

# I3C SAP

Thérapie nutraceutique ciblée pour la prévention et le traitement des cancers œstrogénodépendants

L'indole-3-carbinol (I3C) est une substance phytochimique dérivée en concentration élevée de légumes de la famille des brassicacées, dont le brocoli, le chou-fleur, le chou de Bruxelles, et le chou. Il a été démontré que l'I3C et ses dérivés exercent des mécanismes anticancer dans le corps humain. Il a été démontré que l'I3C a une activité antiœstrogène directe en inhibant par compétition les récepteurs d'œstrogène; en régulant à la hausse les isoenzymes *CYP1A1*, *CYP1A2* et *CYP1B1*, du cytochrome P450, accroissant ainsi le métabolisme de l'œstrogène; en déviant le métabolisme de l'œstrogène de l'espèce prolifère (16-OHE<sub>1</sub>) à l'espèce d'œstrogène la plus protectrice (2-OHE<sub>1</sub>); en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses par les voies NF-κB; en inhibant la croissance des cellules cancéreuses au stade G<sub>1</sub>; et en augmentant l'expression des antitumeurs p21, p27 et p53. L'emploi d'I3C pour la prévention et le traitement du cancer du sein, de l'endomètre, du côlon, et de la prostate de même que pour traiter le virus de l'herpès simplex et le virus du papillome humain, dont la dysplasie cervicale et le cancer du col utérin, a été fortement étudié chez les animaux comme chez les humains avec des résultats favorables.

## INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale sans OGM contient :

Indole-3-carbinol ..... 150 mg

Ce produit est sans OGM.

**Ne contient pas :** Gluten, soja, blé, maïs, produits laitiers, levure, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, sucre, ou amidon.

I3C SAP contient 60 capsules par bouteille.

## POSOLOGIE

**Adultes :** Prendre 2 capsules une fois par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. Ne pas excéder la dose recommandée.

## INDICATIONS

- L'I3C peut être utilisé pour la prévention et le traitement du cancer œstrogénodépendant du sein, du côlon, de l'endomètre, du col utérin et de la prostate;
- L'I3C peut être utilisé pour la prévention et le traitement des infections au VHS et au VPH;
- L'I3C peut être utilisé pour maintenir un métabolisme sain de l'œstrogène et de l'androgène.

## TOXICITÉ

Aucun effet secondaire ou évènement indésirables n'a été rapporté aux doses thérapeutiques régulières. À des doses dépassant 800 mg/j, l'administration orale d'I3C peut causer des symptômes réversibles de tremblements, de nausées, et de déséquilibre ou d'instabilité.

## PURETÉ, PROPRETÉ, ET STABILITÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot d'I3C SAP ont été validés par un laboratoire externe pour l'identité, la puissance, et la pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) :  
recherche nutraceutique ajoutée  
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5  
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • [nfh.ca](http://nfh.ca)

## CONTEXTE ET PHARMACOCINÉTIQUE

L'indol-3-carbinol (I3C) est un phytonutriments naturellement présent en grandes quantités dans les légumes crucifères du genre *Brassica*, dont le brocoli, le chou-fleur, le chou de Bruxelles, et le chou. Plusieurs recherches se sont penchées sur l'I3C comme phytonutriments, en particulier sur sa capacité à moduler les effets de l'œstrogène et ses implications dans les cancers œstrogénodépendants par le biais de divers mécanismes d'action<sup>[1, 2, 3]</sup>.

Après ingestion par des humains et en milieu acide, l'I3C est hydrolysé surtout en le dimère 3,3'-diindolylméthane (DIM), entre autres métabolites. Tant l'I3C que le DIM, en plus des autres métabolites mineurs de l'I3C, sont biologiquement actifs et exercent un certain nombre d'effets favorisant la santé qui sont surtout antiœstrogènes et antiandrogènes, qui peuvent être exploités pour la prévention et le traitement de divers cancers<sup>[1, 2, 3]</sup>.

L'I3C et le DIM sont rapidement absorbés dans le plasma et les tissus humains dans l'heure suivant la dose et éliminés principalement par l'urine d'abord, puis par voie fécale après 40 h de traitement continu. Les métabolites de l'I3C ont une demi-vie sérique de plus de 48 h après administration orale continue pendant une semaine<sup>[1, 2]</sup>.

## CANCER DU SEIN ET ANTIŒSTROGÈNE

Des niveaux d'œstrogène et une exposition aux œstrogènes accrus sont des facteurs de risque réputés dans le développement du cancer du sein et d'autres cancers œstrogénodépendants. L'I3C et ses métabolites ont une activité antiœstrogène par inhibition compétitive des récepteurs d'œstrogène. Il a été spécifiquement démontré que le DIM se lie sélectivement aux récepteurs d'œstrogène et agit comme antagoniste des œstrogènes<sup>[1, 2]</sup>. Par inhibition directe des récepteurs d'œstrogène et d'autres effets antiœstrogènes, la littérature a rigoureusement mis en cause l'I3C pour la prévention et le traitement du cancer du sein, autant en conjonction avec qu'indépendamment du tamoxifène et d'autres traitements pharmaceutiques conventionnels<sup>[1, 2, 3, 4, 5, 6]</sup>.

## HÉPATOPROTECTION ET DÉSINTOXICATION

En plus de l'inhibition directe compétitive des récepteurs d'œstrogène, l'I3C et ses métabolites — en particulier le DIM et l'indolylcarbazole (ICZ) — induisent les isoenzymes *CYP1A1* et *CYP1A2* du cytochrome P450 humain, et *CYP1B1/2* dans des rats Sprague-Dawley. Par l'induction de ces isoenzymes, l'I3C favorise la désintoxication de phase I et de phase II et démontre une activité hépatoprotective<sup>[1, 2, 3, 4, 7, 8]</sup>.

## RATIO DE 2:16-HYDROXYESTRONE

Le métabolisme de l'œstradiol ( $E_2$ ) par les hépatocytes résulte en la production primaire de 2-hydroxyestronne (2-OHE<sub>1</sub>) ou de 16- $\alpha$ -hydroxyestronne (16-OHE<sub>1</sub>). Il est généralement admis que le 16-OHE<sub>1</sub> cause la prolifération de certaines lignées de cellules de cancer du sein, tandis que le 2-OHE<sub>1</sub> a un effet protecteur contre le cancer du sein. Un ratio urinaire de 2:1 semble être optimal, tandis qu'un ratio de 1:1 est associé à un risque accru de cancer du sein. Le ratio de 2:16-hydroxyestronne est donc considéré comme un facteur de risque de cancer du sein; il a été démontré qu'une supplémentation en I3C augmente ce ratio<sup>[1, 2, 3, 4, 8]</sup>. Dans une étude, après administration orale d'I3C, les niveaux d'excrétion urinaire de 2-OHE<sub>1</sub> ont doublé, tandis que les niveaux de 16-OHE<sub>1</sub> ont diminué de 45 %, démontrant que l'I3C peut augmenter le ratio de 2:16-hydroxyestronne<sup>[9]</sup>. Ces résultats sont reflétés par ceux d'une étude qui a démontré une augmentation de 66 % du ratio urinaire de 2:16-hydroxyestronne suite à l'administration orale d'I3C<sup>[10]</sup>.

## ANTIPROLIFÉRATIF ET INDUCTEUR D'APOPTOSE

Des études *in vitro* ont démontré que l'I3C peut inhiber l'aptitude des cellules du cancer du sein à envahir les tissus environnants en régulant à la hausse les gènes antitumeurs PTEN et E-cadhérine. Le p53, le p21 et le p27 sont des inhibiteurs de kinase cyclinodépendants qui contrôlent la progression du cycle cellulaire; on sait que l'I3C accroît l'expression

de p21, de p27 et de p53, freinant ainsi les cycles de croissance des cellules tumorales à l'étape G<sub>1</sub>. De plus, il a été noté que l'incubation des cellules humaines de cancer du sein avec du DIM stimule l'apoptose indépendante du p53 et régule à la baisse le NF- $\kappa$ B, induisant l'apoptose dans diverses lignées cellulaires, dont les cellules des cancers myéloïde, leucémique et mammaire<sup>[1, 3, 7, 8]</sup>.

## PROTECTION DE L'ADN

*BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes gardiens humains qui réparent les bris d'ADN causés par les erreurs de transcription ou les mutations. La régulation à la hausse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* par supplémentation orale d'I3C jouerait un rôle dans la prévention du cancer du sein<sup>[2, 6, 8]</sup>.

## CANCER DE LA PROSTATE ET ANTIANDROGÈNE

Le DIM inhibe la synthèse d'ADN stimulée par la dihydrotestostérone (DHT) et inhibe par compétition la liaison de la DHT aux récepteurs d'androgène. Il a été démontré indépendamment que l'I3C et le DIM ont tous deux supprimé la prolifération des cellules du cancer de la prostate. Comme dans les études axées sur le cancer du sein, l'expression accrue du p21, du p27 et du p53 et la régulation à la baisse du NF- $\kappa$ B ont aussi été démontrées en cas de cancer de la prostate, menant à l'apoptose des cellules cancéreuses saines<sup>[2, 3, 7, 11, 12, 13, 14, 15]</sup>. Il a aussi été démontré que l'I3C et le DIM ont réduit les niveaux de PSA de 5 fois dans les 48 h en inhibant la transcription du gène PSA<sup>[14]</sup>.

## AUTRES INDICATIONS CLINIQUES

L'I3C et le DIM ont aussi été étudiés dans le traitement et la prévention du VHS, du VPH, et du cancers du col utérin, du cancer du côlon, et du cancer de l'endomètre<sup>[1, 3, 5]</sup>.

## POSOLOGIE, TOXICITÉ ET CONTRINDICATIONS

La dose thérapeutique optimale d'I3C serait de 400 mg/j — l'équivalent de celle trouvée dans environ un tiers de chou<sup>[1, 8, 10]</sup>.

Aucun avantage thérapeutique n'a été démontré pour l'administration orale directe de DIM par rapport à l'I3C<sup>[16]</sup>. En fait, il a été démontré que l'administration de DIM seul inhibe le *CYP1A1*, le *CYP1A2* et le *CYP1B1/2*; des processus qui contrarieraient les bienfaits de désintoxication de l'œstrogène démontrés par l'administration orale amont d'I3C<sup>[8]</sup>.

Aucun évènement ou effet secondaire indésirable n'est attendu à une dose de 400 mg/j chez les humains, et l'administration d'I3C est généralement bien tolérée. À plus de 800 mg/j, on a rapporté des symptômes incluant tremblements, perte d'équilibre, nausées, et perte d'équilibre. Ces effets secondaires observés sont réversibles après réduction de la dose ou arrêt et ne menacent pas la vie<sup>[1, 16]</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. Indole-3-carbinol — Monograph. » *Alternative Medicine Review*. Vol. 10, N° 4 (2005): 337-342.
2. Fan, S, et autres. « BRCA1 and BRCA2 as molecular targets for phytochemicals indole-3-carbinol and genistein in breast and prostate cancer cells. » *British Journal of Cancer*. Vol. 94, N° 3 (2006): 407-426.
3. Aggarwal, B.B. et H. Ichikawa. « Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. » *Cell Cycle*. Vol. 4, N° 9 (2005): 1201-1215.
4. Ashok, B.T., et autres. « Abrogation of estrogen-mediated cellular and biochemical effects by indole-3-carbinol. » *Nutrition and Cancer*. Vol. 41, N° 1-2 (2001): 180-187.
5. Auburn, K.J., et autres. « Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. » *The Journal of Nutrition*. Vol. 133, N° 7 (2003): 2470S-2475S.
6. Meng, Q., et autres. « Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- $\alpha$  signaling in human tumor cells. » *The Journal of Nutrition*. Vol. 130, N° 12 (2000): 2927-2931.
7. Sarkar, F.H. et Y. Li. « Indole-3-carbinol and prostate cancer. » *The Journal of Nutrition*. Vol. 134, N° 12 (2004): 3495S-3498S.
8. Rogan, E.G. « The Natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: State of the science. » *In Vivo*. Vol. 20, N° 2 (2006): 221-228.
9. Michnovicz, J.J., H. Adlercreutz et H.L. Bradlow. « Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. » *Journal of the National Cancer Institute*. Vol. 89, N° 10 (1997): 718-723.
10. Reed, G.A., et autres. « A Phase I study of indole-3-carbinol in women: Tolerability and effects. » *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Vol. 14 (2005): 1953-1960.
11. Nachshon-Kedmia, M., et autres. « Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells. » *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 41, Issue 6 (2003): 745-752.
12. Chinni, S.R., et autres. « Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G<sub>1</sub> cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. » *Oncogene*. Vol. 20, N° 23 (2001): 2927-2936.
13. Zhang, J., et autres. « Indole-3-carbinol induces a G<sub>1</sub> cell cycle arrest and inhibits prostate-specific antigen production in human LNCaP prostate carcinoma cells. » *Cancer*. Vol. 98, N° 11 (2003): 2511-2520.
14. Hsu, J.C., et autres. « Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells. » *Carcinogenesis*. Vol. 26, N° 11 (2005): 1896-1904.
15. Frydoonfar, H.R., D.R. McGrath et A.D. Spiegelman. « The effect of indole-3-carbinol and sulforaphane on a prostate cancer cell line. » *ANZ Journal of Surgery*. Vol. 73, N° 3 (2003): 154-156.
16. Minich, D.M. et J.S. Bland. « A review of the clinical efficacy and safety of cruciferous vegetable phytochemicals. » *Nutrition Reviews*. Vol. 65, N° 6 (2007): 259-267.

# I3C SAP

Targeted nutraceutical therapy for the prevention and treatment of estrogen-dependent cancers

Indole-3-carbinol (I3C) is a phytochemical derived in high concentrations from the *Brassica* family of vegetables, including broccoli, cauliflower, Brussels sprouts, and cabbage. I3C and its derivative compounds have been shown to exert anticancer mechanisms in the human body. I3C has been shown to exhibit direct antiestrogenic activity via competitive inhibition of estrogen receptors; upregulate the cytochrome P450 isoenzymes *CYP1A1*, *CYP1A2*, and *CYP1B1*, thereby increasing estrogen metabolism; shift estrogen metabolism away from the more proliferative (16-OHE<sub>1</sub>) towards the more protective (2-OHE<sub>1</sub>) estrogen species; induce cancer-cell apoptosis via NF-κB pathways; inhibit cancer cell growth at the G<sub>1</sub> stage; and increase the expression of p21, p27, and p53 tumour suppressors. The use of I3C for the prevention and treatment of breast, endometrial, colon, and prostate cancers, as well as for the treatment of herpes simplex virus (HSV) and human papillomavirus (HPV), including cervical dysplasia and cervical cancer, has been studied in depth in both animals and humans with favorable results.

## ACTIVE INGREDIENTS

Each non-GMO vegetable capsule contains:

Indole-3-carbinol ..... 150 mg

This product is non-GMO.

**Contains no:** Gluten, soy, wheat, corn, dairy, yeast, preservatives, artificial flavour or colour, sugar, or starch.

I3C SAP contains 60 capsules per bottle.

## DIRECTIONS FOR USE

**Adults:** Take 2 capsules once daily with food or as directed by your health-care practitioner. Do not exceed recommended dosage.

## INDICATIONS

- I3C SAP may be used in the prevention and treatment of estrogen-dependent breast, colon, endometrial, cervical, and prostate cancers.
- I3C SAP may be used in the prevention and treatment of HSV and HPV infections.
- I3C SAP may be used to support healthy estrogen and androgen metabolism.

## TOXICITY

No side effects or adverse events have been reported at regular therapeutic dosages. In doses exceeding 800 mg/d, oral administration of I3C may cause reversible symptoms of tremor, nausea, and imbalance or unsteadiness.

## PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for all I3C SAP lot numbers have been validated by a third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):  
adding nutraceutical research  
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5  
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • [nfh.ca](http://nfh.ca)

## BACKGROUND AND PHARMACOKINETICS

Indole-3-carbinol (I3C) is a naturally occurring phytonutrient present in high quantities in cruciferous vegetables from the *Brassica* genus, including broccoli, cauliflower, Brussels sprouts, and cabbage. I3C is a highly researched phytonutrient, particularly in terms of its ability to modulate the effects of estrogen and its implications in estrogen-sensitive cancers via various mechanisms of action.<sup>[1, 2, 3]</sup>

After human ingestion in the presence of an acidic environment, I3C is hydrolyzed mainly into the dimer, 3,3'-diindolylmethane (DIM), amongst other metabolites. Both I3C and DIM, in addition to the more minor metabolites of I3C, are biologically active and exert a number of health-promoting effects that may have primarily antiestrogenic and antiandrogenic effects, which may be harnessed for the prevention and treatment of various cancers.<sup>[1, 2, 3]</sup>

Both I3C and DIM are rapidly absorbed into human plasma and tissues within one hour of dosage and eliminated primarily via the urine initially, and also via fecal route after 40 h of continuous therapy. I3C metabolites demonstrate a serum half-life greater than 48 h following one-week continuous oral administration.<sup>[1, 2, 3]</sup>

## BREAST CANCER AND ANTIESTROGEN

Increased estrogen levels and exposure to estrogens are well-known to be risk factors in the development of breast cancer and other estrogen-sensitive cancers. I3C and its metabolites exhibit antiestrogenic activity via competitive inhibition of estrogen receptors. DIM has been specifically demonstrated to selectively bind estrogen receptors and act as an estrogen antagonist.<sup>[1, 2]</sup> Through direct inhibition of estrogen receptors and other antiestrogenic effects, I3C has been rigorously implicated in the literature as a preventative and treatment for breast cancer, both in conjunction with and independent of tamoxifen and other conventional, pharmaceutical treatments.<sup>[1, 2, 3, 4, 5, 6]</sup>

## HEPATOPROTECTION AND DETOXIFICATION

In addition to the direct competitive inhibition of estrogen receptors, I3C and its metabolites — specifically DIM and indolylcarbazole (ICZ) — induce the human cytochrome P450 isoenzymes *CYP1A1*, *CYP1A2* and in Sprague-Dawley rats, *CYP1B1/2*. Through induction of these isoenzymes, I3C promotes Phase I and Phase II detoxification and exhibits hepatoprotective activity.<sup>[1, 2, 3, 4, 7, 8]</sup>

## 2:16-HYDROXYESTRONE RATIO

The metabolism of estradiol ( $E_2$ ) by hepatocytes results in the primary production of either 2-hydroxyestrone (2-OHE<sub>1</sub>) or 16- $\alpha$ -hydroxyestrone (16-OHE<sub>1</sub>). It is generally accepted that 16-OHE<sub>1</sub> causes the proliferation of some breast cancer cell lines, while 2-OHE<sub>1</sub> has a protective effect for breast cancers. A 2:1 urinary ratio appears to be optimal, while a 1:1 ratio has been associated with increased risk of breast cancers. The 2:16-hydroxyestrone ratio may therefore be considered a risk factor for breast cancer; supplementation of I3C has been demonstrated to increase this ratio.<sup>[1, 2, 3, 4, 8]</sup> In a study, upon I3C oral administration, urinary excretion levels of 2-OHE<sub>1</sub> doubled, while 16-OHE<sub>1</sub> levels decreased by 45%, demonstrating the ability of I3C to increase the 2:16-hydroxyestrone ratio.<sup>[9]</sup> These findings are echoed by results of a study that showed a 66% increase in urinary 2:16-hydroxyestrone ratio in response to oral I3C administration.<sup>[10]</sup>

## ANTIPROLIFERATIVE AND APOPTOSIS-INDUCING

In vitro studies have shown I3C's ability to inhibit breast-cancer cells' ability to invade surrounding tissues via upregulation of tumour-suppressing genes PTEN and E-cadherin. p53, p21 and p27 are cyclin-dependent kinase inhibitors which control cell cycle progression; I3C is known to increase p21, p27 and p53 expression, thereby arresting

tumour cell growth cycles in the G<sub>1</sub> state. Additionally, incubation of human breast cancer cells with DIM has been found to stimulate apoptosis independent of p53 and downregulates NF- $\kappa$ B, inducing apoptosis in various cell lines, including myeloid, leukemia and breast cancer cells.<sup>[1, 3, 7, 8]</sup>

## DNA-PROTECTIVE

*BRCA1* and *BRCA2* are human caretaker genes that repair breaks in DNA due to transcription error or mutation. Upregulation of both *BRCA1* and *BRCA2* by I3C oral supplementation is suggested to play a role in breast cancer prevention.<sup>[2, 6, 8]</sup>

## PROSTATE CANCER AND ANTIANDROGEN

DIM inhibits dihydrotestosterone (DHT) stimulation of DNA synthesis and competitively inhibits androgen-receptor binding of DHT. I3C and DIM have both been independently shown to suppress proliferation of prostate cancer cells. As in studies focused on breast cancer, increased p21, 27 and p53 expression and downregulation of NF- $\kappa$ B have also been demonstrated in prostate cancer, leading to healthy cancer cell apoptosis.<sup>[2, 3, 7, 11, 12, 13, 14, 15]</sup> Furthermore, I3C and DIM have also been shown to decrease PSA levels 5-fold within 48 h via inhibition of PSA gene transcription.<sup>[14]</sup>

## OTHER CLINICAL INDICATIONS

I3C and DIM have also been studied in the treatment and prevention of HSV, HPV, and cervical cancer, colon cancer, and endometrial cancer.<sup>[1, 3, 5]</sup>

## DOSAGE, TOXICITY, AND CONTRAINDICATIONS

Optimal therapeutic dosage for I3C has been cited as 400 mg/d — equivalent to about that found in one-third of a head of cabbage.<sup>[1, 8, 10]</sup>

No therapeutic advantage has been shown for the direct oral administration of DIM over I3C.<sup>[16]</sup> In fact, DIM administration alone has been shown to inhibit *CYP1A1*, *CYP1A2* and *CYP2B1/2*; processes that would contradict the estrogen detoxification benefits shown by upstream I3C oral administration.<sup>[8]</sup>

No adverse events or side effects are expected at a dose of 400 mg/d in humans, and I3C administration is generally well tolerated. Over 800 mg/d, symptoms including tremor, unsteadiness, nausea, and imbalance have been recorded. Observed side effects are reversible upon dose reduction or withdrawal and are not life threatening.<sup>[1, 16]</sup>

## REFERENCES

1. "Indole-3-carbinol – Monograph." *Alternative Medicine Review* Vol. 10, No. 4 (2005): 337–342.
2. Fan, S, et al. "BRCA1 and BRCA2 as molecular targets for phytochemicals indole-3-carbinol and genistein in breast and prostate cancer cells." *British Journal of Cancer* Vol. 94, No. 3 (2006): 407–426.
3. Aggarwal, B.B. and H. Ichikawa. "Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives." *Cell Cycle* Vol. 4, No. 9 (2005): 1201–1215.
4. Ashok, B.T., et al. "Abrogation of estrogen-mediated cellular and biochemical effects by indole-3-carbinol." *Nutrition and Cancer* Vol. 41, No. 1–2 (2001): 180–187.
5. Auburn, K.J., et al. "Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen." *The Journal of Nutrition* Vol. 133, No. 7 (2003): 2470S–2475S.
6. Meng, Q., et al. "Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- $\alpha$  signaling in human tumor cells." *The Journal of Nutrition* Vol. 130, No. 12 (2000): 2927–2931.
7. Sarkar, F.H. and Y. Li. "Indole-3-carbinol and prostate cancer." *The Journal of Nutrition* Vol. 134, No. 12 (2004): 3493S–3498S.
8. Rogan, E.G. "The Natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: State of the science." *In Vivo* Vol. 20, No. 2 (2006): 221–228.
9. Michnovicz, J.J., H. Adlercreutz, and H.L. Bradlow. "Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans." *Journal of the National Cancer Institute* Vol. 89, No. 10 (1997): 718–723.
10. Reed, G.A., et al. "A Phase I study of indole-3-carbinol in women: Tolerability and effects." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* Vol. 14 (2005): 1953–1960.
11. Nachshon-Kedmia, M., et al. "Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells." *Food and Chemical Toxicology* Vol. 41, Issue 6 (2003): 745–752.
12. Chinni, S.R., et al. "Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G<sub>1</sub> cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells." *Oncogene* Vol. 20, No. 23 (2001): 2927–2936.
13. Zhang, J., et al. "Indole-3-carbinol induces a G<sub>1</sub> cell cycle arrest and inhibits prostate-specific antigen production in human LNCaP prostate carcinoma cells." *Cancer* Vol. 98, No. 11 (2003): 2511–2520.
14. Hsu, J.C., et al. "Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells." *Carcinogenesis* Vol. 26, No. 11 (2005): 1896–1904.
15. Frydoonfar, H.R., D.R. mcgrath, and A.D. Spigelman. "The effect of indole-3-carbinol and sulforaphane on a prostate cancer cell line." *ANZ Journal of Surgery* Vol. 73, No. 3 (2003): 154–156.
16. Minich, D.M. and J.S. Bland. "A review of the clinical efficacy and safety of cruciferous vegetable phytochemicals." *Nutrition Reviews* Vol. 65, No. 6 (2007): 259–267.