

DOI: 10.22144/ctu.jvn.2020.012

## PHÂN TÍCH MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH UNG THƯ VÀ THỨC ĂN

Trần Thanh Thảo\*

Bộ môn Sinh, Khoa Sư phạm, Trường Đại học Cần Thơ

\*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Trần Thanh Thảo (email: tthanhthao@ctu.edu.vn)

### ABSTRACT

**Thông tin chung:**

Ngày nhận bài: 09/04/2019

Ngày nhận bài sửa: 25/12/2019

Ngày duyệt đăng: 28/02/2020

**Title:**

An analysis of the association of cancer and food components

**Từ khóa:**

Cơ chế, kháng oxy hoá, methyl hoá DNA, thực phẩm, ung thư

**Keywords:**

Antioxidant, cancer, DNA methylation, food, mechanism.

There are increasing number of cancer deaths worldwide, motivating more studies to find solutions for the prevention of cancer. Although some of cancer diseases are attributed to gene inherited from parents, most of other cancers are formed from an interaction between gene and environmental factors, including physical, chemical and biological agents. Food is accounted to 30% of risk factors that cause cancer. Food can contribute to the formation of cancer through three mechanisms: epigenetic factors, DNA damage-caused by oxidative stress and mutagenesis. In contrast, some of food containing bioactive compounds are able to prevent or minimize above cancer-induced mechanisms. This paper is to analyze molecular mechanisms of food driving cancer and summarize some food components that can support or prevent the process of cancer development. From such analysis, some notifications to maintain healthy diets and lifestyle in the prevention of cancer thread are also suggested.

### TÓM TẮT

Trong bối cảnh số lượng người tử vong vì ung thư ngày càng cao trên toàn cầu, các nghiên cứu để tìm ra giải pháp phòng ngừa ung thư ngày càng được mở rộng. Mặc dù một vài loại ung thư được phát sinh do bất thường gen được di truyền, hầu hết ung thư phát sinh do kết quả tương tác giữa kiểu gen và các yếu tố của môi trường sống, bao gồm các yếu tố vật lý, hoá học và sinh học. Trong số các yếu tố từ môi trường có khả năng gây ung thư, thực phẩm chiếm đến tỉ lệ 30%. Thực phẩm có thể xúc tác quá trình phát triển của ung thư qua ba cơ chế: di truyền biểu sinh, tổn hại DNA do phản ứng stress oxy hoá và sự phát sinh đột biến. Ngược lại, một số nhóm thực phẩm chứa các chất có hoạt tính sinh học có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu các cơ chế gây ung thư trong tế bào. Bài báo này phân tích các cơ chế phân tử của thức ăn trong quá trình làm phát sinh và phát triển ung thư, đồng thời tổng hợp một số nhóm thức ăn có chức năng thúc đẩy hoặc ngăn ngừa ung thư. Từ các nghiên cứu trên, các lưu ý về lựa chọn dinh dưỡng và duy trì lối sống hợp lý trong việc phòng và tránh các nguy cơ ung thư cũng được đề nghị.

Trích dẫn: Trần Thanh Thảo, 2020. Phân tích mối liên quan giữa bệnh ung thư và thức ăn. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 56(1B): 111-123.

### 1 GIỚI THIỆU

Ung thư là một nhóm gồm hơn 100 bệnh được đặc trưng bởi sự tăng trưởng và phân chia không thể

kiểm soát của các tế bào do quá trình tổn hại DNA hay đột biến dẫn đến sai sót trong hoạt động của các gen điều khiển khả năng sinh trưởng và phân chia

của tế bào, làm phát sinh khối u (Marmot *et al.*, 2007; American Cancer Society, 2015; Cancer Research UK, 2018). Tuy nhiên, không phải tất cả các khối u đều là ung thư vì khối u đó có thể là lành tính hoặc ác tính. Khi các khối u phát triển nhanh và sinh trưởng vô hạn định, theo mạch máu hoặc mạch bạch huyết di căn vào các mô và cơ quan xung quanh, đồng thời tạo ra các enzyme tiêu hủy mô gốc, chúng trở nên ác tính và làm phát sinh ung thư (Cancer Treatment Centers of America, 2017). Sự phát sinh ung thư là kết quả tương tác giữa các yếu tố di truyền của cơ thể người và các chất gây ung thư từ môi trường (carcinogen). Các chất gây ung thư có thể là các tác nhân vật lý (tia phóng xạ, tia UV), hoá học (hoá chất, khói thuốc lá, thạch tín,...) và sinh học (vi khuẩn, virus hoặc ký sinh trùng) (World Health Organization, 2018). Theo thống kê năm 2018 từ tổ chức y tế thế giới, số ca tử vong vì ung thư lên đến 9,6 triệu trên toàn cầu. Đối với các nước nghèo và đang phát triển, tỉ lệ chết vì ung thư lên đến 70% (World Health Organization, 2018). Tại Việt Nam, theo ghi nhận từ bệnh viện ung bướu trung ương (Bệnh viện K), tình hình ung thư gia tăng đáng kể trong vòng hai thập kỷ gần đây. Thống kê số liệu cho thấy mỗi năm Việt Nam có hơn 150.000 trường hợp mới mắc bệnh và khoảng 75.000 người tử vong vì ung thư (Trần Quang Mai, 2015).

Ung thư hiện nay được cho là một căn bệnh có thể ngăn ngừa được, nếu như nguyên nhân của ung thư được xác định rõ (Aggarwal *et al.*, 2009). Ví dụ, virus HPV (*Human papilloma virus*) được xác định là tác nhân gây ra một số loại ung thư ở đường sinh dục người. Hiện tại vắc-xin chống lại virus HPV là Gardasil® và Cervarix® đã được chứng nhận có khả năng phòng ngừa được các loại ung thư bao gồm ung thư cổ tử cung, ung thư âm đạo và âm hộ ở phụ nữ, ung thư dương vật ở nam giới, ung thư hậu môn, ung thư đầu, cổ và mụn cóc sinh dục (MaineHealth Cancer Care Network, 2019). Do đó, việc xác định các yếu tố có liên quan đến ung thư là một bước đi quan trọng trong việc ngăn ngừa và điều trị ung thư. Các bằng chứng cho thấy rằng trong tất cả các yếu tố gây tử vong do ung thư, có khoảng 7% do chất phóng xạ và chất gây ô nhiễm môi trường, 14% - 20% do béo phì, 18% do nhiễm trùng, gần 25 - 30% là do thuốc lá, khoảng 30 - 35% có liên quan đến chế độ ăn uống (Anand *et al.*, 2008; Aggarwal *et al.*, 2009) (Hình 1). Từ năm 1981, Doll và Peto đã ước tính tỉ lệ tử vong do ung thư ở Hoa Kỳ có thể giảm đến 35% nếu người bệnh biết điều chỉnh chế độ ăn và tình trạng béo phì (Anand *et al.*, 2008). Tiếp theo đó, nhiều nghiên cứu lần lượt cũng chứng minh rằng các chất khác nhau trong thức ăn có liên quan đến nhiều loại bệnh ung thư (Grosso *et al.*, 2017). Tuy nhiên, rất ít tài liệu phân tích đầy đủ các cơ chế phân tử về mối liên hệ này. Do đó, ở phạm vi bài báo này,

các cơ chế phân tử làm phát sinh ung thư từ thực phẩm sẽ được phân tích cụ thể, đồng thời một số thực phẩm có lợi và có hại cho cơ thể trong việc phòng tránh ung thư cũng được tổng hợp từ các kết quả nghiên cứu khoa học.



Hình 1: Các yếu tố gây tử vong do ung thư

## 2 NỘI DUNG

### 2.1 Cơ chế mối liên hệ giữa các yếu tố dinh dưỡng và sự phát triển của ung thư

Mối quan hệ giữa thức ăn và ung thư có thể được hình thành dưới tác động của ba cơ chế chính: di truyền ngoại gen/ di truyền biểu sinh, tổn hại DNA do quá trình stress oxy hoá và quá trình phát sinh đột biến (Goldman and Shields, 2003) (Hình 2). Sự phát sinh một bệnh ung thư nào đó có thể do một hoặc nhiều hơn một cơ chế nêu trên tác động. Ví dụ thức uống có cồn có liên quan đến nhiều loại ung thư, trong đó các sản phẩm trung gian sinh ra do tiêu thụ cồn vừa có khả năng gây đột biến, vừa có thể xúc tác các tổn hại DNA do phản ứng stress oxy hoá (Pflaum *et al.*, 2016; Seitz *et al.*, 2016).

*Di truyền ngoại gen/ di truyền biểu sinh (epigenetic factors)*

Thuật ngữ di truyền ngoại gen (hay di truyền biểu sinh) đề cập đến những thay đổi về sự biểu hiện của các gen và chức năng của gen mà không liên quan đến sự thay đổi trình tự DNA của bộ gen. Di truyền ngoại gen là một quá trình có tính thuận nghịch, có thể di truyền được và chịu ảnh hưởng của môi trường. Ở động vật có vú, di truyền ngoại gen có thể được phát sinh thông qua sự thay đổi trong quá trình methyl hoá DNA (DNA methylation), biến đổi histone (histone modifications) và điều hoà sau phiên mã bởi các RNA không tham gia mã hoá (non-coding RNA). Ba cơ chế này tương tác đan xen với nhau, từ đó quyết định một gen sẽ được biểu hiện hay không tùy vào thời điểm và tùy vào mô tương ứng. Di truyền ngoại gen là cơ sở của quá trình biệt hoá các tế bào và mô trong cơ thể, đồng thời đóng

vai trò quan trọng trong sự phát triển của nhiều bệnh lý ở người như bệnh tim mạch, tiểu đường và các bệnh liên quan đến thoái hoá thần kinh (He *et al.*, 2013).

Trong các cơ chế di truyền ngoại gen, quá trình methyl hoá DNA đặc biệt có liên quan đến sự phát sinh và phát triển của nhiều loại ung thư. Methyl hoá DNA là quá trình thêm gốc methyl vào base cytosine trên mạch DNA, dưới tác dụng của các enzyme methyl hoá (DNA methyltransferases). Các base được methyl hoá sẽ được nhân rộng thông qua quá trình nhân đôi của DNA. Một số trình tự gen, đặc biệt là các trình tự nằm ở vùng khởi động (promoter), khi bị methyl hoá sẽ ngăn cản quá trình phiên mã, từ đó ức chế sự biểu hiện của gen. Sự methyl hoá cần thiết cho quá trình biệt hoá tế bào và sự phát triển bình thường của phôi. Tuy nhiên, đối với các gen có vai trò kiểm soát và kiểm hãm khối u, khi bị methyl hoá sẽ bất hoạt và dẫn đến ung thư (Phillips, 2008).

Quá trình methyl hoá DNA khác biệt với quá trình methyl hoá protein histone, mặc dù cả hai đều có vai trò ức chế sự biểu hiện của gen trong quá trình phát triển. Methyl hoá histone là quá trình thêm nhóm methyl vào các amino acid của protein histone trong nhiễm sắc thể, từ đó ảnh hưởng đến sự biểu hiện của gen. Tùy thuộc vào loại protein histone và loại amino acid được bổ sung, quá trình methyl hoá histone có thể kích thích hay ức chế sự biểu hiện của gen tương ứng (Cheng, 2014). Nhiều nghiên cứu gần đây đã chứng minh quá trình methyl hoá DNA và methyl hoá histone có thể liên quan với nhau trong việc ức chế sự biểu hiện của các gen. Cụ thể quá trình methyl hoá histone giúp định hướng quá trình methyl hoá DNA, trong khi đó DNA bị methyl hoá có thể được khuếch đại sau khi sao chép, từ đó tạo bản gốc mới cho phép sự xúc tác các quá trình biến đổi histone xảy ra (Cedar and Bergman, 2009). Trong sự phát triển của một số loại ung thư như ung thư đường ruột, ung thư dạ dày, sự tương tác giữa quá trình methyl hoá DNA và biến đổi histone đã được quan sát (Sato *et al.*, 2002).

Mặc dù sự methyl hoá DNA có vai trò cần thiết cho các quá trình sống của tế bào, bao gồm quá trình phát triển phôi, bất hoạt nhiễm sắc thể X, ổn định cấu trúc nhiễm sắc thể,... sự methyl hoá DNA trong một số trường hợp ngoại kiểm soát có thể dẫn đến bệnh lý (Phillips, 2008). Sự methyl hoá quá mức (hypermethylation) ở vùng khởi động (promoter) có thể ức chế hoạt động của nhiều gen, bao gồm các gen kiểm soát và ức chế khối u, làm phát sinh nhiều loại bệnh ung thư như ung thư phổi (Hulbert *et al.*, 2017), ung thư ruột kết (Rasmussen *et al.*, 2017), ung thư vú (Minatani *et al.*, 2016).

Quá trình methyl hoá DNA có thể chịu tác động của các yếu tố bên ngoài, bao gồm thức ăn. Các nhóm thực phẩm chứa các hoạt chất sinh học như selenium, polyphenol, isothiocyanate, epigallocatechin-3-gallate (EGCG) (trong trà xanh) và genistein (trong đậu nành) mang hoạt tính chống ung thư thông qua khả năng ức chế hoạt động của các enzyme methyl hoá DNA. Do đó, việc dùng các thành phần thức ăn để làm đảo ngược quá trình methyl hoá DNA gây ức chế các gen kiểm soát khối u ở các bệnh nhân ung thư được xem là liệu pháp tiềm năng trong việc phòng ngừa ung thư (Li, 2010). Bên cạnh đó, thức ăn giàu nhóm methyl như acid folic, vitamin nhóm B, S-adenosyl methionine cũng ảnh hưởng đến quá trình methyl hoá DNA và biến đổi histone. Tùy thời điểm phát triển của cơ thể, việc bổ sung thực phẩm cung cấp methyl cũng có tác dụng khác nhau. Ví dụ ở chuột, chỉ khi được bổ sung sớm, các nguồn thức ăn giàu methyl mới có thể giúp khắc phục sự sai sót của quá trình methyl hoá DNA làm phát sinh ung thư gan (Pogribny *et al.*, 2006).

#### *Tổn hại DNA (DNA damage) do quá trình stress oxy hoá (oxydative stress)*

Trong quá trình trao đổi chất và năng lượng, tế bào luôn tạo ra các gốc tự do (free radical). Gốc tự do là những chất dễ dàng kết hợp với các chất khác và gây hại cho tế bào. Khi phân tử oxy bị tách thành các nguyên tử và mang các điện tử không bắt cặp, chúng trở thành các gốc tự do. Do vậy, sự có mặt của các chất chống oxy hoá (antioxidant) là cần thiết, các chất này sẽ cung cấp điện tử cho các gốc tự do, trung hoà chúng mà không tự mình biến thành các gốc tự do mới (Villines, 2017).

Sự cân bằng giữa các gốc tự do và các chất chống oxy hoá là cần thiết để duy trì chức năng sinh lý bình thường của tế bào và cơ thể. Ngược lại, sự mất cân bằng giữa hai nhóm tác nhân trên sẽ dẫn đến quá trình stress oxy hoá. Stress oxy hoá sẽ có thể làm hư hại các chất lipid, protein và nucleotide của tế bào, từ đó làm phát sinh các loại bệnh tật. Stress oxy hoá ngắn hạn ở các mô tổn thương có thể là hệ quả của những chấn thương, viêm nhiễm, bỏng loét, nhiễm độc hay vận động quá mức. Stress oxy hoá sẽ sản sinh một lượng lớn các chất hoạt động có chứa oxy (Reactive Oxygen Species/ROS) (Lobo *et al.*, 2010). Nếu ROS được liên tục tạo ra theo một thời gian dài, cấu trúc và chức năng của tế bào sẽ bị tổn hại, từ đó gây ra các đột biến ở tế bào sinh dưỡng và thậm chí ung thư. Theo Reuter *et al.* (2010), có đến 16 loại ung thư phát sinh liên quan đến quá trình stress oxy hoá, trong đó có ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư cổ tử cung và ung thư dạ dày (Reuter *et al.*, 2010).

Các chất chống oxy hoá là các phân tử ổn định, có khả năng cung cấp điện tử cho các gốc tự do, từ đó trung hoà hoạt động có hại của chúng; hoặc loại trừ sản phẩm của quá trình stress oxy hoá là ROS. Do đó, các chất chống oxy hoá có thể làm giảm tỉ lệ ung thư được gây ra do stress oxy hoá. Glutathione, ubiquinol, và uric acid là các chất chống oxy hoá do cơ thể tổng hợp (mặc dù sự tích lũy các sản phẩm liên quan đến uric acid có liên quan đến bệnh gout (Shiozawa *et al.*, 2017). Nhiều chất chống oxy hoá khác được bổ sung thông qua thức ăn, bao gồm vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol), vitamin C (ascorbic acid) và  $\beta$ -carotene. Nhiều loại rau quả được cho là có chứa các chất chống oxy hoá như khoai tây, rau diếp, cà chua, các cây họ đậu, dâu, chanh, mận (miền Bắc), và ô liu. Trà xanh và trà đen cũng được nghiên cứu rộng rãi trong thời gian gần đây với tính năng chống oxy hoá và ngăn ngừa ung thư (Lobo *et al.*, 2010).

#### *Quá trình phát sinh đột biến (mutagenesis)*

Hầu hết các chất gây đột biến khởi đầu bằng cách bám vào các nucleotide trên DNA, hình thành các phức hợp gây đột biến-DNA (DNA adducts). Tế bào có nhiều cơ chế sửa sai để loại bỏ sự hình thành phức hợp gây đột biến-DNA nhằm giúp quá trình nhân đôi DNA diễn ra bình thường. Trong một số trường hợp cần thiết, tế bào có thể tự xúc tác quá trình chết tế bào để giảm thiểu các hậu quả do sai sót mang lại. Nếu không được phát hiện và sửa chữa kịp thời, phức hợp các chất gây đột biến-DNA có thể gây ra các đột biến biến đổi, mất hoặc chèn các nucleotide, tái tổ hợp, tái sắp xếp cũng như làm thay đổi cấu trúc nhiễm sắc thể. Tuy nhiên, không phải tất cả các phức hợp hình thành đều có thể gây ung thư, và những trình tự gen khác nhau cũng có độ nhạy cảm khác nhau với sự hình thành đột biến khi bị tác động (Goldman and Shields, 2003). Các gen liên quan đến ung thư bao gồm 2 nhóm: nhóm tiền ung thư (protooncogene) và nhóm ức chế ung thư (tumor suppressor gene). Nhóm tiền ung thư ở điều kiện bình thường là những gen điều hoà sự sinh trưởng, sự nhân đôi và biệt hoá của tế bào nhưng khi đột biến sẽ mang hoạt tính của gen sinh ung thư (oncogene). Hoạt động của các gen sinh ung thư sẽ dẫn đến sự phân chia không thể kiểm soát của tế bào và làm phát sinh ung thư. Ngược lại, nhóm ức chế ung thư làm giảm tốc độ phân bào, sửa sai trong quá trình sao chép và có chức năng quyết định tiên trình chết của tế bào. Khi nhóm gen này đột biến, sự phân bào sẽ không được kiểm soát chặt chẽ dẫn đến ung thư (American Cancer Society, 2019). Hơn 50% trường hợp ung thư ở người có liên quan đến các đột biến xảy ra ở gen *p53*. Ngoài chức năng ức chế sự hình thành khối u, *p53* còn có chức năng sửa sai trong quá trình nhân đôi DNA (ASCO, 2019).

Trong khi một số chất như aflatoxin được xác định chắc chắn là có khả năng làm phát sinh đột biến, một số chất khác vẫn còn nằm trong danh sách các chất có tiềm năng gây đột biến, bao gồm N-nitrosamine, polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) và heterocyclic amine (HCA). Aflatoxin là nhóm các độc tố được tiết ra chủ yếu từ một số loài nấm mốc thuộc chi *Aspergillus* (A), đặc biệt là loài *A. flavus* và *A. parasiticus*. Khi các sản phẩm nông nghiệp như bắp, đậu, hạt cotton bị nhiễm nấm, chất độc do nấm tiết ra có thể đi theo chuỗi thức ăn vào khẩu phần của các động vật nuôi. Độc tố nấm sẽ tác động vào con người trong quá trình con người tiêu thụ các sản phẩm từ thịt và sữa của động vật nhiễm độc tố nấm (National Cancer Institute, 2018). Trong các nhóm độc tố này, aflatoxin B1 là nhóm được nghiên cứu nhiều nhất và được chứng minh là chất có khả năng gây ung thư ở người, đặc biệt là làm tăng nguy cơ ung thư gan ở các bệnh nhân viêm gan B (WHO, 2018). Khi vào cơ thể, các enzyme trao đổi chất xúc tác sự tạo thành aflatoxin *exo*- 8,9 epoxide, chất này có thể bám vào DNA và đẩy nhanh quá trình đột biến thay thế nucleotide loại G ở codon 249 thuộc gen *p53* (Lunn *et al.*, 1997). Trong nghiên cứu lâm sàng, nhiều hợp chất được cho là có khả năng khử aflatoxin *exo*- 8,9 epoxide đã được thử nghiệm để làm giảm nguy cơ ung thư do độc tố aflatoxin gây nên (Wang *et al.*, 1999).

PAH được hình thành do sự cháy không hoàn toàn của các vật liệu hữu cơ như gỗ, than đá, xăng dầu, thuốc hút. Benzo [a] pyrene (BaP) là một hợp chất phổ biến nhất thuộc nhóm PAH, có khả năng bám vào DNA và gây đột biến dẫn đến nhiều loại ung thư ở người, bao gồm ung thư phổi và ung thư đường ruột. Phức hợp BaP-DNA có thể gây đột biến ở gen ức chế ung thư *p53* và làm phát sinh ung thư phổi ở các bệnh nhân hút thuốc (Liu *et al.*, 2005). Trước đây, người ta quan tâm nhiều đến lượng PAH được sản sinh nhiều trong quá trình hút thuốc, nhưng thực tế các nghiên cứu gần đây cho thấy lượng PAH có thể còn cao hơn trong thức ăn (Goldman and Shields, 2003). Nghiên cứu đánh giá hàm lượng BaP trong thực phẩm ở Hàn Quốc cho thấy một lượng cao BaP đã được tìm thấy trong gà rán, thịt bò xông khói và khoai tây chiên (Lee and Shim, 2007). Thức ăn chế biến dạng nướng và chiên cũng làm tăng các hợp chất PAH so với bình thường (Duan *et al.*, 2016).

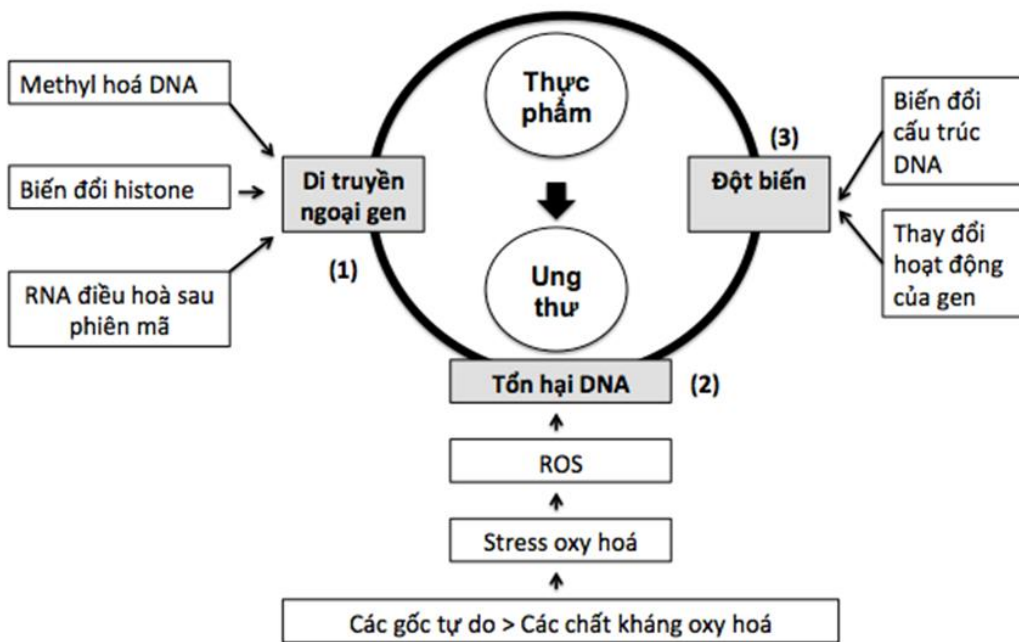
Các hợp chất của N-nitroso như là nitrosamine, nitroamide và nitrosoguanidine có mặt khắp nơi trong môi trường sống, trong nguồn thức ăn, nước uống và thuốc hút. Nitrosamine có thể được hình thành sẵn trong các sản phẩm thịt bảo quản, các thức ăn dạng xông khói, dạng sấy khô có bổ chất phụ gia, các loại dưa chua và sản phẩm mận như cá khô. Đặc



biệt, nitrosamine có mặt với tần suất và hàm lượng cao trong thực phẩm đến từ châu Á. Trong cơ thể, nitrosamine có thể hình thành từ nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ) và nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ), chúng đi vào cơ thể từ thức ăn qua đường tiêu hoá. Nitrite có thể chuyển thành NO dưới sự xúc tác của các enzyme tiêu hoá từ dạ dày, khi liên kết với các nhóm amine hoặc amide trong thực phẩm giàu đạm có thể hình thành nên nitrosamine hoặc nitrosamide. Các hợp chất này thông qua các phản ứng hoá học dưới sự xúc tác của các enzyme có thể tạo thành các tác nhân alkyl hoá DNA (Jakszyn *et al.*, 2006). Các tác nhân này có thể dẫn đến sự hình thành các sản phẩm bám vào DNA và gây tổn hại DNA trong quá trình nhân đôi. Ví dụ,  $\text{O}^6$ -methylguanine có thể dẫn đến đột biến thay thế GC thành AT ở gene tiền ung thư *K-ras* trong tế bào biểu mô ruột, làm tăng nguy cơ ung thư đường tiêu hoá (Bos, 1989; Lewin *et al.*, 2006). Sự tiêu thụ nhiều thịt đỏ có thể cung cấp nhiều protein heme như

nguồn nguyên liệu xúc tác quá trình hình thành các hợp chất nitroso. Khẩu phần ăn giàu thịt đỏ hoặc thịt chế biến sẵn được chứng minh là có mối liên hệ dương tính với ung thư ruột kết và có thể nhiều loại ung thư khác (Abid, 2014).

Ngoài việc hiện diện sẵn trong thức ăn, HCA có thể được hình thành trong quá trình chế biến thức ăn có chứa protein, amino acid hay creatine ở nhiệt độ cao, như nướng, chiên, xào. HCA được tạo ra nhiều hơn khi nấu thịt ở nhiệt độ cao trong thời gian dài (Zheng and Lee, 2009). HCA có thể làm tăng nguy cơ đột biến ở gen ức chế ung thư *APC* and *p53*. Trong khi việc loại HCA khỏi nguồn thức ăn là không khả thi, việc chế biến thức ăn ở nhiệt độ thấp bình thường có thể làm giảm lượng HCA được tạo thành và làm giảm nguy cơ ung thư do HCA gây nên (Goldman and Shields, 2003).



Hình 2: Tóm tắt ba cơ chế thực phẩm có thể gây ung thư

**2.2 Các nhóm thức ăn có thể gây tăng tiềm năng ung thư**

Mối liên hệ giữa chế độ ăn uống và ung thư rất phức tạp. Trong khẩu phần ăn mỗi ngày có đến hàng ngàn thành phần các chất có hoạt tính sinh học khác nhau. Mỗi thành phần này lại có mối liên hệ khác nhau với các loại ung thư. Hơn nữa, mỗi dưỡng chất có thể tác động đơn lẻ hoặc kết hợp với một số chất khác làm ảnh hưởng đến các hoạt động tế bào. Do đó, rất khó để kết luận rằng một hợp chất cụ thể nào

đó là nguyên nhân đơn thuần gây ra ung thư (Amine *et al.*, 2003). Ví dụ, một nghiên cứu so sánh hai nhóm người: nhóm người Mỹ gốc châu Phi và nhóm người Nam Phi với hai chế độ ăn khác nhau có tỉ lệ ung thư khác nhau. Nhóm người Mỹ gốc châu Phi với chế độ ăn giàu đạm và chất béo động vật, ít chất xơ có nguy cơ ung thư cao hơn nhóm người Nam Phi vốn ăn ít đạm, ít chất béo nhưng nhiều tinh bột và chất xơ. Điều này cũng có liên quan mật thiết đến các quần thể vi sinh vật đường ruột khác nhau trong hai nhóm nghiên cứu. Về cơ chế, nghiên cứu này

chúng tỏ rằng chất béo kích thích gan tổng hợp acid mật thứ cấp có hại, trong khi sự lên men chất xơ kích thích tổng hợp các sản phẩm có lợi, bao gồm các acid béo mạch ngắn như acetate, propionate và butyrate, có tính năng kháng viêm và kháng khối u (O’Keefe *et al.*, 2015). Sự tiêu thụ các nguồn thực phẩm khác nhau cũng dẫn đến sự phát triển hệ vi sinh vật khác nhau trong ống tiêu hoá mỗi người, và đã có rất nhiều nghiên cứu chỉ ra sự tương quan giữa khẩu phần ăn với sự phát triển của các nhóm vi sinh vật đường ruột trong quá trình phát triển của ung thư (Zitvogel *et al.*, 2015). Nhiều nghiên cứu tổng quan khác cũng chỉ ra rằng nguy cơ ung thư đường ruột tỉ lệ thuận với sự gia tăng tiêu thụ chất béo động vật cũng như giảm tiêu thụ ngũ cốc dạng hạt và chất xơ. Một chế độ ăn uống thiếu rau cải, trái cây và khẩu

phần ăn giàu năng lượng với nhiều thịt đỏ, thịt chế biến sẵn, đường cùng với thể trạng béo phì cũng làm tăng tiềm năng ung thư đường ruột (Bruce *et al.*, 2000). Dưới đây là bảng tổng hợp mối liên hệ giữa các nhóm thức ăn và cơ chế góp phần gây tăng nguy cơ ung thư của chúng ở bệnh nhân và các đối tượng động vật nghiên cứu. Trong các mối liên hệ được nêu, cần lưu ý các thành phần thức ăn không phải là nguyên nhân duy nhất gây nên bệnh mà sự phát triển của ung thư còn liên quan đến các yếu tố khác bao gồm cả kiểu gen và lối sống. Ví dụ, ung thư dạ dày có thể phát sinh ở các đối tượng có thói quen tiêu thụ muối cao, khẩu phần ăn ít rau quả đồng thời dạ dày bị nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (Key *et al.*, 2002).

**Bảng 1: Các nhóm thức ăn có thể gây tăng tiềm năng ung thư**

Nhóm thức ăn	Loại ung thư liên quan	Cơ chế gây ung thư	Nghiên cứu
Chất béo không no/mỡ	Ung thư ruột kết (colorectal cancer)	Bữa ăn thừa mỡ động vật thúc đẩy sự phát triển của các nhóm vi sinh vật đường ruột có hại (nhóm <i>Bacteroides</i> ), nhóm này tăng cường thúc đẩy sự tổng hợp các acid mật thứ cấp trong ruột. Sự thừa acid mật thứ cấp ức chế hoạt động của Farnesoid X receptor, qua đó làm tăng nguy cơ tổn hại DNA do stress oxy hoá, tăng viêm nhiễm và thúc đẩy các tế bào ruột phân chia vô kiểm soát.	O’Keefe (2016); Fu <i>et al.</i> (2019).
Thịt đỏ, thịt chế biến sẵn (thịt xông khói, thịt đóng gói có chất bảo quản)	Ung thư thực quản, dạ dày, ung thư đại tràng, ung thư tuyến tụy, ung thư phổi và ung thư gan.	- Khi thịt được nướng, xông khói hay nấu lâu ở nhiệt độ cao, các chất gây đột biến như HCA, PAH có thể hình thành. - Nitrites và các hợp chất có liên quan trong các sản phẩm thịt chế biến sẵn khi vào ruột được chuyển thành hợp chất N-nitroso. - Hàm lượng heme có trong thịt đỏ làm tăng nguy cơ ung thư, đặc biệt là ung thư ruột kết, qua 3 cơ chế: (i). peroxidation chất béo, (ii). hình thành các hợp chất n-nitroso, (iii). gây độc tế bào. - Thịt đỏ chứa chất <i>N</i> -glycolylneuraminic acid (Neu5Gc), chất này làm tăng nguy cơ ung thư ở người.	Cross <i>et al.</i> (2007), Lam <i>et al.</i> (2009), Helmus <i>et al.</i> (2013), Butler <i>et al.</i> (2003), Cascella <i>et al.</i> (2018), Samraj <i>et al.</i> (2015).
Đường, thức uống có đường cao.	Ung thư đại tràng, ung thư tuyến tụy.	Gián tiếp làm tăng nguy cơ ung thư, thông qua làm tăng hàm lượng calori trong cơ thể, tăng insulin, thúc đẩy béo phì, tiểu đường và làm tăng phản ứng stress oxy hoá.	Nayak <i>et al.</i> (2009), Aune <i>et al.</i> (2011).
Thực phẩm bảo quản có lượng muối cao (cá khô, dưa muối)	Ung thư họng, ung thư dạ dày, ung thư đại tràng.	Có 2 cơ chế được giả định: - Muối có thể làm mất hoạt tính bảo vệ của chất nhày tiết ra từ thành dạ dày, gây tổn hại dạ dày và làm tăng tỉ lệ đột biến và ung thư. - Tiêu thụ loại thức ăn bảo quản có lượng muối cao (dưa muối, cá khô) tạo điều kiện cho vi khuẩn <i>H. pylori</i> phát triển, vi khuẩn này gây tăng nguy cơ ung thư dạ dày.	Tsugane <i>et al.</i> (2004), Peleteiro <i>et al.</i> (2011), Loh <i>et al.</i> (2007), Gaddy <i>et al.</i> (2013), Thapa <i>et al.</i> (2019).

Nhóm thức ăn	Loại ung thư liên quan	Cơ chế gây ung thư	Nghiên cứu
Sử dụng các loại viên uống bổ sung quá liều	- Ở những người hút thuốc, sử dụng $\beta$ -carotene có liên quan với ung thư phổi. - Selenium và vitamin E có liên quan với ung thư tuyến tiền liệt. - Acid folic có liên quan với sự phát triển của ung thư đại tràng.	- Liều cao $\beta$ -carotene dẫn đến làm tăng phản ứng stress oxy hoá, đặc biệt khi tế bào phải tiếp xúc với khói thuốc lá. - Selenium và vitamin E gây nguy cơ ung thư khác nhau ở những cá nhân khác nhau tùy sự tương tác với kiểu gen. Người bị ung thư dùng selenium với liều trên 140 $\mu\text{g/day}$ có nguy cơ tử vong cao. Quá trình nhân đôi DNA ở mô ung thư cần nồng độ cao acid folic cho sự phát triển của khối u. Sự hoạt hoá của thụ quan nhận acid folic dẫn đến sự hoạt hoá của các chu trình xúc tác ung thư, bao gồm chu trình STAT3.	Kenfield <i>et al.</i> (2015), Kim and Kim, (2013), Middha <i>et al.</i> (2018), Miller <i>et al.</i> (2008), Hansen <i>et al.</i> (2017). Song <i>et al.</i> (2000).
Thức uống có cồn	Ung thư gan, ung thư miệng, ung thư họng, ung thư thanh quản, ung thư vú	- Sự trao đổi chất của chất có cồn tạo ra acetaldehyde và các gốc tự do. Acetaldehyde là chất có khả năng gây ung thư và đột biến, khi bám vào DNA và protein có khả năng kích thích tế bào phân chia. Các gốc tự do làm tăng phản ứng stress oxy hoá.	Pflaum <i>et al.</i> (2016), Seitz <i>et al.</i> (2016),

**2.3 Các nhóm thức ăn có thể làm giảm nguy cơ ung thư**

Theo nhiều nghiên cứu, rau cải, trái cây và ngũ cốc hạt chứa nhiều chất có thể làm giảm nguy cơ gây nhiều loại ung thư, đặc biệt là ung thư đường tiêu hoá và hô hấp. Các loại thực phẩm này chứa nhiều chất chống ung thư như carotenoid, vitamin C, vitamin E, selenium, chất xơ, dithiolthione, glucosinolate, indole, isothiocyanate, flavonoid, phenol, chất ức chế protease, sterol từ thực vật, các

hợp chất từ họ hành và limonene. Các chất này kháng ung thư qua nhiều cơ chế giống và khác nhau, như xúc tác hoạt động của các enzyme khử độc (detox), ức chế sự tạo thành hợp chất độc nitrosamine, kháng khối u, pha loãng và tương tác với các chất gây ung thư trong ống tiêu hoá, thay đổi trao đổi chất của các hormone và chống phản ứng stress oxy hoá (Steinmetz and Potter, 1991). Dưới đây là bảng tổng hợp một số nhóm thực phẩm giúp ngăn ngừa và chống ung thư từ các nghiên cứu.

**Bảng 2: Các nhóm thức ăn có thể làm giảm nguy cơ ung thư**

Nhóm thức ăn	Loại ung thư liên quan	Cơ chế ngăn ngừa ung thư	Nghiên cứu
Chất xơ (có nhiều trong ngũ cốc, rau, trái cây)	Ung thư đường ruột, ung thư thực quản, ung thư tuyến mật, ung thư vú và ung thư bàng quang.	Lượng chất xơ lớn giúp đẩy thức ăn qua đường ruột nhanh hơn, qua đó làm giảm khả năng các chất độc có thể tiếp xúc và ngấm vào thành ruột gây ung thư. Sự lên men của chất xơ trong ruột già tạo ra các acid béo chuỗi ngắn như acetate, propionate và butyrate. Butyrate thúc đẩy tế bào biệt hoá, tạo sự chết của các tế bào khối u và ức chế acid mật thứ cấp. Acid mật thứ cấp làm tăng nguy cơ ung thư đường ruột (xem bảng 1)	Key <i>et al.</i> (2002), Marmot <i>et al.</i> (2007), O'Keefe (2016), Song <i>et al.</i> (2018).
Sản phẩm từ đậu nành	Ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt	Chứa các chất isoflavone (genistein và daidzein) có chức năng ức chế thụ quan hormone androgen, khử methyl hoá.	Qin <i>et al.</i> (2009), Li <i>et al.</i> (2012).
Chất khoáng Selenium (có trong hạt, hành, súp- lơ)	Ung thư vú, tuyến tiền liệt và ung thư phổi	Ngăn ngừa sai sót trong quá trình methyl hoá histone, liều 200 $\mu\text{g/ngày}$ tăng cường sửa chữa tổn hại DNA.	Lippman <i>et al.</i> (2009).

Nhóm thức ăn	Loại ung thư liên quan	Cơ chế ngăn ngừa ung thư	Nghiên cứu
Carotenoid/sắc tố ( $\alpha$ -carotene, $\beta$ -carotene, $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene) (có trong cam, chanh, cà rốt, khoai tây, bí đỏ, đu đủ, xoài, dưa hấu, cà chua,...).	Ung thư phổi, ung thư đại tràng.	Kháng stress oxy hoá, ức chế sự phân chia tế bào, xúc tác sự biệt hoá tế bào, ức chế khối u, xúc tác sự chết của tế bào, tăng hoạt tính khử độc của enzyme, tăng cường hệ miễn dịch.	Liu (2004), Powolny and Singh (2008).
Folic acid, vitamin B6, vitamin B12.	Ung thư đại tràng, ung thư vòm miệng.	- Folate chuyển hoá thành 5,10-methylenetetrahydrofolate (MTHF). MTHF tham gia vào quá trình methyl hoá DNA. - Acid folic hoạt động cùng với vitamin B6 và B12. Nếu thiếu acid folic, đột biến thay thế Uracil bằng Thymidine có thể xảy ra, làm phá vỡ cấu trúc DNA.	Van Engeland <i>et al.</i> (2003), Steegers-Theunissen <i>et al.</i> (2009), Sutandyo, (2010).
Isothiocyanates (có trong các cây họ cải (cải bắp, bông cải, súp-lơ)	Ung thư phổi, ung thư đường tiêu hoá.	Kháng các hợp chất gây ung thư, khử độc và tăng bài tiết chất độc khỏi cơ thể.	Sharma <i>et al.</i> (2016).
Các cây họ hành (hành, tỏi)	Ung thư vú, ung thư đại tràng.	Chứa các chất ức chế hoạt động của các chất gây ung thư và kiềm hãm sự phát triển của các tế bào ung thư (diallyl disulfide, S-allylcysteine, ajoene).	Saud <i>et al.</i> (2016), Kiesel and Stan, (2017).
Trà xanh	Ung thư da (thử nghiệm trên chuột). Ung thư ruột, thực quản, vú, gan, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt.	Ức chế sự di căn của khối u và ngăn ngừa sự tạo mạch máu tại khối u. Các chất polyphenol như Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), glutathione S-transferase, catalase và quinone reductase ức chế sự methyl hoá, kháng oxy hoá và khử độc.	Bushman (1998), Mantena <i>et al.</i> (2005), Kim and Kim (2013).
Chất khoáng kẽm (có trong hải sản, thịt bò, thịt cừu)	Ung thư tuyến tiền liệt, thực quản	Thiếu kẽm ảnh hưởng đến các chu trình phản ứng viêm. Các phản ứng viêm có liên hệ dương tính với ung thư.	Han <i>et al.</i> (2009), Wan <i>et al.</i> (2011).
Dầu cá, omega 3, eicosapentaenoic/EPA và docosahexaenoic acid /DHA	Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột.	Dầu cá làm tăng sự chết của tế bào suốt quá trình hình thành khối u và làm giảm sự methyl hoá.	Romagnolo <i>et al.</i> (2010), Hong <i>et al.</i> (2011).
Isothiocyanate (ITC) (trong rau họ cải như súp-lơ).	Ung thư đại tràng.	Tăng hoạt tính của các gen điều hoà chu trình tế bào, đồng thời làm giảm sự phân chia tế bào.	Traka <i>et al.</i> (2005).
Cà phê	Ung thư tuyến tiền liệt	Ức chế quá trình methyl hoá DNA.	Geybels <i>et al.</i> (2013).
Calcium, vitamin D	Ung thư đại tràng.	Dạng hoạt hoá của Calcium là Calcitriol có chức năng kháng khối u thông qua ức chế sự phân chia tế bào. Các muối Canxi có khả năng kết tủa các phân tử heme, làm giảm độc tính gây ung thư của heme.	Wu <i>et al.</i> (2002), Luo <i>et al.</i> (2010), Pierre <i>et al.</i> (2013).
Vitamin C	Chưa có bằng chứng ở cấp độ cơ thể.	Ăn trái kiwi giúp chống stress oxy hoá và tăng cường sửa chữa tổn hại DNA, từ đó làm giảm những đột biến có khả năng gây ung thư.	Collins <i>et al.</i> (2003).



### 3 KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

Các nhóm thức ăn có thể xúc tác sự phát triển của ung thư theo ba cơ chế: di truyền ngoại gen, stress oxy hoá và đột biến. Thông tin từ Bảng 1 và Bảng 2 cho thấy mối liên quan giữa các nhóm thức ăn và ung thư đã tồn tại, trong đó sự liên quan này thể hiện theo cả hai hướng: thức ăn có thể góp phần làm tăng cường hoặc giúp ngăn ngừa ung thư. Việc tiêu thụ một lượng lớn thực phẩm giàu năng lượng có nguồn gốc từ mỡ động vật, thịt đỏ, thức ăn đóng gói có chất bảo quản, thức uống có cồn,... không có lợi cho cơ thể trong việc phòng ngừa ung thư. Thức ăn bị nhiễm độc tố nấm aflatoxin làm tăng nguy cơ ung thư. Việc chế biến thức ăn ở nhiệt độ cao (chiên, xào, nướng trực tiếp trên lửa) cũng có thể làm phát sinh các chất hoặc hợp chất gây ung thư như N-nitroso, PAH, HCA. Ngược lại, khẩu phần ăn giàu lượng rau cải, trái cây và ngũ cốc dạng hạt chứa nhiều chất chống ung thư như chất xơ, carotenoid, vitamin C, vitamin E, selenium, dithiolthione, glucosinolate, indole, isothiocyanate, flavonoid, phenol, chất ức chế protease, sterol, diallyl disulfide, limonene, ...

Tuy nhiên, Sự phát sinh và phát triển của ung thư là hệ quả tổ hợp của nhiều yếu tố, bao gồm sự tương tác qua lại giữa các nhóm thức ăn, hình thức chế biến thức ăn (nướng, chiên, hấp,...), kiểu gen của cá thể mang bệnh, lối sống và chế độ tập luyện thể chất. Một chế độ ăn thường xuyên có bổ sung rau củ, ngũ cốc, sữa, cá, dầu thực vật và trái cây sẽ là phương thuốc hiệu quả để chống lại nhiều bệnh ung thư. Bên cạnh đó, giảm thiểu việc tiêu thụ quá thừa hàm lượng chất béo động vật, thịt đỏ và thịt chế biến sẵn, đồ ngọt cùng thức uống có cồn cũng là một giải pháp để giảm nguy cơ ung thư (Akin and Tözün, 2014). Nhiều hợp chất gây ung thư có thể hình thành khi thịt được chế biến dạng chiên, nướng, muối bảo quản... Do đó, chế biến thực phẩm đúng cách và an toàn cũng nên được lưu ý trong việc phòng ngừa ung thư. Khẩu phần dinh dưỡng cân bằng cùng với việc duy trì một lối sống khoẻ mạnh như không hút thuốc, thường xuyên vận động cơ thể (đi bộ ít nhất 30 phút một ngày), tránh tiếp xúc quá lâu với ánh nắng mặt trời, tiêm phòng đầy đủ các loại vaccine (vaccine chống viêm gan B, vaccine ngăn ngừa ung thư cổ tử cung ở nữ giới,...), kiểm tra ung thư định kỳ (ung thư ruột, ung thư vú, ung thư cổ tử cung) có thể giúp mỗi người chủ động hơn trong việc ngăn ngừa và hạn chế các loại ung thư (Norat *et al.*, 2015).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

Abid, Z., Cross, A.J. and Sinha, R., 2014. Meat, dairy, and cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 100(1): 386S-393S.

Aggarwal, B.B., Shishodia, S., Sandur, S.K., Pandey, M.K. and Sethi, G., 2006. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical Pharmacology*. 72(11): 1605-1621.

Aggarwal, B.B., Vijayalekshmi, R.V. and Sung, B., 2009. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clinical Cancer Research*. 15(2): 425-430.

Akin, H. and Tözün, N., 2014. Diet, microbiota, and colorectal cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 48: S67-S69.

American Cancer Society, 2015. What is cancer? Accessed on 18 January 2019. Available from <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>

American Cancer Society, 2019. Oncogenes and tumor suppressor genes. Accessed on 23 June 2019. Available from <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/genes-and-cancer/oncogenes-tumor-suppressor-genes.html>

American Society of Clinical Oncology, 2019. The genetics of cancer. Accessed on 24 June 2019. Available from <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/genetics/genetics-cancer>

World Health Organization, 2003. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. World Health Organization. 916: i-viii.

Amine, E.K., Baba, N.H., Belhadj, M. *et al.*, 2003. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization Technical Report Series. 916

Anand, P., Kunnumakara, A.B., Sundaram, C. *et al.*, 2008. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*. 25(9): 2097-2116.

Aune, D., Greenwood, D.C., Chan, D.S.M. *et al.*, 2011. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*. 23(4): 843-852.

Bos, J.L., 1989. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Research*. 49(17): 4682-4689.

Bruce, W.R., Giacca, A. and Medline, A., 2000. Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 9(12): 1271-1279.

Bushman, J.L., 1998. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutrition and Cancer*. 31(3): 151-159.

Butler, L.M., Sinha, R., Millikan, R.C. *et al.*, 2003. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-

- based study. *American Journal of Epidemiology*. 157(5):434–45.
- Cancer research UK, 2018. Family history and inherited cancer genes. Accessed on 2 November 2018. Available from <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/inherited-cancer-genes-and-increased-cancer-risk/family-history-and-inherited-cancer-genes>
- Cancer Treatment Centers of America, 2017. What's the difference? Benign and malignant tumors. Accessed on 2 November 2018. Available from <https://www.cancercenter.com/discussions/blog/whats-the-difference-benign-and-malignant-tumors/>
- Casella, M., Bimonte, S., Barbieri, A. *et al.*, 2018. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infectious Agents and Cancer*. 13(1): 3. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371880>
- Cedar, H. and Bergman, Y., 2009. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nature Reviews Genetics*. 10(5): 295.
- Cheng, X., 2014. Structural and functional coordination of DNA and histone methylation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 6(8): a018747.
- Collins, A.R., Harrington, V., Drew, J. and Melvin, R., 2003. Nutritional modulation of DNA repair in a human intervention study. *Carcinogenesis*. 24(3): 511-515.
- Cross, A.J., Ferrucci, L.M., Risch, A. *et al.*, 2010. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Research*. 0008-5472. CAN:0009-3929.
- Cross, A.J., Leitzmann, M.F., Gail, M.H., Hollenbeck, A.R., Schatzkin, A. and Sinha, R., 2007. A Prospective Study of Red and Processed Meat Intake in Relation to Cancer Risk. *PLoS Med*. 4(12): e325.
- Davis, C.D., Uthus, E.O. and Finley, J.W., 2000. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *The Journal of Nutrition*. 130(12): 2903-2909.
- Duan, X., Shen, G., Yang, H. *et al.*, 2016. Dietary intake polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and associated cancer risk in a cohort of Chinese urban adults: Inter-and intra-individual variability. *Chemosphere*. 144: 2469-2475.
- Fu, T., Coulter, S., Yoshihara, E. *et al.*, 2019. FXR Regulates Intestinal Cancer Stem Cell Proliferation. *Cell*. 176(5): 1098-1112. e18.
- Gaddy, J.A., Radin, J.N., Loh, J.T. *et al.*, 2013. High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infection and Immunity*. 81(6): 2258-2267.
- Geybels, M.S., Neuhouwer, M.L., Wright, J.L., Stott-Miller, M. and Stanford, J.L., 2013. Coffee and tea consumption in relation to prostate cancer prognosis. *Cancer Causes & Control*. 24(11): 1947-1954.
- Goldman, R. and Shields, P.G., 2003. Food mutagens. *The Journal of Nutrition*. 133(3): 965S-973S.
- Grosso, G., Bella, F. and Godos, J. *et al.*, 2017. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutrition Reviews*. 75(6): 405-419.
- Han, C.-T., Schoene, N.W. and Lei, K.Y., 2009. The influence of Zinc deficiency on AKT-MDM2-P53 and AKT-P21 signaling axes in normal and malignant human prostate cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 297(5): C1188-C1199.
- Hansen, M.F., Jensen, S.Ø., Füchtbauer, E.-M. and Martensen, P.M., 2017. High folic acid diet enhances tumour growth in PyMT-induced breast cancer. *British Journal of Cancer*. 116(6): 752.
- He, S., Li, X., Chan, N., & Hinton, D. R. (2013). Epigenetic mechanisms in ocular disease. *Molecular Vision*. 19: 665.
- Helmus, D.S., Thompson, C.L., Zelenskiy, S., Tucker, T.C., Li, L., 2013. Red meat-derived heterocyclic amines increase risk of colon cancer: a population-based case-control study. *Nutrition and Cancer*. 65(8): 1141-1150.
- Hong, S.-K., Kim, J.-H., Lin, M.-F. and Park, J.-I., 2011. The Raf/MEK/extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway can mediate growth inhibitory and differentiation signaling via androgen receptor downregulation in prostate cancer cells. *Experimental Cell Research*. 317(18): 2671-2682.
- Hulbert, A., Jusue-Torres, I., Stark, A. *et al.*, 2017. Early detection of lung cancer using DNA promoter hypermethylation in plasma and sputum. *Clinical Cancer Research*. 23(8): 1998-2005.
- Jakszyn, P. and González, C.A. 2006. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology*. WJG. 12(27): 4296.
- Japan Public Health Center-based Prospective Study Group, 2009. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 91(2): 456-464.

- Kenfield, S.A., Van Blarigan, E.L., DuPre, N., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L. and Chan, J.M., 2015. Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*. 107(1).
- Key, T.J., Allen, N.E., Spencer, E.A. and Travis, R.C., 2002. The effect of diet on risk of cancer. *The Lancet*. 360(9336): 861-868.
- Kiesel, V.A. and Stan, S.D., 2017. Diallyl trisulfide, a chemopreventive agent from *Allium* vegetables, inhibits alpha-secretases in breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 484(4): 833-838.
- Kim, S.O. and Kim, M.R., 2013. Epigallocatechin 3-gallate inhibits invasion by inducing the expression of Raf kinase inhibitor protein in AsPC-1 human pancreatic adenocarcinoma cells through the modulation of histone deacetylase activity. *International Journal of Oncology*. 42(1): 349-358.
- Lam, T.K., Cross, A.J., Consonni, D. *et al.*, 2009. Intakes of red meat, processed meat, and meat mutagens increase lung cancer risk. *Cancer Research*. 69(3): 932-939.
- Lee B.M. and Shim G.A., 2007. Dietary exposure estimation of benzo [a] pyrene and cancer risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 70(15-16): 1391-1394.
- Lewin, M.H., Bailey, N., Bandaletova, T. *et al.*, 2006. Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O6-carboxymethyl guanine: implications for colorectal cancer risk. *Cancer Research*. 66(3):1859-65.
- Li, Y. and Tollefsbol, T.O., 2010. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Current Medicinal Chemistry*. 17(20): 2141-2151.
- Li, Y., Kong, D., Ahmad, A., Bao, B., Dyson, G. and Sarkar, F.H., 2012. Epigenetic deregulation of miR-29a and miR-125b by isoflavone contributes to the inhibition of prostate cancer cell growth and invasion. *Epigenetics*. 7(8): 940-949.
- Link, A., Balaguer, F., and Goel, A., 2010. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Biochemical Pharmacology*. 80(12): 1771-1792.
- Lippman, S.M., Klein, E.A., Goodman, P. J. *et al.*, 2009. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 301(1): 39-51.
- Liu, R.H., 2004. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *The Journal of Nutrition*. 134(12): 3479S-3485S.
- Liu, Z., Muehlbauer, K-R., Schmeiser, H.H., Hergenahn, M., Belharazem, D. and Hollstein, M.C. 2005. p53 mutations in benzo (a) pyrene-exposed human p53 knock-in murine fibroblasts correlate with p53 mutations in human lung tumors. *Cancer Research* 65(7): 2583-2587.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N., 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*. 4(8): 118.
- Loh, J.T., Torres, V.J., Cover, T.L., 2007. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt. *Cancer Research*. 67(10): 4709-4715.
- Lunn, R.M., Zhang Y-J., Wang L-Y. *et al.*, 1997. P53 mutations, chronic hepatitis b virus infection, and aflatoxin exposure in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Research*. 57(16): 3471-3477.
- Luo, W., Karpf, A.R., Deeb, K.K. *et al.*, 2010. Epigenetic regulation of vitamin D 24-hydroxylase/CYP24A1 in human prostate cancer. *Cancer Research*. 70(14): 5953-5962.
- MaineHealth Cancer Care Network, 2019. Cancer Vaccines. Accessed on 2 February 2019. Available from: <https://mainehealth.org/cancer/cancer-prevention/cancer-prevention-vaccines>
- Mantena, S.K., Meeran, S.M., Elmets, C.A. and Katiyar, S.K., 2005. Orally administered green tea polyphenols prevent ultraviolet radiation-induced skin cancer in mice through activation of cytotoxic T cells and inhibition of angiogenesis in tumors. *The Journal of Nutrition*. 135(12): 2871-2877.
- Marmot, M., Atinmo, T., Byers, T. *et al.*, 2007. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *World Cancer Research Fund International*. Accessed on 18 January 2019. Available from <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/>
- Middha, P., Weinstein, S.J., Männistö, S., Albanes, D. and Mondul, A.M., 2018.  $\beta$ -Carotene Supplementation and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: The Role of Tar and Nicotine. *Nicotine & Tobacco Research*. Accessed on 18 January 2019. Available from <https://doi.org/10.1093/ntr/nty115>
- Miller, J.W., Borowsky, A.D., Marple, T.C. *et al.*, 2008. Folate, DNA methylation, and mouse models of breast tumorigenesis. *Nutrition reviews*. 66(1): S59-S64.
- Minatani, N., Waraya, M., Yamashita, K. *et al.*, 2016. Prognostic significance of promoter DNA hypermethylation of cysteine dioxygenase 1 (CDO1) gene in primary breast cancer. *PLoS One*. 11(1): e0144862.
- National Cancer Institute, 2018. Aflatoxins. Accessed on 24 June 2019. Available from <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances/aflatoxins>
- Nayak, S.P., Sasi, M.P., Sreejayan, M.P. and Mandal, S., 2009. A case-control study of roles of diet in colorectal carcinoma in a South Indian

- Population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 10(4): 565-568.
- Norat, T., Scoccianti, C., Boutron-Ruault, M.C., *et al.*, 2015. European code against cancer 4th edition: diet and cancer. *Cancer Epidemiology*. 39: S56-S66.
- O'Keefe, S.J.D., 2016. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13(12): 691.
- O'Keefe, S.J.D., Li, J.V., Lahti, L. *et al.*, 2015. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nature Communications*. 6: 7342.
- Peleteiro, B., Lopes, C., Figueiredo, C. and Lunet, N., 2011. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *British Journal of Cancer*. 104(1): 198.
- Pflaum, T., Hausler, T., Baumung, C. *et al.*, 2016. Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Archives of Toxicology*. 90(10): 2349-2367.
- Phillips, T., 2008. The role of methylation in gene expression. *Nature Education*. 1(1): 116.
- Pierre, F.H.F., Martin, O.C.B., Santarelli, R.L. *et al.*, 2013. Calcium and  $\alpha$ -tocopherol suppress cured-meat promotion of chemically induced colon carcinogenesis in rats and reduce associated biomarkers in human volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 98(5): 1255-1262.
- Pogribny, I.P., Ross, S.A., Wise, C. *et al.*, 2006. Irreversible global DNA hypomethylation as a key step in hepatocarcinogenesis induced by dietary methyl deficiency. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 593(1): 80-87.
- Powlony, A.A. and Singh, S.V., 2008. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related *Allium* vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Letters*. 269(2): 305-314.
- Qin, W., Zhu, W., Shi, H. *et al.*, 2009. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutrition and Cancer*. 61(2): 238-244.
- Rasmussen, S.L., Krarup, H.B., Sunesen, K.G. *et al.*, 2017. Hypermethylated DNA, a circulating biomarker for colorectal cancer detection. *PLoS One*. 12(7): e0180809.
- Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M. and Aggarwal, B.B., 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*. 49(11): 1603-1616.
- Romagnolo, D.F., Papoutsis, A. J. and Selmin, O., 2010. Nutritional targeting of cyclooxygenase-2 for colon cancer prevention. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*. 9(3): 181-191.
- Samraj, A.N., Pearce, O.M.T., Läubli, H. *et al.*, 2015. A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 112(2): 542-547.
- Satoh, A., Toyota, M., Itoh, F. *et al.*, 2002. DNA methylation and histone deacetylation associated with silencing DAP kinase gene expression in colorectal and gastric cancers. *British Journal of Cancer*. 86(11): 1817.
- Saud, S.M., Li, W., Gray, Z. *et al.*, 2016. Diallyl disulfide (DADS), a constituent of garlic, inactivates NF- $\kappa$ B and prevents colitis-induced colorectal cancer by inhibiting GSK-3 $\beta$ . *Cancer Prevention Research*. 9(7): 607-615.
- Seitz, H.K. and Mueller, S., 2016. Molecular Mechanisms of Alcohol-Associated Carcinogenesis. *In* Vinood, P.(Eds.). *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition*. Elsevier, pp.305-314.
- Sharma, A., Sharma, A., Yadav, P. and Singh, D., 2016. Isothiocyanates in Brassica: potential anti cancer agents. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 17(9): 4507-4510.
- Shiozawa, A., Szabo, S.M., Bolzani, A., Cheung, A. and Choi, H.K., 2017. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *The Journal of Rheumatology*. 44(3): 388-396.
- Song, J., Sohn K-J., Medline, A., Ash, C., Gallinger, S. and Kim Y-I., 2000. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in *Apc*<sup>+/+</sup>-*Msh2*<sup>-/-</sup> mice. *Cancer Research*. 60(12): 3191-3199.
- Song, M., Wu, K., Meyerhardt, J.A. *et al.*, 2018. Fiber intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *JAMA Oncology*. 4(1): 71-79.
- Steegers-Theunissen, R.P., Obermann-Borst, S.A., Kremer, D. *et al.*, 2009. Periconceptional maternal folic acid use of 400  $\mu$ g per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One*. 4(11): e7845.
- Steinmetz, K.A. and Potter, J.D., 1991. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes & Control*. 2(6): 427-442.
- Sutandyo N., 2010. Nutritional Carcinogenesis. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*. 42(1):36-42
- Thapa, S., Fischbach, L.A., Delongchamp, R., Faramawi, M.F. and Orloff, M., 2019. Association between Dietary Salt Intake and Progression in the Gastric Precancerous Process. *Cancers*. 11(4): 467.
- Traka, M., Gasper, A.V., Smith, J.A., Hawkey, C.J., Bao, Y. and Mithen, R.F., 2005. Transcriptome analysis of human colon Caco-2 cells exposed to sulforaphane. *The Journal of Nutrition*. 135(8): 1865-1872.



- Trần Quang Mai, 2015. Truyền thông phòng chống ung thư. Tài liệu dành cho học viên. Bộ y tế. Hà Nội.
- Tsugane, S., Sasazuki, S., Kobayashi, M. and Sasaki, S., 2004. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *British Journal of Cancer*. 90(1): 128.
- Van Engeland, M., Weijenberg, M.P., Roemen, G.M.J.M. *et al.*, 2003. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Research*. 63(12): 3133-3137.
- Villines, Z., 2017. How do free radicals affect the body? Accessed on 18th November 2018. Available from <https://www.medicalnewstoday.com/articles/318652.php>
- Wan, S.G., Taccioli, C., Jiang, Y. *et al.*, 2011. Zinc deficiency activates S100A8 inflammation in the absence of COX-2 and promotes murine oral-esophageal tumor progression. *International Journal of Cancer*. 129(2): 331-345.
- Wang J-S., Shen, X., He, X. *et al.*, 1999. Protective alterations in phase 1 and 2 metabolism of aflatoxin B 1 by oltipraz in residents of Qidong, People's Republic of China. *Journal of the National Cancer Institute*. 91(4): 347-354.
- World Health Organization, 2018. Aflatoxins. Accessed on 16th June 2019. Available from [https://www.who.int/foodsafety/FSDigest\\_Aflatoxins\\_EN.pdf](https://www.who.int/foodsafety/FSDigest_Aflatoxins_EN.pdf)
- World Health Organization, 2018. Cancer. Accessed on 2 November 2018. Available from <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>
- Wu, K., Willett, W.C., Fuchs, C.S., Colditz, G.A. and Giovannucci, E.L., 2002. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *Journal of the National Cancer Institute*. 94(6): 437-446.
- Zheng, W., Lee, S-A., 2009. Well-done meat intake, heterocyclic amine exposure, and cancer risk. *Nutrition and Cancer*. 61(4): 437-446.
- Zitvogel, L., Galluzzi, L., Viaud, S. *et al.*, 2015. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Science Translational Medicine*. 7(271): 271ps271-271ps271. Accessed on 2 November 2018. Available from <https://stm.sciencemag.org/content/7/271/271ps1.short>