

# Uso de los flavonoides en modelos experimentales de glioblastoma multiforme

## Flavonoids use in glioblastoma multiforme experimental models

Jéssica Paola Alcázar-Arzuza<sup>1\*</sup> , Andrea Paola Rojas-Gil<sup>2</sup> , Liliana Francis-Turner<sup>1</sup> 

### Resumen

El Glioblastoma Multiforme (GBM) representa al tumor con mayor malignidad e incidencia y prevalencia de aquellos que se desarrollan a nivel de Sistema Nervioso Central (CNS). El uso de flavonoides ha venido tomando fuerza de forma alternativa y coadyuvante para contrarrestar la aparición y el desarrollo de diversos tipos de cáncer, dentro de ellos el GBM. El objetivo de esta revisión fue analizar el uso de flavonoides de diferentes fuentes vegetales en modelos experimentales de GBM en una ventana de búsqueda de diez años (2013-2023). Se revisaron cincuenta y un artículos dentro de los que se encuentran artículos originales y revisiones bibliográficas. En conclusión, los flavonoides han sido probados en diferentes modelos *in vitro* de GBM, disminuyendo la proliferación y la angiogénesis, activando vías de señalización y redireccionando la actividad celular a vías alternas que evoquen apoptosis y reparación celular.

**Palabras clave:** cultivo celular, fitoterapia, flavonoides, glioblastoma multiforme, modelos *in vitro*, terapia celular

### Abstract

Glioblastoma Multiforme (GBM) represents tumors that develop in the Central Nervous System (CNS) with the highest malignancy, incidence and prevalence. Flavonoid therapy has been gaining strength as an alternative adjuvant that counteracts the appearance and development of various cancers, including GBM. The objective of this review is to analyze the use of flavonoids in GBM therapy in a ten-year window (2013-2023). Fifty-one articles were reviewed, including original articles and bibliographic reviews. Flavonoids have been tested in different GBM *in vitro* models, decreasing proliferation and angiogenesis, activating signaling pathways and redirecting cell activity to alternative pathways that promote apoptosis and cell repair.

**Keywords:** cell culture, cellular therapy, flavonoids, glioblastoma multiforme, *in vitro* models, phytotherapy

---

<sup>1</sup> Grupo Modelos Experimentales para las Ciencias Zoológicas (ME-CZH), Facultad de Ciencias, Universidad del Tolima, Ibagué, Tolima, Colombia.

<sup>2</sup> Escuela de Ciencias de la Salud, Departamento de Enfermería, Universidad de Peloponneso, Tripoli, Grecia.

\* Autor de correspondencia: [jpalcazara@ut.edu.co](mailto:jpalcazara@ut.edu.co)

Recibido: agosto 8, 2024; aceptado: marzo 23, 2025; publicado: junio 10, 2025.

## INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es el cáncer primario de cerebro más agresivo y común, que se puede clasificar entre los que tienen origen glial y los que no, y dependiendo de ello, se subdividen en tres subclases: astrocitomas, ependimomas y oligodendrogliomas (Batash et al., 2017; Hanif et al., 2017; Mahmoud et al., 2022). Algunas alteraciones genéticas comunes incluyen la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 10q, con una ocurrencia del 60 al 90% de los casos de GBM (Verdugo et al., 2022; Waugh 2016), deleciones en el gen p53, alteraciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés) y en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, por su sigla en inglés) con porcentajes de aparición en GBM primarios de aproximadamente el 86%, 50% y 60%, respectivamente. Adicionalmente, alteraciones en la vía de señalización del Receptor tirosina kinasa/Proteína Rat Sarcoma/Fosfatidil Inositol 3 Kinasa (RTK/Ras/PI3K, por sus siglas en inglés), reportadas recientemente por el Cancer Genome Atlas Research Network, contribuirían también al desarrollo de la enfermedad en un 79% de los casos evaluados (Hanif et al., 2017; Waugh, 2016). Finalmente, mutaciones en el gen para la proteína homóloga murina doble minuto 2 (MDM2, por su sigla en inglés) y la fosfatasa y tensina homóloga (PTEN, por su sigla en inglés) (Waugh, 2016), se han reportado como dianas terapéuticas.

Para contrarrestar los efectos del desarrollo del GBM, se aborda la enfermedad desde tres puntos: la disección del tumor, la radioterapia y la quimioterapia, sin que aumente la esperanza de vida de los pacientes de GBM y tampoco el tiempo de supervivencia (Ozdemir & Regad, 2017). En cuanto a la quimioterapia, la temolozomida, también conocida como Temodal® o Temodar®, es el agente alquilante usado en conjunto con la radiación e incluso en combinación con la resección quirúrgica, debido a que se ha demostrado que aumenta el tiempo de supervivencia de 12 a 16,4 meses y, a que es uno de los pocos agentes usados en quimioterapia que atraviesa la barrera hemato-encefálica (Ozdemir-Kainak et al., 2018). Sin embargo, aún no se conoce totalmente los mecanismos celulares que lo llevan a ser uno de los químicos de más uso en tratamiento para tumores cerebrales de primer grado como el GBM y, se ha

reportado que su uso prolongado está relacionado con la disfuncionalidad de células sanas y con la resistencia terapéutica de la enfermedad (Ströbele et al., 2015).

Por otro lado, se ha propuesto también, el uso de medicamentos antiangiogénicos. Uno de ellos, es Bevacizumab, un inmuno medicamento compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado y recombinante, que neutraliza el factor de crecimiento vascular endotelial a (VEGF<sub>AA</sub>, por su sigla en inglés) y causa la inhibición de la interacción, molécula señal-receptor. En la célula, este factor promueve la supervivencia, la proliferación y la migración, a través de su liberación paracrina desde las células de glioblastoma tipo Stem (Yang et al., 2017).

Adicional a lo mencionado con anterioridad, la radiación es también una de las terapias utilizadas. Sin embargo, reportes clínicos han señalado que su uso en otras tumoraciones, tanto en niños como en adultos, se ha asociado con un riesgo tres veces mayor de desarrollar posteriormente un GBM, incluso después de haber eliminado la tumoración original (Mahmoud et al., 2022; Messaoudi et al., 2015; Ramezani et al., 2019). Actualmente, incluso como terapia coadyuvante, se está investigando el uso de biomoléculas como los flavonoides, así como su aplicación mediante nanotecnología (por ejemplo, nanoencapsulados de flavonoides), como estrategias terapéuticas novedosas. Estas alternativas han mostrado efectos negativos sobre la sobreexpresión de los receptores proteínicos previamente mencionados, además de influir positivamente en el porcentaje y tiempo de supervivencia. En este contexto, el presente artículo tiene como objetivo compilar y analizar evidencia científica publicada en la última década (2013–2023), en la que se explore el potencial terapéutico de la fitoterapia basada en flavonoides como estrategia complementaria para inhibir la progresión tumoral.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Definición del tema de investigación

El tema de interés es el "Uso de los flavonoides en modelos experimentales de glioblastoma multiforme". Dentro de este, se tendrá en cuenta subtemas como el estudio de compuestos naturales

(flavonoides) y su aplicación en un tipo específico de cáncer cerebral (glioblastoma multiforme) mediante modelos experimentales.

### Selección de motores de búsqueda

La búsqueda de artículos se realizó en motores de búsqueda de ámbito biomédico tales como: PubMed y Google Scholar, usando como combinaciones de palabras clave: "Flavonoides, Glioblastoma multiforme, Modelos experimentales, Flavonoides y Glioblastoma multiforme, Terapia con flavonoides en Cáncer. Para optimizar los resultados, se utilizaron combinaciones de palabras clave con operadores booleanos (AND, OR) de la siguiente manera: - "Flavonoides AND Glioblastoma multiforme", "Flavonoides AND modelos experimentales AND Glioblastoma", "Flavonoides AND tratamiento AND cáncer cerebral", "Flavonoides OR flavonoides naturales AND Glioblastoma multiforme"

### Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión

Se escogieron artículos que tuvieran las siguientes características: artículos originales publicados en revistas indexadas y homologadas por PUBLINDEX de Min Ciencias, estudios que involucraran modelos experimentales (*in vitro* o *in vivo*), publicaciones en inglés y español y estudios que abordaran el uso de flavonoides en el tratamiento del glioblastoma multiforme con una ventana de observación de diez años (2013-2023).

#### Criterios de exclusión

Se eliminaron o no tuvieron en cuenta, artículos con las siguientes características: revisiones sistemáticas y metaanálisis, artículos de opinión, editoriales o comentarios, estudios que no involucraran modelos experimentales, investigaciones que no abordaran directamente el uso de flavonoides en glioblastoma.

### Procedimiento de búsqueda

#### Ejecución de la búsqueda

Se realizaron búsquedas en los motores seleccionados utilizando las combinaciones de palabras clave establecidas. La búsqueda se limitó a artículos

publicados con una brecha de observación desde el 2013 al 2023.

### Revisión de resultados

Los resultados obtenidos fueron revisados inicialmente por títulos y resúmenes para identificar los estudios potencialmente relevantes. Los artículos seleccionados fueron revisados en texto completo para confirmar su inclusión basada en los criterios definidos.

### Síntesis de la información

Los datos relevantes de los artículos incluidos fueron sintetizados y analizados para evaluar el uso de los flavonoides en modelos experimentales de glioblastoma multiforme, destacando los hallazgos clave, las metodologías empleadas y las conclusiones de los estudios.

## RESULTADOS

### Resultados por motores de búsqueda

En total se obtuvieron 24.357 artículos obtenidos por el motor Google Scholar y 540 por Pubmed. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, detallados en la sección anterior, para la escritura del presente artículo se tuvieron en cuenta cincuenta y tres artículos, de los que se refleja su análisis como se observa en la tabla 1.

### Flavonoides

Los flavonoides son metabolitos secundarios que consisten principalmente de un anillo de benzopirona con uno o más grupos fenólicos en posiciones diferentes (Zheng et al., 2017). Se encuentra con mayor frecuencia en frutas, tallos, hierbas, cereales, nueces, vegetales, flores y semillas (Shan et al., 2017). Los usos de los flavonoides van desde tintes naturales hasta productos para el cuidado de la piel (Villela et al., 2019). Recientemente su uso, se ha dirigido hacia el campo de la medicina en terapia antitumoral, anticancerígena, antimicrobiana, antiviral, antioxidante y neuroprotectora (Ullah et al., 2020).

Pueden dividirse en flavonas (apigenin y luteolin), flavonoles (quercetin, kaempferol, myricetin y fisetin), flavononas (flavonona, hesperetin y narigenin), isoflavonoides (genistein, orobol y

**Tabla 1.** Número de artículos obtenidos por motor de búsqueda y palabra clave

Palabras claves	Google Scholar	Pubmed
Flavonoides AND Glioblastoma multiforme	2.900	300
Flavonoides AND modelos experimentales AND Glioblastoma"	0	0
Flavonoides AND tratamiento AND cáncer cerebral	3.180	0
Flavonoides OR flavonoides naturales AND Glioblastoma multiforme	177	120
"Glioblastoma multifome AND Modelos experimentales	18.100	0
Total	24.357	540

diadzein), antocianidinas (apigenidin, luteolin y cianidin) y auronas (sulfuretin y leptosidin) (Shan et al., 2017; Villela et al., 2019). Dentro de las diferencias más importantes en la estructura química de cada grupo de flavonoides, se evidencian los sustituyentes, grupos funcionales, grado de oxidación, formas diméricas y polimórficas (Zheng et al., 2017), adición o reducción de grupos hidroxilos, la metilación de estos mismos grupos y del núcleo del flavonoide para producir flavonoides o-glucósidos o C-glucósidos, trayendo consigo baja reactividad y mayor solubilidad, así como, dimerizaciones y formación de bisulfatos (Kumar & Pandey 2013).

Estos metabolitos, se encuentran en las plantas como flavonoides o-glicósidos, en los cuales uno o más grupos hidroxilos del núcleo del flavonoide están unidos a azúcares (Tabla 2). En su mayoría, el azúcar que está presente es la glucosa, galactosa, ramnosa y xilosa, y rutinosa (Chong-Tuesta, 2019; Neri-Numa et al., 2020).

Recientemente, el uso de flavonoides en la investigación en ciencias de la salud ha incrementado el interés por su consumo. En la actualidad, las personas tienden a incluir en su mercado, alimentos ricos no solo en flavonoides, sino que además en carbohidratos prebióticos y los carotenos, debido a las bondades metabólicas que tienen (Tabla 2) (Suhail et al., 2023; Ullah et al., 2020).

### Uso terapéutico de los flavonoides

En la actualidad, la terapia propuesta para tratar el GBM, está puntualizada en la resección quirúrgica y la quimioterapia. Sin embargo, debido a la variabilidad en los resultados obtenidos y a la reaparición de la enfermedad, ha venido creciendo

el interés por las terapias alternativas como la que se relata en este artículo. A continuación, se muestran diferentes estudios donde se hace evidente la acción antitumoral de los flavonoides en modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*.

## 1. Flavonas

Este grupo de flavonoides se caracteriza por un doble enlace entre el carbono 2 (C2) y C3 en el anillo C y por la unión del anillo de benceno B a C2. Luteolin, crisin y apigenina se diferencian en el número de grupos hidroxilo unidos al esqueleto de flavona (Ponte et al., 2021). La diversidad de las flavonas, al igual que otros flavonoides, se logra mediante modificaciones químicas y conjugaciones que incluyen hidroxilaciones, O-metilación o unión a azúcares como los O- o C-glicósidos, O- o C-glucuronidos, entre otros (Kariagina & Dossef, 2021).

### 1.1 Luteolina

El luteolin o luteolina (3,4,5,7-tetrahydroxiflavona), es un flavonoide natural, ampliamente encontrado en frutas y vegetales como, por ejemplo, apio, flores de crisantemo, pepinos, zanahorias, cebolla, brócoli y ajo; y se ha reportado su acción antihipertensiva, antiinflamatoria y anticancerígena (Imran et al., 2019; Neri-Numa et al., 2020).

Wang et al. (2017), reportaron que la exposición con luteolin a cultivos de las líneas celulares U251MG y U87MG derivadas de GBM, produce apoptosis mediada por una respuesta al estrés en el retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial, debido al incremento en las especies reactivas de oxígeno (ROS, por su sigla en inglés), que aumentaban a medida que lo hacía la concentración de luteolin (dosis usadas: 0  $\mu$ M-8 $\mu$ M). Otros eventos celulares

**Tabla 2.** Relación de Flavonoides, su grupo, fuente y efecto celular

Flavonoide	Grupo	Fuente natural	Referencia
Luteolin	Flavona	Apio, crisantemo, pepino, zanahoria, cebolla (crudos), brócoli (al vapor), ajo (cocido).	Neri-Numa et al., 2020
Apigenin	Flavona	Cilantro fresco, Semillas de apio, apio, apio chino, orégano seco.	Imran et al., 2019
Quercetin	Flavonol	Manzanas, cerezas.	Babaei et al., 2013;
		cebollas, espárragos y hojas de lechuga roja.	Wang et al., 2019
Kaempferol	Flavonol	Hojas de té negro y verde, hojas de mate, frijoles, repollo, uvas, brócoli, fresas, col rizada, cítricos, coles de bruselas, manzanas, frambuesas secas, tomates crisantemo, <i>Ginkgo biloba</i> L, <i>Tilia</i> spp., <i>Astragalus mongholicus</i> , <i>Equisetum</i> spp., <i>Moringa oleifera</i> y el árbol pagoda japonés.	Silva dos Santos et al., 2021
Miricetin	Flavonol	Amplia distribución en arándanos, uvas, cebolla roja, bayas, nueces y té verde.	Jiang & Wang, 2019
Genistein	Isoflavonas	Soya y sus derivados.	Liu et al., 2021

asociados, estaban vinculados a la fosforilación de proteínas quinasas tales como proteína quinasa similar a la quinasa del retículo endoplasmático (PERK, por su sigla en inglés), el factor de iniciación eucariótico 2 (eIF2 $\alpha$ , por su sigla en inglés), el factor de transcripción activador 4 (ATF4, por su sigla en inglés), el transcrito inducible por daño del DNA (CHOP o DDIT3) y al corte de la caspasa 12, lo que significa a grosso modo una disminución en la proliferación celular en las mismas dosis mencionadas anteriormente (Wang et al., 2017).

Hablando de actividad anticancerígena, se ha reportado que el luteolin tiene efecto negativo en la disminución de la viabilidad celular en líneas de cultivo de cáncer de seno, próstata, osteosarcoma y leucemia entre otros. En un estudio realizado por Anson et al. (2018), se comprobó que la exposición de luteolin a las líneas celulares de GBM U-87 MG y U251 MG de GBM (0  $\mu$ M-80  $\mu$ M), inhibe la proliferación celular al disminuir la sobre expresión del EGFR, y algunas de sus proteínas diana como por ejemplo AKT y MAPK y la apoptosis vía poli ADP-Ribosa polimerasa (PARP, por su sigla en inglés) y caspasas.

Por otro lado, Wang et al. (2017), en un estudio dosis-dependiente (0  $\mu$ M-80  $\mu$ M), reportaron que el luteolin disminuye la fosforilación de la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento

similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R) mediada por PI3K/AKT/mTOR (p-IGF-1R/PI3K/AKT/mTOR), necesaria para la activación de la transición epitelial-mesenquimal y la migración de las células tumorales. Adicionalmente, reportaron un reinicio en el balance entre el inhibidor tisular de metaloproteinasas/metaloproteinasas de la matriz extracelular (TIMP/MMPs, por su sigla en inglés) necesario para disminuir la degradación de la matriz extracelular y en consecuencia, la aparición de procesos metastásicos en este tipo de tumoraciones. En este sentido, las MMPs que se encontraban sobreexpresadas, disminuyeron mientras que las concentraciones de TIMP, que estaban disminuidas, aumentaron.

Un avance en la administración de terapias alternativas basadas en flavonoides, es la reportada por Zheng et al. (2017). En modelos experimentales *in vitro* (U87MG) e *in vivo* (pez cebra F, ratones BALB/C y ratones desnudos transgénicos) tratados con micelas de luteolina, se disminuyó la proliferación celular vía marcador Ki67, la inhibición de la activación de la vía mitogénica RAS-RAF-MEK-MAPK y aumentó la apoptosis a través de la supresión de proteínas de la familia Bcl, Bax y el clivaje de la caspasa 9 (Zheng et al., 2017).

Las dosis usadas en este estudio estuvieron entre 0  $\mu$ g/ml y 100  $\mu$ g/ml y los resultados arrojaron que

la viabilidad celular era inversamente proporcional a la concentración de luteolina. Otro flavonoide perteneciente a este grupo es la apigenina o apigenin.

## 1.2 Apigenina

La apigenina se encuentra en muchas frutas y verduras, como el perejil, el apio y la manzanilla, que son las fuentes más comunes. Se ha demostrado que la apigenina inhibe la proliferación y supervivencia de células de glioma difuso tipo adulto de alto grado al suprimir la expresión de la quinasa Erk en las líneas celulares de glioblastoma U87MG, T98G y U1242MG (LD50 30  $\mu$ M) sin tener efecto sobre las células de astrocitos humanos. La inducción a la apoptosis, con aumento de la fosforilación de p38, la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK, por su sigla en inglés) y activación de la vía Jun-quinasa uno (JNK1, por su sigla en inglés) fueron reportadas. Adicionalmente, se encontró que la combinación de apigenina (LD50 35  $\mu$ M) con el tratamiento con temozolomida (TMZ) aumentó significativamente el arresto del ciclo celular en fase G2 a través de la inhibición de la expresión de p-AKT, ciclina D1, Bcl-2, MMP-2 y MMP-9 (Chen et al., 2021; Wang et al., 2021; Wong et al., 2023).

Del mismo modo, se ha reportado el efecto anticancerígeno de la apigenina sobre la inducción a la expresión del inhibidor de ciclo celular p21/WAF1, la reactivación funcional de p53 y de caspasas proapoptóticas, al igual que sobre la fragmentación del DNA de las células tumorales (Sung et al., 2016). Recientemente, se reportó que flavonas como la apigenina y el acacetin, inducían un arresto en la fase G2/M del ciclo celular a través de la regulación de la interacción p21 (activación y aumento) y las ciclinas A1, B1 y Cdk1 (disminución); así como la activación de la apoptosis inducida por ROS que activaba la vía intrínseca mediada por el aumento en la expresión de Bax, t-Bid, caspasa 8, caspasa 9, caspasa 3, y PARP en células U87MG (Shendge et al., 2021). También se ha mencionado la posible acción de la apigenina en la supresión de NF- $\kappa$ B y por consiguiente en la supervivencia de células U87MG (Baradaran-Rahimi et al., 2019).

Por otro lado, Wang et al. (2021), mencionan que la apigenina (LD50 50  $\mu$ M) usado junto con el temozolomida (TMZ), la sustancia química de

mayor uso en la quimioterapia en GBM, refuerza la capacidad antiproliferativa del tumor a través de la inhibición de la vía de señalización PI3K/AKT, así como la activación de la apoptosis por el aumento en la expresión de procaspasas, disminuye la remodelación de la matriz extracelular a través de la inhibición de las MMPs 2 y 9 y adicionalmente, arresta el ciclo celular en fase G2 debido a la supresión de la ciclina D1.

## 2. Flavonoles

Se encuentran principalmente en cebollas (1,2g/Kg), puerros, brócoli, vino rojo, albaricoques, manzanas, tomates entre otros, y sus concentraciones varían entre zonas de la misma planta y en estados de maduración de la misma. En la planta, participan activamente en el metabolismo del ácido acético indol, involucrado en el transporte de hormonas de crecimiento como la auxina y la protección de la planta de los rayos ultravioleta (UV) tipo A y B, que deterioran el material genético, aumentan la producción de sustancias de desecho y dañan el fotosistema II (Zhang et al., 2013). Dentro de los más representativos se encuentran el quercetin, kaempferol y el miricetin.

### 2.1 Quercetin

El quercetin se encuentra principalmente en cebollas y tomates, que son verduras de uso común en el diario vivir de la mayoría de los hogares. De acuerdo con estudios realizados por Taylor et al. (2019), en las líneas celulares de glioblastoma C6 de rata y T98G humana, que fueron tratadas con concentraciones específicas de quercetin (24  $\mu$ M), se observó un aumento en la apoptosis a través del aumento en la expresión de las proteínas Bax, PARP y Caspasa 3 en la línea celular C6 y Bax, Bcl-2, Caspasa 3 y PARP en la línea T98G.

Por otro lado, de acuerdo con Bispo da Silva et al. (2019), el quercetin (30  $\mu$ M) tiene un efecto inmunomodulador en la línea C6 y a través de la regulación positiva del factor de necrosis tumoral (TNF, por su sigla en inglés) y negativa de la IL-10, a su vez, disminuye la proliferación y la migración de estas células. Por otro lado, en las líneas U251 y TG1 de glioblastoma multiforme humano, moduló la expresión de interleuquinas y el TNF del mismo modo que en las células C6 de rata (30  $\mu$ M) (Bispo Da Silva et al., 2019).

El quercetin se encuentra principalmente en cebollas y tomates, que son verduras de uso común en el diario vivir de la mayoría de los hogares. De acuerdo con estudios realizados por Taylor et al. (2019), en las líneas celulares de glioblastoma C6 de rata y T98G humana, que fueron tratadas con concentraciones específicas de quercetín (24  $\mu\text{M}$ ), se observó un aumento en la apoptosis a través del aumento en la expresión de las proteínas Bax, PARP y Caspasa 3 en la línea celular C6 y Bax, Bcl-2, Caspasa 3 y PARP en la línea T98G.

Adicionalmente disminuyó la tumorigénesis en un modelo in vitro de GBM en rata Wistar, cuando les fueron trasplantadas células U251 a nivel estriatal (30  $\mu\text{M}$ ) (Bispo Da Silva et al., 2019). Así mismo, Jakubowicz et al. (2013), encontraron que la combinación entre medicamentos tradicionales para tratar el GBM como el temolozomida en conjunto con el quercetin, aumentan la apoptosis a través de la vía intrínseca, en un estudio dosis respuesta (0, 1, 5, 25, 50  $\mu\text{M}$  de quercetina). De acuerdo con los resultados encontrados por Wanyu et al. (2023), el quercetin (40  $\mu\text{M}$ ) induce la apoptosis en la línea celular de glioblastoma multiforme T98G, aumentando el índice de ROS, la formación de superóxido dismutasa (SOD) y en consecuencia disminuyendo la viabilidad de la membrana mitocondrial. A su vez, las alteraciones mitocondriales encontradas fueron promovidas por un desequilibrio entre la relación de proteínas Bax/Bcl-2 seguido de una reducción en la expresión de las caspasas 9 y 3.

## 2.2 Kaempferol

Este flavonoide puede ser aislado desde hojas de té verde y negro y desde hojas de mate, así como de granos, vegetales verdes, frutas rojas y cítricos, el crisantemo (*crisantemo* spp.), ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.), tilos (*Tilia* spp.), milkvetch chino (*Astragalus mongholicus*), cola de caballo de campo (*Equisetum* spp.), moringa (*Moringa oleifera*) y el árbol pagoda japonés (Silva dos Santos et al., 2020). Se han reportado los efectos del kaempferol en distintas patologías humanas que incluyen enfermedad de Parkinson, el alzheimer y no menos importante glioblastoma.

En un estudio realizado por Colombo et al. (2018), se demostró que a través de nanoemulsiones de kaempferol (LD50 200 ng/mL) colocadas en la mucosa nasal de ratas wistar, se disminuyó la progresión y el tamaño de los focos tumorales de

GBM en este modelo experimental. Por otro lado, en células endoteliales humanas de cordón umbilical (HUVECs) se determinó que el kaempferol (50  $\mu\text{g}$ ), inicia la apoptosis de estas células a través del aumento del estrés oxidativo, y en consecuencia de la activación de la proteína quinasa ATM y la fosforilación de p53, que a su vez promueve la apoptosis mediada por la activación de las caspasas 3, 8 y 9 (Lee et al., 2016).

Adicionalmente, en la línea celular de cáncer hepático HepG2, se demostró que el kaempferol (LD50 44  $\mu\text{M}$ ) era el único flavonoide capaz de reducir la viabilidad de estas células a través del bloqueo de la sobreexpresión de la glicoproteína P (P-gp, por su sigla en inglés), responsable de la quimioresistencia en cáncer hepático, uno de los más mortales hasta el momento (Nair et al., 2020). Silva dos Santos et al. (2021), mencionan que el kaempferol en la línea GL-15 de GBM, en una concentración de 50  $\mu\text{M}$  y con una exposición de 48 horas, inhibe la actividad de MMPs 2 y 9, proteínas asociadas a la agresividad y la progresión de este tipo de tumores. Adicionalmente, disminuyen la expresión de lamininas y fibronectina. En el mismo artículo, explican la importancia de este flavonoide en la disminución de la migración celular mediada por la inhibición de la vía PKCa-ERK-NFkB en la línea de GBM, GBM8401 en un estudio dosis-respuesta (10, 20 y 40  $\mu\text{M}$ ).

## 2.3 Miricetin

Se encuentra en la mayoría de las frutas, verduras, nueces y bayas y en bebidas como el té y el vino tinto. En la literatura, se mencionan sus efectos celulares antioxidantes y antiproliferativos (Jiang et al., 2019).

Sobre la línea DBTRG-05MG de GBM, se menciona su efecto antiproliferativo mediado por la regulación de la vía mitogénica PI3K-PTEN-Akt a través de la activación de sirtuínas desacetilasas de proteínas dinucleótido de nicotina y adenina+/sirtuínas (SIRTs, por su sigla en inglés), específicamente la SIRT3, quienes se encargan de regular el metabolismo de la glucosa y los lípidos en las células, pero que en células de GBM, promueven el estrés oxidativo y en consecuencia la apoptosis y disminuyen la proliferación a través de la inhibición de la vía de señalización mencionada anteriormente.

En un estudio publicado por Wang et al. (2018), se demostró que este flavonoide (50 µg) detiene el ciclo celular en la transición entre las fases G2 y M, las células quedan atrapadas entre las fases G0 y G1 y se activa en consecuencia la apoptosis vía caspasas 3, 8 y 9 y p53.

Por otro lado, Wang et al. (2016), usaron micelas cargadas con miricetin en dosis que oscilaban entre 25 hasta 200 µM de este flavonoide, en células de la línea DBTRG-05MG de GBM. La exposición fue evaluada en tres tiempos: 12, 24 y 48 horas. Los resultados obtenidos muestran que los encapsulados de miricetin lograron aumentar la apoptosis de estas células desde 50 µM, a través de la regulación en la expresión de Bcl-2 y el aumento funcional de proteínas apoptóticas BAD y BAX.

### 3. Isoflavonas

Se encuentran principalmente en leguminosas de la familia *Papilionidae*. Dentro de sus representantes encontramos la biochanina A, genisteína, daidzeína, gliciteína y formononetina (Ahmed et al., 2020). Para efectos de esta revisión, se puntualizará en el papel que cumple la genisteína en la terapia de GBM.

#### 3.1 Genisteín o genisteína

Es la isoflavona con mayor contenido en la soya y los productos alimenticios basados en soya. En la literatura se reporta un amplio rango de propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias, antiangiogénicas, proapoptóticas y antiproliferativas (Ahmed et al., 2020; Liu et al., 2021). En un estudio realizado por Liu et al. (2021), se determinó que la genisteína inhibe la migración de las líneas de GBM humano M059K, M059J y U87MG mediante la carga de perlas con 0,2 mg de esta isoflavona, a través de la disminución en la funcionalidad de proteínas quinasas dependientes de ADN (DNA-PKcs, por su sigla en inglés). Estas PK, promueven la migración celular mediante la activación de AKT 1, 2 y 3 y al estar la genisteína unida a las DNA-PKcs, se reduce su interacción con las proteínas AKTs.

Previamente, Liu et al. (2015), en un estudio *in vitro* con células de la línea U87MG, F98 de glioma de rata y células F98 con sobreexpresión específica de EGFRVIII (F98 EGFRvIII) de rata (también de GBM) e *in vitro* con ratones BALB/C desnudos hembras, encontraron que en

el modelo *in vivo* (100 µg/100 µL de genisteína/día), la genisteína bloquea la expresión de IL-6, así como la expresión de la proteína C/EBPβ en los modelos *in vitro*. Adicionalmente, De Azambuja Borges et al. (2019), mencionan que mediante el uso de liposomas con diferentes concentraciones de genisteína (0-3,9 mg/mL), el efecto antioxidante se reflejó en un 70,36% comparada con el 58% que mostraron los liposomas libres de genisteína. De la misma manera, evaluaron el efecto antitumoral en las células C6, encontrando que luego que 48 h de exposición a 10 µM de genisteína, la viabilidad celular disminuyó en un 95% (De Azambuja-Borges et al., 2019).

### DISCUSIÓN

Recientemente, los flavonoides como metabolitos secundarios de las plantas, han venido despertando un interés creciente en la comunidad científica debido a sus diversas propiedades beneficiosas para la salud. Estos compuestos se encuentran en una amplia variedad de frutas, vegetales, hierbas, y semillas. No sólo desempeñan un papel vital en la protección de las plantas contra los rayos UV y otros estresores ambientales, sino que también ofrecen múltiples beneficios terapéuticos para los humanos (Shan et al., 2017; Zheng et al., 2017). Este doble papel de los flavonoides, evidencia su importancia tanto como mecanismo de defensa en las plantas, como en su aplicación en la fitoterapia para promover la salud humana. En la actualidad y aunque por tradición oral, se soporta su acción, la evidencia científica recae sobre los modelos experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo* de enfermedades que tienen mayor incidencia en los seres humanos.

El potencial de los flavonoides en la medicina moderna es cada vez más reconocido, especialmente por su uso en terapias antitumorales, antioxidantes y neuroprotectoras (Ullah et al., 2020). Constantemente se reportan estudios, donde se muestra la capacidad que tienen estos metabolitos para combatir el daño celular y las enfermedades neurodegenerativas, ofreciendo una vía natural para abordar problemas de salud complejos. Esto refuerza la importancia de explorar más a fondo las aplicaciones médicas de los flavonoides.

Gran parte de las propiedades que tienen las plantas obedece a la diversidad de estructuras presentes en ellas, principalmente de los

flavonoides, que reflejan su acción de manera simultánea o individual gracias a que pueden clasificarse en flavonas, flavonoles, flavanonas, isoflavonoides, antocianidinas y auronas. Estas estructuras diversas son responsables de su amplia gama de efectos biológicos. Las modificaciones químicas, como la hidroxilación y la metilación, influyen significativamente en sus propiedades de solubilidad y reactividad. Esto permite la creación de compuestos como los flavonoides O-glucósidos y C-glucósidos, que presentan una solubilidad aumentada y una reactividad reducida (Kumar & Pandey, 2013; Zheng et al., 2017). La complejidad de estas estructuras hace reflexionar sobre la riqueza de la química natural y cómo cada modificación abre nuevas posibilidades terapéuticas.

Dentro de las aplicaciones terapéuticas, los flavonoides han mostrado un notable potencial anticancerígeno. Por ejemplo, la luteolina, un componente de las flavonas, ha demostrado inducir apoptosis en células de glioblastoma a través de la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico. Además, inhibe vías de señalización cruciales para la supervivencia celular, como la p-IGF-1R/PI3K/AKT/mTOR (Anson et al., 2018; Wang et al., 2017). Este hallazgo resalta la capacidad de los flavonoides para contrarrestar el avance del cáncer desde varios puntos de acceso, sugiriendo que es una vía para el desarrollo de nuevos tratamientos. Resulta interesante descubrir, cómo compuestos naturales, aparentemente simples, tienen el potencial de dismantelar complejas redes celulares de cáncer.

De manera similar, la apigenina se destaca por su capacidad para inhibir la proliferación celular en gliomas de alto grado, incrementando la fosforilación de p38 MAPK y activando la vía JNK1 (Chen et al., 2021; Wang et al., 2021). Este mecanismo revela un enfoque innovador para combatir uno de los cánceres más agresivos, destacando el potencial de los flavonoides en tratamientos oncológicos. El entendimiento de estos mecanismos resalta la importancia de seguir investigando los productos naturales, que a menudo ofrecen soluciones menos tóxicas y más efectivas que las terapias convencionales.

Por otro lado, flavonoles, como el quercetín y el kaempferol, también han demostrado ser efectivos en modelos de glioblastoma. El quercetín, presente en cebollas y tomates, potencia la apoptosis celular

mediante la modulación de proteínas como Bax y caspasa 3. Por otro lado, el kaempferol, encontrado en té verde y negro, disminuye la viabilidad celular y la actividad de las MMPs (Silva dos Santos et al., 2021; Taylor et al., 2019). La capacidad de estos compuestos para interferir con procesos celulares clave es impresionante y muestra la infinidad de beneficios que este tipo de compuestos tienen.

Finalmente, los isoflavonoides, como la genisteína, predominantemente encontrada en la soya, han sido objeto de estudios extensivos debido a sus propiedades antiproliferativas y antioxidantes. En estudios *in vitro* e *in vivo*, la genisteína ha demostrado inhibir la migración celular y la quimioresistencia, lo que resalta su potencial como complemento en tratamientos convencionales contra el cáncer (De Azambuja Borges et al., 2019; Liu et al., 2021). Estos hallazgos subrayan la importancia de los isoflavonoides en nuevas estrategias terapéuticas, enfatizando la necesidad de integrar estos compuestos en protocolos médicos.

Cabe resaltar que, aunque la mayoría de los flavonoides aquí descritos, se evalúan individualmente, existen reportes que resaltan la importancia del uso de los flavonoides en sinergia o de los extractos puros. En un estudio de Hajimejdipoor et al. (2014), se concluyó que las combinaciones de quercetina, rutina, ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido gálico y ácido rosmarínico podrían influir en la capacidad antioxidante; por lo tanto, para obtener los mejores efectos antioxidantes en productos que contengan estos materiales, deberían considerarse las interacciones entre ellos. Así mismo, Chunhua et al. (2015), hacen hincapié en que los productos naturales, funcionan mejor, cuando se encuentran en su estado puro o crudo, sin demeritar la función individual de los flavonoides ni de los estudios en los que se han evaluado.

En conclusión, los flavonoides representan una prometedora clase de compuestos naturales con aplicaciones terapéuticas significativas en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. Sin embargo, es esencial continuar la investigación para comprender mejor sus mecanismos de acción y optimizar su uso clínico. A medida que avanzamos en esta exploración, es fundamental mantener un enfoque equilibrado que considere tanto el potencial como las limitaciones de los flavonoides

en la medicina moderna. Es más que claro, aunque existen ciertas dudas sobre su aplicación en fase clínica, la implementación de este tipo de terapias en humanos brindará aportes importantes acerca del papel de los compuestos naturales en la salud humana.

## CONCLUSIONES

La riqueza y distribución de los flavonoides en las especies vegetales evidencian la profunda conexión entre los seres humanos y el reino vegetal. En las plantas se encuentran respuestas terapéuticas clave para tratar diversas enfermedades humanas, destacando los metabolitos secundarios como herramientas valiosas en la mitigación del avance de patologías. Estas moléculas han mostrado potenciales efectos antihipertensivos, antigluceámicos y, en particular, antitumorales. La literatura científica respalda este fenómeno, evidenciando procesos como la inducción de apoptosis en células tumorales, la activación de vías de señalización previamente silenciadas y la regulación de proteínas diana esenciales mediante vías alternativas. Sin la exposición a dosis adecuadas de estos metabolitos, muchos de estos procesos serían difíciles de lograr.

En el caso específico del glioblastoma multiforme, los flavonoides identificados en esta revisión se destacan por su actividad terapéutica significativa. La luteolina mostró efectos proapoptóticos y antiproliferativos a dosis de 0-80  $\mu\text{M}$ , modulando vías críticas como EGFR, AKT y MAPK. La apigenina, a dosis de 30-35  $\mu\text{M}$ , indujo apoptosis a través de la activación de MAPK/JNK1 y el arresto del ciclo celular en G2, con resultados sinérgicos al combinarse con temozolomida. La quercetina, en un rango de 24-40  $\mu\text{M}$ , reguló Bax, Bcl-2 y caspasas, inhibiendo también la migración celular. Así mismo, el kaempferol (10-50  $\mu\text{M}$ ) y la miricetina (50  $\mu\text{M}$ ) promovieron apoptosis mediante estrés oxidativo y activación de caspasas, reduciendo la migración celular al inhibir MMPs 2 y 9. Finalmente, la genisteína (0,2 mg y 10  $\mu\text{M}$ ) destacó por su potente actividad antioxidante y por disminuir significativamente la viabilidad celular mediante el bloqueo de DNA-PKcs y AKT. Estos resultados subrayan el papel modulador de los flavonoides en procesos tumorales clave, aunque su eficacia debe ser validada en estudios preclínicos y clínicos adicionales.

Además, los estudios en modelos *in vitro* e *in vivo* de glioblastoma multiforme confirman que los flavonoides poseen un impacto antitumoral considerable, logrando disminuir la proliferación y la angiogénesis, activar vías de señalización y redirigir la actividad celular hacia procesos de apoptosis y reparación. En este contexto, los flavonoides no solo se posicionan como agentes terapéuticos prometedores, sino que también resaltan la importancia de fomentar hábitos de alimentación saludables, incluyendo frutas, verduras y nueces en la dieta diaria. Este regreso a una interacción más cercana con la naturaleza podría contribuir significativamente a la recuperación de la salud en términos generales.

Finalmente, los flavonoides emergen como agentes terapéuticos prometedores frente al glioblastoma multiforme, con mecanismos de acción específicos que abarcan desde la inducción de apoptosis hasta la inhibición de la proliferación y migración celular. Su capacidad para modular vías de señalización clave y su actividad antioxidante los posicionan como compuestos naturales de alto valor en la investigación oncológica. Sin embargo, su transición del laboratorio a la clínica requiere estudios adicionales que validen su eficacia, seguridad y aplicabilidad en humanos. Este conocimiento refuerza la necesidad de valorar la riqueza de los compuestos bioactivos en la naturaleza y de promover hábitos alimenticios que, además de prevenir enfermedades, contribuyan a la mejora integral de la salud.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento especial a la Facultad de Ciencias de la Universidad del Tolima. Los autores de este manuscrito declaran que, para la realización del presente, no se obtuvo financiación de ningún tipo, y no existen organizaciones ni empresas con intereses vinculados al mismo.

## CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflicto de interés.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JPAA: concepción de estudio, contribución en la escritura y corrección de estilo. APR y LFT: búsqueda de literatura y corrección de estilo en la escritura.

## REFERENCIAS

- Ahmed, Q. U., Ali, A., Mukhtar, S., Alsharif, M. A., Parveen, H. & Sabere, A. (2020). Medicinal potential of isoflavonoids: Polyphenols that may cure diabetes. *Molecules*, 25(23), 5491. <https://doi.org/10.3390/molecules25235491>
- Anson, D. A., Wilcox, R. M., Huseman, E., Stump, T. A., Paris, R. L. & Darkwah, B. O. (2018). Luteolin decreases epidermal growth factor receptor-mediated cell proliferation and induces apoptosis in glioblastoma cell lines. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 123, 678–686. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.952169>
- Babaei, F., Mirzababaei, M. & Nassiri-As, M. (2013). Quercetin in food: Possible mechanisms of its effect on memory. *Journal of Food Science*, 83(9), 2280–2287. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14317>
- Baradaran-Rahimi, V., Mousavi, S. H., Haghighi, S., Soheili-Far, S. & Askari, V. R. (2019). Cytotoxicity and apoptogenic properties of the standardized extract of *Portulaca oleracea* on glioblastoma multiforme cancer cell line (U-87): A mechanistic study. *EXCLI Journal*, 18, 165–186. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1063>
- Batash, R., Asna, N., Shaffer, P., Francis, N. & Schaffer, M. (2017). Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review. *Current Medicinal Chemistry*, 24, 3002–3009. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170516123206>
- Bispo da Silva, A., Cerqueira-Coelho, P. L., Oliveira, M. N., Oliveira, J. L., Oliveira Amparo, J. A., Costa da Silva, K., Soares, J. R. P., Pitanga, B. P. S., Souza, C. S., Lopes, G. P. F., Amaral da Silva, V. D., Dias Costa, M. F., Junier, M. P., Chneiweiss, H., Moura-Neto, V. & Lima Costa, S. (2020). The flavonoid rutin and its aglycone quercetin modulate the microglia inflammatory profile improving antiglioma activity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 85, 170–185. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.003>
- Chen, L. J., Hsu, T. C., Yeh, P. J., Yow, J. L., Chang, C. L., Lin, C. H. & Tzang, B. S. (2021). Differential effects of *Wedelia chinensis* on human glioblastoma multiforme cells. *Integrative Cancer Therapies*, 20, 15347354211000119. <https://doi.org/10.1177/15347354211000119>
- Chong-Tuesta, R. G. (2019). Alimentos ricos en flavonoides y sus beneficios a la salud [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional de San Martín]. <https://repositorio.unsm.edu.pe/handle/11458/3564>
- Chunhua, Y., Sushma, R. G., Rao, M., Subrahmanyam, V., Michelle, D. R. & Ritu, A. (2015). Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in *Graviola (Annona muricata)* leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36(6), 656–665. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv046>
- Colombo, M., Figueiró, F., De Fraga-Dias, A., Teixeira, H. F., Battastini, A. & Koester, L. S. (2018). Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth *in vitro*. *International Journal of Pharmacology*, 543(1-2), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.055>
- De Azambuja Borges, C. R. L., Silva, N. O., Rodrigues, M. R., Marinho, M. A. G., de Oliveira, F. S., Cassiana, M., et al. (2019). Dimiristoylphosphatidylcholine/genistein molecular interactions: A physico-chemical approach to anti-glioma drug delivery systems. *Chemistry and Physics of Lipids*, 225, 104828. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.104828>
- Hajimehdipoor, H., Shahrestani, R. & Shekarchi, M. (2014). Investigating the synergistic antioxidant effects of some flavonoid and phenolic compounds. *Research Journal of Pharmacognosy*, 1(3), 35–40. <https://doi.org/10.12691/rjp-1-3-1>
- Hanif, F., Muzaffar, K., Kakhshani, P., Malhi, M. S. & Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(1), 3–9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>
- Imran, M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M. A., Khan, I. A., ... Mobarak, M. S. (2019). Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112, 108612. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108612>
- Jakubowicz-Gil, J., Langner, E., Bądziul, D., Wertel, I. & Rzeski, W. (2013). Apoptosis induction in human glioblastoma multiforme T98G cells upon temozolomide and quercetin treatment. *Tumor Biology*, 34, 2367–2378. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0785-0>
- Jiang, M., Zhu, M., Wang, L. & Yu, S. (2019). Anti-tumor effects and associated molecular mechanisms of myricetin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 120, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109506>
- Kariagina, A. & Doseff, A. I. (2022). Anti-inflammatory mechanisms of dietary flavones: Tapping into nature to control chronic inflammation in obesity and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15753. <https://doi.org/10.3390/ijms232415753>
- Kumar, S. & Pandey, A. B. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 1, 17. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Lee, C. F., Yang, J. S., Tsai, F. J., Chiang, N. N., Lu, C. C., Huang, Y. S., et al. (2016). Kaempferol induces ATM/p53-mediated death receptor and mitochondrial apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *International Journal of Oncology*, 48(5), 2007–2014. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3420>
- Liu, X., Liu, K., Qin, J., Hao, L., Li, X., Liu, X., et al. (2015).

- C/EBP $\beta$  promotes angiogenesis through secretion of IL-6, which is inhibited by genistein, in EGFRvIII-positive glioblastoma. *International Journal of Cancer*, 136, 2524–2534. <https://doi.org/10.1002/ijc.29319>
- Liu, X., Wang, Q., Liu, B., Zheng, X., Li, P., Zhao, T., et al. (2021). Genistein inhibits radiation-induced invasion and migration of glioblastoma cells by blocking the DNA-PKcs/Akt2/Rac1 signaling pathway. *Radiotherapy and Oncology*, 155, 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.10.026>
- Mahmoud, A. B., Ajina, R., Aref, S., Darwish, M., Alsayb, M., Taher, M., et al. (2022). Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme. *Frontiers in Immunology*, 13, 944452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.944452>
- Messaoudi, K., Clavreul, A. & Lagarce, F. (2015). Toward an effective strategy in glioblastoma treatment. Part I: Resistance mechanisms and strategies to overcome resistance of glioblastoma to temozolomide. *Drug Discovery Today*, 20(7), 899-905. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.02.011>
- Nair, B., Anto, R. J. M. S. & Nath, L. R. (2020). Kaempferol-mediated sensitization enhances chemotherapeutic efficacy of sorafenib against hepatocellular carcinoma: An *in silico* and *in vitro* approach. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(3), 472–476. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.058>
- Neri-Numa, I. A., Silvano-Arruda, E., Vilar-Geraldi, M., Maróstica-Júnior, M. R. & Pastore, C. M. (2020). Natural prebiotic carbohydrates, carotenoids and flavonoids as ingredients in food systems. *Current Opinion in Food Science*, 33, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.004>
- Ozdemir-Kainak, E., Qutub, A. & Yesil-Celiktas, O. (2018). Advances in glioblastoma multiforme treatment: New models for nanoparticle therapy. *Frontiers in Physiology*, 9, 170. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00170>
- Pearson, J. & Regad, T. (2017). Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, 17040. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.40>
- Ponte, L. G. S., Pavan, I. C. B., Mancini, M. C. S., Da Silva, L. G. S., Morelli, A. P. & Severino, M. B. (2021). The hallmarks of flavonoids in cancer. *Molecules*, 26(7), 2029. <https://doi.org/10.3390/molecules26072029>
- Ramawat, K. G. & Mérillon, J. M. (Eds.). (2020). Co-evolution of secondary metabolites. In *Natural Products* (pp. 1821–1827). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92722-0\\_57](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92722-0_57)
- Ramezani, S., Vousooghi, N., Joghataei, M. T. & Chabok, S. Y. (2019). The role of kinase signaling in resistance to bevacizumab therapy for glioblastoma multiforme. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 34(6), 345–354. <https://doi.org/10.1089/cbr.2018.2651>
- Shan, X., Cheng, J., Chen, K. L., Liu, Y. M. & Juan, L. (2017). Comparison of lipoxygenase, cyclooxygenase, xanthine oxidase inhibitory effects and cytotoxic activities of selected flavonoids. *DEStech Transactions on Environment, Energy and Earth Sciences*. <https://doi.org/10.12783/dteees/gmee2017/16624>
- Shendge, A. K., Chaudhuri, D. & Mandal, N. (2021). The natural flavones, acacetin and apigenin, induce Cdk-cyclin mediated G2/M phase arrest and trigger ROS-mediated apoptosis in glioblastoma cells. *Molecular Biology Reports*, 48(1), 539–549. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06087-x>
- Silva dos Santos, J., Gonçalves-Cirino, J. P., De Oliveira-Carvalho, P. & Ortega, M. M. (2021). The pharmacological action of kaempferol in central nervous system diseases: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.565700>
- Ströbele, S., Schneider, M., Shneele, L., Siegelin, M. D., Nonnenmacher, L., Shaoxia, Z. & Debatin, K. M. (2015). A potential role for the inhibition of PI3K signaling in glioblastoma therapy. *PLOS ONE*, 10(7), e0134770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131670>
- Suhail, M., Tarique, M., Tabrez, S., Zughaibi, T. A. & Rehan, M. (2023). Synergistic inhibition of glioblastoma multiforme through an *in-silico* analysis of luteolin and ferulic acid derived from *Angelica sinensis* and *Cannabis sativa*: Advancements in computational therapeutics. *PLOS ONE*, 18(11), e0293666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293666>
- Sung, B., Chung, H. Y. & Kim, N. D. (2016). Role of apigenin in cancer prevention via the induction of apoptosis and autophagy. *Journal of Cancer Prevention*, 21(4), 216–226. <https://doi.org/10.15430/JCP.2016.21.4.216>
- Taylor, M. A., Khathayer, F. & Ray, S. K. (2019). Quercetin and sodium butyrate synergistically increase apoptosis in rat C6 and human T98G glioblastoma cells through inhibition of autophagy. *Neurochemical Research*, 44(7), 1715–1725. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02802-8>
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G. & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, 25(22), 5243. <https://doi.org/10.3390/molecules25225243>
- Verdugo, E., Puerto, I. & Medina, M. Á. (2022). An update on the molecular biology of glioblastoma, with clinical implications and progress in its treatment. *Cancer Communications (Lond)*, 42(11), 1083–1111. <https://doi.org/10.1002/cac2.12361>
- Villela, A., Van Vuuren, M. S., Willemsen, H. M., Derksen, G. C. & Van Beek, T. A. (2019). Photostability of a flavonoid dye in the presence of aluminium ions. *Dyes and Pigments*, 162, 222–231. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.10.021>

- Wang, D., Wang, Z., Dai, X., Zhang, L. & Li, M. (2021). Apigenin and temozolomide synergistically inhibit glioma growth through the PI3K/AKT pathway. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 39(2), 125–132. <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.4283>
- Wang, G., Wang, J. J., Tang, X. J., Du, L. & Li, F. (2016). In vitro and in vivo evaluation of functionalized chitosan-pluronic micelles loaded with myricetin on glioblastoma cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 12(5), 1263–1278. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.02.004>
- Wang, J., Qi, Q., Zhou, W., Feng, Z., Huang, B., Chen, A. & Wang, J. (2018). Inhibition of glioma growth by flavokawain B is mediated through endoplasmic reticulum stress-induced autophagy. *Autophagy*, 14(11), 2007–2022. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1501133>
- Wang, M., Firrman, J., Liu, L. & Yam, K. (2019). A review on flavonoid apigenin: Dietary intake, ADME, antimicrobial effects, and interactions with human gut microbiota. *Biomedical Research International*, 2019(9), 1–18. <https://doi.org/10.1155/2019/7010467>
- Wang, Q., Wang, H., Jia, Y., Ding, H., Zhang, L. & Pan, H. (2017). Luteolin reduces migration of human glioblastoma cell lines via inhibition of the p-IGF-1R/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Oncology Letters*, 14, 3545–3551. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6643>
- Waugh, M. G. (2016). Chromosomal instability and phosphoinositide pathway gene signatures in glioblastoma multiforme. *Molecular Neurobiology*, 53(1), 621–630. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9034-9>
- Wong, S. C., Kamarudin, M. N. A. & Naidu, R. (2023). Anticancer mechanism of flavonoids on high-grade adult-type diffuse gliomas. *Nutrients*, 15(4), 797. <https://doi.org/10.3390/nu15040797>
- Yang, W., Xu, T., Garzon-Muvdi, T., Jiang, C., Huang, J. & Chaichana, K. (2017). Survival of ventricular and periventricular high-grade gliomas: A Surveillance, Epidemiology, and End Results program-based study. *World Neurosurgery*, 111, e323–e334. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.116>
- Zhang, Q., Zhao, X. & Qiu, H. (2013). Flavones and flavonols: Phytochemistry and biochemistry. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1074–1085. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.07.005>
- Zheng, S., Cheng, Y., Teng, Y., Liu, X., Yu, T., Wang, Y., Liu, J., Hu, Y., Wu, C., Wang, X., Liu, Y., You, C., Gao, X. & Wei, Y. (2017). Application of luteolin nanomicelles anti-glioma effect with improvement *in vitro* and *in vivo*. *Oncotarget*, 8(37), 61146–61162. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18019>