

Abb. 5: DIM hemmt verschiedene Proteinkinasen und bremst so den Zellzyklus.

I3C/DIM unterbinden Neubildung von Blutgefäßen im Tumor

Überexpression angiogener Faktoren, wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), Interleukin-6 und Matrix-Metalloproteinasen (MMP-9), ist eng korreliert mit Krebsentstehung und Metastasierung [5, 25, 26, 47, 50]. Tumorzellen regen die Neubildung von Blutgefäßen (Neoangiogenese) an, indem sie verschiedene Wachstumsfaktoren in die Umgebung abgeben. In normalen Zellen reguliert die Proteinkinase G (PKG) den „Angiogenese-Schalter“, Beta-Catenin, welcher die Gefäßneubildung stimuliert. In Krebszellen wird die Produktion der PKG runtergefahren oder kommt ganz zum Erliegen. Der regulierende Einfluss dieses Enzyms fällt damit weg und es kommt zu ungebremster Gefäßneubildung. I3C, DIM und Sulphoraphan kompensieren den Ausfall der PKG, indem sie den Abbau von Beta-Catenin stimulieren, die Sekretion von VEGF, IL-6 und

MMP-9 reduzieren und das Wachstum von Endothelzellen hemmen [9, 14, 22, 48, 49, 57]. I3C und DIM greifen hier auf Proteinebene in der Zelle ein; die Transkription beteiligter Gene wird nicht beeinflusst.

Antiangiogene Pharmazeutika wie Bevacizumab, Cetuximab oder Erlotinib werden seit einigen Jahren mit Erfolg in der Krebsmedizin eingesetzt. Sie richten sich direkt gegen VEGF bzw. den EGF-Rezeptor. I3C und DIM ist bislang zumindest für Erlotinib eine synergistische Wirkung zugeschrieben worden [6].

I3C/DIM schafft ein gesundes Östrogen-Gleichgewicht

Östradiol ist das dominante und wirksamste Östrogen im menschlichen Körper. Es wird über zwei Stoffwechselwege abgebaut: zum einen zu dem weniger potenten 2-Hydroxy-Östron (Östriol) und zum anderen zu dem potenten und toxischen Me-

taboliten 16-Alpha-Hydroxy-Östron. Das schwächere Östriol wird als bevorzugtes Östrogen betrachtet, weil es die starken Wachstumssignale des aktiveren Östradiol durch kompetitive Hemmung des Östrogenrezeptors blockieren kann.

I3C und DIM vermindern die Umwandlung von Östradiol in das gefährliche 16-Alpha-Hydroxy-Östron, welches auch als Tumorpromotor angesehen wird [27], und hemmen auf diese Weise die Entwicklung von Brustkrebs und anderer Krebsarten. Frauen mit höherem Spiegel an 2-Hydroxy-Östron und gleichzeitig geringem 16-Alpha-Hydroxy-Östron entwickeln viel weniger Brustkrebs als Frauen mit einem umgekehrten Verhältnis dieser Metaboliten. Ein günstiges Verhältnis der beiden Östrogenmetaboliten wird inzwischen als guter Krebschutz angesehen [28, 59, 60]. I3C und DIM wirken somit in positiver Weise auf den Östrogenstoffwechsel, indem sie ein günstiges Verhältnis der beiden Östrogenmetaboliten herstellen [61] (Abb. 6). Diese positive Hormonmodulation ist mit einem reduzierten Risiko für Mamma- und Zervix- wie auch Prostatakarzinome verbunden.

In der Brustkrebstherapie wird seit langem das synthetische Antiöstrogen Tamoxifen zur Reduktion von Metastasen und zur Lebensverlängerung eingesetzt. I3C und DIM haben ähnliche Wirkungen wie das Tamoxifen, allerdings hemmt I3C das Wachstum von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszellen stärker als Tamoxifen (90% vs. 60%) [20]. Die Kombination von I3C und Tamoxifen hemmt Östrogenrezeptor-positiv Brustkrebszellen (MCF-7) effektiver als die beiden Wirkstoffe allein. Östrogenrezeptor-negative Zellen werden durch I3C um etwa 50% im Wachstum gehemmt, während Tamoxifen hier keinen Einfluss zeigt [21]. Schließlich aktiviert I3C spezielle Signalproteine in der Krebszelle (z.B. das p21), welche die Zellteilung kontrollieren; Tamoxifen zeigt keinen Effekt auf das p21 [21]. Da Tamoxifen und I3C offensichtlich unterschiedliche Wirkmechanismen bei der Kontrolle des Brustkrebswachstums entfalten, bietet sich auch hier eine Kombinationstherapie an.

Zusammenfassung und Schlusswort

Unter den sekundären Pflanzenstoffen der Kreuzblütler sind besonders I3C und DIM wegen ihres Potenzials für Prävention und Therapie von Brustkrebs sowie anderen Tumorarten von Bedeutung. Neben den entgiftenden, antientzündlichen und antioxidativen Wirkungen von I3C und DIM, welche in der Vorbeugung gegen Krebs eine Rolle spielen, sind besonders die pleiotropen Effekte dieser Substanzen auf verschiedene Signalwege der Tumorzellen in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. I3C und DIM entfalten ihre Wirkungen an verschiedenen Schaltstellen bei der Zellteilung (zum Beispiel: NF- κ B, Akt, FoxM1, uPA-uPAR, Survivin, BCL2, GSK-3beta/Beta-Catenin) und führen so zu Zellzyklusarrest und -apoptose. NF- κ B scheint dabei eine besondere Rolle zu spielen (Abb. 7).

Im Gegensatz dazu sind klassische chemotherapeutische Arzneimittel jeweils nur auf ein singuläres Target (Molekül oder Signalweg) ausgerichtet. Klassische Chemotherapie führt so gewöhnlich zwar zu einer effizienten Hemmung eines bestimmten Targets und verlangsamt initial die Krebsprogression, jedoch schalten die Krebszellen schnell auf alternative Signalwege um und können so ihr Überleben sichern. So entsteht Resistenz gegenüber den Chemotherapeutika und das Tumorstadium geht weiter. Indole wie das I3C und DIM modulieren multiple Targets und beeinflussen somit auch die von Tumorzellen zum Überleben benötigten alternativen Signalwege. Diese Fähigkeit – das Ausschalten von „Cross-Talk“ zwischen den Signalwegen – machen I3C und DIM zum idealen Kandidaten für eine effektive Kombinationstherapie.

DIM macht z.B. verschiedene Krebsarten beim Menschen gegen Taxotere, Taxol, Oxaliplatin, Gemcitabin empfindlicher. Dadurch könnte eine Dosisreduktion dieser toxischen Chemotherapeutika und damit eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten möglich werden. Prospektive Studien, die dies belegen, fehlen im Moment jedoch. Weiterhin konnten synergistische Wirkungen von I3C und DIM mit Erlotinib, Herceptin und Tamoxifen nach-

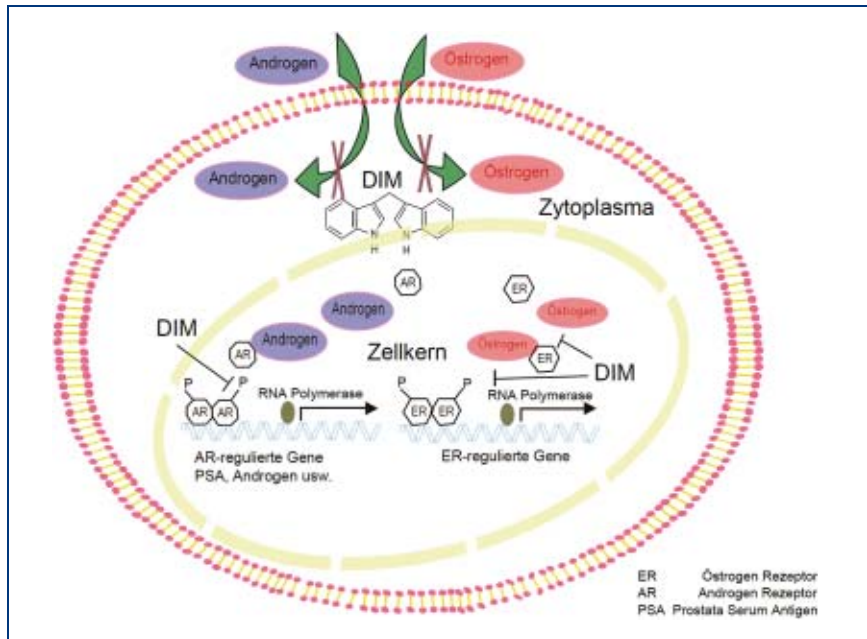


Abb. 6: DIM moduliert Östrogen- und Androgenwirkungen. Es moduliert die Androgen- und Östrogenrezeptoren und hemmt somit die Aufnahme dieser Hormone in die Zelle. DIM verursacht Störungen der Signaltransduktion und unterbindet im Zellkern die Aktivierung hormonabhängiger Gene, welche dann nicht mehr transkribiert werden.

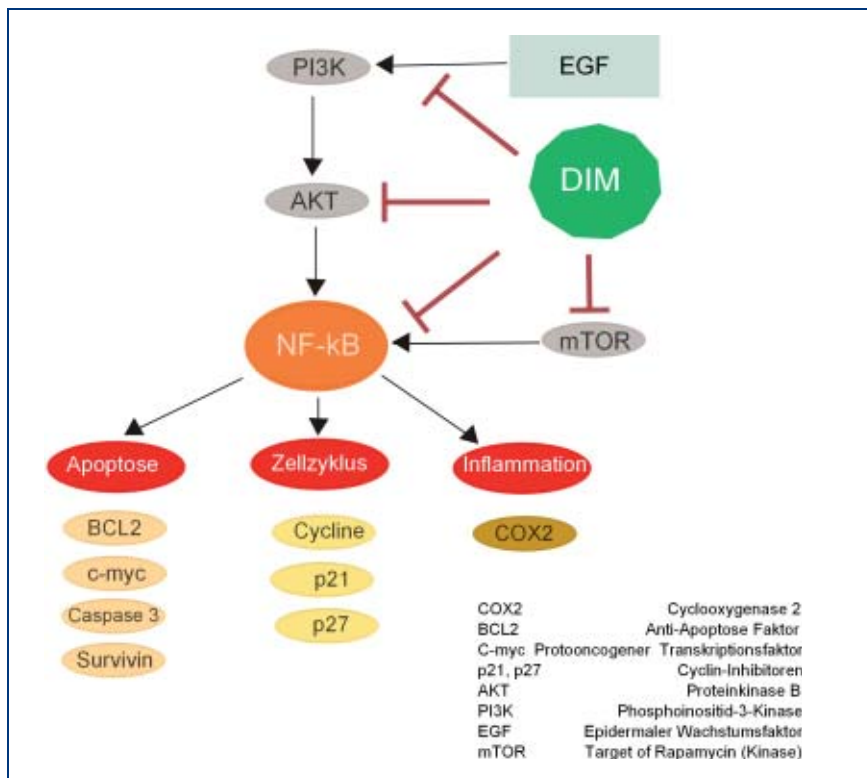


Abb. 7: DIMs Einfluss auf Apoptose, Zellzyklus und Entzündung wird maßgeblich über die direkte Hemmung der NF- κ B-Signalkaskade verwirklicht. DIM hemmt dabei nicht nur die aktivierenden Kinasen (PI3K, AKT und mTOR), sondern auch den Transkriptionsfaktor selbst. In Folge werden die Aktivität von BCL2, c-myc und Survivin vermindert und Caspase-3 induziert, die Cycline und COX2 gehemmt und Cyclin-Inhibitoren aktiviert, was zu Zellzyklusarrest und einer reduzierten Entzündungsreaktion führt.

I3C erfüllt die Grundvoraussetzungen für komplementäre Krebstherapie
Wirksamkeit bei östrogenabhängigen Tumoren (Brust, Uterus, Cervix, Eierstöcke)
Wirksamkeit bei östrogenunabhängigen Tumoren (Prostata, Darm, Leber, Lunge)
Orale Bioverfügbarkeit, optimale Wirksamkeit nach Magenpassage
Gute Verträglichkeit bei Langzeiteinnahme
Pleiotrope Effekte
Positive Synergien mit ergänzenden biologischen und synthetischen Therapeutika
Nebenwirkungsfreie Langzeitsicherheit

Abb. 8: I3C und DIM – Kandidaten für Prophylaxe und komplementär-onkologische Therapie bei Brustkrebs.

gewiesen werden, was eine Kombinationstherapie auch mit diesen Arzneimitteln als sinnvoll erscheinen lässt. Leider fehlt auch hier bislang der wissenschaftliche Beleg für den Nutzen einer solchen Kombination. Letztlich können I3C und DIM sowie einige synthetische Derivate auch die Sensitivität von Krebszellen gegenüber Bestrahlung erhöhen, was auch hier eine Dosisreduktion dieser zelltoxischen Behandlung bedeuten könnte.

Da die meisten Effekte von I3C und DIM auf die Signalwege unabhängig vom Zelltyp und der Krebsart sind, liegt hier ein gewaltiges klinisches Potenzial, durch geeignete Kombination und optimierte Dosierung gegenwärtige Therapien erfolgreicher und weniger toxisch zu machen. I3C und DIM erfüllen in dieser Hinsicht wichtige Voraussetzungen für die Anwendung als komplementär-onkologische Behandlung (Abb. 8).

Ausblick

I3C und das daraus gebildete DIM stellen ein ausgezeichnetes Grundgerüst für die Entwicklung synthetischer Derivate mit

pharmakologischer Aktivität gegen Krebszellen dar. Bestimmte Tetramere oder alkylierte Indolderivate zeigen ein ähnliches Wirkspektrum wie I3C/DIM, jedoch eine bis zu 100-fach höhere Effektivität als die natürlichen Substanzen [70]. Diese synthetischen Analoga beeinflussen ähnlich den natürlichen „Muttersubstanzen“ multiple Signalwege in Tumorzellen. Da gesunde Zellen auch durch synthetische Analoga unberührt bleiben, besteht hier eine gute Chance für die Entwicklung neuer Medikamente mit verbesserter Wirksamkeit und ohne toxische Nebenwirkungen.

Vorsicht: Schwangere sollten I3C oder DIM nicht einnehmen, da die Substanzen den Östrogenhaushalt modulieren und Östrogen für die normale Entwicklung des Fetus notwendig ist. I3C scheint dabei sowohl auf der ovariellen als auch auf der hypothalamischen Ebene als Antiöstrogen wirksam zu werden und die Konzentrationen des luteinisierenden (LH)- wie auch des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) zu vermindern [28].

Nicht unerwähnt dürfen einige ältere Berichte zu I3C bleiben, die entweder keinen Schutz vor chemisch induzierter Krebsentstehung im Tierversuch durch Indol-Substanzen gefunden haben oder sogar eine Aktivierung der Tumorgenese beschrieben [10, 39, 63, 85]. Unserer Meinung nach haben insbesondere die Forschungsergebnisse der letzten 10 Jahre das klare Überwiegen der positiven Effekte von I3C und DIM in Bezug auf Vorbeugung und komplementäre Behandlung von Brustkrebs erwiesen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass weder finanzielle Gründe zur Entstehung dieses Manuskripts beigetragen haben, noch dass sie finanziell von Firmen unterstützt werden, welche Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel aus Kreuzblütler-Pflanzen vertreiben.

Die grafischen Darstellungen wurden inspiriert durch und erfolgten verändert nach Banerjee S. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res* 2011; 728: 47–66.

online:

<http://dx.doi.org//10.1055/s-0034-1395861>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr.med. Ben L. Pfeifer
Aeskulap-International AG
Grendel 2
CH-6442 Luzern
Schweiz

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter:
<http://dx.doi.org//10.1055/s-0034-1395861>

Summary

Breast cancer is the most common malignancy in women today. Despite improved therapies, only every second woman with breast cancer can expect cure. If cancer is metastatic at diagnosis, or returns with metastases, then only palliative treatment remains, and cure is usually not expected any longer. Under these circumstances, quality of life as well as overall survival of those patients is significantly reduced. With this in mind, it seems advisable for patients, their physicians, and the entire society alike, to search for more effective and less toxic treatment methods and develop a better prevention strategy that can reduce the burden of this cancer on the individual patient and society as a whole. Indol-3-carbinol, a glucosinolate derivative from cruciferous vegetables, seems to be a strong candidate to achieve these goals. It is abundantly available, well tolerated and not toxic. Sufficient amounts for prevention of breast cancer can be taken up by daily consumption of cruciferous vegetables. Higher, therapeutic concentrations can be achieved with certain food supplements or functional foods. Indole-3-carbinol is known to have cancer preventive properties, it reduces development and propagation of metastases, and it enhances the therapeutic effects of various standard chemotherapy- and other drugs used in conventional treatment regimens.

Keywords: Breast cancer, prevention, complementary therapy, glucosinolate derivatives, indol-3-carbinole

Literatur

- [1] Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle* 2005; 4: 1201–15
- [2] Ahmad A, Sakr WA, Rahman KM. Anticancer properties of indole compounds: Mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 652–66
- [3] Ahmad A, Ali S, Ahmed A, et al. 3,3'-diindolylmethane Enhances the Effectiveness of Herceptin against HER-2/Neu-Expressing Breast Cancer Cells. *PLoS ONE* 2013; 8: e54657
- [4] Ahmad A, Ali S, Wang Z, et al. 3,3'-diindolylmethane enhances taxotere-induced growth inhibition of breast cancer cells through down-regulation of FoxM1. *Int J Cancer* 2011; 129: 1781–91
- [5] Albini AD, Noonan M, Ferrari N. Molecular pathways for cancer angioprevention. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15): 4320–5
- [6] Ali S, Banerjee S, Ahmad A, El-Rayes BF, et al. Apoptosis-inducing effect of erlotinib is potentiated by 3,3'-diindolylmethane in vitro and in vivo using an orthotopic model of pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 1708–19
- [7] Ambrosone CB, McCann SE, Freudenheim JL, et al. Breast cancer risk in premenopausal women is inversely associated with consumption of broccoli, a source of isothiocyanates, but is not modified by GST genotype. *J Nutr* 2004; 134: 1134–8
- [8] Anderton MJ, Manson MM, Verschoyle R, et al. Physiological modeling of formulated and crystalline 3,3'-diindolylmethane pharmacokinetics following oral administration in mice. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 632–8
- [9] Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J, et al. Sulforaphane induces inhibition of human umbilical vein endothelial cells proliferation by apoptosis. *Angiogenesis* 2006; 9: 83–91
- [10] Bailey GS, Hendricks JD, Shelton DW, et al. Enhancement of carcinogenesis by the natural anticarcinogen indole-3-carbinol. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 931–4
- [11] Banerjee S, Wang Z, Kong D, et al. 3,3'-Diindolylmethane enhances chemosensitivity of multiple chemotherapeutic agents in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5592–5600
- [12] Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 123–9
- [13] Bradlow H, Michnovicz JJ, Telang N, et al. Effect of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1571–4
- [14] Chang X, Tou, JC, Hong, et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis* 2005; 26: 771–8
- [15] Chinni SR, Li Y, Upadhyay S, et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncogene* 2001; 20: 2927–36
- [16] Cho HJ, Seon MR, Lee YM, et al. 3,3'-Diindolylmethane suppresses the inflammatory response to lipopolysaccharide in murine macrophages. *J Nutr* 2008; 138: 17–23
- [17] Christensen JG, LeBlanc GA. Reversal of multidrug resistance in vivo by dietary administration of the phytochemical indole-3-carbinol. *Cancer Res* 1996; 56: 574–81
- [18] Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 61–8
- [19] Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 1998; 273: 3838–47
- [20] Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59: 1244–51
- [21] Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 1998; 273: 3838–47
- [22] Davis R, Singh KP, Kurzrock R et al. Sulforaphane inhibits angiogenesis through activation of FOXO transcription factors. *Oncol Rep* 2009; 22: 1473–8
- [23] Fan S, Meng Q, Saha T, et al. Low concentrations of diindolylmethane, a metabolite of indole-3-carbinol, protect against oxidative stress in a BRCA1-dependent manner. *Cancer Res* 2009; 69: 6083–91
- [24] Firestone GL, Bjeldanes LF. Indole-3-carbinol and 3–3'-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Sp1 transcription factor interactions. *J Nutr* 2003; 133: 2448–55
- [25] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6
- [26] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27–31
- [27] Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 773–9
- [28] Gao X, Petroff BK, Oluola O, et al. Endocrine disruption by indole-3-carbinol and tamoxifen: blockage of ovulation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 183:179–88
- [29] Garcia HH, Brar GA, Nguyen DHH, et al. Indole-3-carbinol (I3C) inhibits cyclin-dependent kinase-2 function in human breast cancer cells by regulating the size distribution, associated cyclin E forms, and subcellular localization of the CDK2 protein complex. *J Biol Chem* 2005; 280: 8756–64
- [30] Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1403–9
- [31] Gong Y, Sohn H, Xue L, et al. 3,3'-diindolylmethane is a novel mitochondrial H(+)-ATP synthase inhibitor that can induce p21 (Cip/Waf1) expression by induction of oxidative stress in human breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 4880–7
- [32] Gross-Steinmeyer K, Stapleton PL, Tracy JH, et al. Modulation of aflatoxin B1-mediated genotoxicity in primary cultures of human hepatocytes by diindolylmethane, curcumin, and xanthohumols. *Toxicol Sci* 2009; 112: 303–10
- [33] Haefner B. NF-kappa B: Arresting a major culprit in cancer. *Drug Discov Today* 2002; 7: 653–63
- [34] Hayes JD, Kelleher MO, Eggleston IM. The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. *Eur J Nutr* 2008; 47 Suppl 2: 73–88
- [35] Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. *Drug Metab Rev* 2000; 32: 395–411
- [36] Higdon JV, Delage B, Williams DE, et al. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res* 2007; 55: 224–36
- [37] Hong C, Firestone GL, Bjeldanes LF. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2002; 63: 1085–97
- [38] Hong C, Kim HA, Firestone GL, et al. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1297–305
- [39] Kang JS, Kim DJ, Ahn B, et al. Post-initiation treatment of indole-3-carbinol did not suppress N-methyl-N-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in rats. *Cancer Lett* 2001; 169: 147–54
- [40] Karin M, Greten FR. NF-kappaB: Linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 749–59
- [41] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006; 441: 431–6
- [42] Kim SJ, Lee JS, Kim SM. 3,3'-Diindolylmethane suppresses growth of human esophageal squamous cancer cells by G1 cell cycle arrest. *Oncol Rep* 2012; 27: 1669–73
- [43] Kim HW, Kim J, Kim J, et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits lipopolysaccharide-induced microglial hyperactivation and attenuates brain inflammation. *Toxicol Sci* 2014; 137: 158–67

- [44] Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, et al. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1200–9
- [45] Kojima T, Tanaka T, Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryku rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res* 1994; 5: 1446–9
- [46] Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 795–804
- [47] Kong D, Li Y, Wang Z, et al. Inhibition of angiogenesis and invasion by 3,3'-diindolylmethane is mediated by the nuclear factor-kappaB downstream target genes MMP-9 and uPA that regulated bioavailability of vascular endothelial growth factor in prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 3310–9
- [48] Kong D, Banerjee S, Huang W, et al. Mammalian target of rapamycin repression by 3,3'-diindolylmethane inhibits invasion and angiogenesis in platelet-derived growth factor-D-overexpressing PC3 cells. *Cancer Res* 2008; 68: 1927–34
- [49] Kunimasa KT, Kobayashi S, Sugiyama K, et al. Indole-3-carbinol suppresses tumor-induced angiogenesis by inhibiting tube formation and inducing apoptosis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 2243–6
- [50] Li WW, Li WV, Hutnik M, et al. Tumor angiogenesis as a target for dietary cancer prevention. *J Oncol* 2012 (2012): 1155–1178. doi:10.1155/2012/879623
- [51] Li Y, Li X, Guo B. Chemopreventive agent 3,3'-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. *Cancer Res* 2010; 70: 646–54
- [52] Li Y, Kong D, Ahmad A, et al. Antioxidant function of isoflavone and 3,3'-diindolylmethane: are they important for cancer prevention and therapy? *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 139–50
- [53] Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast* 2013; 22: 309–13.
- [54] Malejka-Giganti D, Parkin DR, Bennett KK, et al. Suppression of mammary gland carcinogenesis by post-initiation treatment of rats with tamoxifen or indole-3-carbinol or their combination. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 130–41
- [55] Mao CG, Tao ZZ, Chen Z, et al. Indole-3-carbinol inhibits nasopharyngeal carcinoma cell growth in vivo and in vitro through inhibition of the PI3K/Akt pathway. *Exp Ther Med* 2014; 8: 207–12
- [56] McGuire KP, Ngoubilly N, Neavyn M, et al. 3,3'-diindolylmethane and paclitaxel act synergistically to promote apoptosis in HER2/Neu human breast cancer cells. *J Surg Res* 2006; 132: 208–13
- [57] Meng Q, Qi M, Chen DZ, et al. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: Associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. *J Mol Med* 2000; 78: 155–65
- [58] Meng Q, Yuan F, Goldberg ID, et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells. *J Nutr* 2000; 130: 2927–31
- [59] Minich DM, Bland JS. A review of the clinical efficacy and safety of cruciferous vegetable phytochemicals. *Nutr Rev* 2007; 65: 259–67
- [60] Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16: 59–66
- [61] Moiseeva EP, Almeida GM, Jones GD, et al. Extended treatment with physiologic concentrations of dietary phytochemicals results in altered gene expression, reduced growth, and apoptosis of cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3071–9
- [62] Murillo G, Mehta RG. Cruciferous vegetables and cancer prevention. *Nutr Cancer* 2001; 41: 17–28
- [63] Oganessian A, Hendricks JD, Pereira CB, et al. Potency of dietary indole-3-carbinol as a promoter of aflatoxin B1-initiated hepatocarcinogenesis: Results from a 9000 animal tumor study. *Carcinogenesis* 1999; 20: 453–8
- [64] Pfeifer BL, DeFilippo J, Chen S. Eine neue komplexe Heilkräuterkombination in der komplementären Krebsbehandlung. *Erfahrungsheilkunde* 2000; 4: 205–14
- [65] Rahman KM, Aranha O, Glazyrin A, et al. Translocation of Bax to mitochondria induces apoptotic cell death in indole-3-carbinol (I3C) treated breast cancer cells. *Oncogene* 2000; 19: 5764–71
- [66] Rahman KM, Aranha O, Sarkar FH. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer* 2003; 45: 101–12
- [67] Rahman KW, Sarkar FH. Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-kappaB contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 364–71
- [68] Rahman KM, Ali S, Aboukameel A, et al. Inactivation of NF-kappaB by 3,3'-diindolylmethane contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agent in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2757–65
- [69] Reed GA, Arneson DW, Putman WC, et al. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2477–81
- [70] Safe S, Papineni S, Chintharlapalli S. Cancer chemotherapy with indole-3-carbinol, bis(3'-indolyl)methane and synthetic analogs. *Cancer Lett* 2008; 269: 326–38
- [71] Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Cellular signaling perturbation by natural products. *Cell Signal* 2009; 21: 1541–7
- [72] Saw CL, Cintrón M, Wu TY, et al. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles I3C and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates. *Biopharm Drug Dispos* 2011; 32: 289–300
- [73] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285: 769–76
- [74] Souli E, Machluf M, Morgenstern A, et al. Indole-3-carbinol (I3C) exhibits inhibitory and preventive effects on prostate tumors in mice. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 313–28
- [75] Stewart ZA, Westfall MD, Pietenpol JA. Cell-cycle dysregulation and anticancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 139–45
- [76] Taylor-Harding B, Agadjanian H, Nassanian H, et al. Indole-3-carbinol synergistically sensitises ovarian cancer cells to bortezomib treatment. *Br J Cancer* 2012; 106: 333–43
- [77] Thomson CA, Rock CL, Thompson PA, et al. Vegetable intake is associated with reduced breast cancer recurrence in tamoxifen users: a secondary analysis from the Women's Healthy Eating and Living Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 519–27
- [78] Vivar O, Lin CL, Firestone GL, et al. 3,3'-Diindolylmethane induces a G(1) arrest in human prostate cancer cells irrespective of androgen receptor and p53 status. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 469–76
- [79] Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 101–15
- [80] Wang H, Word BR, Lyn-Cook BD. Enhanced efficacy of gemcitabine by indole-3-carbinol in pancreatic cell lines: the role of human equilibrative nucleoside transporter 1. *Anticancer Res* 2011; 31: 3171–80
- [81] Wang Z, Banerjee S, Li Y, et al. Down-regulation of notch-1 inhibits invasion by inactivation of nuclear factor-kappaB, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 2778–84
- [82] Wattenberg LW, Loub WD. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res* 1978; 38:1410–3
- [83] Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, et al. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl* 1997; 28–29:111–6
- [84] Wortelboer HM, de Kruijff CA, van Iersel AA, et al. Acid reaction products of indole-3-carbinol and their effects on cytochrome P450 and phase II enzymes in rat and monkey hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1992; 43:1439–47
- [85] Yoshida M, Katashima S, Ando J, et al. Dietary indole-3-carbinol promotes endometrial adenocarcinoma development in rats initiated with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, with induction of cytochrome P450s in the liver and consequent modulation of estrogen metabolism. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2257–64