指具有酚環(phenol ring)結構之化合物，如兒茶素(catechins)，其來源多為植物衍生的化學物質或其萃取物。在天然物中含量最豐富的多酚類物質以黃酮類和酚酸類為主，如沒食子酸與薑黃素，而反式二苯乙烯 (*E-stilbene*) 類與木酚素(lignans) 的含量則較少。透過平日食物像水果、蔬菜、種子、飲料 (果汁、綠茶、咖啡、可可飲料)、紅葡萄酒，啤酒可攝取生活所需之大部分多酚類。

白藜蘆醇(3,4',5-trihydroxy-*trans*-stilbene)的化學分子式 $C_{14}H_{12}O_3$ ，屬於反式二苯乙烯類，分子量為228.25 Da，又名葡萄紅醇，最初是在葡萄屬植物對真菌病害感染反應中發現，是植物對抗感染時所產生的抗毒素。到目前為止科學家在七十多種植物中陸續發現白藜蘆醇的存在，如葡萄科 (山葡萄屬、爬山虎屬)、蓼科(如虎杖)、豆科(槐屬、花生屬、三葉草屬、羊蹄甲屬、冬青屬)和百合科等植物，其中多種常見中藥，如虎杖、落花生根、土茯苓等。以游離態(順式-、反式-)和糖苷結合態(順式-、反式-)兩種形式存在於植物二次代謝物中<sup>[6]</sup>。



圖一、多酚類物質的化學結構：多酚類主要分成類黃酮、多酚酸、二苯乙烯與木酚素。



圖二、白藜蘆醇的結構，反式白藜蘆醇較穩定且易吸收於體內。但經光線的照射激發，反式-白藜蘆醇轉變成順式-白藜蘆醇。

白藜蘆醇已被證實的生化藥理特性有抗動脈粥狀硬化、冠心病、缺血性心臟病及高血脂症的作用，也具備抗氧化與清除自由基的功能 [7]。美國芝加哥伊利諾斯大學藥學院 1997 年的研究發現，白藜蘆醇能有效抑制腫瘤細胞內的 NF- $\kappa$ B 蛋白質使癌細胞死亡，並阻止惡性腫瘤擴散。並藉由不同的生化路徑與分子調控達到預防癌症或攻擊癌細胞 [4]。

癌細胞的訊息傳遞模式是異於一般正常的細胞的。當正常細胞接受過多的增生訊息，持續進行血管新生(angiogenesis)，並忽略抑制生長與細胞凋亡的訊息，此時的細胞已經走向癌化，並開始無限制的分裂與生長導致組織浸潤(invassion)和癌轉移(metastasis)。

正常細胞轉變成癌細胞可區分成起始期、促進期與漸進期三階段，起始期與細胞

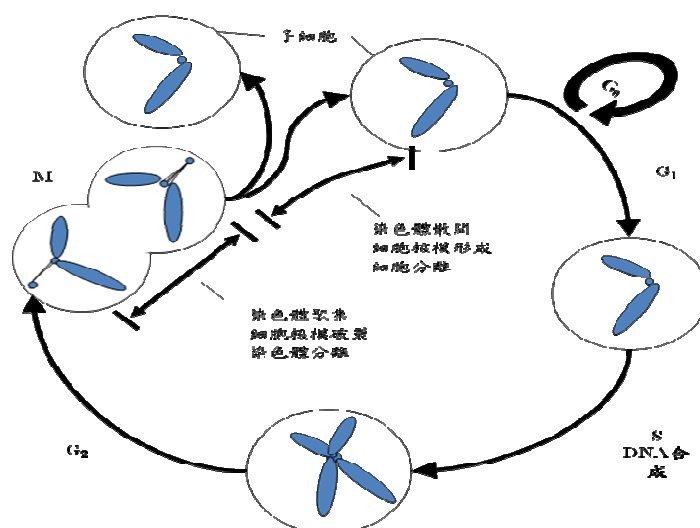
內的遺傳物質(DNA)改變有關[8]。當正常細胞受到外來傷害如物理(UV、輻射)、化學(致癌劑)與病毒等攻擊時，細胞本身具有自我修復與保護機制，倘若細胞 DNA 因受到外來物影響達一定程度，將刺激細胞進行增生，使新生成的細胞帶有已改變的 DNA 訊息，甚至誘導 G0 時期的靜止細胞重新進入細胞週期，此時細胞已邁向癌化的第一階段[9]。

白藜蘆醇在腫瘤形成的三個階段皆具有活性，科學家也在不同的細胞株及具有大腸癌的實驗動物中進行藥物測試，皆證實白藜蘆醇具有抗腫瘤活性[3, 10-20]。

### 三、天然物影響癌細胞生長的研究策略

天然物萃取物成分用以探討影響癌細胞生長的策略，目前有細胞週期(cell cycle progression)、細胞凋亡 (apoptosis)、發炎反應 (inflammation)、轉錄因子 (transcription factors)、腫瘤浸潤(tumor invasion)與血管新生(angiogenesis)、PI3/Akt 路徑、SIRT1 路徑與 Wnt 路徑等[11]。

細胞生長需要通過 G1、S、G2 與 M 四個時期 (圖三)，而細胞週期在抗癌藥物篩選中扮演重要的角色。其中 G1 期用以增加細胞的大小、合成複製 DNA 時所需的 RNA 與蛋白質，通常需要 6-12 小時。S 期則需要 6-8 小時，主要用以複製染色體，結束後進入 G2 期。G2 期是細胞進入 M 期之前的補充站，使細胞快速增生且合成 M 期所需的蛋白質，但並非所有物種的細胞週期都需要 G2 期，如爪蛙及某些癌細胞在染色體複製完成後便進入 M 期而略過 G2 期。

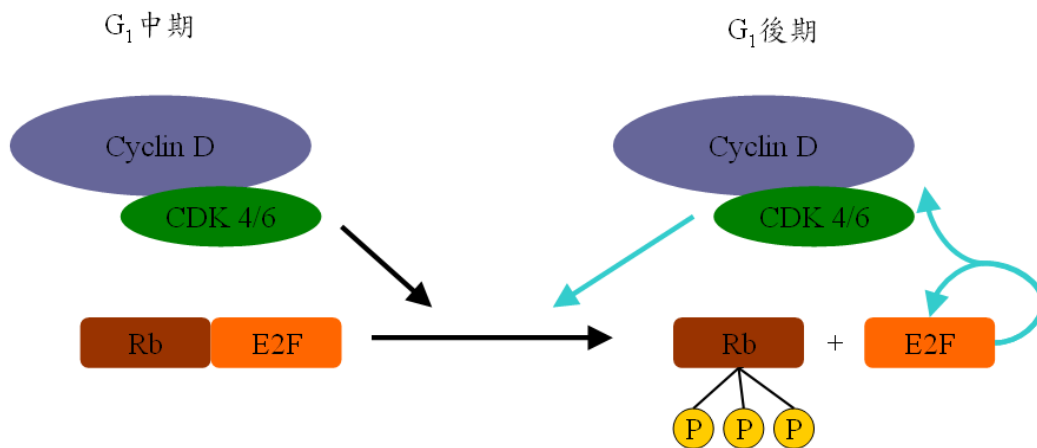


圖三、真核生物的細胞週期概況

細胞進入 M 期時細胞核膜開始破裂，染色體濃縮聚集在赤道板上，對齊後藉由

兩端中心粒伸出來的紡錘絲 (spindle) 左右拉動分配到子細胞中，此時染色體又分散到細胞核中，核膜也恢復原狀，此過程需要 30 分鐘到 1 小時。而細胞複製分裂的過程需要週期素(cyclins)、週期素激酶 (cyclin-dependent kinase)、調控單元 (regulatory subunits, cyclin A, B, Ds, or E) 以及一些週期素激酶的抑制蛋白(CKIs)的參與和調控<sup>[21]</sup>。

當細胞要從 G<sub>1</sub> 進入 S 期時，cyclin Ds/CDK4/6、cyclin E/CDK2 與 cyclin A/CDK2 這三個蛋白質扮演重要的角色，而細胞要進入有絲分裂(mitosis)時 CDK1/cyclin A/B 的活性則會大幅提升，且 Cyclin D1 會將視網膜細胞瘤調控蛋白(retinoblastoma protein; Rb) 磷酸化，使細胞由 G<sub>1</sub> 進入 S 期，此處又被稱為限制點(restriction point)，是決定細胞週期是否繼續進行的關鍵。



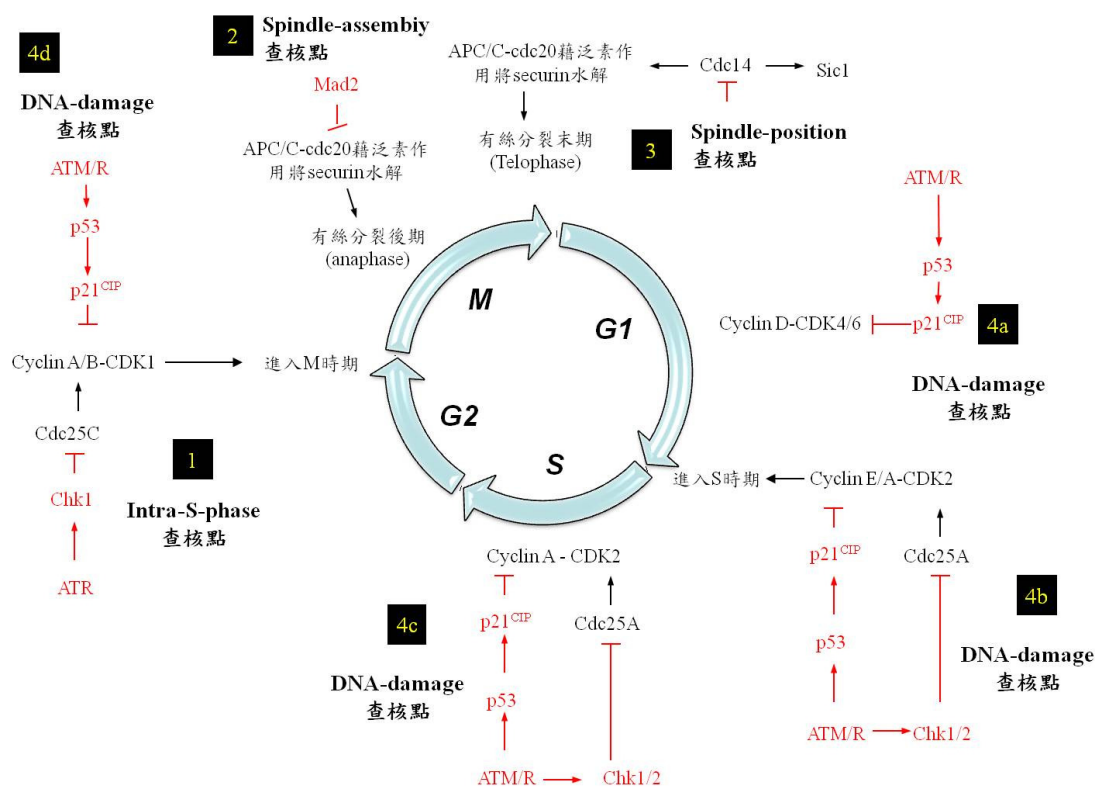
圖四、在G<sub>1</sub>中期至後期，Rb與E2F的活性調節

如圖四，在G<sub>1</sub>的中期，Rb的與E2F結合並抑制其活性，當細胞受到生長刺激因子 (mitogens) 的刺激欲進行有絲分裂時，Cyclin D-CDK4/6 會將Rb磷酸化使其離開E2F，刺激轉錄因子CyclinE、CDK2與E2F 的釋放，最後一連串的基因都被活化後，細胞便進入S 期；當細胞週期激素在人體中過量表現時往往會造成癌細胞的產生，像是Cyclins與CDKs的過量表現或是抑制CDK失去活性；舉例而言，在人類癌症中通常可發現Cyclin D1-Rb的調節不正常，在人類的惡性腫瘤中如：肝臟、皮膚、乳房、肺部...等等，皆可發現Cyclin D1的堆積。

#### 四、調控細胞週期之查核點

為了確認染色體在細胞分裂時未受損傷及細胞週期每個階段皆完全通過，細胞週

期必須建立一套嚴密的查核點(checkpoint)機制。當 DNA 的複製不完全則細胞週期無法由 S 期進入 M 期；中心粒(centrosome)延伸出的紡錘絲(mitotic spindle)無法準確接到染色體上的著絲點(kinetochores)時，細胞週期無法由 M 期進入有絲分裂後期；當進入有絲分裂後期時，染色體卻無法均等的分離到兩個細胞中，此時細胞會停滯於 M 期。除此之外，當 DNA 受到化學藥劑或放射線的影響，會導致細胞週期無法進入 S 期。因此細胞在分裂過程中若發生異常，細胞會停止現在的動作，進而開始進行修復。而查核點蛋白(checkpoint protein)則是在細胞週期異常時的重要角色，主要分成四大類，分別為 Intra-S phase、Spindle-assembly、Spindle-position 及 DNA-damage 查核點，可參見圖五。



圖五、細胞週期查核點的概觀

DNA 複製過程中因遇到 DNA 受損或斷裂而中止後，約有 18%的細胞會再重新啟動複製叉 (replicate fork) 繼續完成 DNA 複製[1]。當 DNA 複製不完全或複製叉停滯於受損的 DNA 時，細胞為了在進入 M 期前確認 DNA 的複製是否完全，便會啟動 Intra-S 期查核點 (參見圖五之 **1**)，當 ATR 偵測到複製叉時便會將 Chk1 磷酸化，進而將 Cdc25 磷酸化而抑制其活性。除非有絲分裂時期的將 Cdc25 被 Chk1 磷酸化的磷酸根去除，不然有絲分裂時期的 cyclin-CDK 複合體會一直被抑制，使細胞週期無法進入 M 期，因此細胞週期是否能由 S 期進入 M 期，取決於染色體複製是否完全。

M 期主要是將一個染色體已複製完成的體細胞分裂成兩個子細胞的過程，其中當染色體排列於赤道板(meta-plate)時，此時在細胞左右兩邊各有一個中心粒會伸出紡錘絲與染色體中心節(centromere)上的著絲點進行結合，當結合完成並確認染色體左右兩邊皆正確的接上紡錘絲，便開始進入後期，此時染色體開始藉由紡錘絲的牽引各自向細胞兩極移動分開。倘若染色體上的著絲點未正確接上紡錘絲，此時細胞會啟動 spindle-assembly 查核點 (參見圖五 2)，阻止細胞進入有絲分裂的後期。

Mad2 (mitotic arrest defective 2) 與一些蛋白質會調控 Cdc20，而 APC/C 必需透過 Cdc20 才能調控 Securin；當 APC/C-Cdc20 將 securin 接上多個 Ub (泛素) 後使其水解釋放 separase，使細胞進入有絲分裂後期；Mad2 連接在著絲點上，當紡錘絲未與著絲點連接時，Mad2 的水溶性結構會被轉變以抑制 Cdc20 的活性；反之，Mad2 會離開著絲點形成水溶性結構並且不抑制 Cdc20 [9]。

而最初 spindle-assembly 查核點的發現來自酵母菌的研究，當正常的酵母菌暴露在苯菌靈(benmoyl, microtubule-depolymerizing drug)，酵母菌的 M 期會延長，甚至不會進入有絲分裂後期，直到著絲點正確的與紡錘絲結合，但若將酵母菌突變使 spindle assembly 查核點缺失並暴露在含有苯菌靈的環境下，則著絲點尚未全數與紡錘絲結合前便會進入有絲分裂後期，最後將產生染色體不全的細胞，進而導致細胞死亡。值得注意的是 23 對染色體上只要有一個著絲點未與紡錘絲連接，查核機制就會被啟動。但該機制的詳細作用機轉尚未釐清。倘若連接完後查核系統便會失去活性，而使細胞進入有絲分裂的後期 [9]。

當遺傳物質損害(DNA-damage)查核機制發現 DNA 受到損傷，細胞週期便停止直到 DNA 修復完成。為避免細胞在 G1 或 S 期複製到突變的 DNA，細胞勢必得優先進行 DNA 修復；在 G2 期受損的 DNA 也會在進入有絲分裂前修復完成，不然染色體將無法在 M 期正確的被分離到子細胞。

失去活性的抑癌基因也會造成癌症的發生，在臨床研究中，具 ATM 與 Chk2 抑癌基因的突變將比一般人更容易罹患癌症。當 DNA 受紫外線照射斷裂時，該處受損 DNA 會啟動 ATM 激酶活化 ATM，並活化 Chk2，進而活化 Cdc25A 的磷酸酶，使 Cdc25A 蛋白質被標上多個 Ub 進而被蛋白酶切解，則 cyclinE/A-CDK2 無法活化使細胞停留或無法進入 S 期。而藉由 ATM-Chk2 的路徑水解 Cdc25A 將使細胞停留在 G1 與 S 期 (參見圖五，4b 與 4c)。當 DNA 受到放射線照射而受損時，細胞將啟動類似的機制 ATR-Chk1 路徑，此時，重要的抑癌基因 p53 會將細胞停滯在 G1 與 G2 期。在正常細胞中的 p53 蛋白質非常不穩定且不會去轉錄下游基因，主要原因是 Mdm2 會分解 p53，但 ATM/R 會抑制磷酸化的 p53 與 Mdm2 結合的

位置，此時 p53 穩定的存於細胞中並且轉錄下游基因，該蛋白質能抑制哺乳動物中全部的 cyclin-CDK 活性使細胞停留於 G1 或 G2 期，直到 DNA 修復完全且 p53 與 P21<sup>CIP</sup> 濃度下降 (參見圖五 4a-4c) [9]。

## 五、白藜蘆醇對細胞週期的影響

白藜蘆醇具有明顯的抑制癌細胞增生與分化的能力，使細胞週期停留在 S 期，也會抑制 CDK7 和 p34Cdc2 激酶使細胞停滯於 G1/S 與 G2/M 期，及少部分的癌細胞會停留於 S/G2 期 [16, 22, 23]。高濃度的白藜蘆醇(100-200  $\mu\text{M}$ )會導致細胞凋亡，但低濃度的白藜蘆醇(10-100  $\mu\text{M}$ )便可達到抑制細胞增生且阻滯細胞週期的進行 [24]。低濃度的白藜蘆醇使癌細胞停止在 G1/S 時期抑制細胞增生，主要原因是白藜蘆醇會提升細胞內抑制 cyclin-CDK 蛋白質 p21<sup>WAF1</sup> 和 p27<sup>KIP1</sup> 的含量，降低細胞內的 cyclins D1/D2/E 和 CDKs 2/4/6，及 pRb 會過度磷酸化，最後，白藜蘆醇誘導 p53 蛋白質的表現，而使 p53 下游基因產物會隨之增加，而抑制 cyclin-CDK 的活性使細胞週期停滯 [25-27]。

白藜蘆醇可以降低核糖核苷酸還原酶和 DNA 聚合酶的含量，進而抑制 DNA 的合成 [28, 29]。在髓質母細胞瘤 (medulloblastomas) 中白藜蘆醇會降低 c-MYC 致癌基因的表現量並使腫瘤細胞停滯於 S 期 [30]，另外，在小鼠淋巴瘤與肝母細胞瘤皆有過量的 MYC 表現，透過抑制 CDK1 也可使過量表現 MYC 的腫瘤進行細胞凋亡 [31]。在前列腺癌細胞實驗，白藜蘆醇會降低 cyclin B 和 CDK1 表現量與 cyclin B/CDK1 激酶的活性，促使細胞停止增生並進行細胞凋亡 [32]。科學家目前尚未找尋到針對 MYC 進行抑制的小分子抑制劑，而藉由白藜蘆醇或結構類似物抑制 CDK1 的活性導致癌細胞凋亡，也是另一條治療策略 [16, 22, 23]。

當 DNA 受損時，藉由調控 CDK2 上的 tyrosine 磷酸化啟動查核點，這條路徑可較快將細胞週期停止在 G1/S；或 ATM 與 ATR 激酶會將 Chk 蛋白質進行磷酸化使其抑制 Cdc25 的活性 [21]。在人類腫瘤 B 細胞中，白藜蘆醇會藉由 ATM/Chk 路徑，誘導細胞週期停止在 S 期 [33]。在卵巢癌中細胞則藉由 ATM/ATR- Chk1/2- Cdc25C 路徑將 Cdc2-tyr15 磷酸化。然而，在一般人類細胞中經白藜蘆醇處理後卻僅發現少許的細胞被停滯在 S 期 [34]。

綜合上述，白藜蘆醇在不同細胞中調節不同的細胞週期分子，其中與藥物濃度與細胞類型有密切的關係 [5, 22, 23, 35]。

## 六、展望白藜蘆醇的研究

白藜蘆醇是從葡萄與紅酒中發現的非類黃酮的多酚類物質，藉由恢復正常的細胞



生長，調節細胞增殖、凋亡、血管新生與癌轉移、發炎反應，針對細胞內多種分子標靶治療與影響生化代謝路徑，在藥理方面的研究對心血管、抗氧化與抗癌作用皆扮演重要角色。因擁有上述效力，白藜蘆醇具有癌症化學預防劑的開發潛力 [1]。

然而，因不同投藥方式、劑量與細胞分析方法的差異，白藜蘆醇之建議攝取量目前並無定論，每人每日的攝取量，或是否該空腹或餐後食用。即便如此，研究顯示白藜蘆醇對糖尿病、大腸癌、心血管疾病、老年癡呆(如：阿茲海默症)、抗衰老與抗氧化，有某程度上的協助與改善，並具有良好的耐受性(tolerated)。但上述慢性疾病需長達數週、至數月，有些需達數年的治療期，因此在將白藜蘆醇定位於健康食品與天然用藥前，應針對長期攝取白藜蘆醇的影響進行研究，以確認其藥效與安全性。

再者，白藜蘆醇在體內會快速的吸收與代謝並藉由硫化與糖基化結合(sulfo-/gluco- conjugates) 從尿液中排出，目前白藜蘆醇已證實在啮齒動物的腸道上皮細胞中會被快速吸收與代謝，並藉由細胞膜上的輸送蛋白通過細胞膜進到細胞內，而 ABC 轉運蛋白(ATP-binding cassette transporter)是生物體內物質運輸的重要膜蛋白，參與多種物質對細胞進出過程的調節，白藜蘆醇也會藉由此蛋白被排出體外 [1]。另外，科學家也在血漿中測得高濃度的白藜蘆醇，這不免讓人懷疑白藜蘆醇對生物體的直接效用，在生化代謝方面與活性研究需更深入探討。在細胞實驗與動物實驗已研究藥物劑量的測試，但所使用的劑量卻遠高於人體的生理劑量；縱使白藜蘆醇具有抗癌效果，及癌症用藥的潛力，進入人體試驗仍將有長遠的路程要走，如：合併不同癌症用藥的測試，白藜蘆醇與身體吸收度，生物安全性、有效性等 [36]。

現今的藥物動力學與藥效學的研究方法將有助於人體試驗的進行，使白藜蘆醇在新藥開發中不論擔任處方藥或佐劑的角色，皆是預防與治療慢性疾病中理想的藥劑。如同古希臘的醫學之父希波克拉底(Hippocrates)說：“Let thy food medicine and thy medicine be thy food”，就此醫食同源的概念，白藜蘆醇源自於日常飲食之天然物質，極有開發成健康食品與藥物的潛力。進一步，也期待藉由調控細胞週期的分子平台，能幫助我們尋找到更多具潛力的天然物。

## 參考文獻

[1] Shukla Y, Singh R: Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2011, 1215:1-8.

[2] Das D, Arber N, Jankowski JA: Chemoprevention of colorectal cancer. *Digestion*

2007, 76:51-67.

[3] Howells LM, Moiseeva EP, Neal CP, Foreman BE, Andreadi CK, Sun YY, Hudson EA, Manson MM: Predicting the physiological relevance of in vitro cancer preventive activities of phytochemicals. *Acta Pharmacol Sin* 2007, 28:1274-304.

[4] Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM: Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997, 275:218-20.

[5] Signorelli P, Ghidoni R: Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J Nutr Biochem* 2005, 16:449-66.

[6] 郭順宇：漫談白藜蘆醇。 *輔英醫訊* 2006, 59:11-2.

[7] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA: Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003, 425:191-6.

[8] Kendall MD: *Dying To Live : How our bodies fight disease*. New York: Cambridge University Press, 1998.

[9] Ruddon RW: *Cancer biology: 3<sup>rd</sup> ed.*, New York: Oxford University Press, 1995.

[10] Atten MJ, Godoy-Romero E, Attar BM, Milson T, Zopel M, Holian O: Resveratrol regulates cellular PKC alpha and delta to inhibit growth and induce apoptosis in gastric cancer cells. *Invest New Drugs* 2005, 23:111-9.

[11] Bhat KPL, Kosmeder JW, Pezzuto JM: Biological effects of resveratrol. *Antioxid Redox Signal* 2001, 3:1041-64.

[12] Delmas D, Rebe C, Lacour S, Filomenko R, Athias A, Gambert P, Cherkaoui-Malki M, Jannin B, Dubrez-Daloz L, Latruffe N, Solary E: Resveratrol-induced apoptosis is associated with Fas redistribution in the rafts and the formation of a death-inducing signaling complex in colon cancer cells. *J Biol Chem* 2003, 278:41482-90.

[13] Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Cottarelli A, Falchetti R, Ravagnan G,

Bonmassar E: Effect of resveratrol on proliferation and telomerase activity of human colon cancer cells in vitro. *J Exp Clin Cancer Res* 2006, 25:189-93.

[14] Gerhauser C: Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer* 2005, 41:1941-54.

[15] Goncalves P, Araujo JR, Pinho MJ, Martel F: In vitro studies on the inhibition of colon cancer by butyrate and polyphenolic compounds. *Nutr Cancer* 2011, 63:282-94.

[16] Joe AK, Liu H, Suzui M, Vural ME, Xiao D, Weinstein IB: Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2002, 8:893-903.

[17] Juan ME, Wenzel U, Daniel H, Planas JM: Resveratrol induces apoptosis through ROS-dependent mitochondria pathway in HT-29 human colorectal carcinoma cells. *J Agric Food Chem* 2008, 56:4813-8.

[18] Mertens-Talcott SU, Percival SS: Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells. *Cancer Lett* 2005, 218:141-51.

[19] van Erk MJ, Roepman P, van der Lende TR, Stierum RH, Aarts JM, van Bladeren PJ, van Ommen B: Integrated assessment by multiple gene expression analysis of quercetin bioactivity on anticancer-related mechanisms in colon cancer cells in vitro. *Eur J Nutr* 2005, 44:143-56.

[20] Wolter F, Akoglu B, Clausnitzer A, Stein J: Downregulation of the cyclin D1/Cdk4 complex occurs during resveratrol-induced cell cycle arrest in colon cancer cell lines. *J Nutr* 2001, 131:2197-203.

[21] Lodish. *Molecular cell biology*. sixth edition.

[22] Estrov Z, Shishodia S, Faderl S, Harris D, Van Q, Kantarjian HM, Talpaz M, Aggarwal BB: Resveratrol blocks interleukin-1 $\beta$ -induced activation of the nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B, inhibits proliferation, causes S-phase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells. *Blood* 2003, 102:987-95.

- [23] Pozo-Guisado E, Alvarez-Barrientos A, Mulero-Navarro S, Santiago-Josefat B, Fernandez-Salguero PM: The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle. *Biochem Pharmacol* 2002, 64:1375-86.
- [24] Liang YC, Tsai SH, Chen L, Lin-Shiau SY, Lin JK: Resveratrol-induced G2 arrest through the inhibition of CDK7 and p34CDC2 kinases in colon carcinoma HT29 cells. *Biochem Pharmacol* 2003, 65:1053-60.
- [25] Adhami VM, Afaq F, Ahmad N: Involvement of the retinoblastoma (pRb)-E2F/DP pathway during antiproliferative effects of resveratrol in human epidermoid carcinoma (A431) cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 288:579-85.
- [26] Ahmad N, Adhami VM, Afaq F, Feyes DK, Mukhtar H: Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G(1)-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Clin Cancer Res* 2001, 7:1466-73.
- [27] Kim AL, Zhu Y, Zhu H, Han L, Kopelovich L, Bickers DR, Athar M: Resveratrol inhibits proliferation of human epidermoid carcinoma A431 cells by modulating MEK1 and AP-1 signalling pathways. *Exp Dermatol* 2006, 15:538-46.
- [28] Fontecave M, Lepoivre M, Elleingand E, Gerez C, Guittet O: Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. *FEBS Lett* 1998, 421:277-9.
- [29] Sun NJ, Woo SH, Cassady JM, Snapka RM: DNA polymerase and topoisomerase II inhibitors from *Psoralea corylifolia*. *J Nat Prod* 1998, 61:362-6.
- [30] Zhang P, Li H, Wu ML, Chen XY, Kong QY, Wang XW, Sun Y, Wen S: c-Myc downregulation: a critical molecular event in resveratrol-induced cell cycle arrest and apoptosis of human medulloblastoma cells. *J Neurooncol* 2006, 80:123-31.
- [31] Goga A, Yang D, Tward AD, Morgan DO, Bishop JM: Inhibition of CDK1 as a potential therapy for tumors over-expressing MYC. *Nat Med* 2007, 13:820-7.
- [32] Benitez DA, Pozo-Guisado E, Alvarez-Barrientos A, Fernandez-Salguero PM, Castellon EA: Mechanisms involved in resveratrol-induced apoptosis and cell cycle arrest in prostate cancer-derived cell lines. *J Androl* 2007, 28:282-93.

[33] Shimizu T, Nakazato T, Xian MJ, Sagawa M, Ikeda Y, Kizaki M: Resveratrol induces apoptosis of human malignant B cells by activation of caspase-3 and p38 MAP kinase pathways. *Biochem Pharmacol* 2006, 71:742-50.

[34] Tyagi A, Singh RP, Agarwal C, Siriwardana S, Sclafani RA, Agarwal R: Resveratrol causes Cdc2-tyr15 phosphorylation via ATM/ATR-Chk1/2-Cdc25C pathway as a central mechanism for S phase arrest in human ovarian carcinoma Ovar-3 cells. *Carcinogenesis* 2005, 26:1978-87.

[35] Lin HY, Shih A, Davis FB, Tang HY, Martino LJ, Bennett JA, Davis PJ: Resveratrol induced serine phosphorylation of p53 causes apoptosis in a mutant p53 prostate cancer cell line. *J Urol* 2002, 168:748-55.

[36] Johnson IT: Phytochemicals and cancer. *Proc Nutr Soc* 2007, 66:207-15.

## Mini Review:

# Regulatory Checkpoints of Cell Cycle by Resveratrol to Anti-cancer Activities of Natural Polyphenols

Ming-Yeh Yang<sup>a</sup>, Chih-Jui Chang<sup>a</sup>, Liang-Yu Chen<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Molecular Biology and Human Genetics, Tzu-Chi University, (Hualien, Taiwan, R.O.C.)

<sup>b</sup> Department Biotechnology, School of Health Technology, Ming-Chuan University, (Taoyuan, Taiwan, R.O.C.)

## Abstract

During carcinogenesis, cellular growth is altered by over-signals and insensitivity to the antigrowth signals and evasion of apoptosis. Finally, cells will limitless replication and metastasis. Regulation of the cell cycle by a chemical compound would be a new therapy strategy. Resveratrol also is a polyphenol compound and describes antioxidant and anti-carcinogenic effects. Variety of cancer cells can inhibit growth by resveratrol and a lot research indicate that resveratrol could inhibit the proliferation, stop cancer cells at the S phase of the cell cycle, arrest the cell cycle at the S-phase as well as at the G2/M-phase inhibiting Cdk7 and p34Cdc2 kinases, arrest cancer cells at the S/G2 phase of the cell cycle, induces apoptosis, inhibit angiogenesis, metastasis and tissue invasion. This review outlined cell cycle regulators available for resveratrol and reason for new possible anti-cancer targets and the anti-proliferative of resveratrol.

Keyword: Carcinogenesis, Cell cycle, Polyphenols

Corresponding author: Liang-Yu Chen [lokmath@mail.mcu.edu.tw]

Received 16 Oct 2011/Accepted 10 Nov 2011

License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.