

MENGUNGKAP POTENSI AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA CITRUS FLAVONOID (*Citrus sp.*)

Nur Dina Amalina¹, Sri Mursiti², Aditya Marianti³

**¹Program Studi Farmasi, Jurusan Kimia FMIPA,
Universitas Negeri Semarang**

²Jurusan Kimia FMIPA, Universitas Negeri Semarang

³Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Negeri Semarang

email: dinaamalina@mail.unnes.ac.id

Abstrak

Flavonoid adalah senyawa polifenol yang dibagi lagi menjadi 6 kelompok: isoflavonoid, flavanon, flavanol, flavonol, flavon, dan antosianidin yang terdapat pada berbagai tumbuhan. Buah-buahan seperti family jeruk (*Citrus sp.*) adalah sumber utama flavonoid. Flavonoid telah terbukti memiliki berbagai macam efek antikanker: flavonoid mampu memodulasi aktivitas enzim *reactive oxygen species* (ROS), berperan dalam memodulasi siklus sel, menginduksi apoptosis, autophagy, dan menekan proliferasi dan invasi sel kanker. Flavonoid memiliki aksi ganda dalam mengatur homeostasis ROS, flavonoid bertindak sebagai antioksidan dalam kondisi normal dan merupakan pro-oksidan yang kuat dalam sel kanker yang memicu jalur apoptosis dan menurunkan jalur pensinyalan proinflamasi.

Kata kunci: citrus, flavonoid, inflamasi, polifenol, ROS

A. PENDAHULUAN

Flavonoid adalah metabolit sekunder dari tanaman, dimana asupan flavonoid tidak menimbulkan efek samping serta bermanfaat bagi kesehatan. Studi terbaru menunjukkan bahwa konsumsi buah dan sayuran yang mengandung flavonoid seperti kelompok jeruk (*Citrus sp.*) memiliki kemampuan untuk melawan kanker dan menurunkan tingkat risiko kanker hingga 20%. Disisi lain, flavonoid dari *Citrus sp.* terbukti memiliki aktivitas antikanker yang potensial secara in vitro dan in vivo (Meiyanto, dkk., 2012).

Berbagai jenis flavonoid terkandung dalam tanaman, pada biji-bijian cenderung mengandung flavon, dan pada buah dan sayuran mengandung flavonol dan glikosida. *Citrus sp.* mengandung flavonoid, flavanon dan isoflavon. Senyawa flavonoid dibagi menjadi subkelas spesifik yaitu subkelas flavon seperti apigenin, baicalein, luteolin, dan chrysin; subkelas flavonols seperti kaempferol, myricetin, dan quercetin; subkelas flavanon seperti hesperetin; subkelas isoflavone seperti genistein dan daidzein; dan subkelas glikosida flavon, flavan-3-ols, dan glikosida flavonol seperti baicalin, katekin, dan rutin. Senyawa tersebut yang terkandung dalam *Citrus sp.* terbukti mampu melawan kanker payudara (Koolaji, dkk., 2020) dan beberapa jenis kanker lainnya, seperti kanker colon, kanker cervix, pankreas, dan kanker paru-paru (Cirmi, dkk., 2016, 2017).

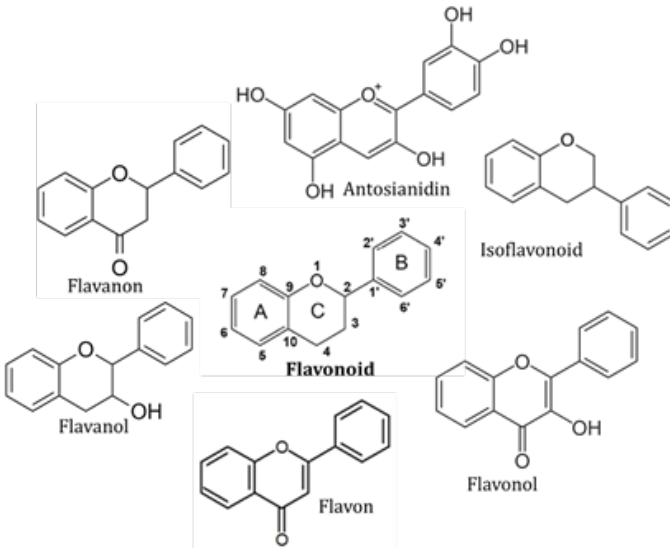
Penelitian terdahulu membuktikan bahwa progresifitas berbagai penyakit termasuk kanker dapat dikendalikan oleh asupan flavonoid (Jenie, dkk., 2019). Sitotoksitas pada sel kanker ditunjukkan karena senyawa flavonoid bersifat spesifik hanya mempengaruhi sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Hal ini dibuktikan dengan uji sitotoksitas senyawa apigenin dan luteolin (flavonoid yaitu flavon) memiliki kemampuan mengatur fungsi makrofag dalam eliminasi sel kanker dan berperan menghambat proliferasi sel (Feng, dkk., 2016; Zhou, dkk., 2019). Banyak penelitian in vitro dan in vivo juga

membuktikan bahwa flavonoid memiliki aktivitas yang poten dalam melawan berbagai jenis sel kanker.

Flavonoid mencegah pertumbuhan kanker melalui kemampuan dalam meregulasi beberapa protein kinase yang berperan dalam patogenesis sel kanker seperti *epidermal growth factor receptor* (EGFRs), *platelet-derived growth factor receptors* (PDGFRs), *vascular endothelial growth factor* (VEGFRs), dan *cyclin-dependent kinase* (CDKs) (Singh, dkk., 2006). *Cyclooxygenase* (COX), *lipoxigenase* (LOX) dan enzim *xantin oksidase* juga bertanggung jawab dalam patogenesis sel kanker yang diatur oleh adanya pemberian senyawa flavonoid. Disisi lain flavonoid memiliki kemampuan untuk menurunkan dan mengendalikan semua faktor patogenesis kanker melalui kemampuan antioksidannya (Banjarnahor, dkk., 2014). Berdasarkan hal tersebut, flavonoid telah menarik banyak perhatian dan telah digunakan dalam berbagai studi epidemiologi dan eksperimental karena efek menguntungkan dalam pengobatan berbagai penyakit kronis dan akut pada manusia (Rodríguez-García, dkk., 2019). Studi in vitro dan in vivo telah menunjukkan bahwa flavonoid dapat memberikan aktivitas anti-inflamasi, imunomodulator dan antikanker yang kuat (Yahfoufi, dkk., 2018; Abotaleb, dkk., 2019).

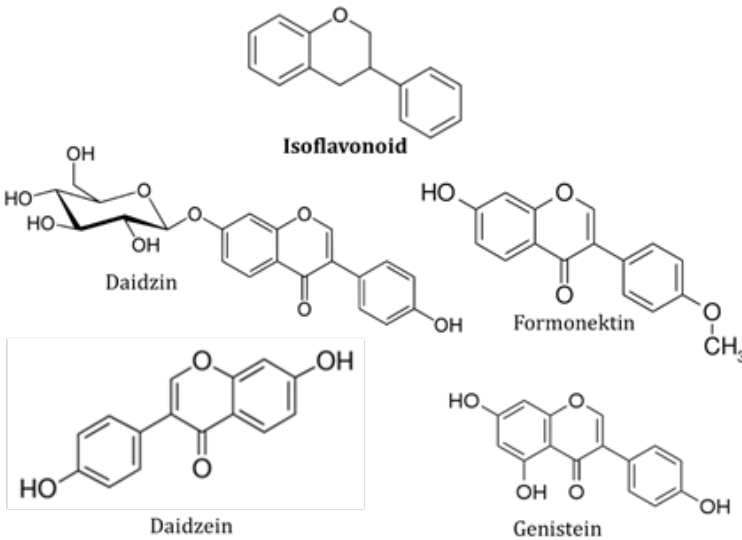
B. SIFAT KIMIA FLAVONOID

Semua flavonoid memiliki kerangka flavon dasar dengan rantai fenilpropanoid 15 karbon (sistem C6-C3-C6), yang membentuk dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh cincin piran heterosiklik (C) (Gambar 1.1). Berdasarkan struktur kimianya, derajat oksidasi, dan rantai pengikatnya flavonoid tak jenuh dapat diklasifikasikan lagi menjadi 6 kelompok besar: isoflavonoid, flavanon, flavanol, flavonol, flavon dan antosianidin.



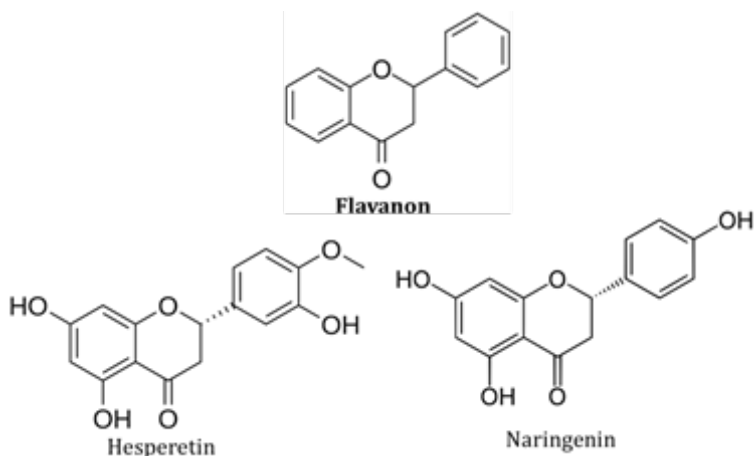
Gambar 1.1. Subkelas Senyawa Flavonoid dan Struktur Kimia

Cincin kromana (A dan C) berikatan dengan cincin B, dimana jika C2 yang berikatan maka flavonoid atau C3 maka isoflavonoid. Golongan isoflavonoid yang paling banyak ditemukan pada famili *Citrus sp.* adalah genistein, daidzein, daidzin dan formonektin (Koblovská, dkk., 2008) (Gambar 1.2).



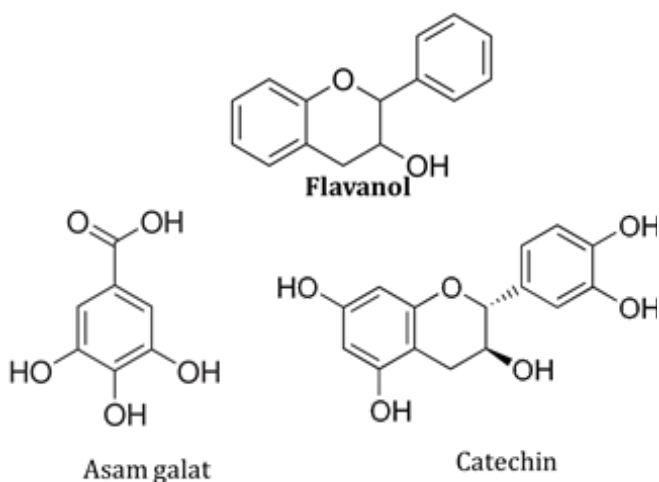
Gambar 1.2. Struktur Kimia Senyawa Golongan Isoflavonoid

Senyawa di-hidroflavone adalah senyawa yang memiliki cincin C jenuh dan teroksidasi dengan struktur dasar flavanon. Golongan flavonone pada *Citrus sp.* adalah hesperetin dan naringenin (Gambar 1.3) (Panche, dkk., 2016).



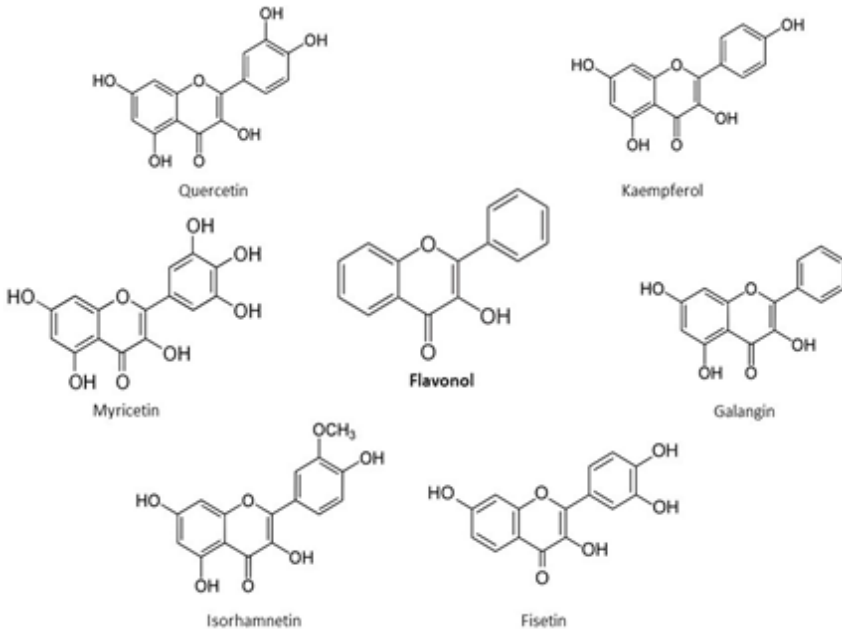
Gambar 1.3. Struktur Kimia Senyawa Golongan Flavonon

Senyawa flavanol adalah senyawa dengan cincin C jenuh yang tidak teroksidasi dengan gugus hidroksil di C3 (Gambar 1.4). Senyawa flavanol yang paling banyak ditemukan adalah asam galat dan catechin.



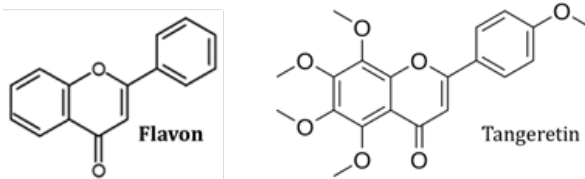
Gambar 1.4. Struktur Kimia Senyawa Golongan Flavanol

Flavonol memiliki cincin C tak jenuh pada posisi C2-C3, yang biasanya terhidroksilasi pada C3 dan teroksidasi pada C4 (Panche, dkk, 2016). Golongan flavonol utama adalah quercetin dan kaempferol, diikuti oleh myricetin, isorhamnetin, fisetin dan galangin yang ditemukan dalam jumlah yang lebih sedikit (Gambar 1.5). Gugus -OH dalam flavonol bertanggung jawab atas aktivitas biologisnya.



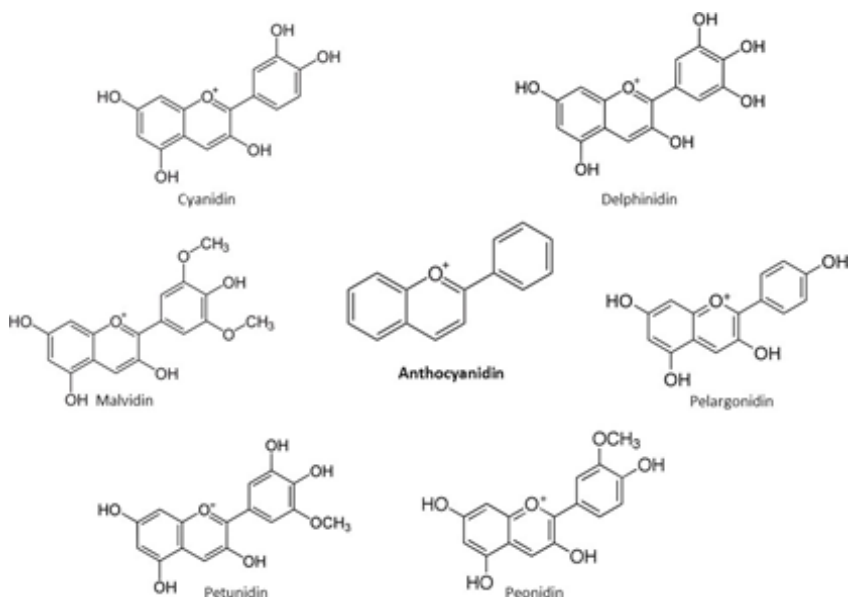
Gambar 1.5. Struktur Kimia Senyawa Golongan Flavonol

Sebuah cincin C tak jenuh di C2-C3, C3 non-hidroksilasi dan gugus ketonik pada posisi merupakan ciri golongan flavon (Panche, dkk., 2016). Flavon utama yang terdapat pada *Citrus sp.* adalah tangeretin (Gambar 1.6).



Gambar 1.6. Struktur Kimia Senyawa Golongan Flavon

Antosianidin adalah flavonoid yang larut dalam air, tidak teroksidasi, tidak jenuh, terutama ditemukan sebagai pigmen tanaman yang bergantung pada pH. Antosianidin memiliki struktur dasar ion 2-fenilbenzopirilium kromofor-flavylium yang terhidroksilasi pada posisi C3 dan pada atom karbon 3, 4 dan 5 di cincin B molekul. Jenis antosianidin antara lain sianidin, delphinidin, pelargonidin, peonidin, petunidin dan malvidin (Gambar 1.7) (Abotaleb, dkk., 2019).



Gambar 1.7. Struktur Kimia Senyawa Golongan Antosianidin

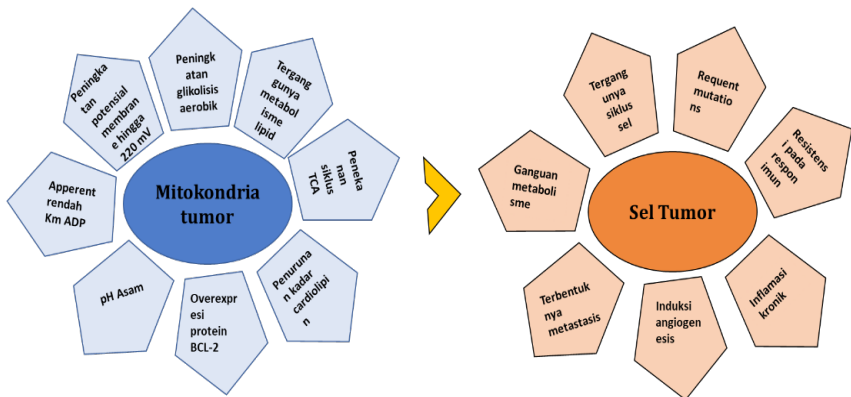
Flavonoid ada dalam bentuk glikosida yang terikat dengan gula atau sebagai aglikon tanpa gula (Abotaleb, dkk, 2019; Rodríguez-García, dkk, 2019). Di dalam sitosol (pH 7,4), flavonoid membentuk campuran anion fenolat dan fenol netral. Proporsi flavonoid tergantung pada pKa masing-masing gugus fenolik. Karena flavonoid adalah asam hidrofobik lemah, tergantung pada lipofilisitasnya, flavonoid berpotensi melintasi membran seluler dan mitokondria dan bertindak sebagai protonofor (Van Dijk, dkk.,2000; Dorta, dkk., 2005).

C. EFEK ANTIKANKER SENYAWA GOLONGAN FLAVONOID

Kemampuan flavonoid dalam meningkatkan stres oksidatif, mengatur metabolisme sel, dan mencegah penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif telah dibuktikan dalam berbagai penelitian (Gorlach, dkk., 2015; Chirumbolo, dkk., 2018; Perez-Vizcaino, dkk., 2018). Flavonoid terbukti memiliki aktivitas antikanker, namun mekanisme molekuler yang bertanggung jawab terhadap efek tersebut masih belum sepenuhnya dijelaskan. Kanker adalah penyakit heterogen yang ditandai dengan proliferasi yang tidak terkontrol dan gangguan siklus sel yang mengarah pada pertumbuhan sel abnormal dan bermetastasis ke jaringan lain dari tubuh (Kroemer, dkk., 2008; Neagu, dkk., 2019). Stres oksidatif, hipoksia, mutasi genetik dan kurangnya fungsi apoptosis adalah penyebab internal pertumbuhan kanker, sedangkan penyebab eksternal terkait dengan peningkatan paparan stres, polusi, merokok, radiasi dan sinar ultraviolet (Blackadar, 2016). Perubahan metabolisme, gangguan siklus sel, mutase genetik, resistensi terhadap respon imun, peradangan kronis, pembentukan metastasis, dan induksi angiogenesis adalah karakteristik utama dari sel kanker (Neagu., dkk, 2019) (Gambar 1.8). Beberapa penelitian membuktikan bahwa kanker adalah penyakit metabolik yang ditentukan oleh berbagai derajat disfungsi mitokondria dan perubahan metabolik (Kroemer., dkk., 2008; Neagu, dkk., 2019; Bock, dkk., 2020). Mitokondria memainkan peran penting dalam pasokan energi sel, regulasi metabolisme, pensinyalan kematian sel dan regulasi *reactive oxygen species* (ROS). Perubahan metabolik utama dari sel tumor melibatkan peningkatan glikolisis aerobik (Lebelo, dkk., 2019), deregulasi pH (Chiche, dkk., 2010), gangguan metabolisme lipid (Zaidi, dkk., 2013), peningkatan pembentukan ROS (Weinberg, dkk., 2019) dan aktivitas enzim yang terganggu (Lu, dkk., 2018; Neagu, dkk., 2019) (Gambar 1.8). Sebagai akibat langsungnya, lingkungan ekstraseluler menjadi asam dan lebih menginduksi peradangan (Lee, dkk., 2016), biosintesis lipid yang digerakkan glutamin meningkatkan dan mengatur jalur yang terlibat dalam inisiasi tumorigenesis dan metastasis (Vegliante, dkk., 2018), penurunan kadar kardioliipin pada

membran menyebabkan gangguan aktivitas enzim (Kiebish, dkk., 2008; Seyfried, dkk., 2014; Zhong, dkk., 2017), mitokondria mengalami hiperpolarisasi, dan efek ini berkorelasi dengan keganasan dan invasi sel kanker (Neagu, dkk., 2019).

Flavonoid memiliki efek antikanker melalui memodulasi aktivitas enzim ROS-scavenging, berpartisipasi dalam menghentikan siklus sel, menginduksi apoptosis, autophagy, dan menekan proliferasi dan invasi sel kanker (Gorlach, dkk., 2015; Perez-Vizcaino, dkk., 2018; Rodríguez-García, dkk., 2019).

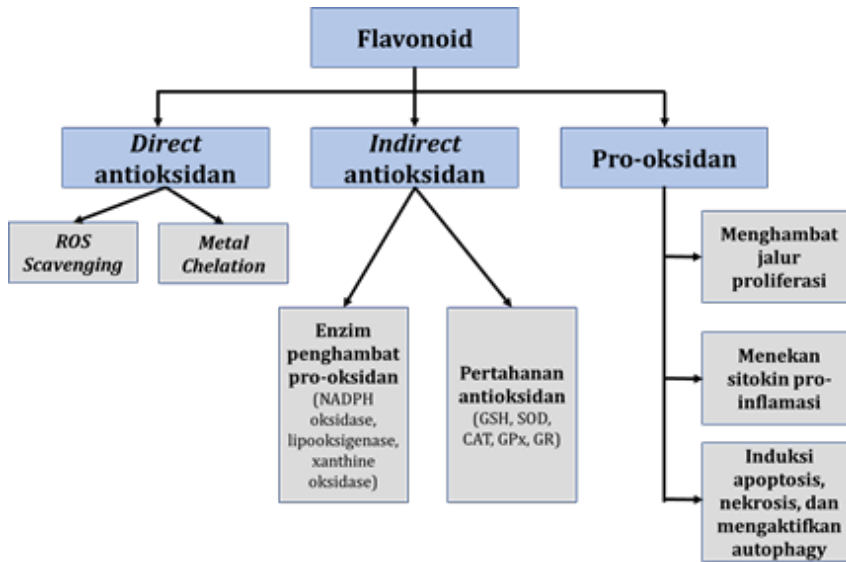


Gambar 1.8. Ciri-ciri Utama Tumor Mitokondria dan Sel Tumor

D. REGULASI STRES OKSIDATIF AKIBAT FLAVONOID

Ketika homeostasis seluler antara aktivitas pro-oksidan dan pertahanan antioksidan terganggu, produksi ROS meningkat, dan radikal bebas terakumulasi pada intraseluler (Rodríguez-García, dkk., 2019). ROS terutama dihasilkan dalam rantai transpor elektron di mitokondria sebagai produk sampingan dari fosforilasi oksidatif di dalam sel (Murphy, 2009). Jumlah ROS yang dihasilkan secara berlebihan menyebabkan stres oksidatif yang terlibat dalam perkembangan proses peradangan yang menyebabkan banyak penyakit degeneratif dan kanker. Flavonoid memiliki aksi ganda dalam mengatur homeostasis ROS, flavonoid bertindak sebagai antioksidan dalam kondisi normal

dan merupakan pro oksidan yang kuat dalam sel kanker yang memicu jalur apoptosis (Hadi, dkk., 2000; Link, dkk., 2010) (Gambar 1.9).



Gambar 1.9. Aktivitas Antioksidan dan Pro-Oksidan Flavonoid dalam Stres Oksidatif. ROS (*reactive oxygen species*), NADPH oxidase (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*), GSH (*glutathione*), SOD (*superoxide dismutase*), CAT (*catalase*), GPx (*glutathione peroxidase*), GR (*glutathione reductase*).

Flavonoid dapat langsung menangkap ROS, dan ion logam kelat (Youn, dkk., 2006) karena kemampuannya dalam menstabilkan radikal bebas akibat adanya gugus hidroksil fenolik (Fraga, dkk., 2010). Efek antioksidan flavonoid tidak langsung terkait dengan aktivasi enzim antioksidan, penekanan enzim pro-oksidan, dan merangsang produksi enzim antioksidan dan enzim detoksifikasi fase II. Aktivitas antioksidan dan pro-oksidan terlibat dalam efek antikanker flavonoid (Valko, dkk., 2007; Oliveira-Marques, dkk., 2009).

Isoflavon genistein menginduksi modulasi siklus sel pada fase G2/M dan menginduksi apoptosis sel kanker payudara melalui peningkatan kadar ROS. Daidzein menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara MCF-7 karena kemampuannya dalam menginduksi pembentukan ROS diatas ambang batas (Jin, dkk., 2010). Flavanone hesperetin dari *Citrus*

sp. menginduksi apoptosis pada sel kanker kandung empedu (Pandey, dkk., 2019), kanker esofagus (Wu, dkk., 2016), kanker hati (Zhang, dkk., 2015a) dan pada kanker payudara MCF-7 (Palit, dkk., 2015) melalui aktivasi jalur apoptosis mitokondria dengan meningkatkan produksi ROS. Flavanone naringenin yang banyak di temuka pada kulit buah *Citrus sp.* memberikan efek anti kanker pada choriocarcinoma JAR dan JEG 3 cell lines dengan menginduksi pembentukan ROS dan aktivasi jalur pensinyalan apoptosis (Park, dkk., 2018a). Naringenin juga menyebabkan kematian pada sel kanker human epidermoid A431 melalui aktivasi kaskade apoptosis (Ahamad, dkk., 2014). Pada sel kanker prostat PC3 dan LNCaP, naringenin menekan proliferasi dan migrasi, menginduksi apoptosis dan pembentukan ROS (Lim, dkk., 2017a). Selanjutnya, naringenin mengurangi pembentukan ROS dan meningkatkan aktivitas superoksida dismutase, katalase, glutathione pada penyakit kronis dan kanker (Zaidun, dkk., 2018).

Ekstrak polifenol *Citrus sp.* mengaktifkan jalur ERK1/2, sehingga meningkatkan aktivitas glutathione peroksidase dan reduktase dalam sel HepG2 (Martín, dkk., 2010). Selain itu polifenol juga melindungi sel Caco2 dari stres oksidatif sehingga mencegah kematian sel melalui pengurangan produksi ROS (Rodríguez-Ramiro, dkk., 2011). Karena sifat antioksidan, flavanol memberikan efek menguntungkan dalam perlindungan dari kanker usus besar (Martín, dkk., 2016). Flavonol quercetin bersifat kemopreventif kuat (Rather, dkk., 2019; Tang, dkk., 2020). Studi terbaru menunjukkan bahwa quercetin mengurangi proliferasi sel kanker hepatoseluler HepG2 dengan menurunkan tingkat ROS intraseluler (Jeon, dkk., 2019). Quercetin juga meningkatkan produksi ROS dan jumlah sel apoptosis pada sel kanker lambung AGS (Shang, dkk., 2018) dan sel kanker payudara MCF-7 (Wu, dkk., 2018). Flavonol kaempferol menghambat pertumbuhan sel kanker kandung kemih karena apoptosis yang diinduksi oleh modulasi level ROS dan *arrest* pada fase sintesis (Andarwulan, dkk., 2012). Hal ini mengaktifkan caspases karena pembentukan ROS dan merangsang apoptosis pada

sel kanker kolorektal HCT116, HCT15, dan SW480. Selain itu, kaempferol memberikan efek sitotoksik pada sel karsinoma hepatoseluler melalui penargetan mitokondria yang dimediasi oleh ROS (Seydi, dkk., 2018).

Aktivitas antikanker flavon apigenin dan luteolin pada sel kanker ovarium (A2780, OVCAR-3 dan SKOV-3) juga terkait dengan perubahan sinyal ROS, serta promosi apoptosis (Salmani, dkk., 2017; Tavsan, dkk., 2019). Selain itu, apoptosis akibat pemberian apigenin juga terjadi pada kanker serviks HeLa (human papillomavirus/HPV 18-positif), SiHa (HPV 16-positif), CaSki (HPV 16 dan HPV 18-positif), dan C33A (HPV- negatif) karena peningkatan pembentukan ROS dan aktivasi jalur apoptosis mitokondria (Souza, dkk., 2017).

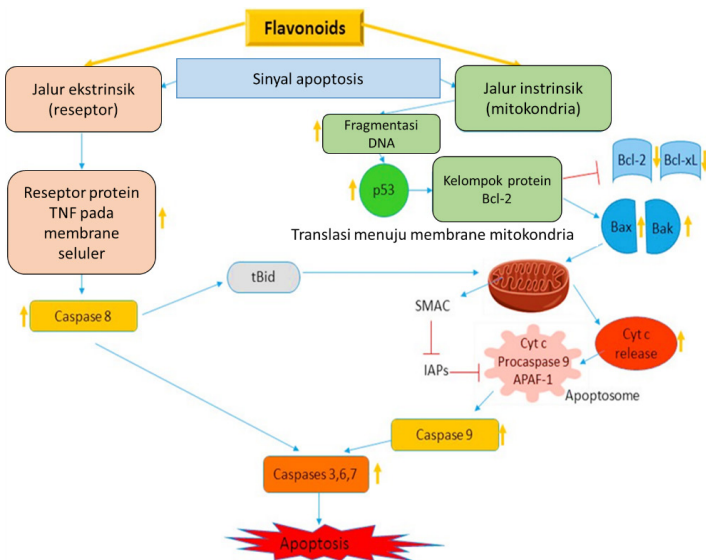
Golongan flavone dilaporkan meningkatkan ROS dan tingkat peroksidasi lipid, yang menyebabkan kematian sel koriokarsinoma (JAR dan JEG3) (Park, dkk., 2018 b), kanker kandung kemih (Xu, dkk., 2018b) dan kanker ovarium (ES2 dan OV90) (Lim, dkk., 2018). Aktivitas antioksidan flavonoid juga diteliti pada manusia. Ditemukan bahwa kapasitas antioksidan total berkorelasi dengan konsumsi antosianin dalam makanan (Alipour, dkk., 2016).

Cyanidin menginduksi kematian sel melalui modulasi ROS pada sel kanker prostat manusia DU145 dan LnCap (Sorrenti, dkk., 2015). Cyanidin dan delphinidin mempercepat akumulasi ROS seluler, menekan glutathione reduktase, dan menghilangkan glutathione yang mengakibatkan sitotoksitas pada sel kanker kolorektal metastatik (LoVo dan LoVo / ADR) (Cvorovic, dkk., 2010).

Dengan demikian, banyak penelitian menunjukkan efek menguntungkan dari flavonoid sebagai antioksidan kuat dalam kondisi normal dan pro-oksidan dalam kondisi patologis, yang mampu mengaktifkan apoptosis dan menekan proliferasi dan inflamasi.

E. PENGARUH FLAVONOID DALAM APOPTOSIS KANKER

Sel kanker resisten terhadap apoptosis (kematian sel terprogram) yang biasanya disebabkan oleh serangkaian jalur transduksi sinyal dan protein pro-apoptosis seperti *caspase* dan protein *family* Bcl-2. Ada dua kaskade pensinyalan utama apoptosis sel yaitu jalur ekstrinsik, terkait dengan superfamili *tumor necrosis factor* (TNF) dengan protein pensinyalan utama yaitu caspase 8. Jalur kedua adalah jalur intrinsik-mitokondria, di mana protein *family* Bcl-2 menyebabkan aktivasi caspases 9, 3 dan 7 (Gambar 1.10) (McArthur, dkk., 2018). Adanya ekspresi berlebih dari gen onkogenik (misalnya, *c-Myc*) menyebabkan proliferasi seluler dan supresi p53, dan aktivasi protein anti-apoptosis oleh Bcl-2 dalam sel kanker, sedangkan protein pro-apoptosis dan caspases bisa diturunkan (He, dkk., 2014). Flavonoid dapat menargetkan kaskade pensinyalan apoptosis yang merangsang jalur kematian sel (Gambar 1.10) (Chirumbolo, dkk., 2018; Abotaleb, dkk., 2019).



Gambar 1.10. Target Flavonoid pada Jalur Apoptosis Ekstrinsik dan Intrinsik. TNF (*tumor necrosis factor*), tBid (*truncated Bid*), Bcl-2 (*B-cell lymphoma protein 2*), Bcl-xL (*Bcl-2 homologue splice variants*), Cyt c (*cytochrome c*), SMAC (*second mitochondrial activator of caspases*), IAPs (*inhibitor of apoptosis proteins*), APAF-1 (*apoptotic protease activating factor 1*). Panah kuning keatas menunjukkan efek aktivasi akibat senyawa flavonoid dan panah kuning kebawah menunjukkan efek penekanan akibat senyawa flavonoid.

Flavonoid yang memiliki efek sebagai pro-oksidan dapat menekan proliferasi sel kanker dengan cara menghambat *epidermal growth factor receptor/mitogen activated protein kinase* (EGFR / MAPK), *phosphatidylinositide 3-kinases* (PI3K), protein kinase B (Akt) serta *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-κB) (Abotaleb, dkk., 2019; Neagu, dkk., 2019; Rodríguez-García, dkk., 2019).

Isoflavonoid genistein dapat mengatur ekspresi reseptor estrogen- α dan mengubah rasio Bax/Bcl-2 sehingga menurunkan proliferasi, diferensiasi, dan mengaktifkan apoptosis pada sel MCF-7 dan 3T3-L1. Selain itu, genistein dapat menekan Bcl-2, Bcl-xL, *c-inhibitor of apoptosis protein 1* (c-IAP1), survivin, dan NF-κB dalam sel C200 dan A2780 (Solomon, dkk., 2008), meningkatkan aktivitas caspase-3 di HT-29 kolon sel kanker (Shafiee, dkk., 2016) dan jalur pensinyalan apoptosis intrinsik yang diaktifkan di sel HCT-116 dan LoVo (Qin, dkk., 2016).

Isoflavonoid daidzein juga bertindak sebagai fitoestrogen (Danciu, dkk., 2018). Hal ini menyebabkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria, yang mengarah ke aktivasi caspase 7 dan 9 dan juga mengubah rasio Bax/Bcl-2 dalam sel MCF-7 (Jin., dkk., 2010; Liu, dkk., 2012). Daidzein menginduksi apoptosis dalam pada sel HCCSK-HEP-1 melalui peningkatan regulasi Bak dan *down* regulasi protein anti apoptosis, menghasilkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria dan mengaktifkan jalur apoptosis berikutnya yang melibatkan caspase 3 dan 9 (Park, dkk., 2013).

Flavanone hesperetin menginduksi pelepasan sitokrom c, mengaktifasi caspases-3 dan -9, dan menurunkan rasio Bax ke Bcl-2 pada sel kanker lambung (Zhang, dkk., 2015b), pada sel Eca109 (Wu, dkk., 2016) serta pada HT-29, MCF -7, dan sel MDA-MB-231 (Sivagami, dkk., 2012; Palit, dkk., 2015). Dalam sel H522, hesperetin menginduksi jalur apoptosis ekstrinsik karena ekspresi berlebih dari anggota superfamili protein TNF, aktivasi caspase-9, dan penurunan tingkat p53 (Elango, dkk., 2018). Selanjutnya, hesperetin menghambat

jalur pensinyalan NF- κ B dan mengurangi transkripsi dan translasi Bcl-2 dalam sel PC-3 (Sambantham, dkk., 2013).

Flavanone naringenin dapat menginduksi apoptosis melalui peningkatan ekspresi p53, pembelahan Bax dan caspase-3, dan menurunkan regulasi Bcl-2 pada sel SGC-7901 (Bao, dkk., 2016; Zhang, dkk., 2016). Naringenin menginduksi jalur apoptosis ekstrinsik terkait dengan ekspresi berlebih dari protein TNF (Abotaleb, dkk., 2019). Golongan flavanol, terutama epigallocatechin galate, menginduksi apoptosis dan *cell cycle arrest*, menghambat NF- κ B, yang menyebabkan ekspresi berlebih cyclooxygenase-2 (COX) (Shirakami, dkk., 2016). Selain itu, flavanol meningkatkan rasio Bax/Bcl-2, *upregulasi* protein p53, p21, caspases-3, dan -9 serta *downregulasi* PI3K, Akt, dan Bcl-2 yang pada sel T47D dan HFF (Moradzadeh, dkk., 2017).

Flavanol telah terbukti mengaktifkan jalur apoptosis moderat di sel HepG2 dan Caco-2 (Granado-Serrano, dkk., 2007). Flavonol quercetin, fitoestrogen yang sangat melimpah, mampu menginduksi jalur apoptosis intrinsik melalui peningkatan regulasi Bax dan caspase-3 dan penurunan regulasi Bcl-2 dalam sel MCF-7 (Ranganathan, dkk., 2015). Quercetin mengaktifkan apoptosis pada sel PC-3 dan LNCaP yang mengatur jalur pensinyalan p53 (Wang, dkk., 2012). Dalam sel HL-60, quercetin mengaktifkan kaskade-modulasi kaskade apoptosis intrinsik COX-2, mengaktifkan caspase-3, memodulasi ekspresi Bax, Bad, Bcl-2 dan menginduksi pelepasan sitokrom c dari mitokondria (Niu, dkk., 2011). Dalam sel hepatoma, quercetin menginduksi apoptosis melalui aktivasi caspase, regulasi Bcl-2, dan penghambatan jalur PI-3-kinase/Akt dan *extracellular-signal-regulated kinase* (ERK) (Granado-Serrano, dkk., 2006). Quercetin juga mampu menekan proliferasi sel kanker karena penghambatan jalur PI3K/Akt (Sun, dkk., 2018).

Flavonol kaempferol, sebuah fitoestrogen (Imran, dkk., 2019), menginduksi apoptosis intrinsik pada jalur sel A2780/CP70, A2780wt dan OVCAR-3. Efek utamanya terkait dengan aktivasi caspases 3 dan 7, peningkatan regulasi p53, Bax dan Bad dan regulasi turun protein

Bcl-xL (Kashafi, dkk., 2017). Dalam sel HeLa, kaempferol mengaktifkan apoptosis yang meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 (Kashafi, dkk., 2017). Flavone apigenin juga dilaporkan memiliki aktivitas estrogenic (Dean, dkk., 2017).

Pada sel PC-3 dan DU145, apigenin menginduksi overekspresi Bax, *downregulasi* protein Bcl-2 dan Bcl-xL, dan merangsang pelepasan sitokrom c dari mitokondria dan aktivasi kaskade pensinyalan lanjutan. Apigenin diregulasi p53 dalam ACHN, Caki-1 RCC cell lines. Dalam garis sel T24, jalur pensinyalan PI3K / Akt yang diinaktivasi apigenin, mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik, mendorong pelepasan sitokrom c dari mitokondria, menghambat Bcl-xL. Dalam sel HCT-116, apigenin mengaktifkan jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik (Zhu, dkk., 2013; Liu, dkk., 2017).

Flavone mengaktifkan apoptosis pada sel HeLa karena peningkatan fragmentasi DNA dan menstimulasi jalur p38 dan NF- κ B. flavone meningkatkan regulasi caspase 3 pada sel U937 (Khoo, dkk., 2010). Dalam sel melanoma SP6.5 dan M17, senyawa flavone menginduksi jalur apoptosis intrinsik karena aktivasi caspases 3 dan 9 yang didorong oleh pelepasan sitokrom c (Xue, dkk., 2016).

Antosianidin pelargonidin menstimulasi pelepasan sitokrom c dari mitokondria, mengaktifkan Bax, Bid, caspases 3 dan 9, dan menghambat ekspresi Bcl-2 dan Bcl-xL dalam sel HT-29. Selanjutnya, pelargonidin menurunkan regulasi jalur pensinyalan PI3K/Akt sehingga menekan proliferasi garis sel U2OS. Cyanidin dapat mengaktifkan sitokrom c dan meningkatkan ekspresi protein Bax. Dalam sel U87, cyanidin meningkatkan ekspresi Bax dan p53 dan menurunkan regulasi ekspresi Bcl-2. Delphinidin menurunkan proliferasi sel SKOV3 karena penekanan jalur pensinyalan PI3K/Akt dan ERK1/2/MAPK. Delphinidin juga mampu mengaktifkan caspases 3 dan 9 di garis sel NSCLC (Pal, dkk., 2013; Hosseini, dkk., 2017; Lim, dkk., 2017b).

Berdasarkan hal tersebut, flavonoid dapat mengaktifkan jalur pensinyalan kematian sel dalam sel kanker dengan mekanisme ganda

yaitu mengaktifkan protein pro-apoptosis dan caspase serta menekan protein anti-apoptosis.

F. EFEK FLAVONOID PADA REGULASI SIKLUS SEL

Kanker digambarkan sebagai penyakit yang disebabkan oleh kerusakan regulasi siklus sel. Adanya kerusakan atau mutasi pada sel seharusnya merangsang kematian sel, tetapi pada sel kanker fenomena ini tidak terjadi dan sel tetap hidup melalui siklus sel dengan akumulasi mutasi pada sel. Ciri-ciri sel kanker salah satunya adalah kemampuan untuk tumbuh tanpa adanya rangsangan kematian akibat adanya perubahan jalur pensinyalan intraseluler yang menyebabkan sel dapat memasuki siklus sel tanpa membutuhkan rangsangan eksternal baik positif maupun negatif. Stimulasi pertumbuhan dimulai dengan pelepasan faktor pertumbuhan dari sel. Selanjutnya faktor pertumbuhan ini akan mengikat reseptor pada membran sel dan sinyal ditransmisikan melalui membran ke dalam sitoplasma sehingga faktor transkripsi menghasilkan pelepasan protein dalam inti sel. Hal ini mendorong sel untuk memasuki siklus sel. Sel yang akan bereplikasi menjalani fase G1 (fase gap 1) ke fase S untuk sintesis DNA. Fase S diikuti oleh fase G2, di mana sel bersiap untuk menggandakan peralatan untuk fase M (mitosis) (Koolaji, dkk., 2020).

Dalam *in vitro*, tangeretin menginduksi penangkapan G1 dengan meningkatkan penghambatan ekspresi CDK, p37 dan p21 di sel karsinoma usus besar manusia COLO 205. Senyawa ini telah terbukti menghambat pertumbuhan sel T47D yang distimulasi estradiol. Penghambatan proliferasi sel MCF-7 diamati setelah 4 hari perlakuan dengan tangeretin dan terbukti menginduksi fase G1 setelah 24, 48, dan 72 jam (Meiyanto, dkk., 2012).

Nobiletin memiliki aktivitas sitotoksik melalui memodulasi siklus sel pada sel karsinoma lambung manusia TMK-1, MKN-45, MKN-74, dan KATO-III. Studi lain juga menunjukkan bahwa senyawa tersebut menginduksi *arrest* pada fase G1 pada sel MDA-MB-435, MCF-7, dan

HT-29. Hesperetin menunjukkan aktivitas antikanker pada sel MCF-7 melalui akumulasi sel pada fase G1 dengan menghambat ekspresi CDK2, CDK4 dan Cyclin D, meningkatkan ekspresi p21 dan p27, dan meningkatkan pengikatan CDK4 dan p21. Sementara Naringenin menghambat proliferasi sel MDA-MB-435 dan menunjukkan aktivitas antiestrogenik pada sel ER α +. Naringin, suatu bentuk glikosida dari naringenin, menghambat proliferasi sel kanker kandung kemih 5637 dan menginduksi *arrest* pada fase G1 melalui peningkatan regulasi p21. Naringin juga menghambat jalur kelangsungan hidup sel dengan mengikat ATP pada tempat pengikatan PI3K (Xia, dkk., 2018; Zhao, dkk., 2019).

G. EFEK FLAVONOID PADA ANGIOGENESIS DAN METASTASIS

Sel kanker dapat merangsang angiogenesis. Angiogenesis adalah pertumbuhan pembuluh darah baru di sekitar area kanker untuk memenuhi kebutuhan nutrisi dan oksigen bagi sel. Jika persyaratan sel baik telah terpenuhi, dengan mudah sel kanker dapat menyerang jaringan lain. Sel kanker memiliki kemampuan untuk menyerang dan menyebar ke seluruh jaringan tubuh. Kemampuan sel kanker untuk menyerang dan menyebar ke jaringan lain terjadi melalui pembuluh darah dan pembuluh getah bening yang disebut dengan tahap metastasis (Vu, dkk., 1998). Ekstrak *Citrus reticulata* memiliki aktivitas angiogenik dengan meningkatkan ekspresi VEGF pada sel kanker kolorektal WiDr. Sebaliknya, efek antiangiogenik pada embrio CAM ayam yang diinduksi bFGF dengan menghambat pembentukan pembuluh darah baru baik secara makro maupun mikroskopis, dan juga mengurangi jumlah sel makrofag yang diamati. Beberapa penelitian *in silico* yang dilakukan untuk mengamati ikatan tangeretin dan nobiletin pada protein tertentu menunjukkan hasil prediksi mekanisme aksi tangeretin dan nobiletin dalam menginduksi angiogenesis, tangeretin dan nobiletin juga berinteraksi dengan protein ERK-2 dan HIF1- α . Terlepas dari data tersebut, studi *in vivo* menunjukkan bahwa senyawa

fitokimia tersebut masih berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik untuk revaskularisasi jantung dan pembentukan plasenta pada kehamilan (Currò, dkk., 2016; Chen, dkk., 2019).

Tabel 1.1. Efek Kemoprevensi dan Target Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Citrus Flavonoid

Senyawa fitokimia	Efek kemopreventif	Target molekuler	Efek biologi
Tangeretin	Antioksidan	-	Mengais radikal DPPH, radikal hidroksil, radikal anion superoksida, hidrogen peroksida, dan memiliki daya reduksi
	Penekan karsinogenesis	c-Src CYP1A2	Menghambat aktivitas (dalam studi silico)
	Pengaturan siklus sel	p53, p21, p37	Upregulasi penangkapan sel COLO 205 sel G1 pada sel MCF-7
	Apoptosis	p53	Pemicu apoptosis pada sel COLO 205 Menginduksi apoptosis pada sel HL-60
	Angiogenesis dan metastasis Ko-kemoterapi	ERK-2 HIF1- α	Menghambat aktivitas (in silico study) Peningkatan sitotoksisitas doxorubicin pada sel MCF-7 dan T47D
Nobiletin	Antioksidan	-	Mengais radikal DPPH, radikal hidroksil, radikal anion superoksida, hidrogen peroksida, dan memiliki daya reduksi
	Penekan karsinogenesis	c -Src CYP1A2	Menghambat aktivitas (dalam studi silico)
	Pengaturan siklus sel	-	Modulasi siklus sel pada TMK-1, MKN-45, MKN-74, KATO-III Induksi G1 pada MDA-MB-435, MCF-7, HT-29
	Apoptosis		Menginduksi apoptosis pada sel TMK-1, MKN-45, MKN-74, KATO-III
	Angiogenesis dan metastasis Ko-kemoterapi	ERK-2 HIF1- α	Menghambat aktivitas (in silico study) Peningkatan sitotoksisitas doxorubicin pada sel MCF-7 dan T47D

Hesperidin	Antioksidan	-	Mengais radikal DPPH, radikal hidroksil, radikal anion superoksida, hidrogen peroksida, dan memiliki daya reduksi
	Penekan karsinogenesis	PI3K	Menghambat aktivitas (studi in silico)
	Pengaturan siklus sel	CDK2	Menghambat aktivitas (studi in silico)
	Apoptosis	p53	Peningkatan regulasi pada sel MCF-7
	Estrogenik		Penurunan serum dan konsentrasi lipid hati, mengurangi osteoporosis tikus yang diovariectomi
	Ko-kemoterapi	PgP Bcl-2 Bax	Menghambat aktivitas (studi in silico) Meningkatkan sitotoksitas doxorubicin pada sel MCF-7 dengan memodulasi siklus sel dan menginduksi apoptosis Downregulasi pada sel HeLa Peningkatan regulasi pada sel HeLa
Hesperetin	Pengaturan siklus sel	CDK2, CDK4, Cyclin D	Down regulasi pada sel MCF-7
	Apoptosis	Caspase-3	Aktivasi pada sel HL-60
Naringin	Antioksidan	LTC4	Menghambat transport
	Penekan karsinogenesis	PI3K	Menghambat aktivasi
	Pengaturan siklus sel	PKC P21 ATP	Upregulasi pada sel 5637 dan menginduksi siklus sel <i>arrest</i> pada fase G1 Kompetisi dengan <i>binding site</i> PI3K
	Apoptosis	CDK2	Menghambat aktivasi
	Ko-kemoterapi	PgP	Menghambat aktivasi

H. EFEK ANTIINFLAMASI DAN IMMUNOMODULATOR FLAVONOID

Inflamasi kronis mengarah pada perkembangan tumor, modulasi transformasi seluler, kelangsungan hidup, jalur proliferasi, invasi, metastasis, dan angiogenesis. Flavonoid bertindak sebagai agen antiinflamasi melalui kemampuannya dalam meregulasi sel imun, menekan kemokin, COX-2, sitokin dan faktor transkripsi pro-inflamasi, menghambat PI3K/Akt, menghambat *kappa* kinase/*c-Jun amino-terminal kinases* (IKK/JNK) (Gupta, dkk., 2018). Jalur pensinyalan NF- κ B sangat penting dalam regulasi inflamasi dan terkait dengan modulasi berbagai macam onkogen (Gambar 1.11).

Sistem kekebalan adalah pemain kunci dalam melindungi organisme dari infeksi dan kanker. Limfosit B dan T serta makrofag adalah sel utama yang bertanggung jawab pada fungsi kekebalan. *B cell secret antibody* dapat menempel pada patogen yang selanjutnya menandai patogen sehingga patogen dikenali dan dihancurkan oleh fagosit. Sel T sitotoksik dapat membunuh sel tumor secara langsung, dan mengeluarkan sel T helper, sitokin dan mediator yang mengatur aktivitas limfosit B dan makrofag (Pérez-Cano, dkk., 2016; Ding, dkk., 2018).

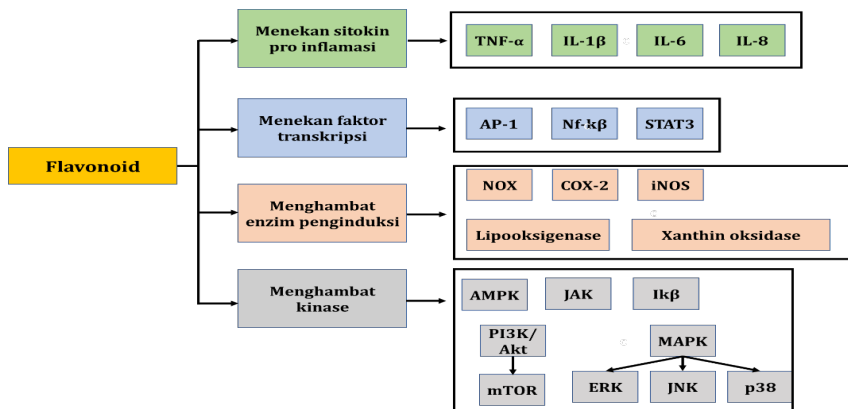
Flavonoid telah terbukti memodulasi secara langsung diferensiasi dan jumlah sel yang termasuk dalam sistem kekebalan. Selain itu, flavonoid dapat menghambat aktivitas *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan dengan demikian mengurangi diferensiasi efektor T dan menginduksi sel T reg. *Programmed cell death protein 1* (PD-1) protein yang ditemukan di permukaan sel B, sel T dan makrofag. Ketika *programmed death-ligand 1* (PD-L1) yaitu protein yang ada di permukaan sel tumor mengikat PD-1, maka sinyal dikirim untuk menekan respons sistem kekebalan. Oleh karena itu, penghambat jalur pensinyalan PD-L1/PD-1 bisa menjadi terobosan yang menjanjikan dalam imunoterapi kanker (Mooradian, dkk., 2017).

Studi tentang efek flavonoid dalam menekan PD-L1/PD-1 *immune checkpoint* masih belum jelas, namun terdapat penelitian yang membuktikan bahwa senyawa flavon dapat menghambat ekspresi PD-L1 pada sel melanoma A375. Quersetin, fisetin dan isoflavonoid

juga terbukti menghambat PD-1/PD-L1 secara in vitro (Xu, dkk., 2018a; Li, dkk., 2019).

Isoflavon genistein telah terbukti memodulasi ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel, migrasi, inflamasi, jalur PI3K dan MAPK dalam sel HeLa. Genistein memberikan pengaruh pada ekspresi gen yang berhubungan dengan inflamasi pada kanker payudara MCF-7 (rasio ER α /ER β tinggi), T47D (rasio ER α /ER β rendah), dan sel MDA-MB-231 (ER α -negatif). Lebih lanjut, genistein menghambat peningkatan polarisasi makrofag M2 dan *stemness* sel kanker ovarium SKOV3 dan OVCA-3R yang di kultur bersama makrofag dengan sel *stem-like* kanker ovarium melalui interleukin (IL)-8/STAT3 *signaling axis* (Sakamoto, dkk., 2016; Sundaram, dkk., 2019).

Isoflavon daidzein menurunkan regulasi jalur pensinyalan NF- κ B dan JNK *pro-inflamasi* pada kultur adiposit dan makrofag. Flavanone hesperetin menekan sekresi TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , menurunkan ekspresi gen COX-2 dan *nitric oxide*, penurunan regulasi NF- κ B (p65) fosforilasi dalam sel RAW 264,7 yang diinduksi lipopolisakarida. Hesperetin menghambat penanda proliferasi sel, faktor pertumbuhan angiogenik, ekspresi mRNA COX-2 pada kanker usus besar yang diinduksi 1,2- dimetilhidrazin (Nalini, dkk., 2012).



Gambar 1.11. Target Flavonoid Selama Proses Inflamasi. TNF (tumor necrosis factor), IL (interleukin), AP-1 (activator protein-1), NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), STAT3 (signal transducer and activator-3), NOX (NADPH oxidase), COX-2 (cyclooxygenase-2), iNOS (inducible nitric oxide synthase), AMPK (AMP-activated protein kinase), PI3K (phosphatidylinositide 3-kinases), Akt (protein kinase B), mTOR (mammalian target of rapamycin), MAPK (mitogen activated protein kinase), ERK (extracellular-signal-regulated kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase), p38 (p38 kinase), I κ B (I κ B kinase), JAK (Janus kinase).

Quercetin dan naringenin mencegah penurunan ekspresi mRNA IL-4, p53 dan Bcl-2 dalam model hepatokarsinogenesis yang diinduksi dietilnitrosamin/2-asetilaminofluoren pada tikus (Ahmed, dkk., 2019). Naringenin menghambat migrasi sel kanker payudara MDA-MR-231 melalui modulasi jalur pensinyalan inflamasi dan apoptosis. Naringenin juga menekan migrasi dan invasi sel glioblastoma karena penghambatan aktivitas ERK dan p38 (Chen, dkk., 2019). Katekin, terutama epigallocatechin galate, menghambat jalur NF- κ B dan menekan ekspresi berlebih COX-2. Epicatechin menginduksi NF- κ B, AP-1 dan Nrf2 melalui PI3K/AKT dan ERK dalam sel HepG2. Polifenol mencegah peradangan di usus besar tikus yang diobati dengan azoxymethane dan pada sel Caco-2 yang distimulasi TNF- α (Rodríguez-Ramiro, dkk., 2013). Flavonol quercetin menghambat ekspresi matriks metalopeptidase MMP9 dan MMP2 pada sel glioblastoma U251. Dalam sel asites pada tikus pembawa limfoma Dalton, quercetin menurunkan regulasi fosforilasi Akt dan PDK1 yang mengakibatkan tertekannya fosforilasi faktor kelangsungan hidup hilir seperti *glikogen sintase kinase-3* (GSK-3 β), mTOR, dan I κ B α . Selanjutnya, quercetin melemahkan kemampuan angiogenik *vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A) dan enzim inflamasi COX-2 dan iNOS. Quercetin menghambat migrasi dan invasi sel kanker usus besar manusia Caco-2 melalui regulasi jalur *toll-like receptor 4* (TLR4)/NF- κ B. Quercetin telah terbukti menghambat kuat aktivitas mTOR dan jalur pensinyalan PI3K/Akt dalam sel kanker. Flavonol kaempferol menurunkan regulasi TNF- α yang diinduksi aktivasi promotor IL-8 dan ekspresi gen dalam sel HEK 293. Lebih lanjut, kaempferol mengurangi level plasma dari sitokin IL-6, IL-1 β dan TNF- α dan menekan jalur pensinyalan MAPK dan NF- κ B (Lee, dkk., 2009; Kadioglu, dkk., 2015).

Flavone apigenin menurunkan regulasi sinyal inflamasi terkait TNF- α dalam garis sel melanoma manusia A375. Apigenin menurunkan myeloperoksidase (MPO), sitokin inflamasi dan kadar COX-2 serta menurunkan regulasi NF- κ B dan STAT3, sehingga menghambat inflamasi dan karsinogenesis yang diinduksi oleh inflamasi pada

penyakit radang usus dan model kanker terkait kolitis. Apigenin dapat menekan aktivitas Akt, ERK, MAPK, COX-2, IL-6, TNF- α , IL-1, iNOS secara *in vitro* dan *in vivo*. Flavone chrysin menghambat ekspresi iNOS dan COX-2, dan menurunkan kadar sitokin proinflamasi IL-6, TNF- α , dan prostaglandin E (2) (PGE (2)) dalam model kanker ginjal pada tikus (Rehman, dkk., 2013; Ginwala, dkk., 2019).

Cyanidin telah terbukti menghambat pro-inflamasi sitokin *interleukin-17A* (IL-17A). Pelargonidin menekan produksi TNF- α atau IL-6 dan aktivasi NF- κ B atau ERK 1 *in vitro*. Cocoplum anthocyanin menghambat produksi TNF- α , IL-6 dan aktivasi NF- κ B atau ERK 1 di HT-29 colorectal adenocarcinoma sel. Delphinidin menekan aktivasi NF- κ B melalui jalur pensinyalan MAPK dalam sel karsinoma payudara manusia MCF-7 (Im, dkk., 2014; Venancio, dkk., 2017; Lee, dkk., 2019).

Peradangan kronis sering digunakan sebagai penanda awal terjadinya perkembangan tumor, oleh karena itu efek anti-inflamasi dari flavonoid menjadi sangat penting dalam mengurangi inflamasi dan meningkatkan aktivitas sel imun dalam melawan kanker.

I. SIMPULAN

Flavonoid adalah molekul alami, hadir dalam makanan dan minuman manusia sejak zaman kuno; oleh karena itu, mereka tidak memiliki efek samping yang berbahaya sebagai obat anti-kanker sintetis. Banyak penelitian telah menunjukkan aktivitas positif yang kuat dalam mengurangi peradangan, memodulasi respon imun, dan mendukung serta memulihkan fungsi normal sel. Flavonoid menggunakan berbagai efek antikanker dan, oleh karena itu, mereka dapat berfungsi sebagai senyawa potensial untuk studi lebih lanjut tentang pengembangan agen kemopreventif kanker baru dan untuk memahami mekanisme kerjanya yang terperinci. Selain itu, asupan harian flavonoid sebagai makanan kaya flavonoid atau suplemen flavonoid dapat menyebabkan perubahan yang menguntungkan pada mikrobiota usus, menurunkan risiko kanker dan menormalkan fungsi vital pada tingkat sel.

Daftar Pustaka:

- Abotaleb, M.; Samuel, S. M.; Varghese, E.; Varghese, S.; Kubatka, P.; Liskova, A.; Büsselberg, D., 2019. Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers.*, 11.
- Ahamad, M. S.; Siddiqui, S.; Jafri, A.; Ahmad, S.; Afzal, M.; Arshad, M., 2014. Induction of apoptosis and antiproliferative activity of naringenin in human epidermoid carcinoma cell through ROS generation and cell cycle arrest. *PLoS ONE.*, 9.
- Ahmed, O. M.; Ahmed, A. A.; Fahim, H. I.; Zaky, M. Y., 2019. Quercetin and naringenin abate diethylnitrosamine/acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats: the roles of oxidative stress, inflammation and cell apoptosis. *Drug and Chemical Toxicology.*, 0, 1–12.
- Alipour, B.; Rashidkhani, B.; Edalati, S., 2016. Dietary flavonoid intake, total antioxidant capacity and lipid oxidative damage: A cross-sectional study of Iranian women. *Nutrition.*, 32, 566–572.
- Andarwulan, N.; Kurniasih, D.; Apriady, R. A.; Rahmat, H.; Roto, A. V.; Bolling, B. W., 2012. Polyphenols, carotenoids, and ascorbic acid in underutilized medicinal vegetables. *Journal of Functional Foods.*, 4, 339–347.
- Banjarnahor, S. D. S.; Artanti, N., 2014. Antioxidant properties of flavonoids. *Medical Journal of Indonesia.*, 23, 239–244.
- Bao, L.; Liu, F.; Guo, H. bin; Li, Y.; Tan, B. bo; Zhang, W. xing; Peng, Y. hui, 2016. Naringenin inhibits proliferation, migration, and invasion as well as induces apoptosis of gastric cancer SGC7901 cell line by downregulation of AKT pathway. *Tumor Biology.*, 37, 11365–11374.
- Blackadar, C. B., 2016. Historical review of the causes of cancer. *World Journal of Clinical Oncology.*, 7, 54–86.

- Bock, F. J.; Tait, S. W. G., 2020. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.*, 21, 85–100.
- Chen, Y. Y.; Chang, Y. M.; Wang, K. Y.; Chen, P. N.; Hseu, Y. C.; Chen, K. M.; Yeh, K. T.; Chen, C. J.; Hsu, L. S., 2019. Naringenin inhibited migration and invasion of glioblastoma cells through multiple mechanisms. *Environmental Toxicology.*, 34, 233–239.
- Chiche, J.; Brahimi-Horn, M. C.; Pouysségur, J., 2010. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: A common feature in cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.*, 14, 771–794.
- Chirumbolo, S.; Bjørklund, G.; Lysiuk, R.; Vella, A.; Lenchyk, L.; Upyr, T., 2018. Targeting cancer with phytochemicals via their fine tuning of the cell survival signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences.*, 19.
- Cirmi, S.; Ferlazzo, N.; Lombardo, G. E.; Maugeri, A.; Calapai, G.; Gangemi, S.; Navarra, M., 2016. Chemopreventive agents and inhibitors of cancer hallmarks: May citrus offer new perspectives? *Nutrients.*, 8, 1–38.
- Cirmi, S.; Maugeri, A.; Ferlazzo, N.; Gangemi, S.; Calapai, G.; Schumacher, U.; Navarra, M., 2017. Anticancer potential of Citrus juices and their extracts: A systematic review of both preclinical and clinical studies. *Frontiers in Pharmacology.*, 8.
- Currò, M.; Risitano, R.; Ferlazzo, N.; Cirmi, S.; Gangemi, C.; Caccamo, D.; Ientile, R.; Navarra, M., 2016. Citrus bergamia Juice Extract Attenuates β -Amyloid-Induced Pro-Inflammatory Activation of THP-1 Cells Through MAPK and AP-1 Pathways. *Scientific Reports.*, 6, 1–11.
- Cvorovic, J.; Tramer, F.; Granzotto, M.; Candussio, L.; Decorti, G.; Passamonti, S., 2010. Oxidative stress-based cytotoxicity of

- delphinidin and cyanidin in colon cancer cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics.*, 501, 151–157.
- Danciu, C.; Avram, S.; Pavel, I. Z.; Ghiulai, R.; Dehelean, C. A.; Ersilia, A.; Minda, D.; Petrescu, C.; Moaca, E. A.; Soica, C., 2018: Main Isoflavones Found in Dietary Sources as Natural Anti-inflammatory Agents. *Current Drug Targets.*, 19, 841–853.
- Dean, M.; Murphy, B. T.; Burdette, J. E., 2017. Phytosteroids beyond estrogens: Regulators of reproductive and endocrine function in natural products. *Molecular and Cellular Endocrinology.*, 442, 98–105.
- Ding, S.; Jiang, H.; Fang, J., 2018. Regulation of immune function by polyphenols. *Journal of Immunology Research.*, 2018.
- Dorta, D. J.; Pigoso, A. A.; Mingatto, F. E.; Rodrigues, T.; Prado, I. M. R.; Helena, A. F. C.; Uyemura, S. A.; Santos, A. C.; Curti, C., 2005: The interaction of flavonoids with mitochondria: Effects on energetic processes. *Chemico-Biological Interactions.*, 152, 67–78.
- Elango, R.; Athinarayanan, J.; Subbarayan, V. P.; Lei, D. K. Y.; Alshatwi, A. A., 2018. Hesperetin induces an apoptosis-triggered extrinsic pathway and a p53- independent pathway in human lung cancer H522 cells. *Journal of Asian Natural Products Research.*, 20, 559–569.
- Feng, X.; Weng, D.; Zhou, F.; Owen, Y. D.; Qin, H.; Zhao, J.; WenYu; Huang, Y.; Chen, J.; Fu, H.; Yang, N.; Chen, D.; Li, J.; Tan, R.; Shen, P., 2016. Activation of PPAR γ by a Natural Flavonoid Modulator, Apigenin Ameliorates Obesity-Related Inflammation Via Regulation of Macrophage Polarization. *EBioMedicine.*, 9, 61–76.
- Fraga, C. G.; Galleano, M.; Verstraeten, S. V.; Oteiza, P. I., 2010. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular Aspects of Medicine.*, 31, 435–445.
- Ginwala, R.; Bhavsar, R.; Chigbu, D. G. I.; Jain, P.; Khan, Z. K., 2019: Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory

diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin. *Antioxidants.*, 8, 1–30.

Gorlach, S.; Fichna, J.; Lewandowska, U., 2015. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs. *Cancer Letters.*, 366, 141–149.

Granado-Serrano, A. B.; Martín, M. A.; Bravo, L.; Goya, L.; Ramos, S., 2006. Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2). *Journal of Nutrition.*, 136, 2715–2721.

Granado-Serrano, A. B.; Martín, M. A.; Izquierdo-Pulido, M.; Goya, L.; Bravo, L.; Ramos, S., 2007. Molecular mechanisms of (-)-epicatechin and chlorogenic acid on the regulation of the apoptotic and survival/proliferation pathways in a human hepatoma cell line. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, 55, 2020–2027.

Gupta, S. C.; Kunnumakkara, A. B.; Aggarwal, S.; Aggarwal, B. B., 2018. Inflammation, a Double-Edge Sword for Cancer and Other Age-Related Diseases. *Frontiers in immunology.*, 9, 2160.

Hadi, S. M.; Asad, S. F.; Singh, S.; Ahmad, A., 2000. Putative mechanism for anticancer and apoptosis-inducing properties of plant-derived polyphenolic compounds. *IUBMB Life.*, 50, 167–171.

He, Y. C.; Zhou, F. L.; Shen, Y.; Liao, D. F.; Cao, D., 2014. Apoptotic death of cancer stem cells for cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences.*, 15, 8335–8351.

Hosseini, M. M.; Karimi, A.; Behroozaghdam, M.; Javidi, M. A.; Ghasvand, S.; Bereimipour, A.; Aryan, H.; Nassiri, F.; Jangholi, E., 2017. Cytotoxic and Apoptogenic Effects of Cyanidin-3-Glucoside on the Glioblastoma Cell Line. *World Neurosurgery.*, 108, 94–100.

Im, N. K.; Jang, W. J.; Jeong, C. H.; Jeong, G. S., 2014. Delphinidin suppresses PMA-induced MMP-9 expression by blocking the

- NF- κ B activation through MAPK signaling pathways in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Journal of Medicinal Food.*, 17, 855–861.
- Imran, M.; Rauf, A.; Shah, Z. A.; Saeed, F.; Imran, A.; Arshad, M. U.; Ahmad, B.; Bawazeer, S.; Atif, M.; Peters, D. G.; Mubarak, M. S., 2019. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: A comprehensive review. *Phytotherapy Research.*, 33, 263–275.
- Jenie, R. I.; Amalina, N. D.; Ilmawati, G. P. N.; Utomo, R. Y.; Ikawati, M.; Khumaira, A.; Kato, J. Y.; Meiyanto, E., 2019. Cell cycle modulation of CHO-K1 cells under genistein treatment correlates with cells senescence, apoptosis and ROS level but in a dose-dependent manner. *Advanced Pharmaceutical Bulletin.*, 9.
- Jeon, J. S.; Kwon, S.; Ban, K.; Kwon Hong, Y.; Ahn, C.; Sung, J. S.; Choi, I., 2019. Regulation of the Intracellular ROS Level Is Critical for the Antiproliferative Effect of Quercetin in the Hepatocellular Carcinoma Cell Line HepG2. *Nutrition and Cancer.*, 71, 861–869.
- Jin, S.; Zhang, Q. Y.; Kang, X. M.; Wang, J. X.; Zhao, W. H., 2010. Daidzein induces MCF-7 breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway. *Annals of Oncology.*, 21, 263–268.
- Kadioglu, O.; Nass, J.; Saeed, M. E. M.; Schuler, B.; Efferth, T., 2015: Kaempferol is an anti-inflammatory compound with activity towards NF- κ B pathway proteins. *Anticancer Research.*, 35, 2645–2650.
- Kashafi, E.; Moradzadeh, M.; Mohamadkhani, A.; Erfanian, S., 2017. Kaempferol increases apoptosis in human cervical cancer HeLa cells via PI3K/AKT and telomerase pathways. *Biomedicine and Pharmacotherapy.*, 89, 573–577.
- Khoo, B. Y.; Chua, S. L.; Balaram, P., 2010. Apoptotic effects of chrysin in human cancer cell lines. *International Journal of Molecular Sciences.*, 11, 2188–2199.

- Kiebish, M. A.; Han, X.; Cheng, H.; Chuang, J. H.; Seyfried, T. N., 2008. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: Lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. *Journal of Lipid Research.*, 49, 2545–2556.
- Koblovská, R.; Macková, Z.; Vítková, M.; Kokoška, L.; Klejdus, B.; Lapčík, O., 2008. Isoflavones in the rutaceae family: Twenty selected representatives of the genera citrus, fortunella, poncirus, ruta and severinia. *Phytochemical Analysis.*, 19, 64–70.
- Koolaji, N.; Koolaji, N.; Shammugasamy, B.; Shammugasamy, B.; Schindeler, A.; Schindeler, A.; Schindeler, A.; Dong, Q.; Dong, Q.; Dong, Q.; Dehghani, F.; Dehghani, F.; Valtchev, P.; Valtchev, P., 2020. Citrus Peel Flavonoids as Potential Cancer Prevention Agents. *Current Developments in Nutrition.*, 4, 1–20.
- Kroemer, G.; Pouyssegur, J., 2008. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell.*, 13, 472–482.
- Lebelo, M. T.; Joubert, A. M.; Visagie, M. H., 2019: Warburg effect and its role in tumourigenesis. *Archives of Pharmacal Research.*, 42, 833–847.
- Lee, B. S.; Lee, C.; Yang, S.; Park, E. K.; Ku, S. K.; Bae, J. S., 2019. Suppressive effects of pelargonidin on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses. *Chemico-Biological Interactions.*, 302, 67–73.
- Lee, N.; Kim, D., 2016. Cancer metabolism: Fueling more than just growth. *Molecules and Cells.*, 39, 847–854.
- Lee, S.; Kim, Y. J.; Kwon, S.; Lee, Y.; Young Choi, S.; Park, J.; Kwon, H. J., 2009. Inhibitory effects of flavonoids on TNF- α -induced IL-8 gene expression in HEK 293 cells. *BMB Reports.*, 42, 265–270.
- Li, W.; Kim, T. I.; Kim, J. H.; Chung, H. S., 2019. Immune checkpoint PD-1/PD-L1 CTLA-4/CD80 are blocked by rhus verniciflua stokes and its active compounds. *Molecules.*, 24, 1–10.

- Lim, W.; Park, S.; Bazer, F. W.; Song, G., 2017a. Naringenin-Induced Apoptotic Cell Death in Prostate Cancer Cells Is Mediated via the PI3K/AKT and MAPK Signaling Pathways. *Journal of Cellular Biochemistry.*, 118, 1118–1131.
- Lim, W.; Song, G., 2017b. Inhibitory effects of delphinidin on the proliferation of ovarian cancer cells via PI3K/AKT and ERK 1/2 MAPK signal transduction. *Oncology Letters.*, 14, 810–818.
- Lim, W.; Ryu, S.; Bazer, F. W.; Kim, S. M.; Song, G., 2018. Chrysin attenuates progression of ovarian cancer cells by regulating signaling cascades and mitochondrial dysfunction. *Journal of Cellular Physiology.*, 233, 3129–3140.
- Link, A.; Balaguer, F.; Goel, A., 2010. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: Promising role for epigenetics. *Biochemical Pharmacology.*, 80, 1771–1792.
- Liu, R.; Ji, P.; Liu, B.; Qiao, H.; Wang, X.; Zhou, L.; Deng, T.; Ba, Y., 2017. Apigenin enhances the cisplatin cytotoxic effect through p53-modulated apoptosis. *Oncology Letters.*, 13, 1024–1030.
- Liu, X.; Suzuki, N.; Laxmi, Y. R. S.; Okamoto, Y.; Shibutani, S., 2012. Anti-breast cancer potential of daidzein in rodents. *Life Sciences.*, 91, 415–419.
- Lu, S.; Wang, Y., 2018. Nonmetabolic functions of metabolic enzymes in cancer development. *Cancer Communications.*, 38.
- Martín, M.; Goya, L.; Ramos, S., 2016. Preventive Effects of Cocoa and Cocoa Antioxidants in Colon Cancer. *Diseases.*, 4, 6.
- Martín, M. Á.; Serrano, A. B. G.; Ramos, S.; Pulido, M. I.; Bravo, L.; Goya, L., 2010. Cocoa flavonoids up-regulate antioxidant enzyme activity via the ERK1/2 pathway to protect against oxidative stress-induced apoptosis in HepG2 cells. *Journal of Nutritional Biochemistry.*, 21, 196–205.

- McArthur, K.; Kile, B. T., 2018. Apoptotic Caspases: Multiple or Mistaken Identities? *Trends in Cell Biology.*, 28, 475–493.
- Meiyanto, E.; Hermawan, A.; Anindyajati, 2012. Natural products for cancer-targeted therapy: Citrus flavonoids as potent chemopreventive agents. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.*, 13, 427–436.
- Mooradian, M. J.; Sullivan, R. J., 2017. Immunomodulatory effects of current cancer treatment and the consequences for follow-up immunotherapeutics. *Future Oncology.*, 13, 1649–1663.
- Moradzadeh, M.; Hosseini, A.; Erfanian, S.; Rezaei, H., 2017. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis in human breast cancer T47D cells through down-regulation of PI3K/AKT and Telomerase. *Pharmacological Reports.*, 69, 924–928.
- Murphy, M. P., 2009. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal.*, 417, 1–13.
- Nalini, N.; Aranganathan, S.; Kabalimurthy, J., 2012. Chemopreventive efficacy of hesperetin (citrus flavonone) against 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Toxicology Mechanisms and Methods.*, 22, 397–408.
- Neagu, M.; Constantin, C.; Popescu, I. D.; Zipeto, D.; Tzanakakis, G.; Nikitovic, D.; Fenga, C.; Stratakis, C. A.; Spandidos, D. A.; Tsatsakis, A. M., 2019. Inflammation and metabolism in cancer cell—mitochondria key player. *Frontiers in Oncology.*, 9.
- Niu, G.; Yin, S.; Xie, S.; Li, Y.; Nie, D.; Ma, L.; Wang, X.; Wu, Y., 2011. Quercetin induces apoptosis by activating caspase-3 and regulating Bcl-2 and cyclooxygenase-2 pathways in human HL-60 cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.*, 43, 30–37.
- Oliveira-Marques, V.; Marinho, H. S.; Cyrne, L.; Antunes, F., 2009. Modulation of NF- κ B-dependent gene expression by H₂O₂: A major role for a simple chemical process in a complex biological response. *Antioxidants and Redox Signaling.*, 11, 2043–2053.

- Pal, H. C.; Sharma, S.; Strickland, L. R.; Agarwal, J.; Athar, M.; Elmets, C. A.; Afaq, F., 2013. Delphinidin Reduces Cell Proliferation and Induces Apoptosis of Non-Small-Cell Lung Cancer Cells by Targeting EGFR/VEGFR2 Signaling Pathways. *PLoS ONE.*, 8, 1–13.
- Palit, S.; Kar, S.; Sharma, G.; Das, P. K., 2015. Hesperetin induces apoptosis in breast carcinoma by triggering accumulation of ROS and activation of ASK1/JNK pathway. *Journal of Cellular Physiology.*, 230, 1729–1739.
- Panche, A. N.; Diwan, A. D.; Chandra, S. R., 2016. Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science.*, 5.
- Pandey, P.; Sayyed, U.; Tiwari, R. K.; Siddiqui, M. H.; Pathak, N.; Bajpai, P., 2019. Hesperidin Induces ROS-Mediated Apoptosis along with Cell Cycle Arrest at G2/M Phase in Human Gall Bladder Carcinoma. *Nutrition and Cancer.*, 71, 676–687.
- Park, H. J.; Jeon, Y. K.; You, D. H.; Nam, M. J., 2013. Daidzein causes cytochrome c-mediated apoptosis via the Bcl-2 family in human hepatic cancer cells. *Food and Chemical Toxicology.*, 60, 542–549.
- Park, S.; Lim, W.; Bazer, F. W.; Song, G., 2018a. Naringenin suppresses growth of human placental choriocarcinoma via reactive oxygen species-mediated P38 and JNK MAPK pathways. *Phytomedicine.*, 50, 238–246.
- Park, W.; Park, S.; Lim, W.; Song, G., 2018b. Chrysin disrupts intracellular homeostasis through mitochondria-mediated cell death in human choriocarcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, 503, 3155–3161.
- Pérez-Cano, F. J.; Castell, M., 2016. Flavonoids, inflammation and immune system. *Nutrients.*, 8, 8–11.
- Perez-Vizcaino, F.; Fraga, C. G., 2018. Research trends in flavonoids and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics.*, 646, 107–112.

- Qin, J.; Teng, J.; Zhu, Z.; Chen, J.; Huang, W. J., 2016. Genistein induces activation of the mitochondrial apoptosis pathway by inhibiting phosphorylation of Akt in colorectal cancer cells. *Pharmaceutical Biology.*, 54, 74–79.
- Ranganathan, S.; Halagowder, D.; Sivasithambaram, N. D., 2015. Quercetin suppresses twist to induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *PLoS ONE.*, 10, 1–21.
- Rather, R. A.; Bhagat, M., 2019. Quercetin as an innovative therapeutic tool for cancer chemoprevention: Molecular mechanisms and implications in human health. *Cancer Medicine.*
- Rehman, M. U.; Tahir, M.; Khan, A. Q.; Khan, R.; Lateef, A.; Oday-O-Hamiza; Qamar, W.; Ali, F.; Sultana, S., 2013. Chrysin suppresses renal carcinogenesis via amelioration of hyperproliferation, oxidative stress and inflammation: Plausible role of NF- κ B. *Toxicology Letters.*, 216, 146–158.
- Rodríguez-García, C.; Sánchez-Quesada, C.; Gaforio, J. J.; Gaforio, J. J., 2019. Dietary flavonoids as cancer chemopreventive agents: An updated review of human studies. *Antioxidants.*, 8, 1–23.
- Rodríguez-Ramiro, I.; Martín, M. Á.; Ramos, S.; Bravo, L.; Goya, L., 2011. Comparative effects of dietary flavanols on antioxidant defences and their response to oxidant-induced stress on Caco2 cells. *European Journal of Nutrition.*, 50, 313–322.
- Rodríguez-Ramiro, I.; Ramos, S.; López-Oliva, E.; Agis-Torres, A.; Bravo, L.; Goya, L.; Martín, M. A., 2013. Cocoa polyphenols prevent inflammation in the colon of azoxymethane-treated rats and in TNF- α -stimulated Caco-2 cells. *British Journal of Nutrition.*, 110, 206–215.
- Sakamoto, Y.; Kanatsu, J.; Toh, M.; Naka, A.; Kondo, K.; Iida, K., 2016. The dietary isoflavone daidzein reduces expression of pro-inflammatory genes through PPAR α / γ and JNK pathways in adipocyte and macrophage co-cultures. *PLoS ONE.*, 11, 1–13.

- Salmani, J. M. M.; Zhang, X. P.; Jacob, J. A.; Chen, B. A., 2017. Apigenin's anticancer properties and molecular mechanisms of action: Recent advances and future prospectives. *Chinese Journal of Natural Medicines.*, 15, 321–329.
- Sambantham, S.; Radha, M.; Paramasivam, A.; Anandan, B.; Malathi, R.; Chandra, S. R.; Jayaraman, G., 2013. Molecular Mechanism Underlying Hesperetin-induced Apoptosis by in silico Analysis and in Prostate Cancer PC-3 Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.*, 14, 4347–4352.
- Seydi, E.; Salimi, A.; Rasekh, H. R.; Mohsenifar, Z.; Pourahmad, J., 2018. Selective Cytotoxicity of Luteolin and Kaempferol on Cancerous Hepatocytes Obtained from Rat Model of Hepatocellular Carcinoma: Involvement of ROS-Mediated Mitochondrial Targeting. *Nutrition and Cancer.*, 70, 594–604.
- Seyfried, T. N.; Flores, R. E.; Poff, A. M.; D'Agostino, D. P., 2014. Cancer as a metabolic disease: Implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis.*, 35, 515–527.
- Shafiee, G.; Saidijam, M.; Tavailani, H.; Ghasemkhani, N.; Khodadadi, I., 2016. Genistein induces apoptosis and inhibits proliferation of HT29 colon cancer cells. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine.*, 5, 178–191.
- Shang, H. S.; Lu, H. F.; Lee, C. H.; Chiang, H. S.; Chu, Y. L.; Chen, A.; Lin, Y. F.; Chung, J. G., 2018. Quercetin induced cell apoptosis and altered gene expression in AGS human gastric cancer cells. *Environmental Toxicology.*, 33, 1168–1181.
- Shirakami, Y.; Sakai, H.; Kochi, T.; Seishima, M.; Shimizu, M., 2016. Catechins and its role in chronic diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology.*, 929, 67–90.
- Singh, R.; Agarwal, R., 2006. Natural Flavonoids Targeting Deregulated Cell Cycle Progression in Cancer Cells. *Current Drug Targets.*, 7, 345–354.

- Sivagami, G.; Vinothkumar, R.; Preethy, C. P.; Riyasdeen, A.; Akbarsha, M. A.; Menon, V. P.; Nalini, N., 2012. Role of hesperetin (a natural flavonoid) and its analogue on apoptosis in HT-29 human colon adenocarcinoma cell line - A comparative study. *Food and Chemical Toxicology.*, 50, 660–671.
- Solomon, L. A.; Ali, S.; Banerjee, S.; Munkarah, A. R.; Morris, R. T.; Sarkar, F. H., 2008. Sensitization of ovarian cancer cells to cisplatin by genistein: the role of NF-kappaB. *Journal of Ovarian Research.*, 1, 9.
- Sorrenti, V.; Vanella, L.; Acquaviva, R.; Cardile, V.; Giofrè, S.; Di Giacomo, C., 2015. Cyanidin induces apoptosis and differentiation in prostate cancer cells. *International Journal of Oncology.*, 47, 1303–1310.
- Souza, R. P.; Bonfim-Mendonça, P. D. S.; Gimenes, F.; Ratti, B. A.; Kaplum, V.; Bruschi, M. L.; Nakamura, C. V.; Silva, S. O.; Maria-Engler, S. S.; Consolaro, M. E. L., 2017. Oxidative Stress Triggered by Apigenin Induces Apoptosis in a Comprehensive Panel of Human Cervical Cancer-Derived Cell Lines. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*, 2017.
- Sun, S.; Gong, F.; Liu, P.; Miao, Q., 2018. Metformin combined with quercetin synergistically repressed prostate cancer cells via inhibition of VEGF/PI3K/Akt signaling pathway. *Gene.*, 664, 50–57.
- Sundaram, M. K.; Unni, S.; Somvanshi, P.; Bhardwaj, T.; Mandal, R. K.; Hussain, A.; Haque, S., 2019. Genistein modulates signaling pathways and targets several epigenetic markers in hela cells. *Genes.*, 10, 1–20.
- Tang, S. M.; Deng, X. T.; Zhou, J.; Li, Q. P.; Ge, X. X.; Miao, L., 2020. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine and Pharmacotherapy.*, 121, 109604.

- Tavsan, Z.; Kayali, H. A., 2019. Flavonoids showed anticancer effects on the ovarian cancer cells: Involvement of reactive oxygen species, apoptosis, cell cycle and invasion. *Biomedicine and Pharmacotherapy.*, 116, 109004.
- Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, M. T. D.; Mazur, M.; Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.*, 39, 44–84.
- Van Dijk, C.; Driessen, A. J. M.; Recourt, K., 2000. The uncoupling efficiency and affinity of flavonoids for vesicles. *Biochemical Pharmacology.*, 60, 1593–1600.
- Vegliante, R.; Di Leo, L.; Ciccarone, F.; Ciriolo, M. R., 2018. Hints on ATGL implications in cancer: Beyond bioenergetic clues. *Cell Death and Disease.*, 9.
- Venancio, V. P.; Cipriano, P. A.; Kim, H.; Antunes, L. M. G.; Talcott, S. T.; Mertens-Talcott, S. U., 2017. Cocoplum (*Chrysobalanus icaco* L.) anthocyanins exert anti-inflammatory activity in human colon cancer and non-malignant colon cells. *Food and Function.*, 8, 307–314.
- Vu, T. H.; Shipley, J. M.; Bergers, G.; Berger, J. E.; Helms, J. A.; Hanahan, D.; Shapiro, S. D.; Senior, R. M.; Werb, Z., 1998. MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Cell.*, 93, 411–422.
- Wang, P.; Heber, D.; Henning, S. M., 2012. Quercetin increased the antiproliferative activity of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate in prostate cancer cells. *Nutrition and Cancer.*, 64, 580–587.
- Weinberg, F.; Ramnath, N.; Nagrath, D., 2019. Reactive oxygen species in the tumor. *Cancers.*, 11, 1–20.
- Wu, D.; Zhang, J.; Wang, J.; Li, J.; Liao, F.; Dong, W., 2016. Hesperetin induces apoptosis of esophageal cancer cells via mitochondrial

- pathway mediated by the increased intracellular reactive oxygen species. *Tumor Biology*, 37, 3451–3459.
- Wu, Q.; Kroon, P. A.; Shao, H.; Needs, P. W.; Yang, X., 2018. Differential Effects of Quercetin and Two of Its Derivatives, Isorhamnetin and Isorhamnetin-3-glucuronide, in Inhibiting the Proliferation of Human Breast-Cancer MCF-7 Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66, 7181–7189.
- Xia, R.; Sheng, X.; Xu, X.; Yu, C.; Lu, H., 2018. Hesperidin induces apoptosis and G0/G1 arrest in human non-small cell lung cancer A549 cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 41, 464–472.
- Xu, L.; Zhang, Y.; Tian, K.; Chen, X.; Zhang, R.; Mu, X.; Wu, Y.; Wang, D.; Wang, S.; Liu, F.; Wang, T.; Zhang, J.; Liu, S.; Zhang, Y.; Tu, C.; Liu, H., 2018a. Apigenin suppresses PD-L1 expression in melanoma and host dendritic cells to elicit synergistic therapeutic effects. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 37, 1–15.
- Xu, Y.; Tong, Y.; Ying, J.; Lei, Z.; Wan, L.; Zhu, X.; Ye, F.; Mao, P.; Wu, X.; Pan, R.; Peng, B.; Liu, Y.; Zhu, J., 2018b. Chrysin induces cell growth arrest, apoptosis, and ER stress and inhibits the activation of STAT3 through the generation of ROS in bladder cancer cells. *Oncology Letters*, 15, 9117–9125.
- Xue, C.; Chen, Y.; Hu, D. N.; Iacob, C.; Lu, C.; Huang, Z., 2016. Chrysin induces cell apoptosis in human uveal melanoma cells via intrinsic apoptosis. *Oncology Letters*, 12, 4813–4820.
- Yahfoufi, N.; Alsadi, N.; Jambi, M.; Matar, C., 2018. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*, 10, 1–23.
- Youn, H. S.; Lee, J. Y.; Saitoh, S. I.; Miyake, K.; Kang, K. W.; Choi, Y. J.; Hwang, D. H., 2006. Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea. *Biochemical Pharmacology*, 72, 850–859.

- Zaidi, N.; Lupien, L.; Kuemmerle, N. B.; Kinlaw, W. B.; Swinnen, J. V.; Smans, K., 2013. Lipogenesis and lipolysis: The pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. *Progress in Lipid Research.*, 52, 585–589.
- Zaidun, N. H.; Thent, Z. C.; Latiff, A. A., 2018. Combating oxidative stress disorders with citrus flavonoid: Naringenin. *Life Sciences.*, 208, 111–122.
- Zhang, H.; Zhong, X.; Zhang, X.; Shang, D.; Zhou, Y.; Zhang, C., 2016. Enhanced anticancer effect of ABT-737 in combination with naringenin on gastric cancer cells. *Experimental and Therapeutic Medicine.*, 11, 669–673.
- Zhang, J.; Song, J.; Wu, D.; Wang, J.; Dong, W., 2015a. Hesperetin induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via mitochondrial pathway mediated by the increased intracellular reactive oxygen species, ATP and calcium. *Medical Oncology.*, 32.
- Zhang, J.; Wu, D.; Vikash; Song, J.; Wang, J.; Yi, J.; Dong, W., 2015b. Hesperetin Induces the Apoptosis of Gastric Cancer Cells via Activating Mitochondrial Pathway by Increasing Reactive Oxygen Species. *Digestive Diseases and Sciences.*, 60, 2985–2995.
- Zhao, Z.; Jin, G.; Ge, Y.; Guo, Z., 2019. Naringenin inhibits migration of breast cancer cells via inflammatory and apoptosis cell signaling pathways. *Inflammopharmacology.*, 27, 1021–1036.
- Zhong, H.; Xiao, M.; Zarkovic, K.; Zhu, M.; Sa, R.; Lu, J.; Tao, Y.; Chen, Q.; Xia, L.; Cheng, S.; Waeg, G.; Zarkovic, N.; Yin, H., 2017. Mitochondrial control of apoptosis through modulation of cardiolipin oxidation in hepatocellular carcinoma: A novel link between oxidative stress and cancer. *Free Radical Biology and Medicine.*, 102, 67–76.

Zhou, Q.; Xu, H.; Yu, W.; Li, E.; Wang, M., 2019. Anti-inflammatory effect of an apigenin-maillard reaction product in macrophages and macrophage-endothelial cocultures. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.

Zhu, Y.; Mao, Y.; Chen, H.; Lin, Y.; Hu, Z.; Wu, J.; Xu, X.; Xu, X.; Qin, J.; Xie, L., 2013. Apigenin promotes apoptosis, inhibits invasion and induces cell cycle arrest of T24 human bladder cancer cells. *Cancer Cell International*, 13, 1–7.