



**Prediksi Kandidat Protein Target Antikanker Derivate Kumarin Asal  
Tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*)**

**Adriani Adriani**

Pendidikan Biologi, Universitas Patempo

[adrimarsya@gmail.com](mailto:adrimarsya@gmail.com)

---

**Informasi artikel**

*Received:*  
December 10, 2022  
*Revised:*  
December 26, 2022  
*Publish:*  
December 31, 2022

**Kata kunci:**

Sanrego  
Protein target  
Karbonik anhidrase  
Kumarin  
Umbelliferone

**Keywords:**

Sanrego  
Target protein  
Carbonic anhydrase  
Coumarin  
Umbelliferone

---

**ABSTRAK**

*Upaya pengobatan penyakit kanker dapat dilakukan dengan memanfaatkan tanaman herbal yang mengandung senyawa dari golongan kumarin dan derivatnya. Salah satu tanaman endemik Indonesia yang mengandung kumarin adalah Sanrego (*Lunasia amara Blanco*). Tujuan penelitian ini adalah memprediksi protein target dari derivate kumarin (scopoletin dan umbelliferone) sebagai antikanker berdasarkan studi secara *in silico*. Metode penelitian meliputi ekstraksi batang Sanrego, deteksi derivate kumarin dari ekstrak etil asetat (EEA) menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT), prediksi aktivitas derivate kumarin menggunakan Passonline server dan prediksi protein target menggunakan Swiss Target Prediction dan Superpred. Hasil penelitian menunjukkan bahwa derivate kumarin memiliki protein target berupa carbonic anhidrase 9 (CA9). Protein CA9 berinteraksi dengan sejumlah protein seperti HIF1A, HIF3A, SCL4A4, SLC16A4, ARNT, EPAS1, EP300 dan CYP24A1. Protein-protein tersebut terlibat dalam proliferasi dan pertumbuhan sel kanker. Kesimpulan penelitian adalah derivate kumarin memiliki interaksi dengan protein target antikanker protein CA9 yang terlibat dalam sejumlah aktivitas sel kanker.*

---

**ABSTRACT**

*Herbal plants that contain compounds from the coumarin group and their derivatives can be used in cancer treatment. Sanrego is one of Indonesia's native plants that contains coumarin (*Lunasia amara Blanco*). The purpose of this research was to use *in silico* studies to predict the anticancer activity of the target proteins of coumarin derivatives (scopoletin and umbelliferone). Sanrego stems were extracted for the study, coumarin derivatives were detected using thin layer chromatography (TLC), coumarin derivative activity was predicted using the Passonline service, and target proteins were predicted using Swiss Target Prediction and Superpred. The results showed that carbonic anhydrase 9 is a target protein for coumarin derivatives (CA9). Several proteins, including HIF1A, HIF3A, SCL4A4, SLC16A4, ARNT, EPAS1, EP300, and CYP24A1, interact with the CA9 protein. These proteins contribute to the growth and proliferation of cancer cells. Based on the report's results, the anticancer target protein CA9, which is involved in a number of cancer cell activities, interacts with coumarin derivatives.*

**PENDAHULUAN**

Prevalensi penyakit kanker setiap tahun meningkat di berbagai negara berkembang termasuk di Indonesia. Jumlah penderita kanker di Indonesia pada tahun 2013

sebesar 1,4 perseribu penduduk, namun angka ini meningkat menjadi 1,79 perseribu penduduk pada tahun 2018 (Kemenkes Republik Indonesia, 2019). Peningkatan jumlah penderita kanker menimbulkan kekhawatiran tersendiri mengingat kanker banyak ditemukan pada usia produktif dan menyebabkan kematian. Kasus kematian akibat kanker di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 234.511 jiwa (Kemenkes Republik Indonesia, 2019). Jumlah ini diperkirakan terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup yang terjadi di masyarakat.

Upaya penanganan penyakit kanker terus dilakukan, salah satunya dengan memanfaatkan tanaman herbal yang berpotensi obat. Tanaman herbal menghasilkan metabolit sekunder yang dapat dimanfaatkan sebagai antikanker, salah satunya adalah kumarin dan derivatnya. Kumarin termasuk golongan polifenol dan ditemukan pada hampir seluruh bagian tanaman. Sebagai antikanker, kumarin dan derivatnya memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker HeLA (Shinta *et al.*, 2016), bersifat antiproliferasi (Han *et al.*, 2016; Pilli *et al.*, 2019), dan merusak mitokondria sel kanker (Yang *et al.*, 2019). Salah satu tanaman herbal yang mengandung kumarin adalah Sanrego (*Lunasia amara Blanco*).

Tanaman Sanrego termasuk flora endemik Sulawesi-Selatan yang berkhasiat obat. Sanrego telah lama dimanfaatkan masyarakat sebagai obat kuat (afrodisiak) dan antidiabetes. Penelitian terdahulu menemukan bahwa ekstrak Sanrego memiliki aktivitas antikanker (Zubair *et al.*, 2016), antiinflamasi (Hasnaneni *et al.*, 2017; Adriani, 2018), antibakteri (Totaan *et al.*, 2018) dan antidiabetes (Adriani *et al.* 2022). Aktivitas farmakologis yang dihasilkan oleh ekstrak Sanrego disebabkan karena kandungan metabolit sekunder berupa kumarin, alkaloid dan flavonoid (Adriani, 2022; Zubair *et al.*, 2016). Derivat kumarin yang berupa scopoletin dan umbelliferone dilaporkan memicu apoptosis sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker (Vijayalakshmi *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2019). Meskipun memiliki efek sebagai antikanker namun belum diketahui protein yang terlibat dalam mekanisme antikanker dari kumarin dan derivatnya. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk memprediksi protein target dari derivate kumarin asal tanaman Sanrego menggunakan pendekatan *in silico*.

## **METODOLOGI**

### **a. Ekstraksi batang tanaman Sanrego**

Proses ekstraksi batang tanaman Sanrego dilakukan dengan metode maserasi (Adriani *et al.*, 2022). Serbuk batang Sanrego ditimbang sebanyak 250 gram dan direndam dengan etil asetat (1:4). Larutan didiamkan pada suhu kamar selama 48 jam sambil sesekali diaduk. Setelah 48 jam larutan disaring menggunakan kertas saring Whatman no 40 dan dievaporasi menggunakan oven vakum. Sisa pelarut yang tertinggal dievaporasi kembali menggunakan oven selama  $\pm 12$  jam pada suhu

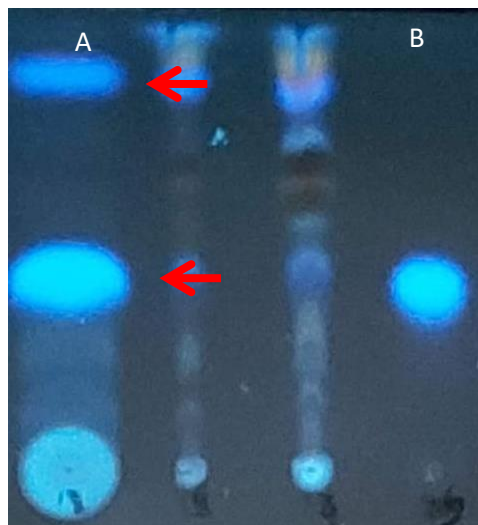
40-50°C. Ekstrak etil asetat (EEA) yang diperoleh disimpan untuk pengujian berikutnya

- b. Deteksi keberadaan kumarin dan derivatnya menggunakan KLT  
Deteksi keberadaan kumarin pada EEA dilakukan menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan eluen berupa dichloromethane (DCM)-etil asetat (94:6). EEA ditimbang dan dilarutkan dalam 1 mL etil asetat kemudian dihomogenkan. Sepuluh microliter EEA ditotol ke permukaan pelat silika dan dielusi menggunakan eluen. Noda yang terbentuk setelah KLT diamati di bawah sinar UV pada panjang gelombang 254 dan 366 nm. Untuk memperjelas penampakan noda, maka pelat silika disemprot dengan KOH 10%.
- c. Prediksi potensi biologi derivate kumarin menggunakan Pass Online (*Prediction of Activity Spectra For Substance*)  
Potensi biologi derivate kumarin dilakukan menggunakan Pass online server. Canonical smile scopoletin dan umbelliferone diperoleh dari Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dan diinput ke Pass Online server (<http://way2drug.com/PassOnline/index.php>).
- d. Prediksi protein target menggunakan *Swiss Target Prediction*  
Prediksi protein target dari scopoletin dan umbelliferone dilakukan menggunakan *Swiss Target Prediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) dan Superpred (<https://prediction.charite.de>). Canonical smile scopoletin dan umbelliferone diinput ke *Swiss Target prediction* dan superpred, kemudian dirunning untuk mendapatkan data
- e. Interaksi protein target dengan protein lain  
Interaksi protein target dengan protein lain dilakukan menggunakan STRING (<https://string-db.org>). Canonical smile scopoletin dan umbelliferone diinput ke STRING, kemudian dirunning untuk mendapatkan data.

## TEMUAN DAN PEMBAHASAN

- a. Deteksi keberadaan derivate kumarin menggunakan KLT  
Berdasarkan hasil pengamatan di bawah sinar UV, diketahui bahwa EEA batang Sanrego mengandung derivat kumarin berupa scopoletin dan umbelliferone. Hal ini terlihat dari 2 noda yang berfluoresense biru terang pada kolom sampel A (Gambar 1). Noda berfluoresense biru bagian bawah (tanda panah merah) sejajar dengan kontrol scopoletin, hal ini mengindikasikan bahwa EEA batang Sanrego mengandung scopoletin. Noda berfluoresense biru pada bagian atas diduga adalah umbelliferone. Hasil penelitian ini diperkuat oleh Och *et al.*, (2013) yang menyatakan bahwa umbelliferone akan berfluoresensi biru di bawah sinar UV (366 nm). Fluoresensi biru disebabkan karena gugus kromor pada kumarin yang bersifat fotosensitif ketika terpapar sinar UV (Annunziata *et al.*, 2020). Hasil yang diperoleh pada penelitian ini sejalan dengan penelitian

sebelumnya yang juga mendeteksi keberadaan scopoletin menggunakan KLT (Adriani *et al.*, 2022; Winarsih *et al.*, 2022).



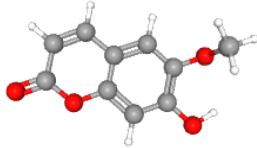
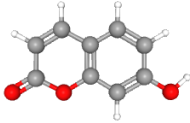
Gambar 1. Hasil KLT EEAbatang Sanrego menggunakan eluen DCM-etil asetat (94:6) . A. Sampel EAA batang Sanrego menghasilkan noda berfluoresensi biru (tanda panah). B. Kontrol scopoletin

b. Hasil prediksi menggunakan Pass online server

Prediksi derivate kumarin dari EEA batang Sanrego dilakukan menggunakan *Pass Online Server*. Aplikasi ini mampu memprediksi aktivitas metabolit sekunder dari bahan alam berdasarkan rumus strukturnya (Filimonov dkk, 2014). Berdasarkan hasil prediksi, diketahui bahwa scopoletin dan umbelliferone memiliki aktivitas yang tinggi sebagai substrat sitokrom (CYP2), Chlordenocone reductase inhibitor, antimutagenik, dan HIF1A expression inhibitor. Aktivitas yang tinggi terlihat dari nilai Pa (*Probability activity*) > 7. Nilai Pa yang tinggi mengindikasikan bahwa terdapat aktivitas biologi potensial yang dimiliki oleh metabolit sekunder berdasarkan uji *in vitro* (Suprihatin dkk, 2020). Prediksi aktivitas scopoletin dan umbelliferone diperlihatkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Prediksi aktivitas Biologi Scopoletin dan Umbelliferone menggunakan *Pass*

Senyawa	Online Pa ( <i>Probability activity</i> )	Server Prediksi Potensi Biologi
Scopoletin	0,9	- CYP2C12 substrat
	0,9	- Chlordenocone reductase inhibitor
	0,9	- CYP2A11 substrat
	0,8	- CYP2B substrat
	0,8	- Antimutagenic

	0,8	- HIF1A expression inhibitor
Umbelliferon	0,9	- CYP2C12 substrat
	0,9	- CYP2A1 substrat
	0,9	- CYP2B substrat
	0,9	- Kardiovaskular analeptik
	0,8	- HIF1A expression inhibitor

c. Prediksi protein target scopoletin dan umbelliferone

Prediksi protein target dari scopoletin dan umbelliferone dilakukan menggunakan *Swiss Target Prediction* dan *Superpred*. Aplikasi *Swiss Target Prediction* mampu memprediksi protein target dari suatu metabolit sekunder alam berdasarkan struktur 2D dan 3D (Daina *et al.*, 2019). Protein target yang memiliki interaksi kuat dengan metabolit sekunder alam akan berada pada urutan paling atas dan disajikan dengan warna hijau. Hasil prediksi protein target untuk scopoletin dan umbelliferon diperlihatkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Protein target dari scopoletin dan Umbelliferone berdasarkan *Swiss Target Prediction server* dan *Super Pred*

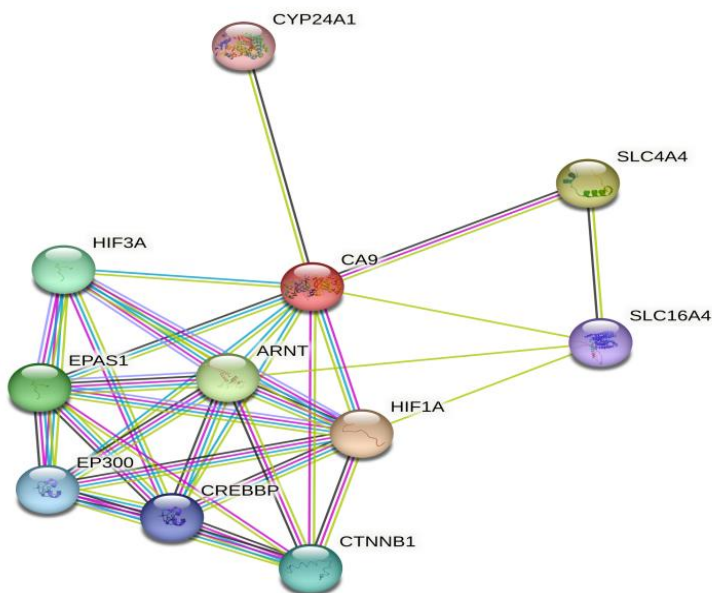
Software	Protein Target Scopoletin	Protein target Umbelliferone
<i>Swiss Target Prediction</i>	CA7 (Carbonic anhydrase VII, ID: P43166)	CA12 (Carbonic anhydrase XII, ID: O43570)
	CA12 (Carbonic anhydrase XII, ID: O43570)	CA9 (Carbonic anhydrase XII, ID: Q16790)
	CA9 (Carbonic anhydrase IX, ID: Q16790)	EGFR (Epidermal growth factor receptor erB1, ID: P0053 )
	CA13 (Carbonic anhydrase XIII, ID: Q8N1Q1)	CA7 (Carbonic anhydrase VII, ID: P43166)
	CA1 (Carbonic anhydrase I, ID: P00915)	XDH (Xanthine dehydrogenase, ID: P47989)
<i>Super Pred</i>	CA9 (Carbonic anhydrase IX, ID: Q16790)	CA9 (Carbonic anhydrase IX, ID: Q16790)
	Lysine-specific demethylase 4D-	CA12 (Carbonic anhydrase XII, ID: O43570)

like O43570)  
 Zn Finger protein (Q43570)

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa scopoletin dan umbelliferon memiliki protein target yang sama yaitu CA9 (*Carbonic anhydrase IX*) berdasarkan analisis *Swiss Target Prediction server* dan *Super Pred.* CA9 termasuk golongan karbonik anhidrase (CA), yaitu enzim yang terlibat dalam reaksi reversible CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O menjadi bikarbonat dan proton. CA9 sendiri merupakan *isoform* dari karbonik anhidrase, terikat pada membrane, termasuk golongan metaloenzim (enzim yang berikatan dengan logam), dan disekresikan oleh sel kanker yang mengalami hipoksia (Pastorekova *et al.*, 2019). Saat ini CA telah menjadi target pengobatan penyakit glukoma, edema, kanker, obesitas dan epilepsi (Rahman *et al.*, 2019).

d. Interaksi protein target dengan protein lainnya

Protein target yang telah ditemukan selanjutnya dianalisis menggunakan STRING untuk melihat interaksinya dengan protein lain. Hasil interaksi 3D protein target dengan protein lain diperlihatkan oleh Gambar 1 dan Tabel 3.



Gambar 1. Interaksi protein target CA9 dengan protein lainnya menggunakan STRING

Tabel 3. Protein Lain yang Berinteraksi Dengan Protein Target

Protein target	Protein lain yang berinteraksi
CA9	<ul style="list-style-type: none"><li>- HIF1A (Hypoxia-inducible factor 1-alpha)</li><li>- SLC4A4 (Solute carrier family 4)</li><li>- ARNT (Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocate)</li><li>- EPAS1 (Endothelial PAS domain-containing protein 1)</li><li>- HIF3A (Hypoxia-inducible factor 3-alpha)</li><li>- CYP24A1</li><li>- CTNNB1 (Catenin beta-1)</li><li>- EP300 (Histone acetyltransferase p300)</li><li>- CRBBP (CREB-binding protein)</li><li>- SLC16A4 (solute carrier family 16)</li></ul>

Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa CA9 berinteraksi dengan sejumlah protein yang terlibat dalam perkembangan kanker. Protein HIF1A dan HIF3A merupakan subunit HIF (*Hypoxia inducible factor*), yaitu protein yang dihasilkan oleh sel kanker ketika berada dalam kondisi hipoksia (Yazdani, 2021). Hasil prediksi protein target (HIF1A & HIF3A) selaras dengan hasil prediksi aktivitas scopoletin dan umbelliferone menggunakan *Pass Online server*. Scopoletin dan umbelliferone memiliki aktivitas yang tinggi sebagai inhibitor protein HIF (Tabel 1). Dengan demikian aktivitas protein HIF1A dan HIF3A diduga dapat dihambat oleh scopoletin dan umbelliferone. Pernyataan ini diperkuat oleh Nerella *et al.*, (2020) yang menyebutkan bahwa kumarin memiliki aktivitas antikanker melalui penghambatan protein CA.

Protein SCL4A4 dan SLC16A4 termasuk protein transporter yang diekspresikan oleh membran plasma dan terlibat dalam pensinyalan serta proliferasi sel kanker pankreas (Zhang *et al.*, 2020). Protein lainnya yaitu ARNT, EPAS1, EP300 dan CYP24A1 berperan dalam memicu aktivasi signaling, proliferasi dan metastase sel kanker (Jacobs *et al.*, 2013; Putra *et al.*, 2015; Zhao *et al.*, 2018; Mahmud *et al.*, 2019).

Penelitian ini masih berupa prediksi secara komputasional. Oleh karena itu masih diperlukan penelitian secara *in vitro* untuk membuktikan bahwa scopoletin dan umbelliferone berperan sebagai antikanker melalui mekanisme inhibisi protein target berupa CA9.

## KESIMPULAN

Derivat kumarin berupa scopoletin dan umbelliferone memiliki protein target berupa CA9 yang terlibat dalam perkembangan sel kanker

## DAFTAR PUSTAKA

- Adriani, A. (2018). Prediksi senyawa bioaktif dari tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*) sebagai inhibitor enzim siklooksigenase-2 (Cox-2) nelalui pendekatan molecular docking. *Jurnal Ilmiah Pena: Sains dan Ilmu Pendidikan*, 10(1), 6-11.
- Adriani, A. (2022). Penapisan virtual basis data senyawa tanaman afrodisiak asal family Rutaceae sebagai inhibitor  $\alpha$ -amylase. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(2).
- Adriani, A., Noorhamdani, N., Tri, A., Winarsih, S. (2022). *Non-targeted screening with LC-HRMS and in-silico study on diabetic activity of ethyl acetate extract of Sanrego (Lunasia amara Blanco)*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15(3), 1077-1084. Doi. 10.52711/0974-360X.2022.00180.
- Annunziata F, Pinna C, Dallavalle S, Tamborini L, Pinto A. (2020). An overview of coumarin as a versatile and readily accessible scaffold with broad-ranging biological activities. *Int J Mol Sci*, 21, 1-83
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V., (2019), Swiss target prediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules, *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W357-W364
- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V., (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(3), 444-457.
- Goud, N. S., Kumar, P., & Bharath, R. D. (2020). Recent developments of target based coumarin derivatives as potential anticancer agents. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(17), 1754-1766.
- Han, X., Luo, J., Wu, F., Hou, X., Yan, G., Zhou, M., ... & Li, R. (2016). Synthesis and biological evaluation of novel 2, 3-dihydrochromeno [3, 4-d] imidazol-4 (1H)-one derivatives as potent anticancer cell proliferation and migration agents. *European journal of medicinal chemistry*, 114, 232-243.
- Hasnaeni, H., Sudarsono, Arief, N., Sitarina, W., (2017). Identification of active anti-inflammatory principles of Beta-beta wood (*Lunasia amara Blanco*) from Siawung Barru-South Sulawesi, Indonesia. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(1), 161-164.
- Jacobs, E. T., Van Pelt, C., Forster, R. E., Zaidi, W., Hibler, E. A., Galligan, M. A., ... & Jurutka, P. W. (2013). CYP24A1 and CYP27B1 polymorphisms modulate vitamin D metabolism in colon cancer cells functional SNPs in vitamin D metabolic enzymes CYP24A1/CYP27B1. *Cancer research*, 73(8), 2563-2573.



- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). Penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara dan urutan 23 di dunia. <http://p2p.kemkes.go.id/penyakit-kanker-di-indonesia-berada-pada-urutan-8-di-asia-tenggara-dan-urutan-23-di-asia/>. (Tanggal akses 8 Desember 2022).
- Mahmud, Z., Asaduzzaman, M., Kumar, U., Masrouf, N., Jugov, R., Coombes, R. C., ... & Yagüe, E. (2019). Oncogenic EP300 can be targeted with inhibitors of aldo-keto reductases. *Biochemical Pharmacology*, 163, 391-403.
- Och, M., Och, A., Cieśla, Ł., Kocki, J., & Bogucka-Kocka, A. (2013). Screening various *Juniperus* species for the occurrence of umbelliferone by means of bivariate multiple development thin-layer chromatography. *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*, 26(5), 421-426.
- Pastorekova, S., & Gillies, R. J. (2019). The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38(1), 65-77.
- Pilli, G., Dumala, N., Sreeja, J. S., John, R., Sengupta, S., Grover, P., & Prakash M, J. (2019). Design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-hydroxycoumarin derivatives as antiproliferative agents. *Chemistry Select*, 4(36), 10805-10809.
- Putra, A. C., Eguchi, H., Lee, K. L., Yamane, Y., Gustine, E., Isobe, T., ... & Tanimoto, K. (2015). The A Allele at rs13419896 of EPAS1 is associated with enhanced expression and poor prognosis for non-small cell lung cancer. *PloS one*, 10(8), e0134496.
- Sinha, S., Kumaran, A. P., Mishra, D., & Paira, P. (2016). Synthesis and cytotoxicity study of novel 3-(triazolyl) coumarins based fluorescent scaffolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(22), 5557-5561.
- Suprihatin, T., Rahayu, S., Rifa'i, M., & Widyarti, S. (2020). Senyawa pada serbuk rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) yang berpotensi sebagai antioksidan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi (Bulletin of Anatomy and Physiology)*, 5(1), 35-42.
- Tian, Q., Wang, L., Sun, X., Zeng, F., Pan, Q., & Xue, M. (2019). Scopoletin exerts anticancer effects on human cervical cancer cell lines by triggering apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell invasion and PI3K/AKT signalling pathway. *J BUON*, 24(3), 997-1002.
- Totaan, I. D., Calma, Z. D., Nicdao, M. A., & Totaan, E. V. (2018). Antioxidant, antibacterial, and anti-clastogenic activities of *Lunasia amara* Blanco Leaf Extract. *Int J Adv Sci Tech Res*, 1(8), 111-123.

- Vijayalakshmi, A., & Sindhu, G. (2017). Umbelliferone arrest cell cycle at G0/G1 phase and induces apoptosis in human oral carcinoma (KB) cells possibly via oxidative DNA damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 661-671.
- Winarsih, S., Noorhamdani, N., Ardyati, T., & Adriani, A. (2022). Isolation and screening endophytic bacteria producing  $\alpha$ -glucosidase inhibitor from Sanrego plant (*Lunasia amara Blanco*). In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2513, No. 1, p. 020015). AIP Publishing LLC.
- Yang, K., Li, Y., Tang, Q., Zheng, L., & He, D. (2019). Synthesis, mitochondrial localization of fluorescent derivatives of cinnamamide as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 170, 45-54.
- Yazdani, B., & Sirous, H. (2021). HIF3A: A Potent Prognostic Biomarker in Different Kinds of Cancer.
- Zhang X, Tan P, Zhuang Y, Du L. (2020). hsa\_circRNA\_001587 upregulates SLC4A4 expression to inhibit migration, invasion, and angiogenesis of pancreatic cancer cells via binding to microRNA-223. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 319(6): G703-G717. doi: 10.1152/ajpgi.00118.2020.
- Zhao, J., Bai, Z., Feng, F., Song, E., Du, F., Zhao, J., ... & Xu, B. (2016). Cross-talk between EPAS-1/HIF-2 $\alpha$  and PXR signaling pathway regulates multi-drug resistance of stomach cancer cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 72, 73-88.
- Zubair, M. S., Anam, S., & Lallo, S. (2016). Cytotoxic activity and phytochemical standardization of *Lunasia amara Blanco* wood extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(11), 962-966.