

Article Review

Chrysin's Potential as an Anticancer: A Review

Widie Kemala Hapsari^{1*}, Ardiyas Robi Saputra²

¹Biochemistry Department, Faculty of Science, Khon Kaen University, Thailand

²Bioscience and Bioinnovation for Sustainability Department, Faculty of Science, Khon Kaen University, Thailand

*Correspondence: Widie Kemala Hapsari; widiekemalahapsari.w@kkumail.com

Citation: Hapsari, W. K. and Saputra, A. R. (2024) Chrysin's Potential as an Anticancer: A Review, *SJBIOS*, 3(2):33-39

Editor: Tri Wahyu Setyaningrum

Received: October 8, 2024

Accepted: November 11, 2024

Published: November 30, 2024

Abstract: Cancer is a disease with a high mortality rate both globally and in Indonesia. It is a chronic disease due to its long-term effects, and it can affect people of all ages, genders, and races. Currently, compounds with potential anticancer properties are being developed, and one such compound is Chrysin. Chrysin is a flavonoid compound with pharmacological benefits. It acts as an antioxidant and free radical scavenger. Chrysin is found in honey, passion fruit, olive oil, tea, red wine, and propolis. Research shows that Chrysin has anticancer potential in cell lines such as TNBC, A375, CT-26, Hela, MCF-7, Hepatoma cell, ES2, OV90, B16-F1, 4T1, HTh7, KAT18, HCC, PC-3, and DU145 by inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis. Chrysin can be utilized as a single dose or in combination to achieve synergistic effects based on dosage dependent manner.

Keywords: Chrysin, Anticancer, Cell line



Copyright: © 2024 Hapsari W. K. et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

PENDAHULUAN

Kanker adalah istilah umum bagi sekelompok penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh manapun, istilah lain adalah tumor ganas dan neoplasma. Kanker memiliki ciri yang terbentuk dari sel abnormal secara cepat yang tumbuh melampaui batas normalnya, dan kemudian dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan menyebar ke organ lain, yang dikenal dengan metastasis. Metastasis yang menyebar merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Menurut WHO kanker merupakan penyebab kematian terbesar di Dunia, dan menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, Indonesia menjadi urutan ke 8 di Asia Tenggara pengidap kanker terbanyak [1], [2]. Kanker merupakan penyakit kronik karena efek lanjut yang ditimbulkannya, kanker dapat menyerang semua umur, jenis kelamin dan ras [3]. Kanker disebabkan oleh kerusakan atau mutasi dari proto onkogen yang dikode untuk protein yang terlibat dalam induksi proliferasi dan diferensiasi sel, dan tumor suppressor gene yang dikode untuk protein yang menghasilkan sinyal penghambatan pertumbuhan sel dan merangsang apoptosis [2]. Mutasi yang terjadi disebabkan banyak faktor seperti penyerangan oleh virus, kelainan genetik, terpapar senyawa karsinogenik, makanan, rokok, alkohol, dan faktor lainnya yang tidak bisa dijelaskan dengan pasti.

Pembedahan dan radioterapi adalah pengobatan yang paling efektif untuk kanker lokal dan non-metastasis, tetapi tidak efisien ketika kanker telah menyebar ke seluruh tubuh. Penggunaan obat kanker seperti kemoterapi, hormon dan terapi biologis adalah pilihan saat ini untuk pengobatan kanker metastatik, karena mampu mencapai setiap organ dalam tubuh melalui aliran darah [2]. Saat ini terus dikembangkannya penemuan obat baru dan senyawa alami yang memiliki potensi sebagai antikanker. Senyawa alami merupakan substansi kimia yang ditemukan di

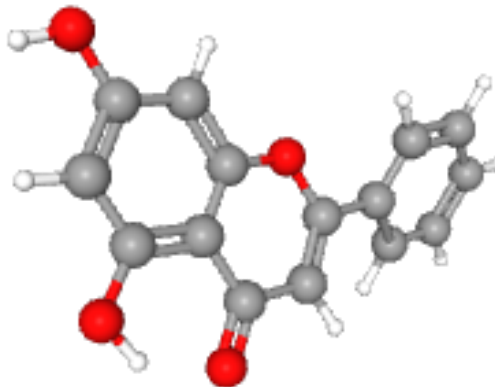
tumbuhan, fungi, hewan laut dan bakteri yang dapat berperan sebagai efek farmakologi. Senyawa alami bisa diklasifikasikan dari struktur kimia seperti protein, polypeptides, asam amino, asam nukleat dan beberapa enzim seperti sakarida, resin, lignin, vitamin, lemak, oils, waxes, alkaloid, volatile oils, flavonoid, glycosides, terpenoid, asam organik, phenols, quiznos, lactones, steroids, tannins, antibiotik dan komponen kimia lainnya [4].

Salah satu senyawa alami yang diduga memiliki potensi sebagai antikanker adalah Chrysin, Chrysin merupakan flavonoid dengan spektrum aktivitas biologis yang luas [5]. Chrysin telah menjadi bahan potensial sebagai agen kemoprevensi dan sebagai molekul alami dengan berbagai aktivitas biologis seperti antioksidan, antitumor, antivirus, antihipertensi, antidiabetes, antibakteri dan sebagainya dalam beberapa tahun terakhir ini [6]. Berdasarkan latar belakang tersebut dilakukan penelitian untuk memberikan informasi terkait potensi Chrysin sebagai antikanker, dan kedepannya Chrysin dapat dijadikan salah satu sumber obat antikanker.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Chrysin

Chrysin merupakan flavonoid yang sebagian besar terdapat dalam madu, bunga markisa, minyak zaitun, teh, anggur merah dan propolis. Tumbuhan menghasilkan flavonoid sebagai metabolit sekunder untuk perlindungan terhadap mikroorganisme, sinar UV, penyebaran penyakit dan memberi warna pada bunga [7], [8]. Selain itu Chrysin juga dilaporkan ditemukan pada spesies jamur *Pleurotus ostreatus*. Struktur kimia Chrysin (Gambar 1) memiliki struktur flavon yang sama yang terdiri dari cincin A dan C yang menyatu, dan cincin fenil B yang melekat pada posisi 2 cincin C, dengan gugus hidroksil pada posisi 5 dan & cincin A [9]. Chrysin memiliki berat molekul 254,24 g/mol dan memiliki formula molekul $C_{12}H_{10}O_4$ [10].



Gambar 1. Struktur Kimia Chrysin (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

Potensi Chrysin sebagai Antikanker pada Cell Line

Chrysin merupakan flavonoid, dimana flavonoid adalah metabolit sekunder tanaman, flavonoid memiliki aktivitas biologis spektrum luas termasuk efek antiinflamasi, antibakteri, antivirus, antioksidan dan antitumor. Chrysin juga memiliki efek biologis yang penting untuk dalam aktivitas antikanker baik sebagai kemopreventif maupun sebagai agen kemoterapi. Chrysin selain dapat digunakan single dose dapat juga dikombinasikan, terutama mengurangi resistensi obat terkait untuk meningkatkan kemanjuran sebagai agen kemoterapi yang digunakan dalam kombinasi [9], [11]. Pada Tabel 1 beberapa penelitian yang dilakukan pada cell line kanker pada manusia dan hewan untuk melihat aktivitas Chrysin sebagai antikanker.

Pada Tabel 1 menunjukkan penelitian terkait Chrysin sebagai antikanker yang diperlakukan pada cell line, penelitian Chrysin terus dikembangkan dari tahun ke tahun. Chrysin terbukti dapat menghambat proses proliferasi sel dan menginduksi terjadinya apoptosis. Chrysin berpotensi menginduksi gen P38, yang dapat mengaktifkan NF kappaB/p56, jalur MAPK p38 telah terlibat dalam regulasi spektrum luas pada proses seluler, termasuk penangkapan siklus sel dan apoptosis. Gen p38 atau p65 spesifik menunjukkan bahwa p38 dan p65 dapat menjadi target Chrysin yang berguna mengendalikan ekspresi gen. Penelitian lain menunjukkan bahwa Chrysin menginduksi penghentian G2/M pada pemberian Chrysin dengan konsentrasi tertentu [15]. Selain itu, Chrysin ditemukan secara signifikan mensensitasi apoptosis yang diinduksi TNF- α pada sel HCT-116, HepG2 dan CNE-1 [23]. Chrysin juga dilaporkan memiliki peran sebagai Histone deacetylase (HDAC) inhibitor untuk menginduksi apoptosis [10]. HDACs adalah enzim yang memiliki peran penting dalam regulasi epigenetik ekspresi gen dengan memodel ulang kromatin. Penghambatan HDACs adalah pendekatan terapeutik prospektif untuk membalikkan perubahan epigenetik pada beberapa penyakit [24] terutama kanker.

Tabel 1. Potensi Chrysin sebagai antikanker pada beberapa jenis kanker

Tipe Sel Kanker	Referensi	Efek dan Mekanisme Molekuler
<i>Metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) cell line</i>	[9]	Chrysin (5, 10 dan 20 μ M) signifikan menghambat TNBC sel migrasi dan invasi pada dosis tertentu.
Sel A375	[7]	Chrysin menyebabkan penghambatan siklus sel G1 dan menghambat HDAC-2 dan HDAC-8. Sel yang diperlakukan dengan Chrysin menunjukkan peningkatan kadar H3acK14, H4acK12, H4AcK16 dan penurunan metilasi H3me2K9.
HT-55, HCA-7 dan LoVo <i>colon adenocarcinoma</i>	[12]	Chrysin menghambat proliferasi sel kanker colon HT-55, HCA-7 dan LoVo. Sel HT-55 mempengaruhi jalur pensinyalan penting ERK, P38-MAPK, PI3K/AKT berpartisipasi dalam berbagai proses seluler yang melibatkan proliferasi sel dan kematian sel.
CT-26 <i>cell line</i>	[13]	Chrysin menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel kanker usus besar CT-26. Selain itu Chrysin juga mereduksi ekspresi sall4.
MCF-7 <i>cell line</i>	[14]	Chrysin memiliki potensi sitotoksisitas dan sifat apoptotik pada sel MCF-7.
HeLa <i>cell line</i>	[15]	Chrysin secara efisien mengurangi tingkat kelangsungan hidup sel kanker dengan menonaktifkan gen jalur AKT/MTOR/PI3K dan MAPK, serta mendorong apoptosis dengan memodulasi secara signifikan semua gen penting yang terkait dengan siklus sel dan apoptosis.
Hepatoma sel	[16]	Chrysin menghambat pertumbuhan sel hepatoma dan menginduksi apoptosis tergantung pada dosis. Chrysin menginduksi ekspresi berlebih GRP 798, penyambungan protein pengikat XBP1 dan fosforilasi faktor inisiasi eukariotik 2.



EGCG mengatasi ekspresi GRP78 yang diinduksi oleh Chrysin, penghapusan induksi GRP78 dapat meningkatkan efek antikanker pada chrysin. Kombinasi EGCG dan Chrysin merupakan cara baru untuk kemoprevensi dan terapi kanker.

ES2 dan OV90 <i>cell line</i>	[17]	Chrysin memiliki efek antikanker dengan menekan perkembangan sel kanker ovarium, Chrysin menurunkan proliferasi sel ES2 dan OV90 dengan menurunkan ekspresi protein PCNA. Chrysin merangsang apoptosis melalui disfungsi mitokondria, yang menunjukkan pembentukan ROS yang bergantung pada konsentrasi, hilangnya MMP dan penurunan konsentrasi Ca ²⁺ intraseluler.
B16-F1 dan A375 <i>cell line</i>	[18]	Chrysin menginduksi kematian sel pada sel melanoma manusia dan tikus melalui mekanisme yang bergantung pada <i>caspase</i> yang melibatkan penurunan regulasi ERK 1/2, dan aktivasi p38 MAPK. Aktivasi jalur apoptosis telah dikaitkan dengan aktivasi p38 MAPK yang cepat dan redistribusi intraseluler protein Bax proapoptotic ke mitokondria.
4T1 <i>cell line</i>	[19]	Chrysin menurunkan kelangsungan hidup hipoksia, menghambat aktivasi STAT3 dan mengurangi ekspresi VEGF pada sel kanker payudara menci.
HTh7 dan KAT18 <i>cell</i>	[20]	Chrysin menghambat pertumbuhan seluler pada sel <i>anaplastic thyroid carcinoma</i> pada dosis tertentu.
HCC <i>cell</i>	[21]	Chrysin memiliki aktivitas antitumor yang kuat terhadap HCC melalui penghambatan glikolisis tumor dan penginduksi apoptosis sel.
PC-3 dan DU145 <i>cell</i>	[22]	Chrysin menginduksi apoptosis sel yang dibuktikan dengan fragmentasi DNA dan peningkatan populasi sel DU145 dan PC-3 dalam fase sub-G1 dari siklus sel. Chrysin mengurangi ekspresi antigen inti sel yang berproliferasi pada sel kanker prostat.

Kanker dapat terjadi akibat berbagai proses genetik, termasuk ekspresi berlebihan dan mutasi gen, perkembangan kanker tidak terbatas pada perubahan gen tetapi mungkin terlibat dalam epigenetik termasuk modifikasi, misalnya metilasi DNA dan modifikasi histon pascatranslasi termasuk fosforilasi, asetilasi dan deasetilasi [10]. Kanker disebabkan oleh perkembangan siklus sel yang abnormal, perkembangan siklus sel pada sel mamalia melibatkan aktivitas siklin dan cyclin-dependent kinase (CDK). Keseimbangan antara aktivasi dan penghambatan protein penghambat siklin/CDK menentukan sel akan melanjutkan siklus sel atau menyebabkan kanker. Chrysin menyebabkan 50% sitotoksitas daripada analog lainnya dan hasil ini didukung oleh fakta bahwa hanya dua gugus hidroksil dalam cincin AC flavonoid yang bertanggung jawab atas sitotoksitas yang efektif [7]. Penelitian lain yang mendukung bahwa Chrysin tidak hanya berpotensi sebagai antikanker saja, tetapi Chrysin juga memiliki manfaat immunoregulatory dan antiinflamasi [25], pengobatan infertilitas [26], memiliki efek perlindungan terhadap toksisitas yang disebabkan oleh agen toksik [27], anti aterosklerosis [28], anxiolytic [29]. Chrysin ternyata memiliki sifat farmakologis

untuk banyak penyakit, Chrysin yang terbukti dapat dijadikan sebagai antikanker, sehingga berpotensi sebagai obat baru yang dapat dikembangkan di kemudian hari dan dapat dikombinasikan dengan obat standar antikanker yang sudah tersedia untuk meningkatkan efek sinergi, dari kombinasi tersebut diharapkan mendapatkan hasil yang maksimal dan mengurangi resistensi obat pada penderita kanker.

KESIMPULAN

Chrysin merupakan senyawa yang terkandung pada berbagai tanaman, dan merupakan flavonoid dapat berperan sebagai antikanker, Chrysin dapat menghambat proliferasi sel, menghambat migrasi, invasi dan menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker, Chrysin juga memiliki manfaat sebagai HDAC inhibitor. Untuk meningkatkan potensi Chrysin sebagai antikanker dapat dikombinasikan dengan obat standar untuk kanker agar mendapatkan efek sinergi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] T. Agustin, "Potensi Metabolit Aktif Dalam Sayuran Cruciferous Untuk Menghambat Pertumbuhan Sel Kanker," *J. Penelit. Perawat Prof.*, vol. 1, no. November, pp. 89–94, 2019.
- [2] Wijaya, Aprillianie, and Cimdi, "Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi," *J. Univ. Padjadjaran*, vol. 15, no. 1, pp. 53–68, 2017.
- [3] R. H. Putri, "Quality of Life of Gynecological Cancer Patients Undergoing Therapy," *J. Aisyah J. Ilmu Kesehat.*, vol. 2, no. 1, pp. 69–74, 2017.
- [4] M. Wang et al., "Inhibition and potential treatment of colorectal cancer by natural compounds via various signaling pathways," *Front. Oncol.*, vol. 12, no. September, 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.956793.
- [5] J. Ávila-Román et al., "Synthesis and Bioevaluation of New Stable Derivatives of Chrysin-8-C-Glucoside That Modulate the Antioxidant Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway in Human Macrophages," *Pharmaceuticals*, vol. 17, no. 10, 2024, doi: 10.3390/ph17101388.
- [6] Y. Liu, X. Song, J. He, X. Zheng, and H. Wu, "Synthetic derivatives of chrysin and their biological activities," *Med. Chem. Res.*, vol. 23, no. 2, pp. 555–563, 2014, doi: 10.1007/s00044-013-0711-4.
- [7] M. Pal-Bhadra et al., "Plant HDAC inhibitor chrysin arrest cell growth and induce p21WAF1 by altering chromatin of STAT response element in A375 cells," *BMC Cancer*, vol. 12, no. 1, p. 1, 2012, doi: 10.1186/1471-2407-12-180.
- [8] N. Omonga et al., "Facile synthesis and biological evaluation of chrysin derivatives," *J. Chem. Res.*, vol. 45, no. 11–12, pp. 1083–1092, 2021, doi: 10.1177/17475198211057467.
- [9] K. B. Yin, "Chrysin in PI3K/AKT and Other Apoptosis Signalling Pathways, and its Effect on HeLa Cells," *Researchgate.Net*, no. Query date: 2021-01-11 18:41:581
cites:
https://scholar.google.com/scholar?cites=3318417619158459186&as_sdt=2005&scioldt=0,5&hl=en PG-, 2014, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/profile/Khoo_Boon_Yin/publication/262144098_Chrysin_in_PI3KAKT_and_other_apoptosis_signalling_pathways_and_its_effect_on_HeLa_cells/links/00b495375e82d8d3a1000000/Chrysin-in-PI3K-AKT-and-other-apoptosis-signalling-pathways-and
- [10] L. or Somsakeesit et al., "Evaluation and molecular docking study of two flavonoids from *Oroxylum indicum* (L.) Kurz and their semi-synthetic derivatives

- as histone deacetylase inhibitors," *J. Nat. Med.*, vol. 78, no. 1, pp. 236–245, 2024, doi: 10.1007/s11418-023-01758-y.
- [11] S. Mayer et al., "Synthesis and in vitro anticancer evaluation of novel chrysin and 7-aminochrysin derivatives," *Molecules*, vol. 25, no. 4, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3390/molecules25040888.
- [12] M. M. Zhang, S. S. Huang, D. Long, and X. Lin, "Anti-proliferative action of chrysin in colon cancer cells and its effects on signaling pathways," *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 9, no. 11, pp. 22784–22792, 2016.
- [13] M. Bahadori, J. Baharara, and E. Amini, "Anticancer properties of chrysin on colon cancer cells, in vitro and in vivo with modulation of caspase-3, -9, bax and sall4," *Iran. J. Biotechnol.*, vol. 14, no. 3, pp. 117–124, 2016, doi: 10.15171/ijb.1374.
- [14] S. Samarghandian et al., "Inhibitory and cytotoxic activities of Chrysin on human breast adenocarcinoma cells by induction of apoptosis," *Pharmacogn. Mag.*, vol. 12, no. 47, pp. S436–S440, 2016, doi: 10.4103/0973-1296.191453.
- [15] R. Raina et al., "Chrysin inhibits propagation of HeLa cells by attenuating cell survival and inducing apoptotic pathways," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 25, no. 5, pp. 2206–2220, 2021, doi: 10.26355/eurrev_202103_25253.
- [16] X. Sun, X. Huo, T. Luo, M. Li, Y. Yin, and Y. Jiang, "The anticancer flavonoid chrysin induces the unfolded protein response in hepatoma cells," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 15, no. 11, pp. 2389–2398, 2011, doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01244.x.
- [17] W. Lim, S. Ryu, F. W. Bazer, S. M. Kim, and G. Song, "Chrysin attenuates progression of ovarian cancer cells by regulating signaling cascades and mitochondrial dysfunction," *J. Cell. Physiol.*, vol. 233, no. 4, pp. 3129–3140, 2018, doi: 10.1002/jcp.26150.
- [18] E. Pichichero, R. Cicconi, M. Mattei, and A. Canini, "Chrysin-induced apoptosis is mediated through p38 and Bax activation in B16-F1 and A375 melanoma cells," *Int. J. Oncol.*, vol. 38, no. 2, pp. 473–483, 2011, doi: 10.3892/ijo.2010.876.
- [19] K. Lirdprapamongkol et al., "A flavonoid chrysin suppresses hypoxic survival and metastatic growth of mouse breast cancer cells," *Oncol. Rep.*, vol. 30, no. 5, pp. 2357–2364, 2013, doi: 10.3892/or.2013.2667.
- [20] X. M. Yu, T. Phan, P. N. Patel, R. Jaskula-Sztul, and H. Chen, "Chrysin activates Notch1 signaling and suppresses tumor growth of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo," *Cancer*, vol. 119, no. 4, pp. 774–781, 2013, doi: 10.1002/cncr.27742.
- [21] D. Xu et al., "Chrysin inhibited tumor glycolysis and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting hexokinase-2," *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, vol. 36, no. 1, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1186/s13046-017-0514-4.
- [22] S. Ryu, W. Lim, F. W. Bazer, and G. Song, "Chrysin induces death of prostate cancer cells by inducing ROS and ER stress," *J. Cell. Physiol.*, vol. 232, no. 12, pp. 3786–3797, 2017, doi: 10.1002/jcp.25861.
- [23] B. Y. Khoo, S. L. Chua, and P. Balaram, "Apoptotic effects of chrysin in human cancer cell lines," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 11, no. 5, pp. 2188–2199, 2010, doi: 10.3390/ijms11052188.
- [24] G. Shanmugam, S. Rakshit, and K. Sarkar, "HDAC inhibitors: Targets for tumor therapy, immune modulation and lung diseases," *Transl. Oncol.*, vol. 16, p. 101312, 2022, doi: 10.1016/j.tranon.2021.101312.
- [25] M. Zeinali, S. A. Rezaee, and H. Hosseinzadeh, "An overview on immunoregulatory and anti-inflammatory properties of chrysin and flavonoids substances," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 92, no. 2017, pp. 998–1009, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.003.



- [26] O. Ciftci, I. Ozdemir, M. Aydin, and A. Beytur, "Beneficial effects of chrysin on the reproductive system of adult male rats," *Andrologia*, vol. 44, no. 3, pp. 181–186, 2012, doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01127.x.
- [27] S. Samarghandian, T. Farkhondeh, and M. Azimi-Nezhad, "Protective effects of chrysin against drugs and toxic agents," *Dose-Response*, vol. 15, no. 2, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1177/1559325817711782.
- [28] T. Farkhondeh, S. Samarghandian, and F. Bafandeh, "The Cardiovascular Protective Effects of Chrysin: A Narrative Review on Experimental Researches," *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, vol. 17, no. 1, pp. 17–27, 2019, doi: 10.2174/1871525717666190114145137.
- [29] E. Brown, N. S. Hurd, S. McCall, and T. E. Ceremuga, "Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat," *AANA J.*, vol. 75, no. 5, pp. 333–337, 2007.