HSSJ RESEARCH June 2025, Volume: 5, Number: 1 ISSN: 2792-0135

Health Sciences Student Journal healthssj.com

SNU-1 Mide Kanseri Hücre Hattında Kersetin ve Ribosiklib Kombinasyonunun Antikanser Etkisi

Anticancer Effect of Quercetin and Ribociclib Combination in SNU-1 Gastric Cancer Cell Line

Şeyma Taştemur[1]

Ayşegül Öztürk[2]

Ayşenur İplikçioğlu[3]

[1] Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

[2] Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas, Türkiye

[3] Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

Corresponding author:
Ayşegül ÖZTÜRK, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas, Türkiye

E-mail:
aysegulozturk@cumhuriyet.edu.tr

Conflict of interest: There is not a conflict of interest.

How to Cite
Taştemur, Ş., Öztürk A, İplikçioğlu, A. (2025). SNU-1 Mide Kanseri Hücre Hattında Kersetin ve Ribosiklib Kombinasyonunun Antikanser Etkisi. *Health Sciences Student Journal*, 5(1), 1-6.

ÖZET

Amaç: Mide kanseri, dünya genelinde yüksek mortalite oranlarıyla seyreden önemli bir kanser türüdür. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alan siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) inhibitörleri kanser tedavisinde umut vadeden hedeflenmiş ajanlardır

Yöntem: Bu çalışmada, CDK4/6 inhibitörü ribosiklib ile doğal bir flavonoid olan kersetinin, insan mide kanseri SNU-1 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Hücrelere tek başına ve kombinasyon halinde farklı konsantrasyonlarda ribosiklib ve kersetin uygulanmış, 24 saatlik inkübasyon sonrası XTT hücre canlılık testi ile sitotoksik etkiler analiz edilmiştir.

Bulgular: Ribosiklib, tek başına uygulandığında mide kanseri hattında hücre canlılığını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Kersetin tek başına anlamlı bir sitotoksik etki göstermemiştir. Ribosiklib-kersetin kombinasyonu uygulamasında 100 ve 50 µM konsantrasyonlarda kersetinin ribosiklibin sitotoksik etkisini baskıladığı gözlenmiştir.

Sonuç: Bu bulgular, ribosiklibin mide kanseri hücreleri üzerinde etkili olduğunu, ancak kersetin ile kombinasyonunun bu etkiyi sınırlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, Kersetin, Ribosiklib.

ABSTRACT

Objective: Gastric cancer is a significant malignancy worldwide, associated with high mortality rates. Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors, which play a role in regulating the cell cycle, have emerged as promising targeted agents in cancer therapy.

Methods: In this study, the cytotoxic effects of the CDK4/6 inhibitor ribociclib and the natural flavonoid quercetin were evaluated on the human gastric cancer cell line SNU-1. Ribociclib and quercetin were administered individually and in combination at varying concentrations. Following 24 hours of incubation, cytotoxicity was assessed using the XTT cell viability assay.

Results: Ribociclib significantly reduced cell viability when administered alone in the gastric cancer cell line. Quercetin alone did not exhibit a statistically significant cytotoxic effect. In ribocycicib-quercetin combination application, it was observed that quercetin suppressed the cytotoxic effect of ribocycicib at some doses at 100 and 50 µM concentrations.

Conclusion: These findings suggest that ribociclib is effective against gastric cancer cells; however, its combination with quercetin may limit its therapeutic efficacy.

Keywords: Gastric cancer, Quercetin, Ribociclib.

© Copyright belongs to Health Sciences Student Journal.

GİRİŞ

Mide kanseri, 2022 verilerine göre dünya genelinde en sık görülen 5. kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin 5. önde gelen nedenidir. Mide kanseri insidansı ve mortalitesi, teknolojik ilerlemeler ve gıda muhafazasındaki gelişmelerle azalmıştır. Erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır.[1] Mide kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve 55-80 yaş arasında plato yapar. Mide kanserlerinin %95'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Kalan %5'lik kısım ise lenfoma, leiomyosarkom, gastrointestinal stromal tümör ve nöroendokrin tümörlerden oluşmaktadır.[2] Gastrik adenokarsinomlar tanı anında genellikle ileri evrededir. Bu grupta 5 yıllık sağkalım oranı % 15-30'dur.[3] Yüksek mortalite oranı ve tedavi direnci ile ilişkili sorunlar nedeniyle mide kanseri tedavisinde yeni ajanlar ve kombinasyonlar araştırılmakta ve test edilmektedir.

Hücre döngüsü siklinler ve bunlarla ilişkili siklin bağımlı kinazlar (CDK) tarafından yürütülür. CDK4/6, hücre döngüsünde G1 fazından S fazına geçişte siklin D ile birleşir. CDK4/6-siklin D kompleksi retinoblastom proteinini (RB) fosforilleyerek hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişinin sürdürülmesini sağlar.[4] Siklin D-CDK4/6 kompleksi proliferasyon, yaşlanma, migrasyon, apoptoz ve anjiyogenez gibi çeşitli süreçler aracılığıyla kanserde kritik rol oynamaktadır.[5] CDK4/6 inhibitörleri ile bu karsinogenez mekanizması tersine çevrilebilmektedir. Hücre döngüsünü duraklatmalarından dolayı görülen antiproliferatif etkileri yanında CDK4/6 inhibitörleri tek başına ya da kombinasyonlarıyla apoptozu tetikleme ve bazı durumlarda hücre farklılaşmasına katkıda bulunma özellikleri nedeniyle ilgi çekici antikanser ajanlardır.[6, 7]

Çalışmamızda kullanılan ribosiklib, HR+/HER2- ileri evre meme kanserinin birinci basamak tedavisi için onaylanmış bir CDK 4/6 inhibitörüdür.[8] Ribosiklibin mide kanseri üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamış olsa da diğer bazı CDK4/6 inhibitörlerinin spesifik olarak mide kanseri hücrelerinde antikanser etkiler gösterdiği çalışmalar bulunmaktadır.[9,10] Umut verici klinik sonuçlara rağmen, CDK4/6 inhibitörlerine karşı gelişen direnç, başarılarını sınırlamaktadır. Bu direncin ve sitotoksik etkideki azalmanın ribosiklibin başka bir molekül ile kombine edilerek uygulanmasıyla aşılabileceği öngörülebilir. Kersetin antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, immünmodülatör ve antikanser etkileri bilinen bir flavonoiddir.[11] Kersetinin hücre proliferasyonunun inhibisyonu, apoptozisin indüksiyonu, kemosensitivitede artış, hücre migrasyonu ve invazyonunda baskılanma gibi antikanser etkileri vardır.[12] Çalışmamızda kersetin ve ribosiklib tek başlarına uygulanmaları ile kersetin-ribosiklib kombinasyonunun insan mide kanseri SNU-1 hücre hattındaki sitotoksik etkileri ve kombinasyonun sitotoksik etkide artış oluşturup oluşturmadığını değerlendirdik.

MATERYALLER VE METOD

Kimyasallar ve Sarf Malzemeler

Mide kanseri (SNU-1) hücre hattı, penisilin/streptomisin (10,000U/mL), RPMI/Besleyici Karışımı RPMI1640 (1:1 karışım), Fetal Sığır Serumu (FBS), Kersetin, Ribosiklib ve hücre kültürü için gerekli çeşitli sarf malzemeler kullanıldı.

Hücre Kültürü

ATCC'den elde edilen Mide Kanseri (SNU-1) hücreleri % 10 FBS (fötal sığır serumu), % 0,1 penisilin-streptomisin içeren RPMI-

© Telif hakları Sağlık Bilimleri Öğrenci Dergisine aittir.

1640 besiyeri içinde 37°C 'de %5 CO2 içeren ortamda steril bir şekilde çoğaltıldı. Hücreler %80 yoğunluğa ulaştıklarında pasaj yapıldı ve üçüncü pasajın ardından çalışmalara başlandı.

Çalışma Grupları

- Grup I (Kontrol): Bu gruptaki SNU-1 hücrelerine herhangi bir muamele yapılmadı.
- Grup II (Ribosiklib): Bu gruptaki hücreler için Ribosiklib 100, 50, 25 ve 12.5 µM konsantrasyonlarında uygulandı ve 24 saat inkübe edildi.
- Grup III (Kersetin): Bu gruptaki hücreler için Kersetin 100, 50, 25 ve 12.5 µg/ml konsantrasyonlarında uygulandı ve 24 saat inkübe edildi.
- Grup IV (Ribosiklib + Kersetin): Bu gruptaki hücrelere diğer gruplarda verilen aynı konsantrasyonlar birlikte verildi.

XTT Hücre Canlılık Testi

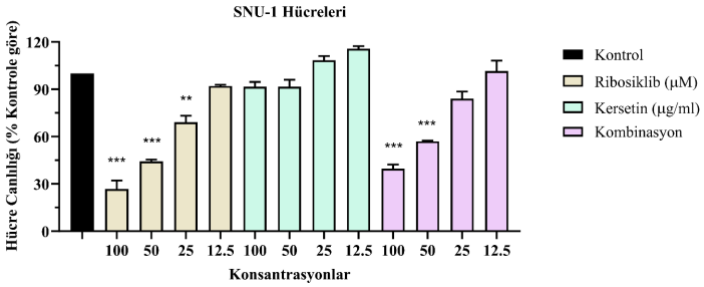
Kersetin-Ribosiklib kombinasyonun hücre canlılığı üzerine etkisi XTT (2,3-bis (2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino) carbonyl]-2H-tetrazolium hydroxide) testi ile belirlendi. Sitotoksisite için öncelikle her kuyuda 10x103 hücre olacak şekilde hücre alınıp steril 96 kuyucuklu mikro plakaya ekildi sonra hücrelere ribosiklib, kersetin ve ribosiklib-kersetin (100, 50, 25 ve 12.5 µM) konsantrasyonları uygulandı ve ardından 24 saat inkübasyon gerçekleştirildi. Ertesi gün hücrelerin üzerine 50 µl XTT solüsyonu eklenerek CO2'li etüvde 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda optik dansite değeri mikroplaka okuyucuda 450 nm'de okunarak, kontrol grubunun hücre canlılık oranı %100 olarak kabul edilip % Hücre canlılık = (Konsantrasyon O.D. / Kontrol O.D.) X 100 formülünden yararlanarak hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde "SPSS 23.0 for Windows" paket programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü ANOVA Varyans Analizi testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise parametrik olmayan testler olan Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi uygulanarak yapıldı. Sonuçlardan $p<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızın temel amacı kersetin ve ribosiklib kombinasyonun SNU-1 mide kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini ortaya koymak ve bunu XTT hücre canlılığı testi ile göstermekti. Ribosiklib tek başına 25, 50, 100 µM dozlarda anlamlı sitotoksisite oranları sağlamıştır. Ribosiklib-kersetin kombinasyonu 50,100 µM dozlarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hücre canlılığı anlamlı düzeyde azalmış bulundu. Bunun yanında ribosiklib- kersetin ve ribosiklib uygulaması hücre canlılığı açısından kıyaslandığında herhangi bir dozda anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 1. 24 saatlik Ribosiklib, Kersetin, Ribosiklib+Kersetin maruziyetinden sonra SNU-1 hücrelerinin canlılık yüzdeleri (***p <0,001, **p <0,01; kontrole göre).

TARTIŞMA

CDK4/6 inhibitörleri, CDK4/6'yı seçici olarak inhibe eder ve G1'den S fazına geçişi baskılayarak. hücre döngüsünü düzenler.

© Copyright belongs to Health Sciences Student Journal.

Ribosiklib hücre döngüsünü G1 fazında durduran seçici bir CDK4/6 inhibitörüdür.[13] Birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanserinde de aşırı artmış CDK4/6 etkinliği saptanmıştır. Bu sebeple mide kanserinin de içinde olduğu birçok solid tümörde CDK4/6 inhibitörlerinin etkinliklerinin değerlendirildiği ve gösterildiği çalışmalar mevcuttur.[14-16] Ribosiklib, meme kanseri tedavisinde onaylanmış bir ilaç olmasına rağmen, mide kanseri gibi diğer solid tümörlerde de araştırılmaktadır. Selektif bir CDK4/6 inhibitörü olan ribosiklib, denendiği kanser hücre hatlarında bu mekanizması ile çalışmaktadır.[17, 18]
CDK4/6 inhibitörlerine karşı giderek artan sayıda direnç vakaları ortaya çıkmaktadır.[16] Bu direncin altında yatan mekanizma PI3K/AKT/mTOR yolunun etkinleşmesidir.[19] Dolayısıyla direncin önüne geçmek için CDK4/6 inhibitörlerine PI3K/AKT/ mTOR yolunu inhibe edecek moleküllerin kombine edilmesi mantıklı bir seçenek gibi gözükmektedir.

Biber, elma, kızılcık, yaban mersini, kiraz, üzüm, soğan çay, çilek gibi besinlerde bulunabilen bir flavonol olan kersetin antikanser, anti-proliferatif ve apoptoz uyarıcı özelliklere sahip bir moleküldür.[11] Kersetinin pek çok hastalığın, özellikle meme kanseri, mide kanseri, ağız kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri, karaciğer kanseri, lösemi, tiroid kanseri, akciğer kanseri ve pankreas kanserinin ilerlemesini durdurduğu konusunda birçok çalışma vardır.[20] Kersetin karsinogenezde ana düzenleyici yolaklardan olduğu bilinen PI3K/Akt/mTOR yolunu inhibe etmektedir.[21] Bunun yanında otofajiyi uyararak apoptozu tetiklemektedir. Bu etkisi AGS insan mide kanseri hücre hattında canlı hücre yüzdesinde anlamlı azalma saptanmasıyla gösterilmiştir.[22] Kersetin, ribosiklibe direnç gelişmesinde etkin olan PI3K/Akt/mTOR yolağını baskılaması ve doğrudan apoptozu uyarması nedeniyle ribosiklib ile birlikte verildiğinde ribosiklibin antikanser etkinliğinde artırabileceği fikri çalışmamızın hipotezini oluşturmuştur.
Gastrik adenokarsinoma hücre hattı üzerinde yapılan in-vitro bir çalışmada 12,5 µM dozda kersetin, irinotekan ile kombine olarak uygulandığında hücre canlılığını ve apoptozisi anlamlı ölçüde azaltmıştır. Akım sitometride kersetinin reaktif oksijen radikallerini artırdığı ve kanser hücrelerinde apoptozise sebep olduğu gösterilmiştir.[23] Kersetinin mide kanseri MKN-45 hücreleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada kersetinin mide kanseri hücrelerinde EGFR'ye bağlandığı ve ERK/MAPK sinyal yolunu bloke ederek mitokondri aracılı endojen apoptozu desteklediği gösterildi.[24] Başka bir çalışmada kersetinin, ürokinaz plazminojen aktivatör/ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü bağımlı yolları kesintiye uğratması yoluyla mide kanseri üzerinde antimetastatik etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur.[25]
Mide kanseri ileri evrelere gelene kadar asemptomatik ya da nonspesifik semptomlarla seyreden ve bu sebepten ötürü tespiti zor ve ölüm oranı yüksek bir kanser türüdür. İleri evre mide kanseri tedavisinde ilaçlara gelişen direnç önemli bir sorun olduğundan onaylı kemoterapötiklerin yeni moleküllerle kombinasyonlarının değerlendirilmesi popular bir konudur.[2,26] Biz de çalışmamızda antikanser özelliği bilinen kersetin ve CDK4/6 inhibitörü olan ve meme kanseri tedavisinde kullanılan ribosiklibin ayrı ayrı ve kombinasyon halinde mide kanseri SNU-1 hücrelerinde hücre canlılığı üzerindeki etkisini

© Telif hakları Sağlık Bilimleri Öğrenci Dergisine aittir.

değerlendirdik. Ribosiklib kontrol grubuyla karşılaştırıldığında mide kanseri hücreleri üzerinde anlamlı sitotoksik etki göstermiştir. Çalışmamızda Ribosiklib ve kersetin kombinasyonunun sitotoksik etkileri değerlendirilmiş, elde edilen veriler kombinasyon grubunun genel olarak Ribosiklib'e benzer bir sitotoksik profil sergilediğini göstermiştir. 100 µM ve 50 µM dozlarında anlamlı bir fark gözlenmezken, yalnızca 25 µM dozda sitotoksik etkinlikte azalma dikkat çekmiştir. Bu durum, kombinasyonun düşük dozda Ribosiklib'in etkisini sınırlayabileceğini veya etkileşimin bu düzeyde antagonistik olabileceğini düşündürmektedir. Kersetin anlamlı sitotoksik etki göstermemiştir. Kersetin ribosiklibin antikanser özelliğini baskılamıştır. Çalışmamız literature önemli bir katkı sunsa da moleküllerin etkinlik değerlendirmesi için farklı doz ve metodolojilerle yürütülecek ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Bu çalışma TUBİTAK 2209-A (Proje no: 1919B012310313) projesi kapsamında yapılmıştır. Çalışmada gerekli olanakları sağladığı için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi'ne (CÜTFAM) teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-648. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5
3. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241(1):27-39. doi:10.1097/01.sla.0000149300.28588.23
4. O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):417-430. doi:10.1038/nrclinonc.2016.26
5. Gao X, Leone GW, Wang H. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer. *Adv Cancer Res*. 2020;148:147-169. doi:10.1016/bs.acr.2020.02.002
6. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130-146. doi:10.1038/nrd4504
7. Cicenas J, Kalyan K, Sorokinas A, et al. Highlights of the Latest Advances in Research on . CDK Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2014;6(4):2224-2242. doi:10.3390/cancers6042224
8. Samant TS, Dhuria S, Lu Y, et al. Ribociclib Bioavailability Is Not Affected by Gastric pH Changes or Food Intake: In Silico and Clinical Evaluations. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):374-383. doi:10.1002/cpt.940
9. Huang S, Ye H, Guo W, et al. CDK4/6 inhibitor suppresses gastric cancer with CDKN2A mutation. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11692-11700.
10. Cho SW, Kwon WS, Kim TS, et al. Effect of CDK 4/6 inhibition on anti-angiogenesis effect in gastric cancer (Abstract 4604). *Cancer Res*. 2023;83(7_Supplement):Abstract 4604. doi:10.1158/1538-7445.AM2023-4604
11. Taştemur Ş, Ataseven H. Quercetin in the treatment and prevention of COVID-19. *CMJ*. 2021;43(2):100-116. doi:10.7197/cmj.939856
12. Wang M, Chen X, Yu F, et al. The Targeting of Noncoding RNAs by Quercetin in Cancer Prevention and Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:4330681. doi:10.1155/2022/4330681
13. Xu H, Yu S, Liu Q, et al. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):97. doi:10.1186/s13045-017-0467-2
14. Liu Y, Zhao Y, Han C, Ren C. Expression of CDK6 in Stomach Cancer and the Effect of CDK4/6 Inhibitor PD-0332991 on the Function of Stomach Cancer Cells. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:2402567.
15. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer*

© Copyright belongs to Health Sciences Student Journal.

Discov. 2016;6(7):740-753. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0095
16. Bae HJ, Kang SK, Kwon WS, et al. p16 methylation is a potential predictive marker for abemaciclib sensitivity in gastric cancer. *Biochem Pharmacol*. 2021;183:114320. doi:10.1016/j.bcp.2020.114320
17. Aslam R, Richards CE, Fay J, et al. Synergistic Effects of the Combination of Alpelisib (PI3K Inhibitor) and Ribociclib (CDK4/6 Inhibitor) in Preclinical Colorectal Cancer Models. *Int J Mol Sci*. 2024;25(24):13264. doi:10.3390/ijms252413264
18. Xiong Y, Li T, Assani G, et al. Ribociclib, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, inhibits proliferation and induces apoptosis of human cervical cancer in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2019;112:108602. doi:10.1016/j.biopha.2019.108602
19. Pandey K, An HJ, Kim SK, et al. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review. *Int J Cancer*. 2019;145(5):1179-1188. doi:10.1002/ijc.32020
20. Asgharian P, Tazehkand AP, Soofiyani SR, et al. Quercetin Impact in Pancreatic Cancer: An Overview on Its Therapeutic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:4393266. doi:10.1155/2021/4393266
21. Zughaibi TA, Suhail M, Tarique M, Tabrez S. Targeting PI3K/Akt/mTOR Pathway by Different Flavonoids: A Cancer Chemopreventive Approach. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12455. doi:10.3390/ijms222212455
22. Shang HS, Lu HF, Lee CH, et al. Quercetin induced cell apoptosis and altered gene expression in AGS human gastric cancer cells. *Environ Toxicol*. 2018;33(11):1168-1181. doi:10.1002/tox.22623
23. Lei CS, Hou YC, Pai MH, et al. Effects of quercetin combined with anticancer drugs on metastasis-associated factors of gastric cancer cells: in vitro and in vivo studies. *J Nutr Biochem*. 2018;51:105-113. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.09.011
24. Liu Y, Li Y, Jiang et al. Quercetin Promotes Apoptosis of Gastric Cancer Cells through the EGFR-ERK Signaling Pathway. *J Food Biochem*. 2024;2024:9945178. doi:10.1155/2024/9945178
25. Li H, Chen C. Quercetin Has Antimetastatic Effects on Gastric Cancer Cells via the Interruption of uPA/uPAR Function by Modulating NF-κb, PKC-δ, ERK1/2, and AMPKα. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(2):511-523. doi:10.1177/1534735417696702
26. Joha Z, Öztürk A, Yulak F, Karataş Ö, Ataseven H. Mechanism of anticancer effect of gambogic acid on gastric signet ring cell carcinoma. *Med Oncol*. 2023;40(9):269. Published 2023 Aug 16. doi:10.1007/s12032-023-02149-9

© Telif hakları Sağlık Bilimleri Öğrenci Dergisine aittir.