

Pengaruh Pemberian Naringenin terhadap Penghambatan Pertumbuhan Sel Kanker: *Literature Review*

Haura Khairunnisa

Program Studi Sarjana Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat,
Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Alamat: Kampus C Universitas Airlangga, Mulyorejo, Surabaya, 60115

Korespondensi: haura.khairunnisa-2021@fkm.unair.ac.id

Abstract. Cancer is a disease that results from changes in cell function and structure, which leads to abnormal and uncontrolled cell division. These changes can affect gene expression, leading to uncontrolled cell proliferation, invasion, and metastasis to other tissues and organs. An alternative to cancer treatment can be done by administering phytochemical compounds, one of which is naringenin. This study aims to determine the effect of naringenin on the growth of cancer cells. The method used in this study is a literature review of in vitro experimental articles published in the last ten years and obtained the results of 7 articles. The study results showed that naringenin can inhibit the proliferation, migration, and invasion of cancer cells through several mechanisms. In addition, naringenin has been shown to induce apoptosis and alter the morphology of cancer cells. It can be concluded that naringenin has great potential as an alternative therapy for cancer.

Keywords: Cancer cell, Naringenin, Proliferation, Viability.

Abstrak. Kanker adalah penyakit yang diakibatkan oleh perubahan fungsi dan struktur sel, yang menyebabkan pembelahan sel abnormal dan tidak terkontrol. Perubahan ini dapat mempengaruhi ekspresi gen, menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, invasi, dan metastasis ke jaringan serta organ lain. Alternatif pengobatan kanker dapat dilakukan dengan pemberian senyawa fitokimia, salah satunya naringenin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh naringenin terhadap pertumbuhan sel kanker. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *literature review* dari artikel eksperimental in vitro yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir dan didapatkan hasil 7 artikel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa naringenin mampu menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker melalui beberapa mekanisme. Selain itu, naringenin terbukti dapat menginduksi apoptosis dan mengubah morfologi sel kanker. Dapat disimpulkan naringenin memiliki potensi besar sebagai terapi alternatif untuk kanker.

Kata kunci: Sel kanker, Naringenin, Proliferasi, Viabilitas.

1. LATAR BELAKANG

Sel manusia memiliki mekanisme kerja dan proses perkembangan yang berbeda. Mekanisme pertumbuhan, perkembangan, dan kelangsungan hidup sel diatur dengan peran dari beberapa protein. Pada prosesnya modifikasi pasca-translasi merupakan proses terpenting yang diperlukan untuk aktivitas fungsional protein. Adanya perubahan pada struktur dan fungsi protein pada proses mutasi menyebabkan abnormalisasi pada jalur seluler mengakibatkan berkembangnya beberapa penyakit (Yousuf et al., 2022).

Kanker merupakan penyakit tidak menular, namun penderitanya meningkat setiap tahun dan menjadi salah satu faktor tingginya angka kematian (Alfiani et al., 2022). Pengobatan kanker dapat dilakukan melalui tiga metode yaitu tindakan bedah, radiasi, dan

kemoterapi. Pengobatan tersebut memerlukan biaya yang cukup banyak sehingga menjadi salah satu pertimbangan yang memberatkan bagi penderita kanker (Arifianti et al., 2014).

Alternatif lain untuk menekan pertumbuhan sel kanker salah satunya adalah dengan menggunakan senyawa fitokimia. Naringenin memiliki aktivitas antiproliferasi yang terlihat signifikan. Efek antikanker yang ditimbulkan meliputi inisiasi apoptosis dan penghambatan proliferasi sel, peningkatan detoksifikasi karsinogen, penghambatan pembentukan hasil DNA, dan inaktivasi onkogen (Memariani et al., 2021). Oleh karena itu, melihat adanya potensi naringenin dalam menghambat sel kanker maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian naringenin terhadap pertumbuhan sel kanker.

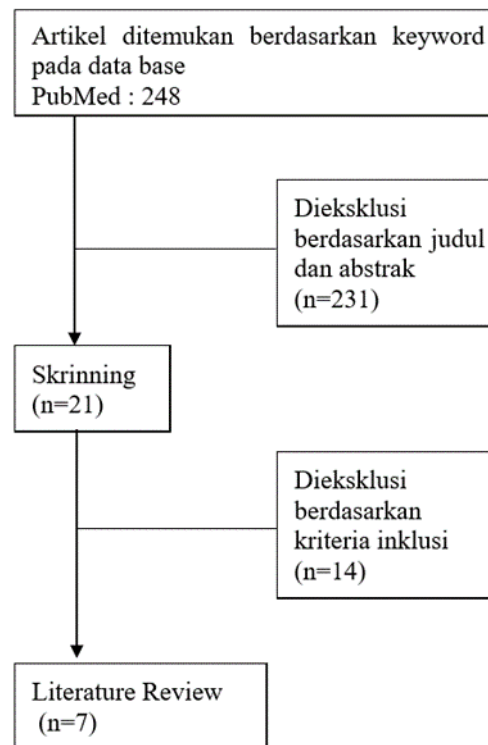
2. KAJIAN TEORITIS

Kanker merupakan sebuah penyakit yang diakibatkan adanya perubahan fungsi dan struktur sel sehingga terjadi proses abnormalitas pada pembelahan sel. Kondisi tersebut dapat dipicu oleh beberapa faktor yang menyebabkan perubahan ekspresi gen sehingga timbul gangguan proliferasi yang tidak terkontrol, berinvasi dan metastase ke jaringan dan organ lain (Widyanto et al., 2020).

Naringenin adalah senyawa fitokimia yang termasuk ke dalam kelompok polifenol flavanon. Naringenin umumnya dapat ditemukan di dalam buah jeruk seperti jeruk bali, tomat, dan ceri. Naringenin sebagai senyawa fitokimia memiliki sifat farmakologis yang penting termasuk aktivitas antiinflamasi, antioksidan, pelindung saraf, hepatoprotektif, dan antikanker. Naringenin memiliki potensi untuk mengobati berbagai jenis kanker, dapat digunakan sendiri maupun dikombinasikan dengan agen lain (Motallebi et al., 2022). Kemampuan efek antikanker yang dimiliki oleh naringenin berkaitan dengan kemampuannya memperbaiki DNA (Salehi et al., 2019).

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *literature review*. *Literature review* dilakukan dengan mencari sumber literatur menggunakan data base *online* yaitu PubMed dengan penggunaan kata kunci *naringenin*, *cancer*. Artikel yang digunakan adalah artikel yang dipublikasikan selama 10 tahun terakhir yaitu pada rentang tahun 2014 sampai 2024 dan membahas mengenai pengaruh pemberian naringenin terhadap pertumbuhan sel kanker.



Gambar 1. Diagram alir strategi pencarian literatur

Pencarian artikel disesuaikan dengan kriteria inklusi yaitu menggunakan metode eksperimental *in vitro*, dilakukan uji viabilitas/proliferasi sel, *full text*, dan berbahasa inggris. Hasil pencarian pada data base menggunakan kata kunci yang telah dipilih dan difilter berdasarkan tahun terbit menghasilkan 248 artikel penelitian, selanjutnya artikel penelitian diseleksi berdasarkan judul dan kesesuaian abstrak dengan topik menghasilkan 21 artikel penelitian. Kemudian, artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan menghasilkan 7 artikel penelitian. Alur strategi pencarian literature dapat dilihat pada gambar 1.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Naringenin didistribusikan di paru-paru, trakea, saluran pencernaan, hati dan ginjal. Pada sel usus dan hati naringenin menjalani metabolisme fase I dan fase II. Naringenin terbukti menggunakan berbagai mekanisme untuk mengganggu perkembangan kanker, memodulasi beberapa jalur sinyal abnormal terkait dengan peradangan, proliferasi, apoptosis, angiogenesis, invasi, dan metastasis (Stabrauskiene et al., 2022).

Berdasarkan *literature review* yang telah dilakukan, didapatkan 3 artikel menggunakan metode eksperimental *in vitro* dan 4 artikel menggunakan metode eksperimental kombinasi yaitu *in vitro* dan *in vivo*. Penelitian *in vitro* dilakukan pada sel kanker prostat manusia PC-3; sel kanker usus besar HT-29; sel kanker serviks Hela; sel kanker ovarium ES-2 dan A2780; sel

kanker paru H1299 dan A459; dan sel kanker payudara T47D dan BT549 dengan dosis pemberian naringenin bervariasi yaitu 0-500 $\mu\text{M/mL}$.

Efek Terhadap Viabilitas Sel Kanker

Berdasarkan Tabel 1. pada ketujuh literatur yang dianalisis, ditemukan pemberian naringenin secara signifikan mempengaruhi penurunan viabilitas pada sel kanker. Keseluruhan penelitian menunjukkan hasil pemberian naringenin dengan dosis sebesar 100-200 μM memberikan pengaruh pada sel kanker prostat (PC-3), sel kanker serviks (sel HeLa), sel kanker ovarium (sel ES-2 dan A2780), sel kanker payudara (sel T47D dan BT549); dosis sebesar 250 μM pada sel kanker usus besar (sel HT-29); dosis sebesar 271 μM , 330,7 μM , dan 400,4 μM pada sel kanker paru (sel H1299 dan A549) terhadap penurunan viabilitas pada sel kanker. Penemuan ini menunjukkan efek pemberian naringenin dalam menurunkan viabilitas tidak terbatas hanya pada satu jenis sel kanker saja

Tabel 1. Hasil Literature Review Pengaruh Naringenin Terhadap Pertumbuhan Sel Kanker

Penulis	Desain Studi	Metode	Dosis Pemberian	Durasi Intervensi	Hasil
(Han et al., 2018)	Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel kanker prostat manusia PC-3	Sel kanker prostat manusia PC-3 dikultur dalam medium RPMI-1640. Pada uji viabilitas sel sel PC-3 diberikan naringenin dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 2,5 jam tambahan. Berdasarkan serapan, viabilitas sel dinyatakan sebagai persentase kontrol dari tiga percobaan independent. Pada uji migrasi dan invasi sel PC-3 diobati dengan naringenin dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 16 jam untuk uji migrasi dan 24 jam untuk uji invasi	Sel diberikan naringenin dengan dosis 0, 25, 50, 100, 200, dan 300 $\mu\text{M/mL}$	24, 48, dan 72 jam.	Pemberian naringenin dapat menghambat proliferasi sel dengan mengurangi viabilitas sel PC-3 pada dosis 100, 200, dan 300 μM . Selanjutnya, pemberian naringenin menunjukkan pengaruh secara signifikan dapat melemahkan migrasi dan invasi sel PC-3. Mekanisme naringenin melemahkan migrasi dan invasi sel PC-3 adalah dengan menghambat aktivitas uPA, menurunkan regulasi regulator mesenkim, dan meningkatkan epitel marker.

(Lozano-Herrera et al., 2022)	Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel kanker usus besar HT-29	Sel kanker usus besar HT-29 dikultur dalam medium DMEM dan diinkubasi pada suhu 37 °C. Sel ditumbuhkan selama 24 jam dalam DMEM yang ditambah dengan 10% FBS. Kemudian, media kultur dibuang dan diganti dengan perlakuan berbeda, yang terdiri dari naringenin, FEN, dan BPA yang diencerkan dalam 0,01% dimetil sulfoksida (DMSO) dan semuanya dilarutkan dalam DMEM yang ditambah. Setelah inkubasi, media dikeluarkan dan larutan MTT ditambahkan dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 60 menit. Semua percobaan dilakukan masing-masing tiga kali dalam rangkap tiga.	Sel diberikan dosis naringenin sebesar 50-500 µM/mL dan <i>fermented extract of naringenin</i> (FEN) sebesar 25-43%.	24 jam	Ditemukan penurunan viabilitas pada sel HT-39. Pemberian naringenin berhasil menekan pertumbuhan sel pada dosis 250 µM dan FEN 37%. Selanjutnya, pemberian naringenin 250 µM menginduksi kematian pada $52 \pm 0,7\%$ sel, dimana $41 \pm 0,7\%$ berhubungan dengan apoptosis dan $7 \pm 1,3\%$ sel mati karena nekrosis. Pemberian naringenin juga menurunkan ekspresi Bcl-2 (gen antiapoptosis) sebesar -2,17 kali lipat. Naringenin mendorong apoptosis ekstrinsik dan apoptosis intrinsik pada sel HT-39.
(Zhou et al., 2024)	Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel kanker serviks HeLa	Sel kanker serviks HeLa dikultur dalam medium DMEM dan dalam kondisi standar. Sel HeLa diunggulkan ke dalam 96-well plate dan dipaparkan pada berbagai konsentrasi naringenin pada	Sel diberikan naringenin dengan dosis 0, 100, 200, µM/mL	24 dan 48 jam.	Pemberian naringenin memicu perubahan morfologi sel, termasuk penyusutan, pembulatan, dan apoptosis. Hal tersebut juga menurunkan viabilitas sel HeLa sehingga dapat menghambat proliferasi sel kanker. Setelah diberikan naringenin, selama 24 jam naringenin memberikan efek penghambatan pada migrasi sel HeLa. Selain

		suhu 37 °C. Media kemudian diganti dengan media kultur yang mengandung 10% CCK-8 dan diinkubasi selama 2 jam tambahan. Uji invasi sel dilakukan menggunakan Transwell chambers			itu, uji invasi menunjukkan naringenin secara signifikan mengurangi jumlah sel yang menyerang dengan cara yang bergantung pada dosis, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Naringenin secara efektif menghambat ekspresi jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR yang dimediasi EGFR.
(Lin et al., 2022)	Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel kanker ovarium ES-2 dan A2780	Sel kanker ovarium ES-2 dan A2780 masing-masing dikultur dalam medium 5A dan medium Eagle yang dimodifikasi. Sel ES-2 dan A2780 diberikan naringenin dan paclitaxel sebelum disemai ke dalam 96-well plate. Reagen CCK-8 ditambahkan ke supernatan kultur. Kemudian dilakukan pengukuran absorbansi sampel	Sel diberikan naringenin dengan dosis 0, 50, 100, dan 200 µM/mL	24 jam sampai 48 jam	Naringenin menunjukkan efek penghambatan yang signifikan pada viabilitas dan proliferasi sel kanker ovarium. Khususnya, pada konsentrasi 200 µM, naringenin menunjukkan efek penghambatan yang lebih baik daripada paclitaxel (obat kanker ovarium) pada sel ES-2. Pada pemberian 50 µM dan 200 µM naringenin memberikan efek penghambatan migrasi yang signifikan pada sel kanker.
(Chang et al., 2024)	Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel kanker paru H1299 dan A459	Sel kanker paru H1299 dan A459 (1×10^4) dimasukkan dalam 48-well plate dan diolah dengan naringenin atau diberi perlakuan awal ROS scavenger, inhibitor autophagy, inhibitor pancaspe selama 1 jam, dan kemudian diobati dengan	Sel diberikan dosis naringenin sebesar 25-500 µM/mL	24 jam	Pemberian naringenin secara signifikan menurunkan tingkat kelangsungan hidup sel H1299 dan A549 dengan dosis masing-masing 330,7 µM dan 400,4 µM, namun tidak berpengaruh terhadap sel MRC-5 (sel fibroblas paru normal). Selanjutnya, pemberian naringenin mendorong apoptosis pada sel kanker dengan menginduksi ROS. Pemberian naringenin pada sel H1299 dan A549 secara signifikan menggeser distribusi sel

		naringenin 250 μ M selama 24 jam. Selanjutnya sel diinkubasi dalam media dengan larutan CCK-8 pada suhu 37 °C selama 4 jam.			dari fase G0/G1 ke fase subG1 dan G2/M. Hal tersebut menandakan efek naringenin dalam mengurangi viabilitas sel disertai terhentinya siklus sel G2/M melalui produksi ROS.
(Wang et al., 2024)	Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel RA-FLS dengan ekspresi berlebih CCNB1	Sebanyak 5.000 sel RA-FLS didistribusikan dalam 96-well plate dan dipaparkan pada jumlah NARNP yang bervariasi selama 24 jam. Sel-sel diperlakukan dengan 10 μ l larutan CCK-8 di setiap sumur dan diinkubasi selama 2 jam	Sel diberikan dosis NARNP sebesar 271 μ M/mL	24 jam	Pemberian NARNP secara signifikan menghambat proliferasi sel A549 yang berlebihan yang disebabkan oleh ekspresi berlebih CCNB1 pada RA-FLS. Selanjutnya, eksperimen menunjukkan bahwa penerapan NARNP membalikkan migrasi dan invasi sel A549 dan H1299 yang distimulasi oleh CCNB1 yang diekspresikan secara berlebihan oleh RA-FLS.
(Xiong et al., 2022)	Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel kanker payudara T47D dan BT549	Sel kanker payudara T47D dan BT549 dikultur masing-masing dalam medium eagle dan medium RPMI. Sel dimasukkan pada 96-well plat dan diberikan naringenin lalu diinkubasi pada suhu 37°C, diikuti dengan penambahan 10 μ M/mL dari solusi CCK-8	Sel diberikan dosis naringenin sebesar 100 μ M/mL	24, 48, dan 72 jam	Pemberian naringenin menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D dan BT549. <i>Knockdown</i> NRF2 secara signifikan mencegah proliferasi sel yang dihambat oleh naringenin selama 72 jam. Penghambatan proliferasi sel akibat pemberian naringenin sebagian karena jalur persinyalan FKBP4/NR3C1/NRF2.

Naringenin dalam menurunkan viabilitas tidak terbatas hanya pada satu jenis sel kanker saja. Zhou *et al.* (2024) menemukan hasil pemberian naringenin memberikan efek terhadap perubahan morfologi sel kanker. Setelah diberikan naringenin sel kanker serviks, sel HeLa, menunjukkan perubahan morfologi sel termasuk penyusutan, pembulatan, dan apoptosis, Hasil ini memberikan gambaran bahwa naringenin dapat menghambat proliferasi sel kanker serviks. EGFR merupakan protein yang berperan untuk proliferasi sel dan diekspresikan secara berlebihan pada karsinoma ovarium primer manusia. Pada penelitian yang dilakukan terhadap sel kanker ovarium (ES-2 dan A2780) didapatkan hasil yaitu naringenin dapat menurunkan

ekspresi EGFR sehingga terjadi penghambatan terhadap perkembangan sel kanker ovarium (Lin *et al.*, 2022).

RA-FLS adalah sel fibroblas khusus yang ditemukan di jaringan sinovial sendi yang terkena rheumatoid arthritis (RA). Sel-sel ini memainkan peran penting dalam patologi RA karena perilaku mereka yang agresif dan invasif. Cyclin B1 (CCNB1) adalah protein regulatori yang terlibat dalam siklus sel. CCNB1 membentuk kompleks dengan cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) untuk memfasilitasi transisi dari fase G2 ke fase M dalam mitosis. CCNB1 sering mengalami peningkatan ekspresi pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru. Progresi yang tidak terkendali pada CCNB1 dapat menyebabkan peningkatan proliferasi seluler, yang merupakan ciri khas kanker. Wang *et al.* (2024) melakukan penelitian yaitu mentransfusikan plasmid dengan ekspresi berlebih CCNB1 ke RA-FLS, lalu RA-FLS dikulturkan dengan sel kanker paru-paru (sel A549) dan menghasilkan terjadinya peningkatan proliferasi sel A549 akibat adanya CCNB1 yang diekspresikan secara berlebihan oleh RA-FLS.

Pemberian NARNP (*Naringein Nanoparticles*) pada sel A549 menunjukkan hidrolisis CCNB1 oleh pronase secara bertahap melemah seiring dengan meningkatnya konsentrasi NARNP. NARNP menargetkan CCNB1 dengan cara memblokir siklus sel pada fase G2/M. Adanya penghambatan pada aktivitas kompleks cyclin B1/CDK1, naringenin dapat mencegah proliferasi sel kanker.

Efek Terhadap Invasi, Migrasi, dan Apoptosis Sel Kanker

Pemberian naringenin dapat menghambat migrasi dan invasi pada sel kanker (Han *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2024; Lin *et al.*, 2022; dan Wang *et al.*, 2024). Penelitian yang dilakukan pada sel kanker prostat PC-3, menunjukkan pemberian naringenin dapat mengurangi aktivitas uPA, yaitu proteinase yang memiliki peran penting terhadap migrasi dan invasi sel, sehingga terjadi pelemahan migrasi dan invasi sel kanker (Han *et al.*, 2018). Migrasi sel monolayer dihambat oleh naringenin pada konsentrasi 50 μM dan 200 μM . Tingkat penghambatan migrasi masing-masing adalah 33,4% dan 61,4% pada sel A2780 dan 38,4% dan 65,5% pada sel ES-2 (Lin *et al.*, 2022).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lozano-Herrera *et al.* (2022) dan Chang *et al.* (2024) menunjukkan bahwa pemberian 250 μM , 330,7 μM dan 400,4 μM naringenin menginduksi apoptosis melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik, serta produksi ROS. Produksi ROS intraseluler dapat menginduksi disfungsi mitokondria yang kemudian terjadi apoptosis. Pemberian naringenin memicu produksi ROS dan menghasilkan aktivasi caspase yang memodulasi jalur apoptosis. Potensi antioksidan pada naringenin menunjukkan adanya

interaksi naringenin dengan beberapa protein salah satunya melalui reduksi ROS. Interaksi ini yang dalam metabolisme sel akan diubah oleh kanker sehingga mendorong terjadinya apoptosis dan akhirnya menghambat proliferasi sel. Selain mekanisme ini, naringenin telah menunjukkan beberapa mekanisme lain yang dapat menghambat proliferasi, termasuk beberapa jalur pensinyalan seperti jalur EGFR/MAPK, Akt, dan jalur Wnt/ β -catenin.

Keseluruhan artikel menunjukkan naringenin memberikan pengaruh terhadap penurunan viabilitas sel sehingga terjadi penghambatan proliferasi pada sel. Selain itu, naringenin juga memberikan pengaruh dengan menghambat migrasi dan invasi sel, menginduksi apoptosis, dan mengubah morfologi sel kanker. Seluruh artikel tidak memberikan informasi terkait dosis naringenin secara spesifik untuk menghambat proliferasi atau pertumbuhan pada sel kanker dikarenakan setiap penelitian menggunakan kadar dosis yang berbeda-beda. Penelitian *literature review* ini menganalisis artikel dengan jumlah yang terbatas yaitu 7 artikel. Oleh karena itu, pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian dengan jumlah artikel yang lebih banyak dan dengan subjek penelitian yang lebih luas seperti pada hewan dan manusia

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan, pemberian naringenin secara signifikan mempengaruhi penurunan viabilitas sel kanker pada berbagai jenis sel. Penelitian ini menunjukkan bahwa naringenin pada dosis yang bervariasi dari 100 μ M hingga 500 μ M dapat menurunkan viabilitas sel kanker sehingga menunjukkan potensi naringenin sebagai agen antikanker yang efektif. Disarankan pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan studi lanjutan untuk mengetahui dosis spesifik naringenin sebagai terapi anti-kanker dan menyelidiki efek kombinasi naringenin dengan agen kemoterapi lain untuk mengetahui adanya potensi sinergi yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan kanker.

DAFTAR REFERENSI

- Alfiani, D., Putri, M. P., & Widayanti, W. (2022). Literature study: Obesitas sebagai faktor risiko pada kanker payudara triple negative. *Bandung Conference Series: Medical Science*, 2(1), 326–329. <https://doi.org/10.29313/bcsms.v2i1.760>
- Arifianti, L., Studiawan, H., & Megawati, L. (2014). Uji aktivitas ekstrak biji sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel kanker mamalia secara *in vitro*. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1(2), 63–66.

- Chang, T. M., Chi, M. C., Chiang, Y. C., Lin, C. M., Fang, M. L., Lee, C. W., Liu, J. F., & Kou, Y. R. (2024). Promotion of ROS-mediated apoptosis, G2/M arrest, and autophagy by naringenin in non-small cell lung cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 20(3), 1093–1109. <https://doi.org/10.7150/ijbs.85443>
- Han, K. Y., Chen, P. N., Hong, M. C., Hseu, Y. C., Chen, K. M., Hsu, L. S., & Chen, W. J. (2018). Naringenin attenuated prostate cancer invasion via reversal of epithelial-to-mesenchymal transition and inhibited uPA activity. *Anticancer Research*, 38(12), 6753–6758. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13045>
- Lin, C., Zeng, Z., Lin, Y., Wang, P., Cao, D., Xie, K., Luo, Y., Yang, H., Yang, J., Wang, W., Luo, L. J., Lin, H., Chen, H., Zhao, Y., Shi, Y., Gao, Z., Liu, H., & Liu, S. L. (2022). Naringenin suppresses epithelial ovarian cancer by inhibiting proliferation and modulating gut microbiota. *Phytomedicine*, 106, 154401. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154401>
- Lozano-Herrera, S. J., Luna-Bárceñas, G., Guevara-González, R. G., Campos-Vega, R., Solís-Sáinz, J. C., Hernández-Puga, A. G., & Vergara-Castañeda, H. A. (2022). Fermentation extract of naringenin increases the expression of estrogenic receptor β and modulates genes related to the p53 signalling pathway, miR-200c and miR-141 in human colon cancer cells exposed to BPA. *Molecules*, 27(19), Article 6588. <https://doi.org/10.3390/molecules27196588>
- Memariani, Z., Abbas, S. Q., ul Hassan, S. S., Ahmadi, A., & Chabra, A. (2021). Naringin and naringenin as anticancer agents and adjuvants in cancer combination therapy: Efficacy and molecular mechanisms of action, a comprehensive narrative review. *Pharmacological Research*, 171, 105264. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105264>
- Motallebi, M., Bhia, M., Rajani, H. F., Bhia, I., Tabarraei, H., Mohammadkhani, N., Pereira-Silva, M., Kasaii, M. S., Nouri-Majd, S., Mueller, A. L., Veiga, F. J. B., Paiva-Santos, A. C., & Shakibaei, M. (2022). Naringenin: A potential flavonoid phytochemical for cancer therapy. *Life Sciences*, 305, 120752. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120752>
- Salehi, B., Fokou, P. V. T., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2019). The therapeutic potential of naringenin: A review of clinical trials. *Pharmaceuticals*, 12(1), Article 11. <https://doi.org/10.3390/ph12010011>
- Stabrauskiene, J., Kopustinskiene, D. M., Lazauskas, R., & Bernatoniene, J. (2022). Naringin and naringenin: Their mechanisms of action and the potential anticancer activities. *Biomedicines*, 10(7), Article 1686. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071686>
- Wang, X., Zhang, X., Liu, Z., Zhao, N., Li, X., Su, P., Zheng, G., Zhang, X., Wang, H., & Zhang, Y. (2024). Naringenin nanoparticles targeting cyclin B1 suppress the progression of rheumatoid arthritis-associated lung cancer by inhibiting fibroblast-to-myofibroblast transition. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 169, 106557. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2024.106557>
- Widyanto, R. M., Putri, J. A., Rahmi, Y., Proborini, W. D., & Utomo, B. (2020). Aktivitas antioksidan dan sitotoksitas *in vitro* ekstrak metanol buah nanas (*Ananas comosus*) pada sel kanker payudara T-47D. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 8(2), 95–103. <https://doi.org/10.21776/ub.jpa.2020.008.02.5>

- Xiong, H., Chen, Z., Lin, B., Xie, B., Liu, X., Chen, C., Li, Z., Jia, Y., Wu, Z., Yang, M., Jia, Y., Wang, L., Zhou, J., & Meng, X. (2022). Naringenin regulates FKBP4/NR3C1/NRF2 axis in autophagy and proliferation of breast cancer and differentiation and maturation of dendritic cell. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 745111. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.745111>
- Yousuf, M., Shamsi, A., Khan, S., Khan, P., Shahwan, M., Elasbali, A. M., Haque, Q. M. R., & Hassan, M. I. (2022). Naringenin as a potential inhibitor of human cyclin-dependent kinase 6: Molecular and structural insights into anti-cancer therapeutics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 213, 944–954. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.06.013>
- Zhou, J., Li, H., Wu, B., Zhu, L., Huang, Q., Guo, Z., He, Q., Wang, L., Peng, X., & Guo, T. (2024). Network pharmacology combined with experimental verification to explore the potential mechanism of naringenin in the treatment of cervical cancer. *Scientific Reports*, 14(1), Article 52413. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52413-9>