

KAJIAN SISTEMATIK: AKTIVITAS KUERSETIN SEBAGAI INHIBITOR KANKER PAYUDARA SECARA *IN VITRO*

Systematic Review: In Vitro Quercetin Activity as Breast Cancer Inhibitor

Nadhira Dzaky Naushafira^{1*}, Hanuna¹, Monika Kumala Dewi¹, Wong Vivian Nathania Selius¹

¹Program Studi Farmasi, Universitas Diponegoro

*Corresponding author : nadhira20092000@gmail.com

ABSTRAK

Kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang melimpah di alam. Kuersetin memiliki aktivitas anti kanker sehingga dapat digunakan sebagai alternatif terapi kanker termasuk kanker payudara. Perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai potensinya dalam menghambat sel kanker payudara. Tujuan dari kajian sistematik ini adalah untuk mengetahui aktivitas kuersetin sebagai inhibitor kanker payudara secara *in vitro*. Pencarian dilakukan dari dua *database* yaitu PubMed dan Springer. Literatur yang digunakan adalah literatur yang diterbitkan pada lima tahun terakhir dan memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan. Terdapat 10 jurnal yang relevan terhadap tujuan kajian sistematik ini. Sebanyak tujuh penelitian menggunakan jenis sel kanker payudara MCF-7 dan tiga penelitian menggunakan jenis sel kanker payudara MDA-MB. Penelitian tersebut menunjukkan hasil IC50 yang beragam dari uji DPPH dan MTT, tetapi aktivitas antioksidan ataupun sitotoksik dari penelitian-penelitian tersebut termasuk kuat. Kuersetin memiliki aktivitas induksi kematian sel kanker payudara dengan tingkat selektivitas yang tinggi. Perbedaan preparasi kuersetin dapat mempengaruhi efek anti kanker payudara terhadap sel MCF-7 dan MDA-MB.

Kata Kunci : MCF-7, MDA-MB, DPPH, MTT, sitotoksik

ABSTRACT

Quercetin is a flavonoid compound which is abundant in nature. Quercetin has anti-cancer activity as of it can be used as an alternative cancer therapy including breast cancer. However, further studies need to be done regarding its potential in inhibiting breast cancer cells. This systematic review aims to understand *in vitro* quercetin activity as breast cancer inhibitor. A search through two databases was conducted, namely PubMed and Springer. The literature used in this study were published in the last five years and meet with the specified inclusion criteria. A total of 10 journals are relevant to this systematic review purpose. There are seven studies used the breast cancer cell type MCF-7 and three studies used cell MDA-MB. These studies showed various IC50 score from DPPH assay and MTT assay, but all considered as strong antioxidant or strong cytotoxic activity. Quercetin has activity to induce breast cancer cell death with high selectivity. Differences preparation of quercetin may affect anti-breast cancer activity toward MCF-7 cell and MDA-MB cell.

Keywords : MCF-7, MDA-MB, DPPH, MTT, cytotoxic

PENDAHULUAN

Kanker payudara (KPD) adalah tumor ganas yang menyerang jaringan payudara yang meliputi kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu), saluran kelenjar (saluran air susu), dan

jaringan penunjang payudara. Kanker payudara mengakibatkan bentuk sel dan jaringan payudara berubah menjadi abnormal dan bertambah banyak tanpa terkendali (American Cancer Society, 2017).

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang paling umum di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan insiden relatif 18,6%. Insiden KPD di Indonesia diperkirakan 12 per 100.000 wanita. Lebih dari 80% adalah stadium lanjut dan sulit diobati.

Pengobatan lini pertama untuk sebagian besar penderita kanker payudara adalah dengan tamoksifen anti-estrogen. Namun selama 30 tahun terakhir, ribuan wanita memiliki respon yang buruk atau tidak ada respon sama sekali terhadap pengobatan tamoksifen karena munculnya resistensi dan meninggal setelah pengobatan selama 7 – 10 bulan. Sehingga, diperlukan pengembangan terapi untuk KPD menggunakan pengobatan yang targetnya spesifik dan selektifitasnya tinggi dengan mengeksplorasi potensi bahan alam yang tepat.

Quercetin (Qu) merupakan senyawa flavonoid yang terdapat pada buah-buahan, tumbuhan, dan sayuran dengan karakteristik struktural turunan fenilbenzo(c)piron. Kuersetin terdapat dalam berbagai bentuk glikosida di banyak tanaman, tetapi bentuk yang paling umum adalah quercetin-3-rutinoside. Kuersetin memiliki efek karsinogenik dan hampir tidak beracun bagi manusia. Efek antikankernya terkait dengan anti-proliferasi, pro-apoptosis, dan anti-angiogenesis.

Kuersetin memiliki kemampuan untuk menghambat overekspresi reseptor HER-2 dan merupakan agen antikanker dalam mengatur siklus sel dengan cara berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II dengan menghambat enzim tirosin kinase. Quercetin dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara melalui jalur ekstrinsik atau mitokondria yang terkait dengan memicu

apoptosis dan berinteraksi dengan kaskade pensinyalan intraseluler untuk kelangsungan hidup kanker atau proliferasi sel. Jalur pensinyalan PI3K/AKT dan Ras Raf/MEK/ERK1/ERK2/RSK. Quercetin juga dapat menghilangkan DNA yang rusak dan menekan jalur inflamasi terkait kanker dan obesitas. Selain itu, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa Qu mengurangi kadar VEGF serum tumor dan menghambat sekresi VEGF dalam sel kanker payudara manusia MCF-7. Pengamatan *in vitro* juga mengungkapkan bahwa quercetin memberikan efek penghambatan yang kuat pada kalsineurin.

Berdasarkan latar belakang tersebut, sistematik review ini dibuat untuk mengetahui aktivitas kuersetin sebagai inhibitor kanker payudara secara *in vitro*.

METODE PENELITIAN

Kajian sistematis ini mengikuti pedoman PRISMA yang merupakan pedoman untuk melakukan kajian sistematis dan meta analisis.

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur elektronik dilakukan secara sistematis melalui dua *database* yaitu PubMed dan Springer dengan kata kunci antara lain “*quercetin*”, “*in vitro*”, dan “*breast cancer*”. Operator *boolean* digunakan pada pencarian literatur menggunakan *database* PubMed untuk meningkatkan jumlah literatur yang relevan terhadap penelitian. Dilakukan limitasi subdisiplin ilmu “*pharmacy*” untuk meningkatkan jumlah literatur yang relevan pada pencarian literatur menggunakan *database* Springer. Pencarian literatur dilakukan hingga 16 April 2021. Literatur yang digunakan adalah literatur yang diterbitkan pada lima tahun terakhir yaitu dalam rentang tahun 2016 - 2021.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang ditetapkan dalam pemilihan literatur yaitu jurnal yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir yaitu dalam rentang tahun 2016 - 2021, jurnal penelitian eksperimental, menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris, jurnal *full text* dapat diakses, membahas tentang aktivitas quercetin terhadap sel *breast cancer*, uji yang dilakukan secara *in vitro*, parameter uji *in vitro* dalam penelitian adalah IC50 dari uji DPPH atau uji MTT.

Seleksi Literatur

Seleksi literatur dilakukan dalam beberapa tahap, tahap pertama adalah menyeleksi jenis jurnal yang digunakan, pada artikel ini hanya menggunakan jurnal penelitian eksperimental, kemudian seleksi selanjutnya dilakukan dengan melihat ada atau tidaknya duplikasi untuk menghindari adanya indikasi duplikasi antar literatur yang digunakan. Tahap seleksi selanjutnya yaitu melakukan seleksi judul dan abstrak sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, dilanjutkan dengan menyeleksi keseluruhan isi jurnal dengan menganalisis kesesuaian jurnal dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan.

Ekstraksi Data

Semua literatur yang sudah terseleksi akan diambil data berupa judul jurnal literatur, penulis jurnal literatur, tahun terbit jurnal literatur, senyawa yang terdapat pada jurnal literatur, jenis sel *Breast Cancer* yang digunakan pada jurnal literatur, hasil uji *in vitro* pada jurnal literatur, dan mekanisme

penghambatan senyawa tersebut terhadap sel *Breast Cancer* yang digunakan, selanjutnya data yang telah didapatkan akan disusun dalam bentuk tabel menggunakan *Microsoft Excel*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 126 jurnal yang diperoleh dari pencarian jurnal melalui dua *database*, di mana jurnal yang didapatkan dari PubMed sebanyak 68 dan Springer sebanyak 58. Jurnal tersebut kemudian diidentifikasi, diseleksi judul dan abstrak, serta diseleksi relevansi informasi dari keseluruhan jurnal dengan tujuan kajian sistematik yang dilakukan. Berdasarkan Tabel 1, didapatkan sebanyak 10 jurnal yang relevan terhadap tujuan kajian sistematik ini.

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang menyerang jaringan payudara yang mengakibatkan bentuk sel dan jaringan payudara berubah menjadi abnormal dan bertambah banyak tanpa terkendali. Angka kejadian kanker payudara di Indonesia merupakan angka kejadian kanker tertinggi untuk perempuan yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk. Diperlukan diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif agar pengobatan pada penderita dapat dilakukan secara optimal. Sayangnya, usaha pengobatan kanker dengan pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi memberikan efek samping yang cukup serius pada penderita sehingga eksplorasi senyawa bahan alam pengembangan terapi terhadap kanker payudara yang memiliki target spesifik dan selektif sangat dibutuhkan.

Tabel 1. Karakterisasi Hasil

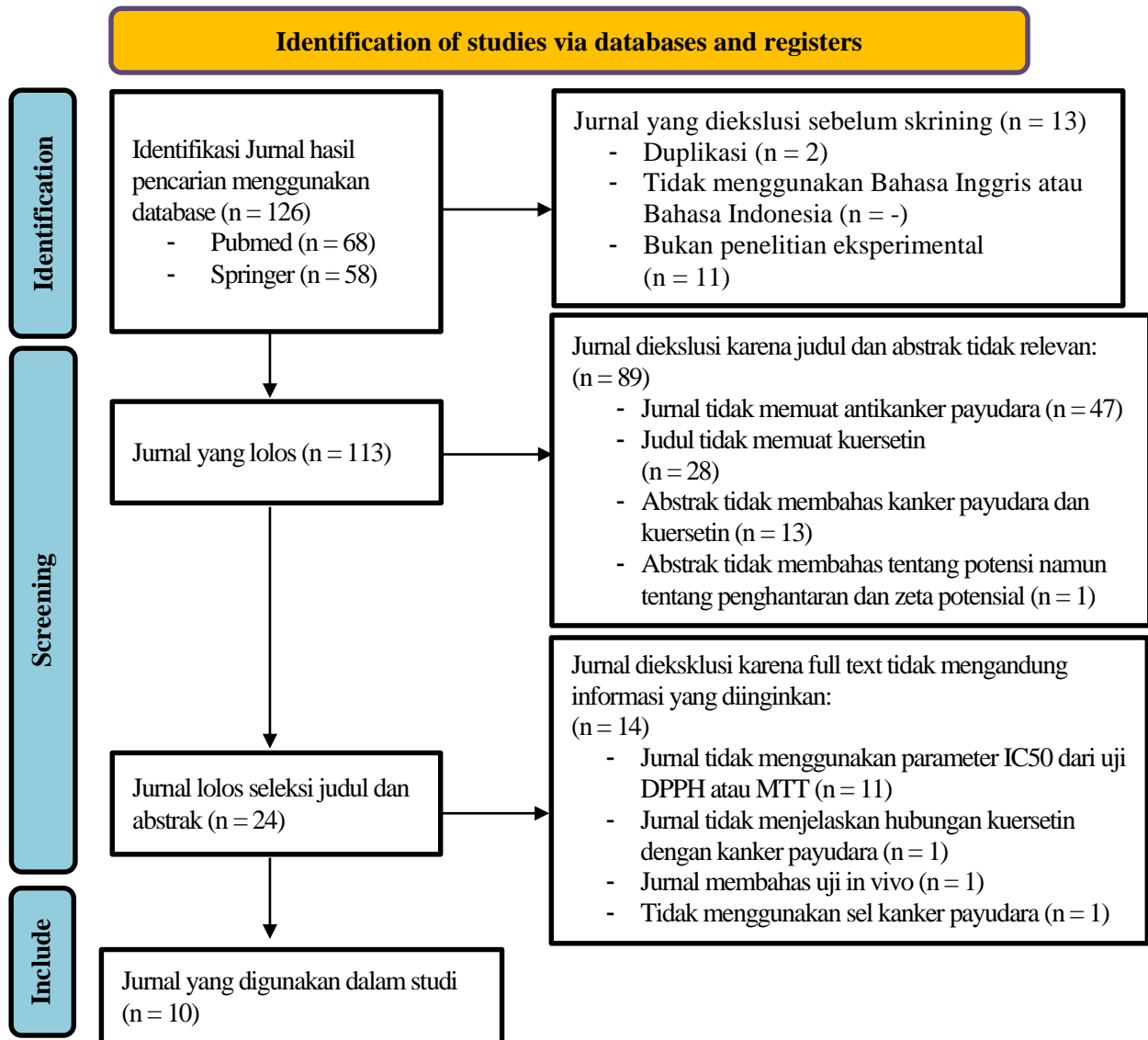
Pustaka	Jenis Sel Kanker	Senyawa	Preparasi	Hasil	
				DPPH Assay	MTT Assay
Desale (2018)	MCF-7	Q	Nanopartikel	-	24 jam : 2,31 µg/ml 48 jam : 1,76 µg/ml 72 jam : 0,71 µg/ml
Sachithanandam (2020)	MDA-MB231	Qu	Kuersetin dari ekstrak methanol <i>Ceriops tagal</i> yang dipisahkan dengan menggunakan kromatografi kolom dengan eluen heksana dan adsorben silika gel	1,897 ± 0,81 mg/mL	24 jam : 18,288382 ± 0,12 mg/mL
Yousuf (2020)	MCF-7	Qu	Kuersetin murni	41,78 ± 2,21 µM selama 72 jam	-
Marrez (2019)	MCF-7	Qu	Ekstrak <i>Scenedesmus obliquus</i> dietil eter	93,8 mg/ml	-
Zhang (2019)	MCF-7	GQ	Turunan Kuersetin	1,2 ± 0,09 µM	-
Hashemzaei (2017)	MCF-7	Qu	Kuersetin murni	-	24 jam = 47,1 ± 4,2 µM (C Qu = 120 µM
Baksi (2018)	MDA-MB-468	Qu	Quercetin loaded chitosan nanoparticles (QCT-CS NPs)	-	48 jam = 70 - 80 µM/mL
Aghapour (2018)	MCF-7	Qu	Sintesis kuersetin dikonjugasi dengan nanopartikel silika	-	72 jam = 1,772 ± 2,63 (C nanopartikel Qu = 100 µMol)
Umar (2020)	MDA-MB-231	Qu	Kuersetin (40 µM) dalam DMEM dan 1% FBS	-	24 jam = 90 µM
El Molla (2016)	MCF-7	Qu, QO	Kuersetin yang dari ekstrak <i>Echinochloa crus-galli</i> (L.) yang dimaserasi dengan etanol 70%, difraksinasi dengan kromatografi cair vakum (KCV)	Qu: 12,7 ± 0,02 µg/ml QO : 5,3 ± 0,02 µg/ml	-

Keterangan: Qu (Kuersetin), GQ (7-geranylquercetin), QO (Kuersetin-3-O-glucoside)

Salah satu senyawa golongan flavonoid yaitu kuersetin telah banyak diteliti memiliki aktivitas penghambatan penyebaran berbagai jenis kanker seperti kanker paru-paru, prostat, hati, payudara, usus besar, dan serviks (Liu *et al.*, 2017). Kuersetin sebagai antikanker berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II untuk menghambat enzim tirosin kinase. Pada kanker payudara Kuersetin mampu menghambat ekspresi berlebih reseptor HER-2.

Pengujian aktivitas antioksidan pada tanaman biasanya melibatkan metode berbasis air *Ferric Reducing Antioxidant Power*

(FRAP), 2,2-difenil-1- pikrilhidrazil (DPPH), *Ferrous Ion Chelating* (FIC), dan berbasis lemak menggunakan *Thiobarbituric acid* (TBA). Tentunya berbagai metode uji aktivitas antioksidan akan memberi hasil uji beragam dikarenakan adanya pengaruh struktur kimiawi antioksidan, sifat fisikokimia, dan sumber radikal bebas sediaan sampel yang berbeda. Sehingga, diperlukan pemilihan metode analisa aktivitas antioksidan yang tepat dan selektif untuk suatu sampel tertentu.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Kuersetin adalah anggota dari polifenol flavonoid yang memiliki antioksidan paling kuat yang dapat mencegah kanker, kuersetin diujikan pada sel MCF-7. Sel MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) adalah sel yang digunakan untuk uji antikanker payudara. Selain kuersetin, pada penelitian (Zhang, 2019) juga digunakan 7-geranylquercetin (GQ) yang merupakan turunan dari kuersetin dan pada penelitian (El Molla, 2016) digunakan Quercetin-3-O-glucoside yang

merupakan oksoanion flavonoid yang dihasilkan dari deprotonasi gugus hidroksil pada posisi 7 dari bagian flavon kuersetin. Kuersetin dapat dipreparasi dengan cara ekstraksi. Ekstraksi merupakan kegiatan untuk mengambil senyawa tertentu di suatu tumbuhan menggunakan suatu pelarut, dapat digunakan berbagai pelarut yang dapat digunakan seperti ekstrak etanol 95%, etanol 70%, metanol, dietil eter. Preparasi kuersetin dapat juga menggunakan cara nanopartikel, penggunaan

nanopartikel sangat berkembang dikarenakan dapat meningkatkan kemanjuran dengan efek samping yang berkurang. Pengobatan dengan nanopartikel kuersetin secara efektif menghambat proliferasi sel kanker, migrasi sel dan pembentukan koloni, sehingga menekan perkembangan sel kanker. Nanopartikel kuersetin juga dapat meningkatkan regulasi apoptosis secara nyata. Uji yang digunakan adalah uji DPPH Assay dan MTT assay.

Uji DPPH adalah pengukuran kuantitatif aktivitas antioksidan. Spektrofotometri UV-Vis digunakan untuk mengukur penangkapan radikal DPPH oleh senyawa dengan aktivitas antioksidan dan tingkat aktivitas penangkapan radikal bebas dinyatakan sebagai IC50 (*Inhibitory Concentration*).

Median *inhibitory concentration* (IC50) adalah konsentrasi ekstrak yang dapat menghambat aktivitas oksidasi radikal sebanyak 50 %. Pada penelitian (Desale *et al.*, 2018) kuersetin dipreparasi bersama docetaxel sebagai agen kemoterapi, dan albumin sebagai pembawa yang memiliki afinitas dengan reseptor albumin pada sel tumor, ketiganya dipreparasi menjadi bentuk nanopartikel dan diuji aktivitas sitotoksiknya dengan menggunakan uji MTT di mana pengujian dilakukan di jam yang berbeda yaitu 24 jam, 48 jam, dan 72 jam. Hasil menunjukkan pada 24 jam, nilai IC50 sebesar 2,31 $\mu\text{g/mL}$, setelah 48 jam nilai IC50 sebesar 1,76 $\mu\text{g/mL}$, dan setelah 72 jam didapat nilai IC50 sebesar 0,71 $\mu\text{g/mL}$, hasil lebih besar dibandingkan nilai IC50 yang didapat dari pengujian kuersetin murni, hal ini dikarenakan adanya ikatan antara albumin yang ada pada nanopartikel dengan SPARC dan reseptor gp60 pada sel tumor, serta adanya aktivitas inhibisi P-gp dari kuersetin (Desale *et al.*, 2018). Pada penelitian (Yousuf, 2020) didapatkan nilai IC50 sebesar $41,78 \pm 2,21 \mu\text{M}$ selama 72 jam. Pada penelitian (Marrez, 2019) dihasilkan nilai IC50 sebesar 93,8 mg/mL . Pada penelitian (Zhang, 2019) didapatkan nilai IC50 sebesar MCF-7 = $1,2 \pm 0,09$

μM . Pada penelitian (El Molla, 2016) didapatkan nilai IC50 sebesar $12,7 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ untuk kuersetin dan $5,3 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ Quercetin-3-O-glucoside. Uji MTT *assay* merupakan salah satu metode yang digunakan dalam uji sitotoksik. Metode ini merupakan metode kolorimetri, di mana pereaksi MTT ini merupakan garam tetrazolium yang dapat dipecah menjadi kristal formazan oleh sistem suksinat tetrazolium reduktase yang terdapat dalam jalur respirasi sel pada mitokondria yang aktif pada sel yang masih hidup. Pada penelitian dari (Hashemzaei, 2017) didapatkan nilai IC50 yaitu $18,288382 \pm 0,12 \text{ mg/mL}$ pada 24 jam $47.1 \pm 4.2 \mu\text{M}$ (C Kuersetin = $120 \mu\text{M}$; t = 24 jam). Pada penelitian dari (Aghapour, 2018) didapatkan nilai IC50 yaitu 1.772 ± 2.63 (C nanopartikel Kuersetin = $100 \mu\text{Mol}$; t = 72 jam). Mekanisme flavonoid pada penghambatan sel kanker adalah penghambatan aktivitas DNA topoisomerase I/II, penurunan ekspresi gen Bcl-2 dan Bcl-xl serta aktivasi endonuklease. Mekanisme kuersetin pada penghambatan sel kanker adalah Kuersetin mencegah proliferasi tumor dengan menginduksi penghentian siklus sel dan merupakan agen terapeutik kanker dan mediator autofagi yang terkenal. Kuersetin diketahui berinteraksi dengan P-gp dan secara efektif menekan aktivitasnya dengan *down regulation* P-gp dan transporter lain seperti MRP1 dan ekspresi BCRP dengan cara yang bergantung pada dosis

Selain pada sel MCF, uji *in vitro* juga banyak dilakukan pada sel MDA-MB (M.D.Anderson-*Metastatic Breast cancer*). Pada penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusif, digunakan 2 jenis sel MDA-MB, yaitu MDA-MB 231 dan MDA-MB-468. Senyawa yang diujikan adalah kuersetin, yang merupakan salah satu jenis senyawa dari golongan flavonoid serta dapat ditemui pada beragam tanaman, buah, dan sayuran. Berdasarkan penelitian terdahulu,

senyawa ini terbukti memiliki potensi sebagai antikanker dan sudah memasuki fase uji klinis 1 (Baksi *et al.*, 2018). Dalam pengujiannya, dapat digunakan kuersetin murni ataupun yang sudah dipreparasi. Pada penelitian (Desale *et al.*, 2018; Baksi *et al.*, 2018), kuersetin dipreparasi menjadi sediaan enkapsulasi nanopartikel, hal ini dikarenakan kuersetin memiliki kelarutan dalam air yang sangat rendah, bioavailabilitas yang rendah, dan tidak stabil sehingga dibentuk menjadi sediaan nanopartikel dengan harapan dapat memudahkan penghantaran dan memperbaiki efikasinya (Baksi *et al.*, 2018).

Pengujian yang dilakukan berupa pengujian aktivitas antioksidan dengan metode DPPH dan uji aktivitas sitotoksik yang pada prinsipnya adalah terjadi pengurangan pewarnaan MTT oleh enzim dehidrogenase mitokondria. Berdasarkan penelitian dari (Baksi *et al.*, 2018), dari hasil uji aktivitas sitotoksik terhadap sel MDA-MB 468, didapatkan perbedaan yang signifikan pada nilai konsentrasi penghambatan pertumbuhan hingga 50% (IC₅₀) kuersetin murni dan kuersetin yang sudah dipreparasi menjadi enkapsulasi nanopartikel, di mana bentuk nanopartikelnya memiliki nilai IC₅₀ yang lebih tinggi dibandingkan bentuk murninya, hal ini diduga terjadi karena adanya serapan nanopartikel kuersetin ke dalam sel kanker, dan juga pelepasan obat yang lambat di dalam sel. Selain itu, kuersetin murni lebih sensitif terhadap *efflux pump* dibandingkan dengan bentuk nanopartikelnya, namun studi menunjukkan bahwa pemberian quercetin murni tidak menunjukkan bahaya serius pada sel sehat lainnya. Pada penelitian lain, uji aktivitas sitotoksik dilakukan dengan menggunakan sel MDA-MB 231, uji ini dilakukan untuk mengetahui pengurangan

ekspresi protein *Phosphofruktokinase platelet type* (PFKP) dan enzim laktat dehidrogenase (LDHA) pada sel yang diberikan kuersetin, dari uji MTT yang dilakukan, didapatkan nilai IC₅₀ sebesar 90 μ M selama 24 jam. Kuersetin akan menghambat glikolisis aerob melalui jalur FPKP-LDHA. Selain itu, kuersetin terbukti memiliki aktivitas antimigrasi, antiproliferasi, dan efek sitotoksik pada sel MDA-MB231 (Umar *et al.*, 2020). Penelitian sebelumnya terhadap kuersetin yang berasal dari *Ceriops tagal* melalui uji DPPH didapatkan perubahan warna dari kuning menjadi ungu yang mengindikasikan adanya aktivitas penangkalan radikal bebas yang tinggi sebesar 1.897 ± 0.81 mg/ml. Kuersetin merupakan salah satu senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antiproliferasi dan aktivitas apoptosis terhadap sel kanker, hasil uji MTT menunjukkan Kuersetin dari *Ceriops tagal* terhadap sel MDA-MB 231 memiliki nilai IC₅₀ sebesar 18.288382 ± 0.12 mg/ml, sehingga dapat disimpulkan bahwa kuersetin memiliki aktivitas induksi kematian sel kanker dengan tingkat selektivitas yang tinggi (Sachithanandam *et al.*, 2020).

SIMPULAN

Kuersetin memiliki aktivitas induksi kematian sel kanker payudara dengan tingkat selektivitas yang tinggi. Perbedaan preparasi Kuersetin seperti pembentukan nanopartikel dan dengan cara ekstraksi dapat mempengaruhi efek anti kanker payudara terhadap sel MCF-7 dan MDA-MB.

DAFTAR PUSTAKA

Aghapour, F. *et al.* (2018) 'Quercetin conjugated with silica nanoparticles inhibits tumor growth in MCF-7

- breast cancer cell lines.’, *Biochemical and biophysical research communications*, 500(4), pp. 860–865. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.174.
- American Cancer Society. (2017) ‘*Breast Cancer Treatment Guideline.*’, Atlanta: American Cancer Society.
- Baksi, R. *et al.* (2018) ‘In vitro and in vivo anticancer efficacy potential of Quercetin loaded polymeric nanoparticles.’, *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 106, pp. 1513–1526. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.106.
- Desale, J. P. *et al.* (2018) ‘Chemosensitizer and docetaxel-loaded albumin nanoparticle: overcoming drug resistance and improving therapeutic efficacy.’, *Nanomedicine (London, England)*, 13(21), pp. 2759–2776. doi: 10.2217/nnm-2018-0206.
- El Molla, S. G. *et al.* (2016) ‘Cytotoxic activity of phenolic constituents from *Echinochloa crus-galli* against four human cancer cell lines’, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(1), pp. 62–67. doi: 10.1016/j.bjph.2015.07.026.
- Hashemzaei, M. *et al.* (2017) ‘Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo.’, *Oncology reports*, 38(2), pp. 819–828. doi: 10.3892/or.2017.5766.
- Liu Yue, Z.-G. T. Y. L. X.-G. Q. W. L.G.-B. W. C.-L. L., (2017) ‘Effects of Quercetin on Proliferation and Migration of Human Glioblastoma U251 cells’, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 92, pp. 33-38.
- Marrez, D. A. *et al.* (2019) ‘Antimicrobial and anticancer activities of *Scenedesmus obliquus* metabolites.’, *Heliyon*, 5(3), p. e01404. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01404.
- Sachithanandam, V. *et al.* (2020) ‘Biological evaluation of gallic acid and quercetin derived from *Ceriops tagal*: insights from extensive in vitro and in silico studies.’, *Journal of biomolecular structure & dynamics*, pp. 1–13. doi: 10.1080/07391102.2020.1828173.
- Umar, S. M. *et al.* (2020) ‘Prognostic and therapeutic relevance of phosphofructokinase platelet-type (PFKP) in breast cancer.’, *Experimental cell research*, 396(1), p. 112282. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112282.
- Yousuf, M. *et al.* (2020) ‘Inhibiting CDK6 Activity by Quercetin Is an Attractive Strategy for Cancer Therapy.’, *ACS omega*, 5(42), pp. 27480–27491. doi: 10.1021/acsomega.0c03975.
- Zhang, E., Liu, J., Shi, L., Guo, X., Liang, Z., Zuo, J., Zhen, Y. (2019). 7-O-geranylquercetin contributes to reverse P-gp-mediated adriamycin resistance in breast cancer. *Life Sciences*, 116938. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116938