

## Resveratrol의 화학적 암예방 기전

부산대학교 생활과학대학 <sup>1</sup>식품영양학과 및 <sup>2</sup>생물학과, <sup>3</sup>동의대학교 한의과대학 생화학교실

김영애<sup>1</sup> · 이숙희<sup>1</sup> · 이원호<sup>2</sup> · 박건영<sup>1</sup> · 최영현<sup>3</sup>

### Molecular Biological Mechanisms of Resveratrol for Cancer Chemoprevention

Young Ae Kim<sup>1</sup>, Sook-Hee Rhee<sup>1</sup>, Won Ho Lee<sup>2</sup>,  
Kun-Young Park<sup>1</sup> and Yung Hyun Choi<sup>3</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Food Science and Nutrition, and <sup>2</sup>Biology, Pusan National University,  
Busan 609-735, Korea, <sup>3</sup>Department of Biochemistry,  
Dong-Eui University College of Oriental Medicine, Busan 614-052, Korea*

Chemoprevention is a promising approach to control human cancer. The polyphenolic compound resveratrol is a naturally occurring phytochemical and can be found in many plant species, including grapes, peanuts and various herbs. Resveratrol has been examined in several model systems for its potential effect against cancer. Its anti-cancer effects include its role as a chemopreventive agent, its ability to inhibit cell proliferation, its direct effect in cytotoxicity by induction of apoptosis and on its potential therapeutic effect in pre-clinical studies. However, the precise mechanism explaining its anti-carcinogenic effect is not clear. This review summarizes recent studies on the mechanisms of resveratrol's effects. In JB6 cells, resveratrol was found to induce apoptosis and inhibit tumor promoter-induced cell transformation. It was also found that resveratrol-induced activation of p53 and resveratrol-induced apoptosis occurred through a p53-dependent pathway. The MAP kinases, ERKs, JNKs, or p38 kinases, are involved in resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis. Clearly, the studies with resveratrol provide support for the use of Resveratrol in human cancer chemoprevention and combination with chemotherapeutic drugs or cytotoxic factors in the treatment of drug refractory tumor cells.

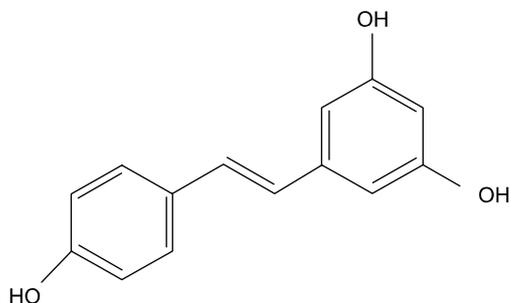
**Key Words:** Resveratrol, Chemoprevention, Apoptosis, p53

### 서 론

화학적 암예방(cancer chemoprevention)이란 식

품 속에 들어있는 다양한 무독성의 화학물질이나 그 혼합체 등을 이용하여 정상세포의 암화과정 억제, 지연 또는 역전시킴으로서 보다 적극적으로 암에 대한 위험을 줄이고자하는 방법이다. 이는

암환자들에게 항암제를 투여하는 기존의 화학요법(chemotherapy)과는 완전히 다른 개념으로 암의 발생을 줄이기 위한 목적으로 최근 몇 년간 그 사용이 매우 증가되고 있다. 화학적 암예방에 주 인자로 작용할 가능성이 높은 많은 후보 물질들이 인체 및 실험동물 모델에서 발암(carcinogenesis) 과정을 효과적으로 차단할 수 있음이 증명되어지고 있다.<sup>1~14)</sup> Resveratrol (Fig. 1)은 phytoalexin의 일종으로 많은 식물체에서 박테리아를 포함한 다양한 외부 환경의 변화에 식물체 스스로가 자신을 보호하기 위한 수단으로 만들어내는 물질 중의 하나이다.<sup>15)</sup> Resveratrol은 오디, 땅콩 그리고 포도를 포함한 최소 72종 이상의 식물체에서 발견되어지고 있는데, 특히 당도가 높은 포도에서 곰팡이(*Vitis vinifera* Vitaceae)와 같은 감염균으로부터 자신의 보호를 위해 방어물질로서 상대적으로 많은 양이 만들어진다.<sup>16)</sup> 신선한 포도의 껍질에는 그램 당 50~60 $\mu$ g 정도 들어있으며,<sup>17)</sup> 백포도주와 rose wine에서도 검출되지만 적포도주에는 리터 당 1.5~3 mg 정도로 매우 많은 양이 함유되어 있다.<sup>18,19)</sup> 그리고 일반적으로 판매되는 포도 주스에는 4 mg/L 정도의 *trans-resveratrol*이 포함되어 있다.<sup>20)</sup> Resveratrol은 *trans-resveratrol*, *cis-resveratrol* 및 resveratrol piceid의 3가지 형태로 존재하는데 이중 *trans-resveratrol*이 모든 효능 면에서 가장 우수하다. 몇 가지 역학적 연구결과에 의하면 적당한 양의 알코올 섭취, 특히 적당량의 적포도주 섭취는 심혈관계 질환에 의한 사망률의 감소와 관련이 있는 것으로 나타났다. 특히 프랑스인들에



Resveratrol  
(Trans-3,4',5-Trihydroxystilbene; MW 228.2)

Fig. 1. Structure of resveratrol.

게서 볼 수 있는 이러한 흥미로운 현상 때문에 French paradox란 말까지 생겨나게 되었다. 적포도주의 이와 같은 생물학적 활성성과 관련이 있는 물질이 바로 resveratrol이다.<sup>20,21)</sup> Resveratrol은 혈소판의 응축과 응고를 억제하며, eicosanoid 합성을 변화시키고 지질 단백질 대사를 조절할 수 있는 것으로 보고 되어지고 있다.<sup>22~24)</sup>

Jang 등은 resveratrol의 강력한 항 발암(anti-carcinogenesis) 효과를 보고한 바 있는데, resveratrol은 발암의 3단계인 개시(initiation), 촉진(promotion) 및 진행(progression) 단계 모두를 차단할 수 있었다.<sup>10)</sup> 그러나 resveratrol의 항암작용에 관한 정확한 기전의 많은 부분은 아직 알려지지 않은 상태로 남아있다. 최근 resveratrol의 화학적 암예방 활성을 apoptosis 유발과 관계된 많은 결과들이 보고되고 있다.<sup>12,25~29)</sup> 본 총설에서는 resveratrol 및 그 유도체들의 활성 기전에 관한 최근 연구 결과들을 요약하였다.

### Apoptosis, 발암 및 화학적 암예방

암의 발생은 정상 세포의 성장에서 유전자의 변형이 동반되는 다단계적·복합적인 과정이다.<sup>30)</sup> 화학적 발암원은 표적 세포의 유전자에 돌연변이를 일으키거나 변화를 주는데, 이 세포들의 증식으로 암세포로서의 성질을 가진 세포들이 되는 원인이 된다.<sup>30)</sup> 따라서 화학물질의 독성을 평가하는데 세포증식 자료의 이용과 유의성이 강조되고 있다.<sup>31,32)</sup>

각 세포의 apoptosis는 유전적으로 손상을 입은 세포나 분화 자극제에 의해 부적절한 분화의 유도에 의한 종양의 발달을 막기 위해 이들 비정상적인 세포를 개체에서 제거하기 위한 수단이다. 이 개념은 일반적으로 사용되는 항암제가 apoptosis 과정을 통해 암세포의 사멸을 유도한다는 사실에 의해 뒷받침되고 있다.<sup>33,34)</sup> 따라서 apoptosis는 회복 불가능한 유전적 상처를 지닌 세포들을 개체에서 제거하기 위한 일반적인 수단이다. Apoptosis 과정의 교란은 손상되거나 손상이 시작된 세포의 생존과 그들 세포의 성장을 유도하기 때문에 apoptosis의 억제는 암화과정에서 중요한 역할을 한다. 종양 촉진인자(tumor promoters)는 apop-

tosis의 기본적인 비율을 저하시키고 apoptosis의 유발을 막는다. 예를 들어 종양 촉진인자인 phorbol ester 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)는 C3H-10T1/2 세포에서 방사선이나 저에너지  $\beta$ -선 조사 또는 배지에서의 serum 제거에 의한 apoptosis 유발을 억제한다.<sup>35)</sup> 만성 임파성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia) 세포에 TPA를 처리하면 자연 발생적인 apoptosis 및 colchicine, etoposide 또는 methylprednisolone 등과 같은 자극에 의한 apoptosis의 유발이 억제된다.<sup>36)</sup> Protein phosphatases 1과 2A의 억제제인 종양 촉진자 okadaic acid 역시 임파성 BM-13674 및 CEM-C7 세포에서 apoptosis를 억제한다.<sup>37)</sup> 발암진행과정 동안 종양 억제유전자 p53의 기능 소실은 유전독성 손상에 의한 정상적인 apoptosis를 차단함으로써 부가적인 돌연변이의 축적을 초래한다. 정상적인 p53의 기능은 DNA 손상에 의한 정상세포의 apoptosis 유발에서 잘 엿볼 수 있다.<sup>38~41)</sup> p53이 결여된 쥐에 방사선을 조사하였을 때 흉선과 장 음와(intestinal crypt) 세포의 apoptosis가 완벽하게 차단되었다.<sup>38,40,41)</sup> 따라서 p53의 결손은 정상적인 apoptosis에서 벗어나 유전적으로 손상을 입은 세포의 증식을 허용하는 결과를 초래한다. p53이 결손된 쥐에서 자연발생적인 종양의 발달은 매우 빈번하고 빠르게 일어난다. 이러한 연구들은 종양 촉진자들이 apoptosis를 억제하고 잠재적으로 돌연변이화된 세포들을 보호함으로써 발암과정을 더욱 강화하고 이들 세포의 증식을 촉진할 수 있음을 보여 주는 것이다.<sup>42,43)</sup>

암예방 효과가 있는 많은 화합물들은 apoptosis를 유도한다. 이러한 물질에는 retinoic acid, perillyl alcohol, aspirin, sulindac, sulindac sefone, glucocorticoid, querattin, d-limonene, phenylethyl-3-methylcaffate, epigallocatechin-3-gallate, 차(tea)에서 유래된 다른 화합물질들, curcumin, *N*-(4-hydroxyphenyl)retinamide (HDR) 그리고 다른 retinoid들이 포함되어 있다.<sup>44~48)</sup> 이들에 의한 apoptosis의 유발은 최소한 그들의 암예방 활성과 연관되어 있음이 보고되어져 왔다. 이러한 암예방 물질들은 p53 및 p21/WAF의 발현을 증가시키거나 세포주기의 진행을 막기도 한다.<sup>44~49)</sup>

### Resveratrol에 의한 apoptosis 유발

최근 인체유방암, 전립선암, 대장암, 폐암 등을 포함한 많은 암세포주에서 resveratrol이 apoptosis를 유발함이 보고 되었다.<sup>3,12,25~29,50~52)</sup> 생쥐 JB6 상피세포에서 resveratrol은 종양 촉진자 TPA나 상피세포 성장인자(epidermal growth factor, EGF)에 의한 세포의 형질전환을 2.3~40 $\mu$ M의 범위에서 농도 의존적으로 억제하였으며, 동일 농도에서 resveratrol은 apoptosis를 유도하였다.<sup>29)</sup> Resveratrol에 의한 apoptosis는 아마도 ceramide/sphingomyelinase 비의존적인 경로에 의해 일어나는 것 같다. Ceramide/sphingomyelinase 경로는 tumor necrosis factor- $\alpha$ 나 인터페론 처리 또는  $\gamma$ -선 조사 등에 의한 apoptosis 유발에 혼한 관련이 있는 경로이다. 그러나 resveratrol은 정상 임파구에서와 sphingomyelinase이 결손된 세포주에서도 apoptosis를 일으키기 때문에 ceramide/sphingomyelinase 경로의 활성을 필요로 하지는 않는 것 같다.<sup>29)</sup>

### Resveratrol에 의한 apoptosis에서 p53의 역할

p53은 가장 중요한 종양 억제유전자(tumor-suppressor gene) 중의 하나이며, 인체 암의 50% 이상에서 돌연변이되어 있거나 p53 단백질이 기능적으로 소실되어 있다. p53 단백질은 apoptosis 유발에 매우 중요한 역할을 하며, p53 단백질 발현이나 기능의 소실은 종양 형성의 위험성 상승과 밀접하게 연관되어 있다.<sup>38~41)</sup> Resveratrol은 p53의 전사활성을 유도한다. Resveratrol에 의한 apoptosis는 정상 p53 유전자를 갖는 세포에서만 발생하고 p53이 없는 세포에서는 apoptosis를 일으키지 않는다.<sup>29)</sup> 이 결과는 섬유아세포(fibroblasts)에서 resveratrol에 의한 apoptosis 유발에 p53이 필요하다는 것을 보여준다. 그 외 다른 보고들에서도 resveratrol에 의한 apoptosis 유발에 p53이 필요한 것으로 나타났으나,<sup>53)</sup> 어떤 암세포주에서 resveratrol은 p53 비의존적으로도 apoptosis를 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>53,54)</sup> 이러한 차이점은 세포의 종류에 따라 달라질 수 있음을 보여 주는 것이다.

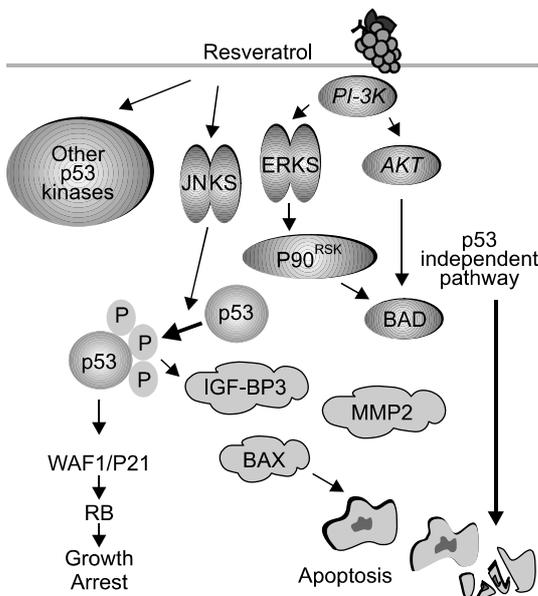
**Resveratrol에 의한 apoptosis에서 p53  
인산화와 kinases의 역할**

이상 논의된 자료와 최근 연구결과들을 기초로 resveratrol의 항암활성이 extracellular-signal-regulated protein kinases (ERKs) 및 p38 kinase와 연관된 p53의 활성화와 apoptosis의 유도를 통한다는 분자생물학적 기전을 제시할 수 있게 되었다(Fig. 2).<sup>27,29)</sup> 또한 종양 촉진(tumor promotion) 연구를 위한 생쥐 JB6 상피 세포주에서 resveratrol이 p53의 전사활성 증가를 통해 종양 촉진자에 의한 세포의 형질전환 억제를 위해 apoptosis를 유도함이 알려졌다.<sup>29)</sup> 그리고 resveratrol에 의한 p53의 활성화와 apoptosis 유도가 ERKs와 p38 kinase의 활성화와 p53 단백질의 안정화, 발현증가 및 기능적 활성화에 중요한 p53 단백질의 serine 15 부위<sup>33,39)</sup> 인산화의존적으로 일어남이 밝혀졌다.<sup>27)</sup> 다른 한편, resveratrol은 c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinases (JNKs)의 활성을 또한 유발할 수 있음이 알려져 있다. JNK1의 dominant negative mutant의 안정적 발현이나 *Jnk1* 또는 *Jnk2* 유전자의 교란으로 resveratrol에

의한 p53 의존적인 전사활성과 apoptosis 유발이 매우 억제되었다.<sup>27)</sup> 나아가 resveratrol에 의해 활성화된 JNKs는 p53을 인산화시키지만, JNK1의 dominant negative mutant나, JNK1 또는 JNK2 knockout 세포(*Jnk1<sup>-/-</sup>* or *Jnk2<sup>-/-</sup>*)에서는 이 활성화가 억제되었다. 이는 ERKs, p38 kinase 및 JNKs가 resveratrol에 의한 p53의 활성화와 apoptosis 유발에 관여함을 의미하는 것이다.<sup>27,55)</sup>

**Resveratrol 및 그 유도체에 의한  
세포 형질전환의 억제**

화학적 암예방제로서 resveratrol의 기전을 보다 잘 이해하고 암 예방을 위한 더 효과적인 물질로 발전시키기 위하여 3,5,3',4'-tetrahydroxy-trans-stilbene (RSVL-1) 및 3,5,3',4',5'-penta-hydroxy-trans-stilbene (RSVL-2)로 알려진 resveratrol 유도체의 제작이 시도되었으며, 그들의 항암활성이 비교되었다.<sup>56)</sup> 그 결과 생쥐 JB6 상피세포에서 RSVL-2가 EGF에 의한 세포 형질전환의 억제에 동일 농도에서 더 효과적이었다. 저농도의 처리군 특히 10µM에서 RSVL-2가 resveratrol보다 형질전환 억제에 더 효과적이었으며, 20µM RSVL-2 처리에서는 거의 완벽하게 차단되었다. 반면, 또 다른 유도체인 RSVL-1은 저농도 처리군(5~10µM)에서 유의적인 효과가 없었으며, 20~40µM에서 resveratrol과 비교해 보았을 때 형질전환의 억제 효과는 더 낮은 것으로 나타났다. 또한 형질전환 억제의 정도에서 resveratrol 보다 훨씬 효과적이었던 이 유도체는 정상세포에서 세포독성은 나타내지 않았다. Resveratrol과 비교해서 이 화합물은 phosphatidylinositol-3 (PI-3) kinase를 표적으로 하는 다른 경로를 통해서 항암활성을 가지는 것으로 알려졌다.<sup>56)</sup>



**Fig. 2.** Resveratrol induces pathways leading to apoptosis (Dong, 2003).

**결 론**

인체에 독성을 주지 않는 화학물질에 의한 발암의 화학적 예방은 인체 암의 조절을 위한 약속된 전략으로 간주되고 있다. 최근 몇 년 동안 실험적으로 자연계에 존재하는 많은 물질들이 발암 과정을 억제할 수 있음이 알려져 왔다. 이러한 관

접에서 포도나 땅콩을 포함한 많은 식용식물에 존재하는 phytoalexin인 resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene)은 암화과정의 개시, 촉진 및 진행과 연관된 다양한 과정들을 효과적으로 차단함으로써 화학적 암예방 효과가 있음이 증명되었다.<sup>10)</sup> 이 효과는 또한 부분적으로 resveratrol의 항산화활성과 cyclooxygenases의 활성 억제와 관련이 있다.<sup>10,24)</sup> 그리고 resveratrol은 암세포의 세포주기의 진행을 G1기에서 차단시키거나<sup>28)</sup> S기에서 G2기로의 진행을 막을 수 있으며, 다양한 암세포주에서 apoptosis의 유발을 촉진한다.<sup>3,25~29)</sup> 그러나 resveratrol의 항종양 및 항암활성에 관한 기전은 아직 분명하지 않다. 최근 Z. Dong 박사 연구실의 결과에 의하면 resveratrol의 항종양활성이 ERKs 및 p38 kinase와 연관된 p53의 활성을 통한 apoptosis 유도과 관련이 있는 것 같다.<sup>27,29,50~52)</sup> 그리고 독성이 없으면서 더 강력한 항암 활성을 지니는 resveratrol 유도체의 개발도 시도되었다.<sup>56)</sup> Resveratrol 및 그 유도체의 화학적 암예방 효과에 관한 분자생물학적 기초는 인체 암을 조절할 수 있는 화학적 암예방 물질의 설계에 매우 유용하게 사용될 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Benner SE, Lippman SM, Hong WK. Chemoprevention strategies for lung and upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2758s-2763s.
- 2) Wattenberg LW. Prevention-therapy-basic science and the resolution of the cancer problem-presidential address. *Cancer Res* 1993; 53: 5890-5896.
- 3) Surh YJ. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutat Res* 1999; 428: 305-327.
- 4) Sporn MB, Sun N. Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21: 525-530.
- 5) Sporn MB. Carcinogenesis and cancer: different perspective on the same disease. *Cancer Res* 1991; 51: 6215-6218.
- 6) Gelmann EP. Tamoxifen induction of apoptosis in estrogen receptor-negative cancers: new tricks for an old dog? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 224-226.
- 7) Newmark HL, Lipkin M. Calcium, vitamin D and colon cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2067S-2090S.
- 8) Smith TJ, Hong JY, Wang ZY, Yang CS. How can carcinogenesis be inhibited? *Ann NY Acad Sci* 1995; 768: 82-90.
- 9) Greenwald P, Malone WF, Cerny ME, Stern HR. Cancer prevention research trials. *Adv Cancer Res* 1993; 61: 1-23.
- 10) Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CWW, Fong HHS, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventative activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275: 218-220.
- 11) Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Health CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *New Engl J Med* 1991; 25: 1593-1596.
- 12) Bode AM, Dong Z. Signal transduction pathways: targets for chemoprevention of skin cancer. *Lancet Onco* 2000; 1: 181-188.
- 13) Song K, Milner JA. The influence of heating on the anticancer properties of garlic. *J Nutr* 2001; 131: 1054S-1057S.
- 14) Bhat KLP, Lantvit D, Christov K, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res* 2001; 61: 7456-7463.
- 15) Dercks W, Creasy LL. The significance of stilbene phytoalexins in the *Plasmopara viticola*-grapevine interaction. *Physiol Mol Plant Pathol* 1989; 34: 189-202.
- 16) Dercks W, Creasy LL. Influence of fosetyl-Al on phytoalexin accumulation in the *Plasmopara viticola*-grapevine interaction. *Physiol Mol Plant Pathol* 1989; 34: 203-213.
- 17) Jeandet P, Bessis R, Gautheron B. The production of resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages. *Am J Enol Viti* 1991; 42: 41.
- 18) Goldberg DM, Yan J, Ng E, Diamandis EP, Karumanchiri A, Soleas G, Waterhouse AL. A global survey of trans-resveratrol concentrations in commercial wines. *Am J Enol Viti* 1995; 46: 159-165.
- 19) Romeropez AI, Lamuelaraventos RM, Waterhouse AL, Delatorreboronat MC. Levels of cis- and trans-resveratrol and their glucosides in white and rose *Vitis vinifera* wines from Spain. *J Agric Food Chem* 1996; 44: 2124-2128.
- 20) Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Daimandis EP, Goldberg DM. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human

- subjects. *Clin Chim Acta* 1996; 246: 163-182.
- 21) Goldberg DM, Hahn SE, Parkes JG. Beyond alcohol-beverage consumption and cardiovascular mortality. *Clin Chim Acta* 1995; 237: 155-187.
  - 22) Arichi H, Kimura Y, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. on lipid metabolism. *Chem Pharm Bull* 1982; 30: 1766-1770.
  - 23) Paceasciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics *trans*-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis-implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 207-219.
  - 24) Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, Jang M, Pezzuto JM, Danneberg AJ. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 21875-21882.
  - 25) Clement MV, Hirpara JL, Chawdhury SH, Pervaiz S. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. *Blood* 1998; 92: 996-1002.
  - 26) Surh YJ, Hurh YJ, Kang JY, Lee E, Kong G, Lee SJ. Resveratrol, an antioxidant present in red wine, induces apoptosis in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells. *Cancer Lett* 1999; 140: 1-10.
  - 27) She QB, Bode AM, Ma WY, Chen NY, Dong Z. Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase. *Cancer Res* 2001; 61: 1604-1610.
  - 28) Ahmad N, Adhami VM, Afaq F, Feyes DK, Mukhtar H. Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G1-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1466-1473.
  - 29) Huang C, Ma WY, Goranson A, Dong Z. Resveratrol suppresses cell transformation and induces apoptosis through a p53-dependent pathway. *Carcinogenesis* 1999; 20: 237-242.
  - 30) Pitot HC, Sirica AE. The stages of initiation and promotion in hepatocarcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1980; 605: 191-215.
  - 31) Cohen S, Ellwein L. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990; 249: 1007-1011.
  - 32) Cunningham ML. Role of increased DNA replication in the carcinogenic risk of nonmutagenic chemical carcinogens. *Mutat Res* 1996; 365: 59-69.
  - 33) Barry MA, Behnke CA, Eastman A. Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anticancer drugs, toxins and hyperthermia. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2353-2362.
  - 34) Hickman JA. Apoptosis induced by anticancer drugs. *Cancer Metastasis Rev* 1992; 11: 121-129.
  - 35) Tomei LD, Kanter P, Wenner CE. Inhibition of radiation-induced apoptosis in vitro by tumor promoters. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 324-331.
  - 36) Forbes II, Zalewski PD, Giannakis C, Cowled PA. Induction of apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells and its prevention by phorbol ester. *Exp Cell Res* 1992; 198: 367-372.
  - 37) Song Q, Baxter DG, Kovacs EM, Findik D, Lavin MF. Inhibition of apoptosis in human tumor cells by okadaic acid. *J Cell Physiol* 1992; 153: 550-556.
  - 38) Merritt AJ, Potten CS, Kemp CJ, Hickman JA, Balmain M, Lane DP, Hall PA. The role of p53 in spontaneous and radiation-induced apoptosis in the gastrointestinal tract of normal and p53-deficient mice. *Cancer Res* 1994; 54: 614-617.
  - 39) Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer drugs. *Cell* 1993; 74: 957-967.
  - 40) Clarke AR, Gledhill S, Hooper ML, Bird CC, Wylie AH. p53 dependence of early apoptotic and proliferative responses within the mouse intestinal epithelium following gamma-irradiation. *Oncogene* 1994; 9: 1767-1773.
  - 41) McCarthy SA, Symonds HS, Van-Dyke T. Regulation of apoptosis in transgenic mice by simian virus 40 T antigen-mediated inactivation of p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3979-3983.
  - 42) Wright SC, Zhong J, Zheng H, Larrick JW. Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. *FASEB J* 1993; 7: 1045-1051.
  - 43) Wright SC, Zhong J, Larrick JW. Inhibition of apoptosis as a mechanism of tumor promotion. *FASEB J* 1994; 8: 654-660.
  - 44) Samaha HS, Kelloff GJ, Steele V, Rao CV, Reddy BS. Modulation of apoptosis by sulindac, curcumin, phenylethyl-3-methylcaffeate, and 6-phenylhexyl isothiocyanate: apoptotic index as a biomarker in colon cancer chemoprevention and promotion. *Cancer Res* 1997; 57: 1301-1305.
  - 45) Chan LN, Zhang S, Cloyd M, Chan TS. N-(4-

- hydroxyphenyl)retinamide prevents development of T-lymphomas in AKR/J mice. *Anticancer Res* 1997; 17: 499-503.
- 46) Kelloff GJ, Boone CW, Steele VE, Crowell JA, Lubet RA, Greenwald P, Hawk ET, Fay JR, Sigman CC. Mechanistic considerations in the evaluation of chemopreventative data. *IARC Sci Publ* 1996; 139: 203-219.
- 47) Reddy BS, Wang CX, Samaha H, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Rao CV. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol. *Cancer Res* 1997; 57: 420-425.
- 48) Fesus L, Szondy Z, Uray I. Probing the molecular program of apoptosis by cancer chemopreventative agents. *J Cell Biochem* 1995; 22: 151-161.
- 49) Delia D, Aiello A, Lombardi L, Pelicci PG, Grignani F, Grignani F, Formelli F, Menard S, Costa A, Veronesi U, Pierotti MA. *N*-(4-hydroxyphenyl) retinamide induces apoptosis of malignant hemopoietic cell lines including those unresponsive to retinoic acid. *Cancer Res* 1993; 53: 6036-6041.
- 50) Kim YA, Lee WH, Choi TH, Rhee SH, Park KY, Choi YH. Involvement of p21, pRB, Bax and NF- $\kappa$ B in induction of growth arrest and apoptosis by resveratrol in human lung carcinoma A549 cells. *Int J Oncol* 2003; 23: 1143-1149.
- 51) Kim YA, Rhee SH, Park KY, Choi YH. Anti-proliferative effect of resveratrol in human prostate carcinoma cells. *J Med Food* 2003; 6: 273-280.
- 52) Kim YA, Choi BT, Lee YT, Park DI, Rhee SH, Park KY, Choi YH. Resveratrol inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human breast carcinoma MCF-7 cells. *Oncol Rep* 2004; 11: 441-446.
- 53) Mahyar-Roemer M, Katsen A, Mestres P, Roemer K. Resveratrol induces colon tumor cell apoptosis independently of p53 and preceded by epithelial differentiation, mitochondrial proliferation and membrane potential collapse. *Int J Cancer* 2001; 94: 615-622.
- 54) Mahyar-Roemer M, Roemer K. p21 Waf1/Cip1 can protect human colon carcinoma cells against p53-dependent and p53-independent apoptosis induced by natural chemopreventive and therapeutic agents. *Oncogene* 2001; 20: 3387-3398.
- 55) She QB, Huang C, Dong Z. Involvement of c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinases in resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis. *Mol Carcinogenesis* 2002; 33: 244-250.
- 56) She QB, Ma WY, Wang M, Kaji A, Ho CT, Dong Z. Inhibition of cell transformation by resveratrol and its derivatives: differential effects and mechanisms involved. *Oncogene* 2003; 22: 2143-2150.