

ANTOSIANIN DAN KANKER PAYUDARA: KAJIAN BIOMOLEKULER DAN POTENSI TERAPI

Ni Kadek Vani Apriyanti^{1*}, Sang Ayu Arta Suryantari², Ni Made Ayu Masnathasari³

¹Departemen Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Mahasaraswati Denpasar

²Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mahasaraswati Denpasar

³Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mahasaraswati Denpasar

*Penulis koresponden: vaniapriyanti@unmas.ac.id

ABSTRAK

Stres oksidatif berperan penting dalam karsinogenesis kanker payudara melalui induksi mutasi DNA, instabilitas genom, dan peningkatan inflamasi. Di sisi lain, akumulasi ROS juga dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada kanker. Peran ganda ROS pada kanker menyebabkan pentingnya mempelajari sumber antioksidan kuat, salah satunya antosianin, terhadap progresivitas kanker payudara. Antosianin merupakan senyawa turunan flavonoid yang memberikan warna alami merah-ungu pada tanaman. Tinjauan ini disusun secara naratif berdasarkan artikel dari studi pre-klinis (*in vitro* dan *in vivo*) yang menilai efek antosianin terhadap kanker payudara. Hasilnya menunjukkan bahwa antosianin memiliki efek multimodal dalam menekan progresivitas kanker payudara melalui penurunan ROS dan peningkatan antioksidan endogen, penurunan inflamasi, penghentian siklus sel, induksi apoptosis, dan inhibisi migrasi, invasi, serta metastasi sel kanker payudara. Efek ini juga telah dipelajari pada berbagai subtipen kanker payudara, seperti positif reseptor estrogen, HER-2, dan TNBC.

Kata kunci: antosianin, biomolekuler, kanker payudara

ABSTRACT

Oxidative stress plays an important role in the carcinogenesis of breast cancer through the induction of DNA mutations, genomic instability, and increased inflammation. On the other hand, ROS accumulation can also inhibit proliferation and induce apoptosis in cancer cells. The dual role of ROS in cancer highlights the importance of studying strong sources of antioxidants, one of which is anthocyanins, against the progression of breast cancer. Anthocyanins are flavonoid-derived pigments that give plants their natural reddish-purple color. This review was narratively structured based on articles from pre-clinical studies (in-vitro and in-vivo) that assessed the effects of anthocyanins (and their derivatives) on breast cancer. The results showed that anthocyanins exert a multimodal effect in suppressing breast cancer progressivity by reducing ROS levels and increasing endogenous antioxidants, decreasing inflammation, inducing cell-cycle arrest, promoting apoptosis, and inhibiting the migration, invasion, and metastasis of breast cancer cells. These effects have also been investigated in various breast cancer subtypes, such as estrogen receptor-positive, HER-2-positive, and TNBC..

Keywords: anthocyanins, biomolecules, breast cancer

PENDAHULUAN

Kanker payudara masih menjadi kanker terbanyak yang terdiagnosis pada wanita di seluruh dunia, yakni sekitar 2,4 juta pada tahun 2022 (WHO, 2024). Kanker payudara juga menjadi penyebab kematian pertama akibat kanker pada wanita di dunia. Di Asia, kanker payudara memiliki prevalensi tertinggi sekitar 24% dari semua jenis kanker (Youn & Han, 2020). Jumlah kasus kanker payudara di Indonesia mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker dengan mortalitas mencapai lebih dari 22 ribu jiwa pada tahun 2020 (NIH, 2024).

Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme yang berperan dalam karsinogenesis, termasuk pada kanker payudara. Akumulasi ROS diinduksi oleh berbagai faktor eksternal seperti paparan radiasi ultraviolet dan pengion, karsinogen atau mutagen, dan faktor internal yakni dihasilkan oleh mitokondria. Peningkatan ROS berlebih yang tidak diimbangi dengan kadar antioksidan menyebabkan stres oksidatif (Kangari et al., 2018; Yerizel et al., 2020). Stres oksidatif memicu instabilitas genom dan perubahan epigenetik, serta peradangan kronis yang menyebabkan karsinogenesis dan memengaruhi dinamika lingkungan mikro tumor, menumbuhkan

kondisi yang mendukung proliferasi, angiogenesis, dan penyebaran metastasis kanker (Bel'skaya & Dyachenko, 2024; Hecht et al., 2016).

Antosianin merupakan pigmen turunan flavonoid yang banyak dipelajari manfaatnya dalam bidang kesehatan karena memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi. Antosianin memberi warna alami pada sayur, buah, dan bunga berbagai tanaman yang secara umum kita konsumsi sehari-hari (Lakshmikanthan et al., 2024). Penelitian mengenai manfaat antosianin dalam berbagai kanker juga telah dilakukan, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, yang menunjukkan efek apoptosis, inhibisi proliferasi dan metastasis (Li et al., 2022). Hal ini menjadikan perlunya eksplorasi lebih lanjut mengenai aspek biomolekuler dan potensi terapi antosianin pada kanker payudara.

METODE

Artikel yang membahas mengenai antosianin, kanker payudara, dan efek antosianin terhadap kanker payudara secara *in vitro* dan *in vivo* dikumpulkan dari beberapa *database* seperti PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect. Hasil dan pembahasan dari artikel tersebut disintesis, dirangkum, dan dijelaskan kembali secara naratif. Artikel yang dipilih terbatas pada artikel Bahasa Indonesia dan Inggris.

PEMBAHASAN

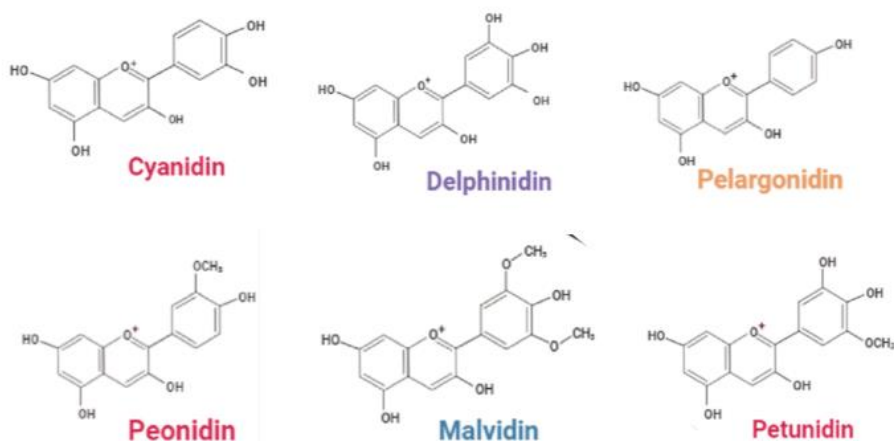
Antosianin: Struktur Kimia, Sifat, dan Sumber

Antosianin adalah kelompok pigmen bioaktif yang secara alami ditemukan pada tanaman. Antosianin termasuk dalam kelompok flavonoid dari senyawa fenol. Struktur dasar inti antosianin adalah kation 2-phenylbenzopyran terkonjugasi. Dua cincin benzene terhubung oleh tiga atom karbon untuk membentuk rangka C6-C3-C6, yang menjadi motif antosianin. Pertukaran posisi atom karbon pada dua

cincin benzene menyebabkan terbentuknya anthocyanidin. Saat ini terdapat lebih dari 550 tipe antosianin yang diketahui, namun enam jenis antosianin berikut yang paling umum paling banyak dijumpai, yakni cyanidin (50%), delphinidin (12%), pelargonidin (12%), peonidin (12%), malvidin (7%), dan petunidin (7%) (Gambar 1) (Guo et al., 2022; Lakshmikanthan et al., 2024; Mattioli et al., 2020; Qi et al., 2023).

Sumber antosianin terbanyak dijumpai pada jenis buah, sayur, dan bunga yang berwarna merah hingga ungu. Kelompok buah beri, seperti *blueberry*, stroberi, *raspberry*, *blackberry*, dan *cranberry* dilaporkan memiliki kadar antosianin yang tinggi. Sayuran seperti kubis ungu, terong, dan bawang merah, terutama yang berwarna kemerahan-ungu juga mengandung antosianin konsentrasi tinggi. Biji-bijian seperti beras merah dan jagung ungu juga dilaporkan memiliki kandungan antosianin tinggi (Guo et al., 2022; Lakshmikanthan et al., 2024).

Stabilitas dan warna antosianin dipengaruhi oleh berbagai faktor internal dan eksternal, terutama struktur kimia, keberadaan oksigen, cahaya, suhu, pH, ion metal, dan enzim. Antosianidin lebih stabil pada suhu rendah dan suasana asam. Perubahan warna antosianidin berdasarkan perubahan pH adalah kemerahan pada $pH < 7$, ungu pada $pH 7-8$, dan biru pada $pH > 11$ (Qi et al., 2023). Antosianin dapat diekstrak menggunakan campuran etanol dan metanol yang dicampur dengan HCl atau asam organik, seperti asam sitrat untuk mendapatkan pH asam. Berbagai pelarut lain seperti asam trifluoroasetat, aseton, etil-alkohol, asam sitrat, asam asetat, dan hexane juga dapat digunakan dalam berbagai rasio untuk ekstraksi antosianin (Guo et al., 2022; Lakshmikanthan et al., 2024).



Gambar 1. Struktur Kimia Antosianin (Lakshmikanthan et al., 2024)

Stres Oksidatif, Inflamasi, dan Kanker Payudara

Stres oksidatif, yang diperantarai oleh *reactive oxygen species* (ROS), memiliki peran ganda pada inisiasi, perkembangan, supresi dan terapi kanker. ROS berlebihan pada sel normal dapat menginduksi mutasi gen yang mendorong inisiasi karsinogenesis. ROS menghambat sel T dan sel *natural killer* (NK) serta polarisasi makrofag M2, sehingga sel kanker dapat menghindari pertahanan imunitas. ROS juga mendorong terjadinya invasi tumor dan metastasis dengan memicu transisi *epithelial-mesenchymal* pada sel tumor. Akumulasi ROS menghambat pertumbuhan tumor melalui dua cara: (1) menghambat proliferasi sel kanker melalui supresi jalur persinyalan, siklus sel, dan biosintesis nukleotida dan ATP, dan; (2) induksi kematian sel kanker melalui aktivasi jalur apoptosis yang diperantarai oleh stres retikulum endoplasma, mitokondria dan p53, serta jalur feroportin (Huang et al., 2021).

Perubahan genetik dan epigenetik akibat stres oksidatif menyebabkan ketidakstabilan genomik. Perubahan DNA seperti modifikasi basa, *cross-linkages* DNA-protein dan putusnya untai DNA menjadi faktor kuat untuk inisiasi karsinogenesis. Contohnya adalah radikal *hydroxyl* yang dikenal mampu menyerang DNA dan menyebabkan putusnya untai DNA serta lesi purin dan pirimidin yang berdampak pada integritas genom. Salah satu produk utama kerusakan DNA, 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua), ditemukan meningkat signifikan pada jaringan tumor serta pada pasien kanker payudara dibandingkan individu sehat. 8-oxoGua mampu menginduksi kaskade mutasi basa DNA sekitar, seperti transversi GC→TA pada onkogen RAS dan gen penekan tumor TP53 yang menyebabkan ketidakseimbangan antara proliferasi dan apoptosis sel. Akumulasi kerusakan DNA oksidatif juga memiliki efek signifikan yakni gangguan mekanisme perbaikan sel (Dastmalchi et al., 2020; Ziech et al., 2011).

Modifikasi epigenetik yang dimediasi ROS menginisiasi karsinogenesis dengan mengubah genom, terutama dengan mengubah pola metilasi DNA serta dengan menginduksi lesi DNA. Metilasi DNA pada sel kanker ditandai dengan hipermetilasi pada regional CpG *island* dan hipometilasi genomik (Ziech et al., 2011). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ROS dapat menyebabkan hipermetilasi pada gen promotor *E-cadherin* melalui peningkatan ekspresi Snail (faktor transkripsi yang menurunkan ekspresi *E-cadherin*) yang kemudian menginduksi metilasi promotor gen melalui perekrutan histon deasetilase 1 dan DNA metiltransferase 1 (Malla et al., 2021). Hipermetilasi pada promotor CpG *island* mempengaruhi kemampuan *methyated DNA-binding protein* untuk

berinteraksi dengan faktor transkripsi sekitar. Contohnya adalah berbagai produk oksidasi (*dimethyl* dan *methionine sulfoxide*) terakumulasi pada sitosol selama tahap awal karsinogenesis dan bereaksi dengan nukleotida menyebabkan *aberrant methylation* yang menginduksi *silencing* gen. Gen penekan tumor merupakan target gen utama dari *aberrant methylation* pada karsinogenesis yang diinduksi stres oksidatif (Ziech et al., 2011).

Proses inflamasi yang berkaitan dengan inisiasi dan progresi kanker payudara diperantarai oleh makrofag dan sel *mast* pada TME menghasilkan mediator inflamasi yang meningkatkan permeabilitas vaskular, dan memungkinkan migrasi leukosit ke lokasi kerusakan. ROS berperan dalam proses ini melalui regulasi ekspresi molekul seperti *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), P- dan E- selektin yang diekspresikan pada permukaan endotel dan berinteraksi dengan leukosit untuk terjadinya migrasi. ROS dapat menginduksi aktivasi dan sintesis faktor-faktor yang bertanggung jawab atas respon inflamasi termasuk *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1a), *b-catenin/Wnt*, protein aktivator 1, NF-κB, *growth factor*, dan sitokin pro-inflamasi. ROS juga berperan dalam meningkatkan aktivasi dari jalur persinyalan PI3K/AKT dan MAPK/ERK serta proliferasi sel (Villarreal-García et al., 2022).

Kadar ROS yang tinggi dalam sel juga dihasilkan oleh peningkatan aktivitas metabolik mitokondria maupun sebagai respon terhadap jalur persinyalan tertentu, misalnya jalur EGFR. Kadar *epidermal growth factor* (EGF) mendorong produksi hidrogen peroksida (H₂O₂) melalui jalur PI3K/AKT (Han et al., 2014). Peningkatan ROS juga dapat terjadi karena ekspresi beberapa onkogen, seperti Ras dan myc atau karena hilangnya fungsi gen penekan tumor yakni p53, p21, dan PTEN yang menyebabkan sel dapat menghindari apoptosis (Bel'skaya & Dyachenko, 2024). Sel kanker memiliki mekanisme adaptasi untuk bertahan dari efek buruk ROS meliputi sistem antioksidan, jalur perbaikan kerusakan DNA, dan pemrograman kembali metabolisme sehingga sel kanker dapat bertahan hidup (Huang et al., 2021).

Adanya peran ganda dari stres oksidatif terhadap kanker menyebabkan perbedaan pendekatan dalam terapi kanker payudara berdasarkan tahapan karsinogenesis. Peningkatan ROS pada sel normal atau selama tahap awal kanker dapat menyebabkan mutasi gen dan inisiasi tumor serta mendorong terjadinya invasi dan metastasis. Hal ini menyebabkan terapi pada tahap awal karsinogenesis harus diarahkan pada regimen yang menurunkan ROS sehingga stres oksidatif dapat dicegah. Sebaliknya, ketika sel kanker sudah terbentuk atau tahap lanjut karsinogenesis, terapi harus meningkatkan produksi ROS dan

membunuh sel tumor serta menghambat sistem antioksidan, jalur perbaikan kerusakan DNA, dan pemrograman ulang metabolisme (Bel'skaya & Dyachenko, 2024).

Efek Antosianin pada Kanker Payudara **Modulasi ROS dan Penurunan Inflamasi**

Antosianin dikenal sebagai antioksidan yang mampu menetralkan radikal bebas sehingga menurunkan kerusakan genom akibat stres oksidatif dan selanjutnya mencegah transformasi ganas akibat mutasi gen. Antosianin menunjukkan aktivitas antioksidan kuat dengan menetralkan berbagai ROS seperti radikal superoksida ($O_2^{\bullet-}$), oksigen singlet ($O^{\bullet}_2$), peroksida ($ROO^{\bullet}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($OH^{\bullet}$). Efek ini membuktikan peran antosianin sebagai *scavenger* langsung ROS, peningkatan kapasitas Antosianin terutama delphinidin bekerja pada *antioxidant response element* (ARE) melalui jalur Keap1-Nrf2 dan menghambat aktivitas caspase 3 melalui regulasi ekspresi antioksidan fase II (glutathione reduktase, glutathione peroxidase, glutathione transferase, dan quinon oxidoreduktase) sehingga memainkan peran sebagai proteksi antioksidan. Stres oksidatif dari radikal bebas berlebih dapat menyebabkan cedera DNA dan mutasi gen menghasilkan proses karsinogenesis dan akhirnya menyebabkan kanker. Hal ini menyebabkan sifat antioksidan dari antosianin berpotensi melindungi sel dari mutasi ganas akibat kadar berlebih dari ROS dan radikal bebas (Lin et al., 2016). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian antosianin dari kulit anggur secara signifikan meningkatkan kadar ROS intraseluler dan apoptosis sel kanker MCF-7 (Tan et al., 2020).

Efek antioksidan dari antosianin juga berperan menurunkan inflamasi pada sel kanker payudara. Pemberian jus berry pada sel MDA-MB-231 mampu menghambat *tumor necrosis factor* (TNF) yang diinduksi melalui jalur inflamasi NF- κ B. Pemberian ini juga mampu menghambat fosforilasi I κ B kinase α/β dan I κ B serta translokasi membran dari protein kinase C. Penurunan fosforilasi NF- κ B/p65 ini menyebabkan penurunan aktivasi transkripsi sitokin inflamasi serta menghambat proliferasi sel kanker (Li et al., 2022).

Induksi Jalur Apoptosis

Ekstrak kaya akan antosianin dari buah beri dan anggur serta berbagai antosianin dan antosianidin murni memiliki efek pro-apoptotik pada berbagai tipe sel secara *in-vitro* baik melalui jalur intrinsik (mitokondria) dan ekstrinsik (FAS) (Wang et al., 2009). Kematian sel ini diinduksi oleh kerusakan DNA atau dimediasi oleh mitokondria. Peningkatan ROS pada sel yang diberikan antosianin dapat mengoksidasi

basa DNA, menyebabkan kerusakan DNA dan memicu kaskade apoptosis. Antosianin diketahui memiliki peran dalam meregulasi protein proapoptosis dan antiapoptosis. Cyanidin-3-glucoside dari *mulberry* memediasi apoptosis sel kanker payudara dengan mengaktifkan caspase-3 yang menghambat ekspresi Bcl-2 dan meningkatkan Bax, menyebabkan fragmentasi DNA (Cho et al., 2017). Pemberian ekstrak kaya antosianin dari beras hitam pada sel kanker payudara secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan penurunan viabilitas pada sel MCF-7 (ER^+ , $HER2/neu^-$), MDA-MB-231 (ER^- , $HER2/neu^-$), dan MDA-MB-453 (ER^- , $HER2/neu^+$) serta peningkatan apoptosis pada sel MDA-MB-453 melalui jalur intrinsik dengan aktivasi kaskade caspase, *cleaving poly* (ADP-ribose) *polymerase* (PARP), depolarisasi potensial membran mitokondria dan pelepasan sitokrom c (Hui et al., 2010). Jalur PI3K/AKT/mTOR berperan penting dalam menginduksi apoptosis pasca pemberian antosianin. Antosianin menurunkan ekspresi dan aktivitas Akt dan mTOR secara signifikan pada sel kanker payudara subtype *triple negative breast cancer* (TNBC) (Rabelo et al., 2023). Pemberian oligomer antosianin dari kulit anggur juga menghambat jalur mTOR pada sel MDA-MB-231 dan SK-BR-3 dengan menekan jalur HER2, EGFR1, dan AKR. Efek inhibisi ini meningkatkan apoptosis melalui peningkatan caspase-3-*dependent* PARP1 *cleavage* (Lee et al., 2024).

Inhibisi Proliferasi

Antosianin mampu menghambat proliferasi dengan menghentikan siklus sel. Regulasi siklus sel pada dasarnya bergantung pada beberapa protein seperti *cyclin*, *cyclin-dependent kinase* (CDK), dan *cyclin-dependent kinase inhibitor* (CKI). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak peonidin-3-glucoside dan cyanidin-2-glucoside dari *Oryza sativa L. indica* menyebabkan penurunan kadar protein CDK-1, CDK-2, cyclin B1, cyclin D1, dan cyclin E yang menyebabkan terhentinya siklus sel pada fase G2/M di sel HS578T (Guimaraes et al., 2017). Ekstrak kaya antosianin dari *blackcurrant* juga meningkatkan jumlah sel pada fase G0/G1 dan menurunkan jumlah sel pada fase S dan G2/M pada sel MCF-10A (Nanashima et al., 2017). Antosianin yang diisolasi dari sorghum merah mampu menghambat proliferasi *cell line* kanker payudara melalui regulasi ekspresi gen p53 dan menurunkan ekspresi gen Bcl-2 (Suganyadevi et al., 2013). *Tumor suppressor* protein p53 memainkan peran penting dalam menghambat proliferasi sel abnormal (terutama *mutated-cell*) yang menyebabkan pembelahan sel tidak terkontrol (Li et al., 2022).

Inhibisi Migrasi, Invasi, dan Metastasis

Matriks ekstraseluler (ECM) menyokong jaringan dan meregulasi persinyalan fisiologi, dimana degradasinya diperankan oleh *matrix metalloproteinase* (MMP). Degradasi ECM memungkinkan kanker untuk bermigrasi ke lokasi lain (metastasis). Antosianin terbukti mampu menekan migrasi dan invasi sel kanker dengan menurunkan aktivitas MMP-2 dan MMP-9. Pada sel kanker payudara, MMP diregulasi oleh jalur MAPK/NF- κ B dan PI3K/AKT. Ekstrak kaya antosianin dari beras hitam dan blueberry menghambat jalur ini dan menurunkan sekresi u-PA pada sel kanker TNBC dan HER-2 positif. Antosianin juga menghambat invasi melalui intervensi pada persinyalan terkait *focal adhesion kinase* (FAK) dan *epithelial to mesenchymal transition* (EMT), faktor kunci metastasis kanker. Cyanidin-3-glucosidase menghambat induksi fosforilasi FAK/Src/p130Cas dan meningkatkan penanda epitel E-cadherin, serta menurunkan penanda mesenkim (fibronectin, vimentin). Ekstrak lain, seperti dari kulit anggur *muscadine*, mampu menekan metastasi yang dimediasi Snail melalui inhibisi aktivitas STAT3 dan cathepsin L (Li et al., 2022). Cyanidin-3-glucoside dan peonidin-3-glucoside juga mampu menghambat fosforilasi HER2, yang menekan migrasi dan invasi pada sel resisten trastuzumab (MDA-MB-453R dan BT474R) secara *in vitro* dan *in vivo* (Li et al., 2016).

KESIMPULAN

Senyawa antosianin memiliki potensi sebagai agen preventif dan terapeutik pada kanker payudara dengan berbagai mekanisme seperti *scavenging* ROS, penekanan inflamasi, penghentian siklus sel, induksi apoptosis, serta inhibisi migrasi, invasi serta metastasis. Antosianin cukup menjanjikan sebagai modalitas adjuvan pada kanker payudara, meskipun dengan berbagai tantangan di masa depan seperti rendahnya bioavailabilitas dan stabilitas serta heterogenitas sub tipe kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

Bel'skaya, L. V., & Dyachenko, E. I. 2024. Oxidative Stress in Breast Cancer: A Biochemical Map of Reactive Oxygen Species Production. In *Current Issues in Molecular Biology* (Vol. 46, Issue 5, pp. 4646–4687). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cimb46050282>

Cho, E., Chung, E.Y., Jang, H.Y., Hong, O.Y., Chae, H.S., Jeong, Y.J., et al. 2017. Anti-cancer effect of cyanidin-3-glucoside from mulberry via caspase-

3 cleavage and DNA fragmentation *in vitro* and *in vivo*. *Anticancer Agents Med Chem*, 17, 1519–25

Dastmalchi, N., Baradaran, B., Latifi-Navid, S., Safaralizadeh, R., Khojasteh, S. M. B., Amini, M., Roshani, E., & Lotfinejad, P. 2020. Antioxidants with two faces toward cancer. In *Life Sciences* (Vol. 258). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118186>

Guimaraes, D.A.B., De Castro, D., de Oliveira, F.L., Nogueira, E.M., da Silva, M.A.M., Teodoro, A.J. 2017. Pitaya extracts induce growth inhibition and proapoptotic effects on human cell lines of breast cancer via downregulation of estrogen receptor gene expression. *Oxid Med Cell Longev*. 2017, 7865073.

Guo, Y., Zhang, H., Shao, S., Sun, S., Yang, D., & Lv, S. 2022. Anthocyanin: a review of plant sources, extraction, stability, content determination and modifications. In *International Journal of Food Science and Technology* (Vol. 57, Issue 12, pp. 7573–7591). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ijfs.16132>

Hecht, F., Pessoa, C. F., Gentile, L. B., Rosenthal, D., Carvalho, D. P., & Fortunato, R. S. 2016. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor Biology*, 37(4), 4281–4291. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4873-9>

Huang, R., Chen, H., Liang, J., Li, Y., Yang, J., Luo, C., Tang, Y., Ding, Y., Liu, X., Yuan, Q., Yu, H., Ye, Y., Xu, W., & Xie, X. 2021. Dual role of reactive oxygen species and their application in cancer therapy. In *Journal of Cancer* (Vol. 12, Issue 18, pp. 5543–5561). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/jca.54699>

Hui, C., Bin, Y., Xiaoping, Y., Long, Y., Chunye, C., Mantian, M., & Wenhua, L. 2010. Anticancer Activities of an Anthocyanin-Rich Extract From Black Rice Against Breast Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Nutrition and Cancer*, 62(8), 1128–1136. <https://doi.org/10.1080/01635581.2010.494821>

Kangari, P., Farahany, T. Z., Golchin, A., Ebadollahzadeh, S., Salmaninejad, A., Mahboob, S. A., & Nourazarian, A. 2018. Enzymatic antioxidant and lipid peroxidation evaluation in the newly diagnosed breast cancer patients in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(12), 3511–3515. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3511>

Lakshmikanthan, M., Muthu, S., Krishnan, K., Altemimi, A. B., Haider, N. N., Govindan, L., Selvakumari, J., Alkanan, Z. T., Cacciola, F., & Francis, Y. M. 2024. A comprehensive review on anthocyanin-rich foods: Insights into extraction, medicinal potential, and sustainable applications.

- Journal of Agriculture and Food Research*, 17. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2024.101245>
- Li, W., Peng, C., Zhaojie, L., & Wei, W. 2022. Chemopreventive and therapeutic properties of anthocyanins in breast cancer: A comprehensive review. In *Nutrition Research* (Vol. 107, pp. 48–64). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.08.005>
- Li, X., Xu, J., Tang, X., Liu, Y., Yu, X., Wang, Z., & Liu, W. 2016. Anthocyanins inhibit trastuzumab-resistant breast cancer in vitro and in vivo. *Molecular Medicine Reports*, 13, 4007–4013. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4990>
- Malla, R. R., Surepalli, N., Farran, B., Malhotra, S. V., & Nagaraju, G. P. 2021. Reactive oxygen species (ROS): Critical roles in breast tumor microenvironment. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 160). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103285>
- Mattioli, R., Francioso, A., Mosca, L., & Silva, P. 2020. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25173809>
- Nanashima, N., Horie, K., Chiba, M., Nakano, M., Maeda, H., Nakamura, T. 2017. Anthocyanin-rich blackcurrant extract inhibits proliferation of the MCF10A healthy human breast epithelial cell line through induction of G0/G1 arrest and apoptosis. *Mol Med Rep*. 16, 6134–41.
- NIH. 2024. *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer*. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- Qi, Q., Chu, M., Yu, X., Xie, Y., Li, Y., Du, Y., Liu, X., Zhang, Z., Shi, J., & Yan, N. 2023. Anthocyanins and Proanthocyanidins: Chemical Structures, Food Sources, Bioactivities, and Product Development. In *Food Reviews International* (Vol. 39, Issue 7, pp. 4581–4609). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2029479>
- Suganyadevi, P., Saravanakumar, K. M., & Mohandas, S. 2013. The antiproliferative activity of 3-deoxyanthocyanins extracted from red sorghum (*Sorghum bicolor*) bran through P53-dependent and Bcl-2 gene expression in breast cancer cell line. *Life Sciences*, 92(6–7), 379–382. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.01.006>
- Tan, J.Q., Li, Q., Xue, H.K. & Tang, J.T. 2020. Ultrasound-assisted enzymatic extraction of anthocyanins from grape skins: Optimization, identification, and antitumor activity. *J. Food Sci.* 85, 3731–3744
- Villarreal-García, V., Estupiñán-Jiménez, J. R., Vivas-Mejía, P. E., Gonzalez-Villasana, V., Vázquez-Guillén, J. M., & Reséndez-Pérez, D. 2022. A vicious circle in breast cancer: The interplay between inflammation, reactive oxygen species, and microRNAs. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.980694>
- Wang, J. X., Li, Q., & Li, P. F. 2009. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain contributes to chemotherapy resistance by abolishing mitochondrial fission mediated by dynamin-related protein-1. *Cancer Research*, 69(2), 492–500. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2962>
- WHO. 2024. *Breast Cancer*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Yerizel, E., Astria, N., & Khambri, D. 2020. Role of Malondialdehyde (MDA) in patients with breast cancer disease. *Acta Biochimica Indonesiana*, 2(2), 68–74.
- Youn, H. J., & Han, W. 2020. A review of the epidemiology of breast cancer in Asia: Focus on risk factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(4), 867–880. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.867>
- Ziech, D., Franco, R., Pappa, A., & Panayiotidis, M. I. 2011. Reactive Oxygen Species (ROS)--Induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. In *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* (Vol. 711, Issues 1–2, pp. 167–173). <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.02.015>