

The Potential of Nutraceuticals as Adjunct Therapy for Breast Cancer: A Systematic Review

Sefanadia Putri^{1*}, Mukhlidah Hanun Siregar², Suryana³, Rimbawan⁴

Correspondensi e-mail: sefanadia@poltekkes-tjk.ac.id

¹Jurusan Gizi, Politeknik Kesehatan Tanjungkarang, Indonesia

² Prodi Gizi, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

³Jurusan Gizi, Politeknik Kesehatan Aceh, Indonesia

⁴Prodi Ilmu Gizi, Departemen Gizi Masyarakat IPB, Indonesia

ABSTRACT

Globally, breast cancer stands as the most common cancer and the leading cause of death for women. Currently, breast cancer treatment strategies focus more on the evaluation of clinical and pathological parameters rather than gene expression criteria. With advances in medical science and nutrition, great attention is being paid to foods and natural products that can improve health. Bioactive nutrients that provide protective benefits against breast cancer include polyphenols, retinoids, and polyunsaturated fatty acids (PUFAs). These compounds possess antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, and antitumor properties. Specific substances such as resveratrol, epigallocatechin 3-gallate, retinoids, and omega-3 PUFAs influence the characteristics of breast cancer and are involved in various cancer processes, including cell growth inhibition, inflammation, and angiogenesis.

ARTICLE INFO

Submitted: November, 2024

Accepted: May, 2025

Keywords:

Antioxidant; Breast cancer; Nutraceuticals

Potensi Nutrasetikal sebagai Terapi Pendamping Kanker Payudara: Telaah Sistematis

ABSTRAK

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling sering terjadi dan merupakan salah satu penyebab utama kematian di antara wanita di seluruh dunia. Saat ini, pendekatan pengobatan untuk kanker payudara lebih menekankan pada evaluasi parameter klinis dan patologis dibandingkan dengan kriteria ekspresi gen. Dengan kemajuan dalam ilmu kedokteran dan gizi, perhatian besar diberikan pada pangan dan produk alami yang dapat meningkatkan kesehatan. Di antara zat gizi bioaktif yang berfungsi sebagai faktor pelindung untuk kanker payudara adalah polifenol, retinoid, dan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA), yang memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, imunomodulator, dan antitumor. Senyawa seperti resveratrol, epigallocatechin 3-gallate, retinoid, dan omega-3 PUFA memiliki pengaruh terhadap karakteristik kanker payudara dan juga berperan dalam proses kanker lainnya, termasuk penghentian pertumbuhan sel, peradangan, dan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis).

Kata Kunci:

Antioksidan; Kanker Payudara; Nutrasetikal

DOI: <http://dx.doi.org/10.62870/tmj.v4i2.29475>

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling sering terjadi dan menjadi penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Meskipun penelitian terkait pengobatan kanker terus mengalami kemajuan, kanker masih menjadi salah satu penyebab

utama kematian global dengan tingkat prevalensi yang tinggi, terutama di negara-negara berpenduduk besar seperti Cina dan India (Bray et al., 2018). Berdasarkan laporan *Global Cancer Statistics 2018*, kanker adalah penyakit multifaktorial yang menyebabkan sekitar 9,6 juta kematian setiap tahun dan diprediksi akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2031 (Bray et al., 2018). Data WHO pada tahun 2020 juga menunjukkan bahwa hampir 10 juta kematian akibat kanker, dengan 2,3 juta di antaranya disebabkan oleh kanker payudara (*World Health Organization, 2022*).

Pengobatan kanker pada umumnya tergantung pada stadium penyakitnya dan biasanya melibatkan pembedahan, radiasi, dan kemoterapi. Namun, secara klinis, kanker payudara adalah penyakit yang heterogen, terdiri dari berbagai sub tipe molekuler yang dapat diidentifikasi melalui analisis ekspresi gen dan biomarker. Kanker payudara diklasifikasikan menjadi tipe *luminal-like* dan *basal-like*, dengan perbedaan karakteristik molekuler yang memengaruhi prognosis dan respons terhadap terapi. Meskipun *sub tipe luminal* ER-positif dan HER2-positif menunjukkan prognosis yang lebih baik berkat terapi anti-hormon, sub tipe *triple-negative breast cancer* (TNBC) tetap menjadi tantangan karena kurangnya ekspresi target molekuler yang efektif dan tingkat kekambuhan yang tinggi (Goldhirsch et al., 2011). Oleh karena itu, pengembangan strategi terapi kanker payudara yang lebih efektif dan dengan efek samping minimal menjadi kebutuhan mendesak.

Seiring dengan perkembangan ilmu kedokteran dan gizi, produk pangan alami dan suplemen kesehatan mulai mendapatkan perhatian yang lebih luas sebagai alternatif terapi. Konsep-konsep baru seperti *nutraceuticals*, *nutritional therapy*, *phytonutrients*, dan *phytotherapy* muncul dan menunjukkan potensi besar dalam pencegahan dan pengobatan kanker. *Nutraceuticals* merupakan produk yang berasal dari sumber alami, seperti herbal, suplemen diet, dan makanan olahan tertentu yang tidak hanya memiliki manfaat gizi tetapi juga berfungsi sebagai obat (Nasri et al., 2014). Bukti menunjukkan bahwa sekitar 30-35% kasus kanker sangat terkait dengan faktor makanan, yang menggarisbawahi pentingnya diet dalam mengendalikan perkembangan kanker, termasuk kanker payudara (Sofi et al., 2013).

Salah satu komponen penting dalam *nutraceuticals* adalah antioksidan alami, yang berperan melawan stres oksidatif, faktor utama dalam perkembangan penyakit kronis termasuk kanker. Antioksidan dapat ditemukan dalam bentuk polifenol, retinoid, dan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA), yang diketahui memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, *imunomodulator*, dan anti-tumor (Loizzo & Tundis, 2019). Namun, meskipun berbagai penelitian telah menunjukkan potensi antioksidan sebagai terapi pendukung dalam pengobatan kanker payudara, masih terdapat kesenjangan dalam hal bukti klinis yang mendukung efektivitas dan keamanan *nutraceuticals* sebagai terapi utama atau terapi tambahan.

Beberapa penelitian *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa bioaktif seperti resveratrol (RES), epigallocatechin 3-gallate (EGCG), dan omega-3 PUFA memiliki potensi untuk menghentikan siklus pertumbuhan sel kanker, memicu apoptosis, mengurangi peradangan, dan menghambat pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*). Akan tetapi, belum ada standar yang jelas mengenai dosis, keamanan, dan metode penggunaan *nutraceuticals* dalam terapi kanker payudara, terutama untuk mencapai efek terapeutik yang konsisten. Dengan demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengisi kesenjangan ini dan mengidentifikasi peran *nutraceuticals* sebagai strategi terapi yang efektif dan *less toxic* dalam pengobatan kanker payudara. Kesenjangan antara bukti penelitian yang ada dan standar terapi yang diterima di dunia medis mengindikasikan perlunya studi mendalam untuk memastikan potensi *nutraceuticals* sebagai bagian dari terapi kanker payudara yang lebih aman, efisien, dan memiliki efek samping minimal.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan pustaka dengan sumber data berupa artikel yang dipublikasikan di *Google Scholar*. Artikel diperoleh melalui penelusuran dengan kata kunci “nutraceuticals; antioxidants; and breast cancer.” Untuk memenuhi tujuan penelitian, artikel yang dipilih harus memenuhi beberapa kriteria, yaitu diterbitkan pada tahun 2017-2021, merupakan hasil penelitian eksperimental, dan membahas pangan atau komponen yang berperan sebagai antioksidan, seperti polifenol (contohnya resveratrol dan epigallocatechin 3-gallate/EGCG), retinoid, dan omega-3 pada kanker payudara. Artikel dengan desain *case series*, *case report*, dan penelitian observasional tidak disertakan dalam tinjauan ini. Artikel review disertakan untuk menjelaskan mekanisme peran beberapa polifenol yang dibahas. Artikel terpilih disusun dalam tabel yang mencakup rincian informasi mengenai jenis pangan/komponen, metode analisis, dan hasil penelitian terkait kanker payudara.

Hasil

Tabel 1. Ringkasan efek RES, EGCG, retinoid dan omega-3 PUFA terhadap kanker payudara

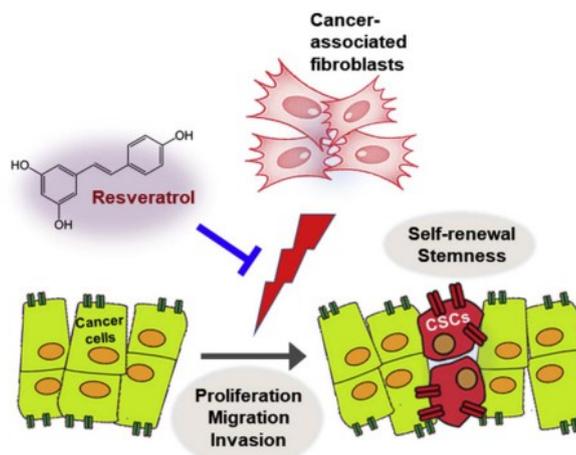
No	Komponen & bahan pangan	Metode	Hasil penelitian
1	RES Kulit dan biji anggur	Uji Migrasi sel menggunakan Culture-Inserts (2 × 0.22 cm ² ; Ibbidi, Regensburg, Germany). Uji invasi (Transwell chamber plate)	RES menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker payudara manusia (Suh et al., 2018)
2	EGCG Daun teh hijau	Uji proliferasi sel mengukur total DNA In vivo model of MCF-7 cells 100 mg/kg EGCG dalam 100 µL air setiap 2 hari secara oral	EGCG secara signifikan menghambat viabilitas sel MCF-7 dengan cara yang bergantung pada waktu dan dosis (Zan et al., 2019)
3	Retinoid Buah dan sayuran berwarna seperti beta-karoten, atau sumber hewani, seperti telur daging, unggas, ikan dan produk susu	Teknik Chromogenic In Situ Hibridisasi (CISH) Teknik Tunel untuk melihat reaksi apoptosis	Terjadi penurunan serta menghilangnya ekspresi retinoid acid reseptor 2 (RAR β ₂) ada kromosom 3P24 pada penderita kanker payudara. Pemberian asam retinoat dapat mengaktifkan ekspresi mRNA RAR β ₂ , yang berpotensi menekan pertumbuhan kanker payudara melalui proses apoptosis (Muliarta, et.al, 2011)
4	Omega 3 Salmon, tuna, sarden, ganggang, suplemen minyak ikan	Pengamatan histologis dengan pewarnaan Deteksi aktivitas t SOD, CAT, GSH PX, dan MDA Pemeriksaan cAMP dan cGMP Imunohistokimia ekspresi faktor TLR 4 Western blotting PPARα	Aktivitas SOD, DHA, CAT, GSH PX, cAMP, cGMP, cAMP/cGMP, meningkat secara signifikan. Konsentrasi MDA secara signifikan menurun dan ekspresi TLR-4 mencapai maksimum saat diberikan DHA 100 g/ml Ekspresi PPARα dalam jaringan BC meningkat dengan DHA dan mencapai maksimum pada kelompok DHA 200 g/ml

Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa komponen *nutraceutical* memiliki potensi sebagai terapi pendamping kanker payudara. RES dari kulit dan biji anggur mampu menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker. EGCG dari teh hijau efektif menurunkan viabilitas sel MCF-7 secara dosis dan waktu. Retinoid dari sumber nabati dan hewani dapat mengaktifkan ekspresi RAR β 2, yang berperan dalam proses apoptosis sel kanker. Sementara itu, omega-3 PUFA dari ikan berlemak meningkatkan aktivitas antioksidan dan menurunkan stres oksidatif, serta memodulasi ekspresi TLR-4 dan PPAR α yang berperan dalam mekanisme perlindungan terhadap jaringan kanker.

Pembahasan

1. Resveratrol (RES)

RES dikenal sebagai *trans-3,4,5-trihydroxystilben*. RES telah digunakan untuk mengurangi peradangan, mengurangi stres oksidatif, menekan pertumbuhan, dan meningkatkan apoptosis (Kohandel et al., 2021). Beberapa manfaat RES dalam konteks terapi kanker antara lain adalah kemampuannya menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dengan menargetkan jalur pensinyalan Akt dan STAT3, yang berperan penting dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Selain itu, RES dapat melemahkan resistensi multidrug pada sel kanker, sehingga meningkatkan sensitivitas sel terhadap agen kemoterapi. RES juga berfungsi sebagai agen kemopreventif dan kemoterapi, dengan cara menekan proliferasi sel kanker secara langsung. Di luar kanker payudara, RES diketahui menghambat proliferasi miofibroblas hati melalui penghambatan aktivasi reseptor PDGF- β dan jalur PI3K/Akt, menunjukkan potensinya dalam berbagai jenis kanker dan kondisi terkait.

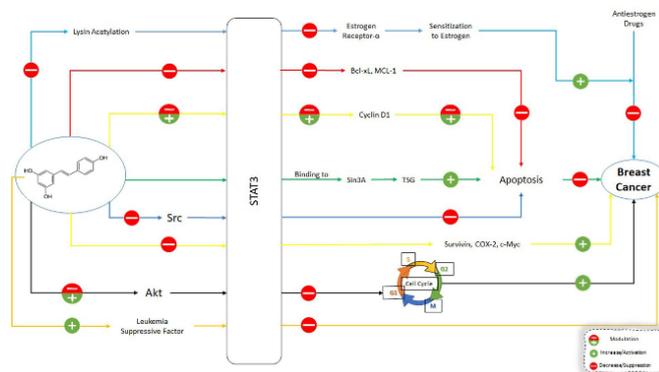


Gambar 1. Mekanisme penghambatan resevatrol (Suh et al., 2018)

Pengujian RES yang dilakukan oleh Suh et al., (2018) dengan perlakuan penambahan RES ke media kultur pada konsentrasi hingga 50 M tidak menunjukkan efek sitotoksik. Konsentrasi ini dipilih berdasarkan asupan harian RES sebagai anggur merah atau suplemen makanan (5-100 mg/hari) (Jäger et al., 2011). RES mengalami metabolisme ekstensif, menyebabkan produksi sulfat terkonjugasi dan glukuronida yang mempertahankan aktivitas biologis. Selain 5 manfaat diatas, Suh et al., (2018) melaporkan bahwa RES juga menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker payudara manusia yang terpapar media yang dikondisikan fibroblas terkait kanker (CAF-CM) dengan memblokir ekspresi *Cyclin D1*, *c-Myc*, serta MMP-2 dan MMP-9 serta menekan aktivitas pembaruan diri pada sel kanker payudara (Gambar 1) melalui penghambatan ekspresi BMI-1 dan SOX-2. Selain itu, RES yang dikondisikan fibroblas terkait kanker (CAF-CM) menyebabkan peningkatan ekspresi CD44 dan SOX-2 dalam sel kanker payudara, yang mungkin diatur melalui aktivasi Akt dan STAT3.

Pengikatan IL-6 ke reseptor IL-6 yang terikat membran (IL-6R) dan reseptor IL-6 (juga dikenal sebagai gp130) menghasilkan pembentukan kompleks IL-6/IL-6R/gp130. Kompleks

IL-6/IL-6R/gp130 mengaktifkan JAK melalui fosforilasi yang menghasilkan fosforilasi dan aktivasi STAT3. Aktivasi STAT3 dapat dicapai dengan fosforilasi melalui faktor lain seperti faktor pertumbuhan seperti FGF, IGF, dan EGF. Faktor pertumbuhan ini berikatan dengan reseptor membran serumpunnya. Setelah fosforilasi, STAT3 membentuk homodimer yang mentranslokasi ke dalam nukleus untuk mengikat daerah promotor gen target dan mengaktifkan transkripsi gen target (Kohandel et al., 2021). Efek RES pada kanker payudara melalui STAT3 dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Pengaruh RES pada Jalur Sinyal STAT3 pada Sel Kanker Payudara (Kohandel et al., 2021)

Ket :

Bcl-xL: Limfoma sel B-ekstra besar; MCL-1: Leukemia sel myeloid-1; TSG: gen penekan tumor; COX2: Siklooksigenase-2; Akt: Protein kinase B (PKB) alias Akto

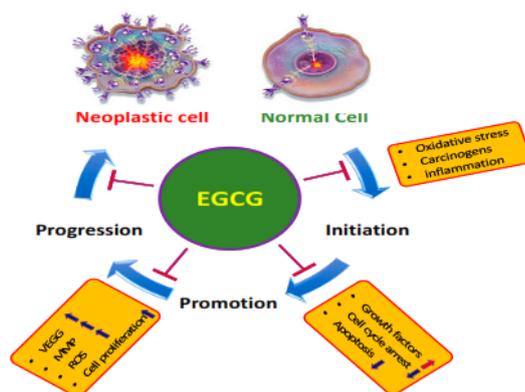
Sel-sel ganas dengan STAT3 aktif secara konstitutif, diobati dengan RES, menunjukkan penghentian siklus sel yang tidak dapat diperbaiki pada fase G0-G1 atau fase S dari beberapa garis sel kanker, termasuk garis sel payudara manusia (MDA-MB-231), serta apoptosis, yang menyebabkan hilangnya Viabilitas (Kamran et al., 2013). RES yang diberikan ke sel yang tidak termasuk aktivitas STAT3 abnormal, menyebabkan penghentian pertumbuhan reversibel dan hilangnya viabilitas. Selain itu, pemberian RES ke sel ganas dengan STAT3 aktif yang diinduksi secara konstitutif menyebabkan penghambatan gen *cyclin* D1 termodulasi STAT3, Bcl-xL, dan Mcl-1, menunjukkan bahwa aktivitas anti-kanker RES dimediasi dengan memblokir disregulasi termodulasi STAT3 dari jalur pertumbuhan dan kelangsungan hidup. Ekspresi gen hilir STAT3 (Gambar 2), termasuk survivin, cyclin D1, COX2, dan c-Myc, dicegah secara bersamaan. RES memblokir aktivasi STAT3 dengan menghambat aktivitas tirosin kinase Src dalam sel kanker payudara manusia, yang menyebabkan disregulasi jalur pertumbuhan dan kelangsungan hidup (Kotha et al., 2006). RES mengurangi asetilasi STAT3 dan menghambat ekspresi gen supresor tumor (TSG), yang mengarah ke apoptosis pada sel kanker payudara. STAT3 mengikat penekan transkripsi Sin3A setelah pemberian RES ke dalam sel kanker payudara. RES dapat memblokir interaksi antara CSC payudara dan fibroblas, yang mengakibatkan penurunan aktivitas pembaruan diri melalui peningkatan regulasi COX2.

2. Epigallocatechin 3-Gallate (EGCG)

EGCG adalah antioksidan yang menangkap reaktif oksigen spesies (ROS) secara langsung atau induksi tidak langsung dari sistem pertahanan antioksidan yang bergantung pada faktor 2 (Nrf2) basal. EGCG yang terdapat dalam teh hijau (*Camellia sinensis*) mengandung sejumlah besar flavonoid dan katekin (Augimeri et al., 2021). EGCG telah terbukti memiliki efek kemopreventif melalui penghambatan proses karsinogenesis seperti inisiasi, promosi, dan progresi yang dapat dilihat pada Gambar 3. Tanaman obat dan senyawa utama EGCG telah jelas terbukti membantu dalam mengelola penyakit dan menghambat proses karsinogenesis seperti inisiasi, promosi dan perkembangan (Gambar 3) (Almatrood et al., 2020).

Selain itu, produk alami atau senyawa aktif EGCG menunjukkan peran utama yang substansial dalam peningkatan kemanjuran obat anti kanker dan juga mengurangi efek

toksisitas. Kombinasi obat yang terdiri dari suplemen makanan dan produk alami diharapkan mencapai efek yang sama seperti obat kemoterapi konvensional dengan efek samping yang berkurang. Pengobatan dengan EGCG atau kombinasi pengobatan dan EGCG memiliki efek antikanker yang sinergis, menurut penelitian *in vivo* dan *in vitro*. Beberapa faktor inflamasi terkait kanker yang terlibat dalam perkembangan kanker adalah faktor nekrosis tumor, kemokin, inflammasome, faktor transkripsi, sitokin, sel imun infiltrasi atau sirkulasi, dan ROS. ROS pada prinsipnya diproduksi sebagai produk sampingan, memiliki banyak efek berbahaya, dan menyebabkan patogenesis berbagai jenis penyakit. EGCG menunjukkan peran dalam penghambatan inflamasi dan penghambatan onkogenesis melalui penekanan oksigen reaktif melalui penghambatan aktivitas antioksidan dan penghambatan molekul sel signal sehingga mengaktifkan aktivitas *scavenging* serta menghambat karsinogenesis (inisiasi, promosi dan progresi) dan menghambat metastasis.



Gambar 3. Peran Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) (Almatrood et al., 2020)

Mekanisme utama EGCG dalam menghambat kanker (Almatrood et al., 2020), meliputi: Pertama, inflamasi merupakan salah satu ciri penting dalam progresi dan perkembangan kanker, di mana peningkatan mediator inflamasi sering kali berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker. Beberapa faktor inflamasi yang terlibat meliputi faktor nekrosis tumor (TNF- α), kemokin, inflammasome, faktor transkripsi, sitokin, serta sel imun yang terinfiltrasi atau bersirkulasi, termasuk juga ROS. TNF- α merupakan sitokin pro-inflamasi penting yang sering dikaitkan dengan berbagai jenis kanker. Penekanan terhadap aktivitas NF- κ B menjadi salah satu langkah utama dalam menghambat perkembangan kanker. EGCG, senyawa aktif dalam teh hijau, telah diketahui memiliki efek anti-inflamasi yang signifikan dengan menghambat aktivitas sitokin pro-inflamasi. Selain itu, ekspresi berlebihan COX2 yang sering ditemukan pada berbagai jenis kanker juga dapat diregulasi oleh EGCG sebagai bagian dari strategi manajemen kanker.

Selanjutnya, ROS adalah produk sampingan metabolisme yang berpotensi merusak dan berkontribusi terhadap patogenesis berbagai penyakit, termasuk kanker. Dalam kondisi normal, keseimbangan antara produksi ROS dan sistem pertahanan antioksidan dibutuhkan untuk mempertahankan homeostasis seluler. EGCG memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan dikenal sebagai *scavenger* berbagai radikal bebas seperti ROS dan RNS. Senyawa ini mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathione peroksidase serta mengatur kadar glutathione, yang berperan penting dalam menetralkan ROS. Dengan demikian, EGCG menunjukkan peran sentral dalam menekan stres oksidatif dan menghambat perkembangan penyakit yang berkaitan dengan ROS.

Selain itu, angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang sangat dibutuhkan oleh sel kanker untuk tumbuh dan menyebar. Tanpa angiogenesis, pertumbuhan kanker dapat terhambat atau tetap tidak aktif. EGCG telah terbukti dapat menghambat proses angiogenesis dengan menurunkan ekspresi faktor pro-angiogenik seperti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), serta menekan aktivasi HIF-1 α dan NF- κ B.

Penelitian pada sel kanker payudara menunjukkan bahwa EGCG secara signifikan menurunkan produksi VEGF dan berat tumor. Selain itu, EGCG juga menghambat aktivasi Stat3 dan autofosforilasi reseptor VEGF-1 dan -2, serta menghambat sintesis DNA yang diinduksi oleh faktor pertumbuhan endotel vaskular, yang menunjukkan potensi aktivitas antiproliferatif dan antiangiogenik terhadap berbagai jenis kanker, termasuk karsinoma kepala dan leher serta payudara.

Terakhir, apoptosis adalah proses kematian sel terprogram yang berfungsi untuk mengeliminasi sel-sel rusak secara fisiologis. Pada banyak jenis kanker, terjadi gangguan pada jalur apoptosis, termasuk perubahan ekspresi protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis, serta penurunan fungsi caspase. EGCG diketahui mampu menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker melalui berbagai mekanisme. Salah satu studi (Zan et al., 2019) menunjukkan bahwa EGCG menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara MCF-7 dengan menurunkan ekspresi MIR-25, suatu biomarker potensial untuk deteksi dini kanker payudara. Dosis oral EGCG sebesar 100 mg/kg/hari secara signifikan memperlambat pertumbuhan kanker pada model tikus, dengan penurunan luas tumor hingga 72% (Hesari et al., 2019). Dengan demikian, EGCG memiliki potensi sebagai agen kemopreventif melalui mekanisme penghambatan ekspresi MIR-25, induksi apoptosis, dan penghambatan proliferasi sel kanker (Zan et al., 2019).

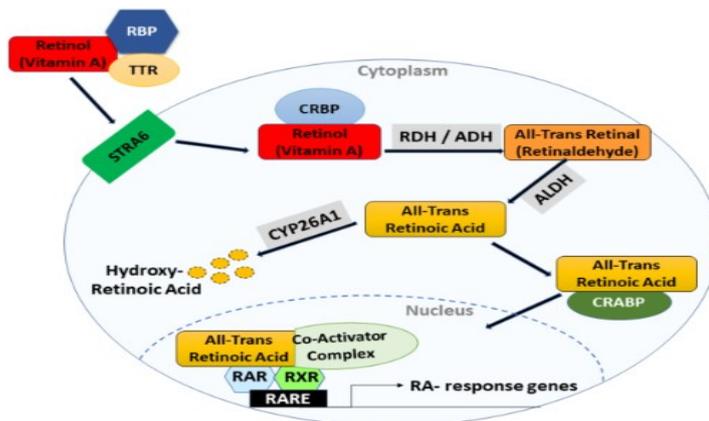
3. Retinoid

Asam retinoat (RA) adalah metabolit aktif dari vitamin A. Vitamin A berasal dari tumbuhan dan hewan, dan memiliki fungsi penting dalam tubuh manusia. Mamalia mampu mensintesis vitamin A yang diperoleh dari buah dan sayuran berwarna seperti beta-karoten, atau sumber hewani, seperti: seperti telur dan mentega (Hunsu et al., 2021), daging, unggas, ikan dan produk susu (Augimeri et al., 2021). Penelitian oleh Muliarta et al. (2011) mengungkapkan bahwa akar dan daun *Taraxacum officinale* mengandung vitamin A yang secara struktur dan fungsi menyerupai asam retinoat. Kebutuhan harian vitamin A dinyatakan dalam retinol activity equivalents (RAE), dengan rekomendasi sekitar 900 RAE per hari untuk orang dewasa guna memenuhi kebutuhan gizi. Retinoid, sebagai molekul kecil, mampu menembus membran sel dan dioksidasi secara ireversibel menjadi turunan aktif, seperti *all-trans retinoic acid* (ATRA), *9-cis retinoic acid* (9-cis RA), dan *13-cis retinoic acid* (13-cis RA). Selain bentuk alami, tersedia juga retinoid sintetis seperti bexarotene dan fenretinide. Vitamin A diperoleh dari makanan dalam bentuk vitamin A aktif (retinil ester, retinol, dan sedikit asam retinoat) atau sebagai provitamin A karotenoid.

Ester retinil dari makanan diubah menjadi retinol di lumen atau mukosa usus halus, kemudian kembali diesterifikasi menjadi retinil ester (RE) dalam enterosit. Karotenoid provitamin A yang diserap oleh sel mukosa usus terlebih dahulu dikonversi menjadi retinaldehida, lalu diubah menjadi retinol. Setelah kilomikron yang terbentuk disekresikan ke dalam sistem limfatik, sebagian besar vitamin A dari makanan diambil oleh hepatosit dan dihidrolisis kembali. Retinol bebas kemudian berikatan dengan *epididymal retinoic acid-binding protein* (ERABP) dan *retinol-binding protein* (RBP), lalu membentuk kompleks dengan transtiretina dalam plasma. Retinol bebas ini juga dapat ditransfer ke sel stelata hati untuk disimpan. Hepatosit dan sel stelata hati memiliki kandungan tinggi enzim retinil ester hidrolase dan *cellular retinol-binding protein type 1* (CRBP-1), yang berperan penting dalam pelarutan retinol dalam lingkungan sel yang berair (Doldo et al., 2015). Konsentrasi retinol serum dan RBP serum dianggap sebagai indikator emas untuk menilai status vitamin A, karena biomarker ini berkorelasi langsung dengan kadar vitamin A di hati (Hunsu et al., 2021).

Gambar 4 menggambarkan jalur pensinyalan asam retinoat (RA) yang menjaga homeostasis jaringan. Retinol diangkut dalam aliran darah sebagai kompleks dengan *retinol-binding protein* (RBP) dan transtiretina (TTR). Penyerapan retinol ke dalam sel difasilitasi oleh STRA6, suatu protein membran integral yang diinduksi RA, yang memindahkan molekul ini melintasi membran plasma menuju sitoplasma. Di sitoplasma, retinol berikatan dengan

cellular retinol-binding protein (CRBP) lalu dikonversi menjadi *all-trans retinoic acid* (ATRA) melalui dua tahap: pertama, retinol dioksidasi secara reversibel menjadi retinal oleh *alcohol/retinol dehidrogenase* (ADH/RDH) atau *short-chain dehydrogenase/reductase* (SDR); kedua, retinal dioksidasi secara ireversibel oleh enzim *aldehyde dehydrogenase* (ALDH) menjadi ATRA. Selanjutnya, ATRA dapat (i) diuraikan oleh enzim sitokrom P450, seperti CYP26A1, menjadi metabolit tak aktif, atau (ii) berikatan dengan *cellular retinoic acid-binding proteins* (CRABPs) dan diangkut ke nukleus. Di dalam nukleus, ATRA berfungsi sebagai ligan bagi *heterodimer retinoic acid receptor* (RAR) dan *retinoid X receptor* (RXR); kompleks RAR/RXR ini kemudian berikatan dengan *retinoic acid response elements* (RAREs) pada wilayah regulasi gen target untuk memodulasi transkripsi.



Gambar 4. Jalur Pensinyalan RA

Retinoid terlibat dalam beberapa proses fisiologis penting seperti diferensiasi dan proliferasi sel, perkembangan embrio, reproduksi, penglihatan, pemeliharaan permukaan epitel dan sistem imun (Augimeri et al., 2021). Retinoid telah dipelajari sebagai salah satu cara untuk menanggulangi pertumbuhan sel yang tidak normal, diferensiasi sel, dan apoptosis sel (Hunsu et al., 2021). Retinoid memiliki banyak fungsi penting dan beragam seluruh tubuh termasuk peran dalam visi, regulasi proliferasi dan diferensiasi sel, pertumbuhan jaringan tulang, fungsi kekebalan tubuh, dan aktivasi penekan gen tumor (Doldo et al., 2015). Fungsi genomik retinoid diperantarai melalui reseptor pengikat DNA nuklir mereka, RAR, dan RXR, yang mengatur transkripsi gen melalui rekrutmen dari korepresor dan koaktivator. Alami dan sintesis retinoid telah digunakan sebagai kemoterapi potensial atau agen kemopreventif karena diferensiasinya, antiproliferasi, proapoptosis, dan efek antioksidan.

RA mengarahkan aktivitas biologisnya dengan mengikat dua reseptor nuklir yaitu RAR dan RXR. ATRA adalah ligan endogen untuk RAR, sedangkan 9-cis RA mengikat RAR dan RXR. Setiap reseptor memiliki tiga subtipe (α, β, γ) yang masing-masing dikodekan oleh satu gen. Keduanya reseptor adalah faktor transkripsi yang bergantung pada ligan yang sebagai heterodimer mengikat RARE dan *retinoid X receptor responsive element* (RXRE), di dalam wilayah gen promotor target responsif retinoid dan mengatur ekspresi gen. Namun, RXR dapat membentuk heterodimer dengan reseptor atom nuklir lainnya, termasuk peroxisome PPARs, juga ditandai oleh tiga subtipe. Setelah pengikatan ligan, PPAR dapat memodulasi gen target ekspresi dengan mengikat elemen responsif proliferasi peroksisom (PPRE) di target gen. Secara khusus, aktivasi PPAR menghambat pertumbuhan sel tumor dalam sistem model *in vitro* dan *in vivo*, menunjukkan peran potensial reseptor ini untuk terapi kanker. Retinoid sendiri atau kombinasi dengan PPAR agonis adalah agen diferensiasi sel, yang memainkan peran mendasar dalam mengendalikan proliferasi sel dan metabolisme terapi gizi. Retinoid sendiri atau kombinasi dengan agonis PPAR γ adalah sel agen diferensiasi, yang memainkan peran mendasar dalam mengendalikan proliferasi sel.

Mekanisme retinoid menghambat kanker melalui mekanisme penghambatan karakteristik khas kanker, seperti proliferasi sel abnormal dan resistensi terhadap kematian sel. Selain itu, retinoid juga memodulasi lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*), yang turut mempengaruhi terjadinya angiogenesis dan peningkatan potensi metastasis (Augimeri et al., 2021). Mekanisme lainnya yaitu menghentikan siklus sel. Asam *all-trans retinoat* (ATRA) diketahui menekan transisi fase G1 ke fase S dengan menurunkan ekspresi siklin D1/D3 dan aktivitas CDK2 serta CDK4. ATRA juga menginduksi *hipo-fosforilasi* pRb dan meningkatkan kadar p21, khususnya pada sel kanker payudara MCF-7 dan T47D. Namun, respons ini tidak tampak pada tipe triple negative seperti MDA-MB-231. Efektivitas ATRA meningkat saat dikombinasikan dengan asam lemak omega-3, yang mampu menyesuaikan ekspresi p21/p27 secara spesifik terhadap subtype sel kanker payudara.

Retinoid juga mendorong apoptosis pada berbagai jenis sel kanker. ATRA dapat memicu kematian sel secara terprogram melalui jalur aktivasi caspase, bahkan tanpa keterlibatan p53. Kombinasi ATRA dengan senyawa seperti rosiglitazone atau asam lemak omega-3 meningkatkan potensi apoptosis secara sinergis. Selain itu, senyawa seperti DHA dan EPA juga memperkuat efek ini, baik sendiri maupun dalam kombinasi dengan terapi konvensional.

Dalam aspek inflamasi, retinoid menunjukkan efek anti-inflamasi melalui penghambatan jalur NF- κ B dan IL-6. Retinoid juga menghambat ekspresi gen terkait batang sel kanker seperti Slug dan Notch-3. Aktivitas ini membantu mengurangi agresivitas sel kanker dan menekan elemen pro-inflamasi dalam lingkungan mikro tumor (Augimeri et al., 2021).

Retinoid turut menghambat angiogenesis—proses pembentukan pembuluh darah baru yang penting bagi nutrisi dan penyebaran tumor. Asam retinoat 9-cis dapat meningkatkan ekspresi gen endotel seperti VE-cadherin melalui regulasi SOX9 dan ER81, serta melibatkan jalur TGF- β dalam diferensiasi endotel. Retinoid diketahui bekerja dengan menurunkan proliferasi, meningkatkan apoptosis, serta menghambat pertumbuhan sel kanker melalui aktivasi ekspresi gen penekan tumor seperti RAR- β (Zanardi et al., 2006). Efektivitas retinoid juga terlihat dalam konteks terapi prakanker, seperti *mammary dysplasia*, yang dapat diobati dengan vitamin A dosis tinggi (Bollag & Holdener, 1992).

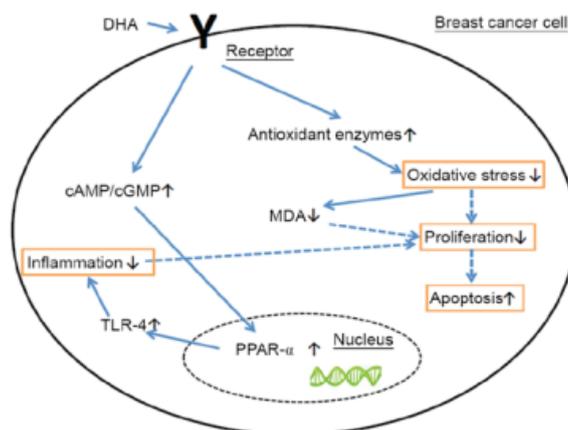
4. Omega-3

Asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (PUFA), yang termasuk dalam omega-3 adalah asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (PUFA), khususnya asam *eicosapentaenoic* (EPA) C20:5 ω 3 dan asam *docosahexaenoic* (DHA) C22:6 ω 3, secara alami ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada ikan air dingin, seperti salmon, tuna, sarden, serta pada makanan laut lainnya seperti ganggang, dan dalam suplemen minyak ikan. Rekomendasi global untuk orang dewasa sehat menyarankan konsumsi minimal 500 mg/hari EPA+DHA, sementara omega-3 PUFA sebaiknya mencakup 1-2% energi/hari pada populasi dewasa umum (Nishida et al., 2004). PUFA, yang tergabung ke dalam fosfolipid membran, bertanggung jawab untuk berbagai fungsi seluler termasuk pemeliharaan struktur membran sel, fluiditas, pensinyalan, dan interaksi sel ke sel. Kadar EPA dan DHA dalam darah, yang bergantung pada asupannya, dapat dievaluasi menggunakan indeks omega-3, yang mencerminkan jumlah PUFA omega-3 dalam membran eritrosit sebagai persentase dari total asam lemak eritrosit. Rendahnya tingkat indeks omega-3 telah dikaitkan dengan risiko tertinggi untuk perkembangan penyakit inflamasi. Efek biologis DHA dan EPA juga dapat diberikan oleh modulasi aktivitas COX, penekanan pro-inflamasi (NF- κ B), melalui modulasi pensinyalan *toll-like receptor 4* (TLR4) dan aktivasi PPAR. Selanjutnya, asupan makanan EPA dan DHA telah terbukti memiliki aktivitas kardioprotektif, anti-inflamasi, imunoregulasi, antioksidan dan antikanker (Augimeri et al., 2021).

Mekanisme pada kanker payudara dijelaskan pada penelitian Geng et al., (2018). Dilaporkan bahwa minyak DHA dapat menghambat pertumbuhan dan menginduksi apoptosis sel kanker payudara melalui mekanisme melawan stres oksidatif yang terjadi. Keadaan stres oksidatif meningkatkan peluang bagi radikal bebas untuk berperan dalam karsinogenesis dan

perubahan sifat sel tumor menjadi ganas. ROS dan RNS memiliki dampak berupa kerusakan genomik dan ketidakstabilan genetik. Spesies radikal bebas ini juga menjadi agen mitogenik melalui stimulasi reseptor faktor pertumbuhan dan memiliki andil dalam aktivasi inflamasi, mobilitas sel, dan angiogenesis pada lingkungan mikro jaringan tumor.

AOE (*antioxidant enzyme*) melindungi sel dari radikal bebas dan stres oksidatif, berkontribusi pada pencegahan kanker. Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa ekspresi yang diregulasi atau aktivitas AOE yang lebih tinggi dapat digunakan sebagai strategi efektif untuk pencegahan dan terapi kanker. Misalnya, MRN-100, sebagai terapi ajuvan terbukti efektif dalam pengobatan karsinoma esofagus/lambung, memberikan efek antioksidan di lambung dan jaringan darah dengan meningkatkan kadar GSH-PX, SOD, CAT, GSH-PX, dan kapasitas antioksidan total (Ghoneum et al., 2015). Apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan strategi kunci untuk eliminasi sel neoplastik (Pfeffer & Singh, 2018). Proses bunuh diri sel yang diatur dengan ketat ini dicirikan oleh kondensasi kromatin, membran blebbing, penyusutan sel, fragmentasi DNA inti dan pembentukan badan apoptosis yang dengan cepat dikenali dan ditelan oleh sel atau makrofag. Apoptosis dapat dipicu oleh aktivasi reseptor kematian pada membran plasma, sebagai jalur ekstrinsik, dan melalui aktivasi jalur intrinsik mitokondria. Sinyal kematian sel merangsang reseptor kematian dari TNF, seperti reseptor TRAIL atau CD95 (APO-1/Fas), yang pada gilirannya mengaktifkan *inisiator caspase-8* dan kemudian *alajojo caspases-3, -6 dan -7* yang dengan cepat mulai memecah protein yang menyebabkan kematian sel. Rangsangan yang memulai jalur intrinsik menyebabkan hilangnya potensial transmembran mitokondria dan pelepasan sitokrom c ke dalam sitosol, dimana ia berikatan dengan faktor pengaktif *protease 1* (APAF1) untuk membentuk apoptosom. Pada apoptosom, *inisiator caspase-9* diaktifkan mengarah ke aktivasi *alajojo caspases-3 dan -7*. Regulasi peristiwa mitokondrial apoptosis ini melibatkan anggota protein Bcl-2 yang dapat bersifat pro-apoptosis atau anti-apoptosis. Beberapa protein anti-apoptosis termasuk Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, dan beberapa protein pro-apoptosis meliputi Bax, Bak, Bid, Bad, Bim. Protein ini dapat mengatur pelepasan sitokrom c dari mitokondria, memicu atau memblokir proses apoptosis. Penghindaran apoptosis adalah ciri dari semua jenis kanker dan resistensi terhadap proses kematian sel ini dan dapat meningkatkan pelarian sel tumor dari pengawasan oleh sistem kekebalan (Augimeri et al., 2021).



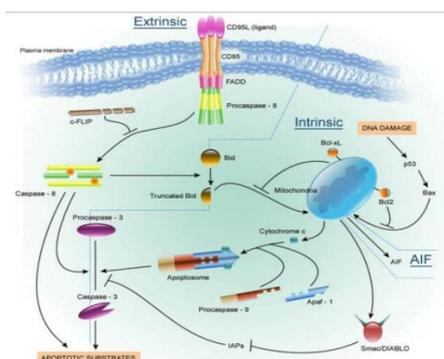
Gambar 5. Mekanisme Apoptosis oleh DHA (Geng et al., 2018).

Berbagai mode aksi dan kompleks terlibat dalam induksi apoptosis yang dipicu oleh EPA dan DHA dalam sel tumor payudara in vitro dan in vivo. Khususnya, mekanisme aksi yang diusulkan dari senyawa ini adalah: (i) penggabungan ke dalam membran sel, yang menyebabkan penataan ulang molekul sinyal yang terlibat dalam kelangsungan hidup dan kematian; (ii) produksi tingkat stres oksidatif intraseluler yang meningkat; (iii) regulasi metabolitnya; dan (iv) mengikat reseptor nuklir, seperti penekan tumor PPAR γ . Rute utama aksi yang diberikan oleh EPA dan DHA ini dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara dan/atau meningkatkan kepekaan sel tumor terhadap terapi antikanker.

Selanjutnya, turunan omega-3 PUFA dapat memberikan efek antikankernya dengan mengikat PPAR γ . Telah banyak didokumentasikan bahwa induksi jalur ekstrinsik dan intrinsik dari proses apoptosis adalah respon biologis yang dihasilkan dari aktivasi PPAR γ pada sel kanker payudara.

Penelitian ini mengungkap bahwa asam dokosaheksaenoat (DHA) mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GSH-PX dalam jaringan kanker payudara. Enzim-enzim ini berperan penting dalam menetralkan radikal bebas, termasuk H₂O₂, yang selain bersifat reaktif juga bertindak sebagai sinyal induksi apoptosis. Dengan meningkatkan aktivitas antioksidan dan menurunkan kadar malondialdehida (MDA) sebagai produk peroksidasi lipid, DHA membantu menekan stres oksidatif dan menghambat proliferasi sel kanker.

Selain itu, DHA juga meningkatkan rasio cAMP/cGMP secara signifikan ($P < 0,001$), yang berperan dalam pengaturan proliferasi dan apoptosis sel kanker. Aktivasi jalur ini diketahui menghambat pertumbuhan dan merangsang kematian sel kanker. Dari aspek imunologi, ekspresi TLR-4 sebagai reseptor yang terlibat dalam respons inflamasi dan progresi kanker—juga dipengaruhi oleh DHA (Ahmed et al., 2013). Pada konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$, DHA meningkatkan ekspresi TLR-4 dan memicu apoptosis, sedangkan pada konsentrasi 200 $\mu\text{g/ml}$, ekspresi TLR-4 menurun, yang juga dikaitkan dengan peningkatan apoptosis. Hal ini menunjukkan bahwa efek DHA tergantung pada dosis dan jalur pensinyalan yang diaktifkan (Geng et al., 2018). Lebih lanjut, DHA juga diketahui meningkatkan ekspresi PPAR α , yang terlibat dalam metabolisme lipid dan inflamasi. Aktivasi PPAR α diketahui menekan jalur pensinyalan NF- κB dan faktor transkripsi proinflamasi lainnya, sehingga berkontribusi pada penghambatan pertumbuhan sel kanker dan induksi apoptosis.



Gambar 6. Proses apoptosis sel pada sel kanker (Geng et al., 2018)

Kesimpulannya, mekanisme peran DHA pada kanker payudara adalah menginduksi apoptosis sel kanker payudara dengan menginduksi aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, CAT dan GSH-PX, dan menurunkan konsentrasi MDA dalam jaringan kanker payudara. Selanjutnya, DHA secara signifikan meningkatkan rasio tingkat cAMP/cGMP, dan mempromosikan ekspresi TLR-4 dan PPAR α , untuk menginduksi apoptosis sel kanker payudara (Gambar 6). Aktivasi apoptosis sel terjadi karena adanya rangsangan secara ekstrinsik maupun intrinsik. Faktor ekstrinsik diantaranya TNF yang memicu apoptosis melalui aktivitas dengan cascade-caspase, TGF- β , neurotransmitter, radikal bebas, sinar UV, serta radiasi ionisasi. Faktor intrinsik sering disebut sebagai produk onkogen (rel dan myc), tumor supresor p53 (Subowo, 2011). Ekspresi PPAR α menginduksi apoptosis melalui perusakan Bcl2, sehingga Bcl2 tidak menghambat sinyal kerusakan DNA yang masuk ke mitokondria. Sehingga mitokondria melepaskan SMAC, AIF, dan Sitokrom-c. Sitokrom-c berperan dalam pembentukan apoptosom untuk proses caspase-3. Sedangkan AIF berperan dalam degradasi DNA. Mekanisme ini dapat terlihat pada Gambar 6.

Kesimpulan

Berdasarkan telaah yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa RES, EGCG, retinoid, dan omega-3 PUFA memiliki pengaruh terhadap berbagai ciri khas kanker payudara. Masing-masing komponen bioaktif ini bekerja melalui mekanisme yang berbeda namun saling melengkapi dalam menekan perkembangan kanker. Resveratrol memengaruhi regulator hulu jalur pensinyalan STAT3, yang berdampak pada perubahan ekspresi target molekuler hilir yang terkait dengan pertumbuhan, perkembangan, dan metastasis sel kanker payudara. EGCG berperan dalam menurunkan proliferasi dan menginduksi penghentian siklus sel pada fase G2/M, serta memicu apoptosis sel MCF-7 melalui aktivasi jalur caspase. Retinoid, melalui ikatannya dengan reseptor nuklir RAR dan RXR, mengatur berbagai proses seluler penting seperti pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis. Sementara itu, DHA, sebagai bagian dari omega-3 PUFA, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GSH-PX, menurunkan kadar MDA, serta meningkatkan rasio cAMP/cGMP dan ekspresi TLR-4 serta PPAR α , yang secara keseluruhan mendukung terjadinya apoptosis pada sel kanker. Selain mekanisme yang berhubungan dengan apoptosis, keempat senyawa ini juga diketahui berperan dalam proses penting lainnya seperti penghentian siklus sel, pengurangan inflamasi, dan penghambatan angiogenesis, sehingga menunjukkan potensi kuat sebagai terapi pendamping dalam pengelolaan kanker payudara.

Daftar Pustaka

- Ahmed, A., Redmond, H. P., & Wang, J. H. (2013). Links between Toll-like receptor 4 and breast cancer. *Oncoimmunology*, 2(2), e22945. <https://doi.org/10.4161/onci.22945>
- Almatrood, S. A., Almatroudi, A., Khan, A. A., Alhumaydh, F. A., Alsahl, M. A., & Rahmani, A. H. (2020). Potential therapeutic targets of epigallocatechin gallate (EGCG), the most abundant catechin in green tea, and its role in the therapy of various types of cancer. *Molecules*, 25(14). <https://doi.org/10.3390/molecules25143146>
- Augimeri, G., Montalto, F. I., Giordano, C., Barone, I., Lanzino, M., Catalano, S., Andò, S., De Amicis, F., & Bonofiglio, D. (2021). Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: Potential Avenues for Breast Cancer Treatment. *Nutrients*, 13(8), 2557. <https://doi.org/10.3390/nu13082557>
- Bollag, W., & Holdener, E. E. (1992). Review Retinoids in cancer prevention and therapy. *Annals Of Oncology* 3: 513-526, April, 513–526.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Doldo, E., Costanza, G., Agostinelli, S., Tarquini, C., Ferlosio, A., Arcuri, G., Passeri, D., Scioli, M. G., & Orlandi, A. (2015). Vitamin A, cancer treatment and prevention: The new role of cellular retinol binding proteins. *BioMed Research International*, 2015(May). <https://doi.org/10.1155/2015/624627>
- Geng, L., Zhou, W., Liu, B., Wang, X., & Chen, B. (2018). Dha induces apoptosis of human malignant breast cancer tissues by the TLR-4/PPAR- α pathways. *Oncology Letters*, 15(3), 2967–2977. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7702>
- Ghoneum, M. H., Badr El-Din, N. K., Abdel Fattah, S. M., Pan, D., & Tolentino, L. (2015). Hydroferrate fluid, MRN-100, provides protection against chemical-induced gastric and esophageal cancer in Wistar rats. In *International journal of biological sciences* (Vol. 11, Issue 3, pp. 295–303). <https://doi.org/10.7150/ijbs.10586>
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., & Thu, B. (2011). *Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. June, 1736–1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>

- Hesari, A. R., Azizian, M., Darabi, H., Nesaei, A., Hosseini, S. A., Salarinia, R., Motaghi, A. A., & Ghasemi, F. (2019). Expression of circulating miR-17, miR-25, and miR-133 in breast cancer patients. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(5), 7109–7114. <https://doi.org/10.1002/jcb.27984>
- Hunsu, V. O., Facey, C. O. B., Fields, J. Z., & Boman, B. M. (2021). *Retinoids as Chemo-Preventive and Molecular-Targeted Anti-Cancer Therapies*.
- Jäger, W., Gruber, A., Giessrigl, B., Krupitza, G., Szekeres, T., & Sonntag, D. (2011). Metabolomic analysis of resveratrol-induced effects in the human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 15(1–2), 9–14. <https://doi.org/10.1089/omi.2010.0114>
- Kamran, M. Z., Patil, P., & Gude, R. P. (2013). Role of STAT3 in cancer metastasis and translational advances. *BioMed Research International*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/421821>
- Kohandel, Z., Farkhondeh, T., Aschner, M., Pourbagher-Shahri, A. M., & Samarghandian, S. (2021). STAT3 pathway as a molecular target for resveratrol in breast cancer treatment. *Cancer Cell International*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02179-1>
- Kotha, A., Sekharam, M., Cilenti, L., Siddiquee, K., Khaled, A., Zervos, A. S., Carter, B., Turkson, J., & Jove, R. (2006). Resveratrol inhibits Src and Stat3 signaling and induces the apoptosis of malignant cells containing activated Stat3 protein. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(3), 621–629. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0268>
- Loizzo, M. R., & Tundis, R. (2019). Plant antioxidant for application in food and nutraceutical industries. *Antioxidants*, 8(10), 14–17. <https://doi.org/10.3390/antiox8100453>
- Nasri, H., Baradaran, A., Shirzad, H., & Kopaei, M. R. (2014). New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(12), 1487–1499.
- Nishida, C., Uauy, R., Kumanyika, S., & Shetty, P. (2004). The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutrition*, 7(1a), 245–250. <https://doi.org/10.1079/phn2003592>
- Pfeffer, C. M., & Singh, A. T. K. (2018). Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/ijms19020448>
- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2013). *Review Article Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score*. 17(12), 2769–2782. <https://doi.org/10.1017/S1368980013003169>
- Suh, J., Kim, D. H., & Surh, Y. J. (2018). Resveratrol suppresses migration, invasion and stemness of human breast cancer cells by interfering with tumor-stromal cross-talk. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 643(February), 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.02.011>
- World Health Organization. (2022). *Breast cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Zan, L., Chen, Q., Zhang, L., & Li, X. (2019). Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses growth and tumorigenicity in breast cancer cells by downregulation of miR-25. *Bioengineered*, 10(1), 374–382. <https://doi.org/10.1080/21655979.2019.1657327>
- Zanardi, S., Serrano, D., Argusti, A., Barile, M., Puntoni, M., & Decensi, A. (2006). *Clinical trials with retinoids for breast cancer chemoprevention*. 51–68. <https://doi.org/10.1677/erc.100938>