

Online: <http://bit.ly/OJSIbnuNafis>

Jurnal Kedokteran Ibnu Nafis

ISSN 2252-6870 (Print) | ISSN 2613-9359 (Online)



Tinjauan Pustaka

## POTENSI TOCOTRIENOL SEBAGAI TERAPI PADA KANKER PAYUDARA DENGAN POSITIF ESTROGEN

### POTENTIAL OF TOCOTRIENOL AS THERAPY IN BREAST CANCER WITH POSITIVE ESTROGEN

Sonia Mahatva Dwi Pambella

Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35141, Indonesia

#### Histori Artikel

Diterima:  
6 Desember 2019

Revisi:  
17 Desember 2019

Terbit:  
19 Desember 2019

#### Kata Kunci

Kanker payudara,  
tocotrienol,  $\gamma$ -T3,  $\delta$ -T3

#### Korespondensi

Tel. 085755277173

Email:  
soniamahatva97@gmail.com

#### A B S T R A K

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia. Di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dan merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Obat anti-estrogen seperti tamoxifen dan raloxifen masih menjadi terapi utama dalam manatalaksana pasien kanker payudara dengan positif estrogen. Akan tetapi, obat ini memiliki efek samping seperti meningkatkan resiko kanker uterus dan trombus pada pembuluh darah. Setelah pemakaian jangka panjang, sel menjadi resisten dengan kerja tamoxifen dan menyebabkan sel kanker berproliferasi. Tocotrienol (T3) merupakan bagian dari keluarga vitamin E sebagai salah satu kandidat antikanker yang bersumber dari tanaman. Mekanisme T3 sebagai antikanker dengan cara antiproliferasi, menginisiasi apoptosis, menghambat angiogenesis, invasi kanker, dan metastasis. Tocotrienol merupakan senyawa alami yang dapat ditemukan pada biji tanaman seperti bekatul, minyak sawit, dan kesumba keling. Terdapat empat isomer tocotrienol yakni alfa ( $\alpha$ )-, beta ( $\beta$ )-, gamma ( $\gamma$ )-, dan delta ( $\delta$ )-T3. Beberapa studi mengenai agen antikanker menunjukkan bahwa  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 memiliki aktifitas antikanker yang lebih poten daripada isomer lain pada tocotrienol. Dengan demikian, tocotrienol dengan isomer  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 dapat berpotensi menjadi terapi pada kanker payudara.

#### A B S T R A C T

Breast cancer is the most common malignancy in women throughout the world. In Indonesia, breast cancer ranks first and is one of the most common types of cancer in Indonesia. Anti-estrogen drugs such as tamoxifen and raloxifen are still the main therapies in the management of breast cancer patients with estrogen positive. However, these drugs have side effects such as increasing the risk of uterine cancer and thrombus in blood vessels. After long-term use, cells become resistant to the action of tamoxifen and cause cancer cells to proliferate. Tocotrienol (T3) is part of the vitamin E family as an anticancer candidate sourced from plants. T3 mechanism as anticancer by antiproliferation, initiating apoptosis, inhibiting angiogenesis, cancer invasion, and metastasis. Tocotrienol is a natural compound that can be found in plant seeds such as rice bran, palm oil, and Annatto tree. There are four tocotrienol isomers namely alpha ( $\alpha$ )-, beta ( $\beta$ )-, gamma ( $\gamma$ )-, and delta ( $\delta$ )-T3. Several studies of anticancer agents show that  $\gamma$ -T3 and  $\delta$ -T3 have more potent anticancer activity than other isomers in tocotrienols. Thus, tocotrienols with  $\gamma$ -T3 and  $\delta$ -T3 isomers can be potentially therapeutic in breast cancer.

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia.<sup>1</sup> Sekitar 1.7 juta kasus baru per tahun dan 25% dari seluruh tipe kanker menjadikan kanker payudara menempati urutan pertama kanker pada wanita dan urutan ke dua dari keseluruhan kanker di dunia.<sup>2</sup> Insidens kanker payudara meningkat di Amerika Selatan, Afrika, dan Asia.<sup>3</sup> Di Indonesia, kanker payudara juga menempati urutan pertama dan merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia.<sup>4,5</sup> Angka kejadian kanker payudara sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk diikuti kanker leher rahim sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk.<sup>6</sup>

Obat anti estrogen seperti tamoxifen dan raloxifen masih menjadi terapi utama dalam manatalaksana pasien kanker payudara dengan positif estrogen. Akan tetapi, obat ini memiliki efek samping seperti meningkatkan resiko kanker uterus, trombus pada pembuluh darah, *hot flushes*, sakit kepala, nyeri sendi, dan perubahan *mood*.<sup>7,8</sup> Setelah pemakaian jangka panjang, sel menjadi resisten dengan kerja tamoxifen dan menyebabkan sel kanker berproliferasi.<sup>9</sup> Sehingga, diperlukan agen terapi yang lebih efektif dan poten sebagai terapi kanker payudara. Dimulai dengan beberapa penemuan yang berhasil mengisolasi agen kemoterapi yang bersumber dari tanaman seperti etoposide, paclitaxel, dan vinblastine mendorong semakin banyaknya penelitian yang mengidentifikasi agen antikanker yang bersumber tanaman.<sup>10</sup>

Tocotrienol (T3) merupakan salah satu kandidat antikanker terbaru yang efektif melawan kanker. Mekanisme tocotrienol (T3) sebagai antikanker dengan cara antiproliferasi, menginisiasi apoptosis, menghambat angiogenesis, invasi kanker, dan metastasis.<sup>10,11,12</sup> Tocotrienol merupakan keluarga vitamin E, senyawa alami yang dapat ditemukan pada biji tanaman seperti bekatul, minyak sawit, dan kesumba keling. Terdapat empat isomer yakni alfa ( $\alpha$ -), beta ( $\beta$ -), gamma ( $\gamma$ -), dan delta ( $\delta$ -)T3, dimana isomer tersebut membedakan posisi dan nomor gugus methyl pada kepala chromanal.<sup>13,14</sup> Komposisi dari T3 isomer bervariasi bergantung pada sumbernya. Misalnya,  $\gamma$ -T3 dominan lebih tinggi di bekatul dan minyak sawit dibandingkan pada kesumba keling yang dominan mengandung  $\delta$ -T3. Isomer  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 telah dilaporkan memiliki efek poten sebagai antikanker.<sup>15,16</sup>

Beberapa studi mengenai agen antikanker menunjukkan bahwa  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 memiliki aktifitas antikanker yang lebih poten daripada isomer lain pada tocotrienol.<sup>15,16,17</sup> Meskipun, T3 masih dalam tahap evaluasi sebagai agen kemopreventif dalam skala klinis akan tetapi T3 telah banyak diteliti dalam skala besar pada hewan coba.<sup>12</sup> Berdasarkan latar belakang tersebut, Isomer  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 memiliki urgensi yang tinggi untuk diteliti lebih lanjut mengenai potensinya sebagai terapi pada kanker payudara dengan positif estrogen.

## TOCOTRIENOL

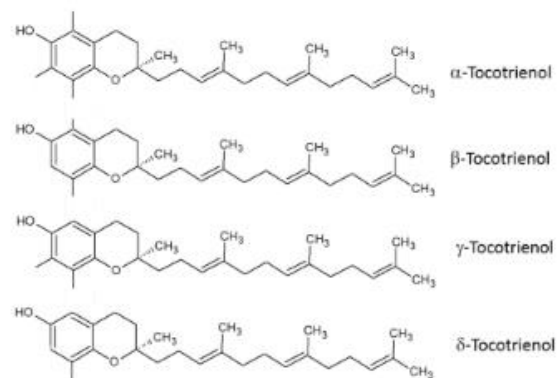
Terapi anti-estrogen merupakan salah satu terapi utama dalam penanganan kanker payudara dengan positif estrogen. Hormon estrogen

menstimulasi sel-sel payudara untuk membelah. Ikatan estrogen pada reseptor sel dengan DNA yang rusak akan memproduksi lebih banyak sel-sel yang bermutasi sehingga menstimulasi pertumbuhan tumor.<sup>7</sup> Pencegahan dapat dilakukan dengan anti-estrogen tamoxifen atau raloxifene selama 5 tahun. Tamoxifen merupakan obat pertama yang digunakan untuk menurunkan tingkat kekambuhan pada kanker payudara.<sup>8</sup> Akan tetapi, obat ini memiliki efek samping seperti meningkatkan resiko kanker uterus, trombus pada pembuluh darah, *hot flushes*, sakit kepala, nyeri sendi, dan perubahan *mood*.<sup>7,8</sup> Setelah pemakaian jangka panjang, sel menjadi resisten dengan kerja tamoxifen dan menyebabkan sel kanker berproliferasi.<sup>9</sup>

Permasalahan tersebut mendorong berbagai macam penelitian mengenai produk alam yang berpotensi menyediakan efek anti-estrogen dan menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Salah satu produk alam yang berpotensi sebagai agen anti-kanker payudara adalah grup Tocotrienol (T3), yang merupakan bagian dari keluarga vitamin E dan ditemukan sangat melimpah pada minyak sawit.<sup>18</sup> Secara struktur tocotrienol mirip dengan tocopherol (vitamin E) hanya saja berbeda pada rantai sampingnya. Tocopherol memiliki rantai samping yang jenuh sedangkan tocotrienol memiliki rantai samping yang tidak jenuh. Tocopherol dan tocotrienol masing-masing memiliki 4 isomer yakni ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , dan  $\delta$ ).<sup>18,19</sup>

Senyawa alam telah banyak diteliti untuk mengetahui aktivitas farmakologinya. Tocotrienol (T3) menjadi senyawa yang menarik untuk diteliti karena penemuan mengenai efektifitasnya sebagai agen antikanker. Senyawa

ini dapat ditemukan dengan kandungan yang bervariasi pada minyak sawit, minyak bekatul, minyak biji anggur, gandum, kacang-kacangan, jagung, dan minyak zaitun. Rantai yang tidak jenuh pada tocotrienol berfungsi untuk memudahkan penetrasi ke berbagai organ dan jaringan lemak.<sup>20</sup> Secara struktur tocotrienol mengandung tiga bagian utama. Gugus hidroksil fenolik yang berperan sebagai efek antioksidan. Rantai samping pytil berperan untuk mengikat membran dan absorpsi lebih lanjut. Meskipun absorpsinya lewat peroral tidak terlalu baik, adanya makanan akan meningkatkan absorpsi tocotrienol. Tocotrienol akan membentuk misel dalam usus halus dan membentuk kilomikron yang selanjutnya akan masuk ke sistem limfatik.<sup>14,20</sup>

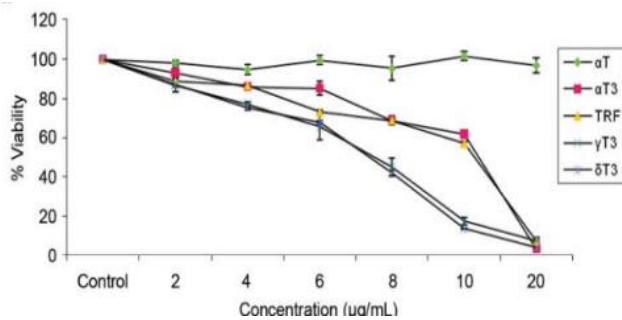


**Gambar 1. Struktur Tocotrienol<sup>20</sup>**

## **TOCOTRIENOL SEBAGAI TERAPI PADA KANKER PAYUDARA**

Tocotrienol memiliki efek antikanker yang multipel seperti antiproliferasi, antioksidan, pro-apoptosis dan antimetastatik.<sup>21</sup> Penelitian mengenai gen yang meregulasi sel kanker payudara pada manusia MCF-7 diberikan paparan dengan variasi isomer dari vitamin E. Ekspresi gen ditunjukkan dengan gambaran sel MCF-7 di IC<sub>50</sub> menggunakan *Illumina's Sentrix*

*Array Human-6 BeadChips*. Sel positif estrogen MCF-7 dikultur dalam media dengan 2-20  $\mu\text{g/mL}$  dari TRF (*Tocotrienol Rich Fraction*),  $\alpha$ -Tocopherol,  $\alpha$ -Tocotrienol,  $\delta$ -Tocotrienol dan  $\gamma$ -Tocotrienol selama 72 jam. Nilai  $\text{IC}_{50}$  dari setiap perlakuan dihitung dengan grafik viabilitas sel dibanding kelompok kontrol.<sup>22,23</sup>



**Gambar 2. Hubungan Kadar Konsentrasi dengan Viabilitas Sel Kanker<sup>22</sup>**

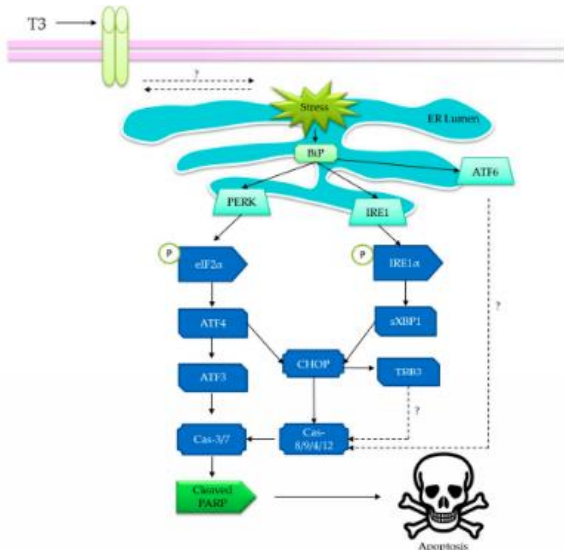
Hasilnya, isomer tocotrienol dapat menghambat proliferasi sel MCF-7 ( $p < 0.05$ ) dan dapat menurunkan jumlah sel kanker. Sebaliknya,  $\alpha$ -Tocopherol tidak berefek dengan pertumbuhan sel MCF-7 sampai konsentrasi mencapai 20  $\mu\text{g/mL}$ . Hasil  $\text{IC}_{50}$  dengan kadar konsentrasi pemberian 0-20  $\mu\text{g/mL}$ . Kadar TRF sebesar 10.86,  $\gamma$ -T3 sebesar 7.71,  $\delta$ -T3 sebesar 7.61,  $\alpha$ -T3 sebesar 12.4, dan  $\alpha$ -T 50.2 namun dengan pemberian konsentrasi 20-100  $\mu\text{g/mL}$ . Semakin rendah nilai  $\text{IC}_{50}$ , maka akan semakin baik aktivitas antioksidan.<sup>16</sup> Dengan demikian  $\delta$ -T3 dan  $\gamma$ -T3 merupakan isomer tocotrienol yang lebih poten untuk melawan sel kanker payudara dengan positif estrogen dibandingkan TRF,  $\alpha$ -T, dan  $\alpha$ -T3.<sup>22</sup>

Selain efek antioksidan dan protektornya yang lebih poten,  $\delta$ -T3 dan  $\gamma$ -T3 juga memiliki efek sitotoksik yang menginduksi sel kanker untuk apoptosis.<sup>16</sup> Studi secara *in vitro* meneliti

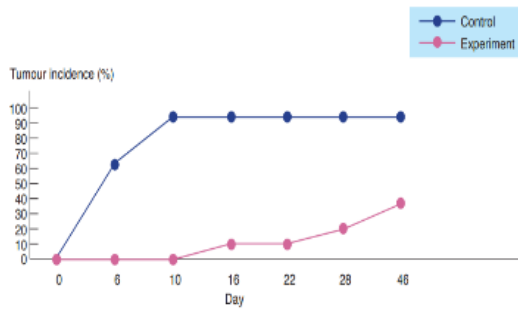
bahwa tocotrienol memiliki efek poten antikanker melawan kanker payudara +SA dengan toksisitas yang minimal pada epitel sel payudara yang normal. Pada waktu yang sama pemberian dosis tinggi tocopherol tidak memberikan efek yang penting sebagai antikanker pada sel kanker payudara yang sama. Aktivitas antikanker diukur dengan penurunan proliferasi. Pemberian tocotrienol menurunkan proliferasi sel kanker dengan memediasi penurunan aktivitas Akt dan transkripsi NF $\kappa$ B.<sup>20,23</sup>

Tocotrienol juga menginduksi Retikulum Endoplasma (RE) stres yang pada akhirnya akan menyebabkan sel apoptosis.  $\gamma$ -T3 mengaktifasi protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) pada sel epitel payudara tikus +SA dengan cara fosforilasi (menghambat) faktor inisiasi translasi eukariot ( $e\text{IF}2\alpha$ ), hal ini memicu peningkatan aktifitas faktor transkripsi 4 (ATF-4).<sup>10</sup> Studi lain menyatakan MCF-7 dan MDA-MB-231 sel kanker payudara yang diberikan  $\gamma$ -T3 akan menginduksi RE stres lewat jalur PERK dan inositol-requiring enzyme 1 (IRE1).<sup>24,25</sup>

Penelitian *in vitro* lain menyatakan bahwa tocotrienol memiliki efek proteksi pada sel kanker, 70% dari semua kanker payudara memiliki reseptor positif estrogen (ER+) dan 30% nya negatif estrogen (ER-). Selanjutnya,  $\delta$ -tocotrienol memiliki efek paling poten dalam menghambat pertumbuhan sel kanker.<sup>7</sup>  $\delta$ -T3 dan  $\gamma$ -T3 ditemukan memiliki lebih sedikit efek toksik pada sel payudara yang sehat, sehingga lebih aman digunakan dalam terapi pengobatan.<sup>13</sup>



**Gambar 3. Mekanisme  $\gamma$ -T3 menginduksi RE-stress dan menyebabkan apoptosis<sup>24</sup>**

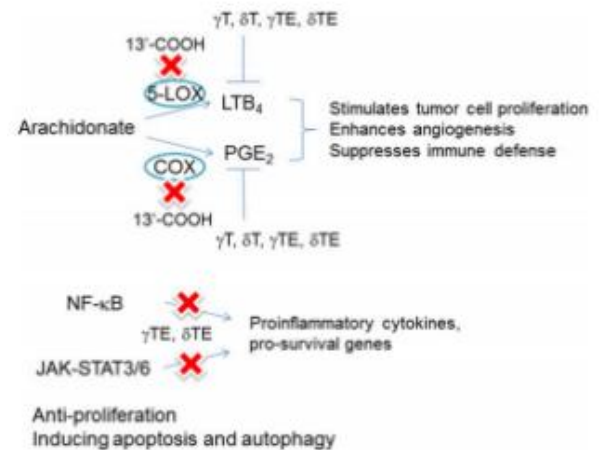


**Gambar 4. Insiden Tumor Pada Mencit BALB/c yang diinjeksi dengan 4T1 Sel Kanker Payudara<sup>7</sup>**

Sel kanker yang dikultur menunjukkan hanya tocotrienol yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dan hasilnya telah terkonfirmasi oleh banyak laboratorium di seluruh dunia. Mencit yang diinjeksi dengan sel kanker payudara kemudian diberikan tocotrienol menunjukkan penurunan insiden tumor. Bahkan, sel tumor tersebut membutuhkan waktu yang lama untuk berkembang dibandingkan pada kelompok kontrol yang tidak diberikan tocotrienol.<sup>7</sup>

Semua tocopherol dan tocotrienol merupakan antioksidan dan memungkinkan untuk memblokir stres oksidatif yang menginduksi kerusakan DNA. Akan tetapi,  $\gamma$ -T3

dan  $\delta$ -T3 lebih poten sebagai agen anti-inflamasi dan anti-kanker. Khususnya  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 menghambat formasi eicosanoid dan 13'-COOHs yang merupakan penghambat siklooksigenase (COX-1 dan -2) dan 5-lipooksigenase (5-LOX).  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 juga potensial menekan aktivasi NF- $\kappa$ B atau sinyal transduser dan aktivasi transkripsi faktor 3 (STAT3). Aktivitas ini menetralkan proinflamasi tumor yang menyebabkan perkembangan, invasif, dan resistennya sebuah pengobatan.<sup>17</sup>



**Gambar 5. Mekanisme molekuler efek antikanker dari isomer vitamin E dan 13'-COOH.**

$\gamma$ -T,  $\delta$ -T,  $\gamma$ -T3,  $\delta$ -T3, dan 13'-COOHs memblokir multipel jalur yang mempromosikan kanker, termasuk COX- dan 5-LOX-mediatisasi eicosanoid seperti PGE2 dan LTB4, secara berurutan. 13'-COOHs merupakan penghambat ganda dari COXs dan 5-LOX.  $\gamma$ -T3,  $\delta$ -T3 merupakan penghambat yang poten untuk NF- $\kappa$ B dan STAT3. Sebagai tambahan, isomer vitamin E dan 13'-COOHs dapat secara langsung menginduksi kematian sel kanker dan menghambat proliferasi. COX, cyclooxygenase; JAK-STAT3/6, Jalur kinase-signal

transducer dan aktivator dari faktor transkripsi 3/6; LTB4, leukotrien B4; PGE2. Prostaglandin E2; ;  $\delta$ T,  $\delta$ -tocopherol;  $\gamma$ T,  $\gamma$ -tocopherol;  $\delta$ TE,  $\delta$ -tocotrienol;  $\gamma$ TE,<sup>17</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas dapat disimpulkan bahwa terdapat potensi pemanfaatan  $\delta$ -Tocotrienol dan  $\gamma$ -Tocotrienol sebagai terapi pada kanker payudara dengan positif estrogen. Mekanisme tocotrienol (T3) sebagai antikanker dengan cara antiproliferasi, menginiasiasi apoptosis, menghambat angiogenesis, invasi kanker, dan metastasis. Isomer  $\gamma$ -T3 dan  $\delta$ -T3 memiliki aktifitas antikanker yang lebih poten daripada isomer lain pada tocotrienol.

## DAFTAR REFERENSI

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. *Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2016; 17:43-6.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. 2015; 136:E359–E386.
3. Rahimzadeh M, Baghestani AR, Gohari MR, Pourhoseingholi MA. *Estimation of the cure rate in Iranian breast cancer patients*. Asian Pac J Cancer. 2014; 15:4839-42.
4. InfoDatin Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. *Situasi Penyakit Kanker*. Kemenkes RI. 2015.
5. Kemenkes RI. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara*. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2013.
6. Depkes RI. *Hari Kanker Sedunia 2019*. 31 Januari 2019. <<https://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>>.
7. Nesaretnam K, Meganathan P. *Managing Breast Cancer with Tocotrienols - An Update*. Malaysian Palm Oil Board. 2016.
8. Yeh WL, Lin HY, Wu HM, Chen DR. *Combination Treatment of Tamoxifen with Risperidone in Breast Cancer*. Plos one. 2014; 9(6): 1-11.
9. Nesaretnam K, Meganathan P, Veerasenan SD, Selvaduray KR. *Tocotrienols and breast cancer: the evidence to date*. Genes Nutr. 2012; 7:3–9.
10. Tham SY, San Loh H, Wai Mai C, Yen Fu J. *Tocotrienols Modulate a Life or Death Decision in Cancers*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; (20)372:1-28.
11. Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R. *Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: It's Potential Against Cancer and Other Chronic Diseases*. *Biochem Pharmacol*. 2010; 80(11): 1613–1631.
12. Ling MT, Luk SU, Al-Ejeh F, Khanna KK. *Tocotrienol as a potential anticancer agent*. Oxford University Press. 2012; 33(2):233-9.
13. Fayyada AA, dan Nazzala S. *Synthesis, characterization, and in-vitro antitumor activity of the polyethylene glycol (350 and 1000) succinate derivatives of the tocopherol and tocotrienol isomers of Vitamin E*. *Int J Pharm*. 2017; 519(1-2):145–156.
14. Fu JY, Che HL, Yee Tan DM, Teng KT. *Bioavailability of tocotrienols: evidence in human studies*. *Nutrition & Metabolism*. 2014; 11(5):1-10.
15. Ahmed R, Sylvester PW.  *$\gamma$ -Tocotrienol Reversal of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Human Breast Cancer Cells is Mediated through a Suppression of Canonical Wnt and Hedgehog Signaling*. IntechOpen. 2018.
16. Lim SW, Loh HS, Ting KN, Bradshaw TD, Zeenathul NA. *Cytotoxicity and apoptotic activities of alpha-, gamma- and delta-tocotrienol isomers on human cancer cells*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014; 14(469):1-18.
17. Jiang Q. *Natural Forms of Vitamin E as Effective Agents for Cancer Prevention and Therapy*. American Society for Nutrition. 2017; 8:850-67.
18. Goh PS, Ng MH, Choo YM, Boyce AN, Chuah CH. *Production of Nanoemulsions from Palm-Based Tocotrienol Rich*

- Fraction by Microfluidization*. *Molecules*. 2015; 20: 19936–46.
19. Meganathan P, Fu JY. *Biological Properties of Tocotrienols: Evidence in Human Studies*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(11):1-11.
  20. Kabir I, Rahman M, Rahman K, Islam T. *A Brief Journey of Tocotrienols as Anticancer Agents*. *Journal of In Silico & In Vitro Pharmacology*. 2017; 3(2):19.
  21. Hafid SRA, Chakravarthi S, Nesaretnam K, Radhakrishnan AK. *Tocotrienol-Adjuvanted Dendritic Cells Inhibit Tumor Growth and Metastasis: A Murine Model of Breast Cancer*. *Plos One*. 2013; 8(9):1-9.
  22. Ramdas P, Rajihuzzaman M, Veerasenan SD, Selvaduray KR, Nesaretnam K, Radhakrishnan AK. *Tocotrienol-treated MCF-7 Human Breast Cancer Cells Show Down-regulation of API5 and Up-regulation of MIG6 Genes*. *Cancer Genomics & Proteomics*. 2011; 8:19-32.
  23. Loganathan R, Selvaduray KR, Nesaretnam K, Radhakrishnan AK. *Tocotrienols promote apoptosis in human breast cancer cells by inducing poly (ADP-ribose) polymerase cleavage and inhibiting nuclear factor kappa-B activity*. Blackwell Publishing. 2013; 46: 203–213.
  24. Patacsil D, Tran AT, Cho YS, Suy S, Saenz F, Malyukova I, Resson H, Collins SP, Clarke R, Kumar D. *Gamma-Tocotrienol induced Apoptosis is Associated with Unfolded Protein Response in Human Breast Cancer Cells*. *J Nutr Biochem*. 2012; 23(1): 93-100.
  25. Tran AT, Ramalinga M, Kedir H, Clarke R, Kumar D. *Autophagy Inhibitor 3-Methyladenine Potentiates Apoptosis induced by Dietary Tocotrienols in Breast Cancer Cells*. *Eur J Nutr*. 2015; 54(2):265–72.