

# CEBOLLA (*Allium cepa*) PARA EL TRATAMIENTO DE DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER

Irving Merino-E., Yaremy Arroyo-B

Escuela de Biología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Puebla, Puebla, México

[Irving.merinoe@alumno.buap.mx](mailto:Irving.merinoe@alumno.buap.mx)

[yaremy.arroyo@alumno.buap.mx](mailto:yaremy.arroyo@alumno.buap.mx)

## RESUMEN

Existe una gran variedad de plantas medicinales, entre las cuales la cebolla (*Allium cepa*) ha demostrado tener una gran cantidad de componentes importantes para la inhibición y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Todos estos compuestos se engloban en dos grupos: los flavonoides y los derivados de azufre. Estos compuestos actúan en diferentes fases del ciclo celular de las células cancerígenas. Los principales efectos sobre el ciclo celular son la inhibición de la fase de crecimiento y la pre-reproducción celular, haciendo que la célula no pueda dividirse. Otros compuestos actúan sobre la producción de huso mitótico e incluso otros actúan indirectamente sobre agentes que causan el padecimiento, como la bacteria *Helicobacter pylori*, que es una de las principales causas de cáncer gastrointestinal. Todos estos compuestos suponen fármacos potenciales para el tratamiento y la prevención de la enfermedad pues estos se pueden obtener de manera sencilla y económica.

Palabras clave: Cáncer, Cebolla, Flavonoides, Quercetina, Tiosulfatos

## ABSTRACT

There are a lot of plants with pharmaceutical uses, and the onion (*Allium cepa*) is one of those that has proven to have a lot of key compounds useful for the inhibition and treatment of different types of cancer. These compounds can be sort out into two groups: flavonoids and sulphur products. They work at different stages of the cell cycle in cancer cells. The main effects on the cell cycle are the inhibition of the cell growth stage and the pre-reproduction stage, which prevent the cell from getting split. Other compounds work on the synthesis of mitotic spindle, and still others work indirectly on agents that cause cancer, such as the *Helicobacter pylori* bacteria, which is one of the main causes of gastrointestinal cancer. All these compounds represent potential drugs for the treatment and prevention of this disease because they may be easy and affordable to obtain.

Keywords: Cancer, Flavonoids, Onion, Quercetin, Thiosulfates

## INTRODUCCIÓN



Ilustración 1. Imagen de la cebolla (*Allium cepa*).  
Obtenida de  
[http://www.saludypsicologia.com/app/webroot/useruploads/imageManager/mermelada\\_de\\_cebolla2.jpg](http://www.saludypsicologia.com/app/webroot/useruploads/imageManager/mermelada_de_cebolla2.jpg)

El cáncer se ha convertido en un grave problema de salud mundial. Se estima que tan sólo en 2010 se generaron alrededor de 13.3 millones de casos nuevos, que tuvieron un costo aproximado de 290,000 millones de dólares en tratamientos según el Foro Económico Mundial en 2011 (Zeng, Yang, Pu y Du, 2013). También, tanto la obtención de los compuestos para el tratamiento como las radioterapias para eliminar los tumores son

muy costosas. Por lo tanto, se investiga el desarrollo de nuevos materiales para el tratamiento de esta enfermedad. Un caso que parece tener éxito son los materiales

derivados de la cebolla (*Allium cepa*), que se piensa tiene propiedades medicinales y terapéuticas. Las plantas medicinales se han usado desde la antigüedad en una gran variedad de padecimientos. Aproximadamente 70,000 especies de plantas están relacionadas con usos terapéuticos y medicinales que hoy representan un ingreso mundial de 83,000 millones de dólares. De ellas, sólo un pequeño porcentaje de su actividad medicinal se ha comprobado de manera científica (Sharma et al., 2014). Una de aquellas pocas plantas que tienen eficiencia medicinal comprobada científicamente es la cebolla que, además de tener usos antimicrobianos y antioxidantes, contiene moléculas eficaces para el tratamiento contra diferentes tipos de cáncer.

La cebolla es una planta medicinal muy conocida y cultivada alrededor del mundo que se ha utilizado durante siglos como condimento alimenticio por su sabor picante, aroma, valor y propiedades medicinales. Además es un nutraceutico natural, es decir, es un alimento funcional que cuenta con un valor extra al de la saciedad (Lim, 2015). El bulbo de la cebolla se utiliza con fines medicinales y se ha consumido como condimento alimenticio por muchos siglos. La investigación fitoquímica ha

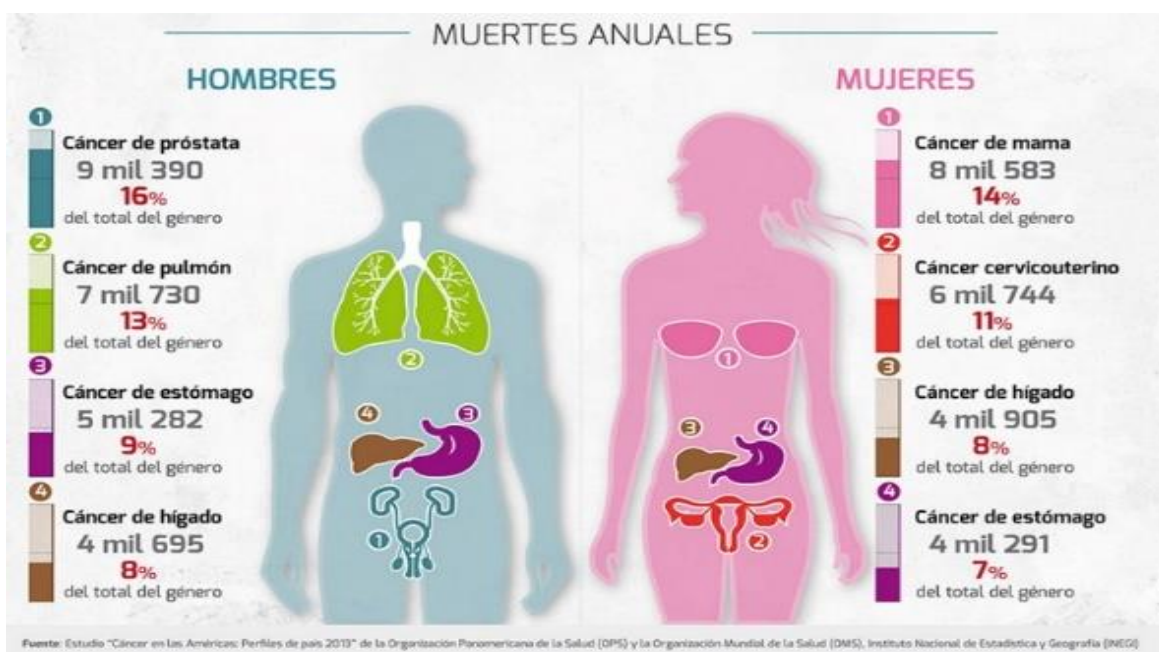


Ilustración 2. Muertes anuales por cáncer en hombres y mujeres en el año 2013. Fuentes: Organización Mundial de la Salud (OMS) e Instituto de Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Obtenida de <http://img.bezzia.com/wp-content/uploads/2015/06/tipos-cancer.jpg>

demostrado que la cebolla es rica en flavonoides y compuestos orgánicos de azufre que tienen propiedades inhibitoras de tumores (He, Jin, Gong, Zhang y Zhou, 2014). Diferentes investigaciones epidemiológicas sugirieron una relación inversa entre la ingesta de cebolla y el cáncer de estómago, colon y próstata (Galeone et al., 2006).

Ciertos estudios de casos en Suiza e Italia encontraron una relación entre el consumo de cebolla y el desarrollo de cáncer en distintos sitios (He et al., 2014). Aunque los estudios epidemiológicos apoyan alguna relación entre el aumento de la ingesta de cebolla y ajo y la disminución del riesgo de ciertos tipos de cáncer, los datos son limitados y en ocasiones contradictorios. Además, los vegetales de *Allium* con frecuencia se agrupan para análisis epidemiológicos que prohíben la separación de los efectos. La evidencia más fuerte apunta a efectos de protección contra el cáncer del tracto digestivo (Nicastro, Ross y Milner, 2015).

El objetivo de este artículo es hacer una recopilación de los diferentes estudios llevados a cabo sobre los efectos de los compuestos obtenidos a partir de *Allium cepa* y de la manera en que estos actúan sobre diferentes tipos de cáncer.

## COMPONENTES QUÍMICOS DE LA CEBOLLA

- Flavonoides

Los flavonoides son una familia de compuestos polifenólicos hallados en plantas. Los derivados de estos compuestos se utilizan como agentes terapéuticos contra diferentes enfermedades y padecimientos por sus propiedades antioxidantes (Upadhyay, 2016). Algunos de los flavonoides que se encuentran en la cebolla son:

- Dihidroquercetina: también llamado taxifolina, es un potente flavonoide que activa una fase de detoxificación en las enzimas y se encuentra en diferentes especies vegetales, principalmente coníferas. Es una molécula considerada impura en los extractos vegetales, pero recientemente ha demostrado tener grandes propiedades antioxidantes, incluso mayores que algunos otros flavonoides (Weidmann, 2012).

- Fisetina: hallada comúnmente en frutas y verduras, como manzana, uva, kiwi, fresa, cebolla y pepino, es nombrada 3,7,3',4'-tetrahidroxiflavona químicamente y tiene propiedades antimicrobianas y de proliferación celular en concentraciones menores a 50 M (Khan et al., 2012).
- Quercetina: 3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavona es un flavonoide que se encuentra en diferentes vegetales, frutas, semillas y principalmente en la cebolla con diversas actividades biológicas, incluyendo antiinflamatorias, antioxidantes, cardioprotectoras y antitumorales (Chae et al., 2012); sus aplicaciones terapéuticas son diversas, pero es especialmente efectivo para el tratamiento y la prevención de enfermedades cerebrovasculares, obesidad y cáncer. Debido a su actividad antihistamínica es útil para la prevención de ataques alérgicos y asmáticos (Yasmin, Ali, Haque, & Hossain, 2015).
- 8-CEPQ: 8-C-(E-feniletlenilo) quercetina es un compuesto con propiedades antioxidantes y anticancerígenas que se obtiene a partir de un proceso térmico de la quercetina, la cual interactúa con compuestos formados durante la reacción de Maillard.
- NTPS: n-propil tiosulfato de sodio.
- 2TPS: 2-propil tiosulfato de sodio.
- Derivados de azufre

Los derivados de azufre en la cebolla se vuelven biológicamente activos sólo cuando se trituran o cortan los tejidos de ésta. Estos derivados de azufre producen sulfóxido al entrar en contacto con el aire debido a que la oxidación de

los compuestos los vuelve asimilables al organismo, lo cual no sucede en estado reducido (Rose, Whiteman, Moore, & Zhun, 2005). Desafortunadamente, la extracción

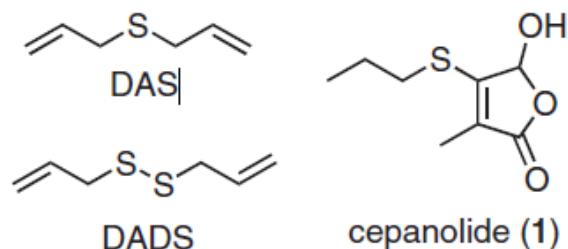


Ilustración 3. Compuestos azufrados obtenidos a partir de cebolla. Imagen obtenida de (Boukouvalas & Albert, 2012).

de organosulfuros en la cebolla es un proceso con muy bajo rendimiento (El-Aasr et al., 2010), así que se estudian diferentes maneras de extraer flavonoides, una de las más prometedoras es congelando y secando la cebolla, para después extraer sus componentes con solventes orgánicos como hexano, etanol, metanol y finalizar con el uso del extractor de Soxlet (Material de vidrio utilizado para extraer componentes de naturaleza lipídica) y así aislar e identificar agentes potenciales quimiopreventivos en los tejidos de la cebolla (Xiao & Parkin, 2007).

- **Aliína:** es el componente responsable de la mayoría de los compuestos volátiles producidos al estrujar un ajo o una cebolla. Químicamente es el (+)-S-alil-L-sulfóxido de cisteína, que es una glicoproteína catalizadora de la hidrólisis de Cs para producir ácidos pirúvicos, amoníacos y sulfúricos (Rose et al., 2005).
- **Compuesto organosulfurado:** es un compuesto orgánico de azufre extraído de la cebolla verde. El mecanismo que aparentemente inhibe la carcinogénesis implica la regulación positiva de la fase II de desintoxicación de enzimas, como quinona reductasa (QR) y glutatión S-transferasa (GST). Por lo tanto, la fase II de inducción de enzimas se ha convertido en una estrategia prometedora para la quimiopreención del cáncer.
- **Cepanolido:** inductor de quinona reductasa. Se encarga de aumentar la actividad hasta 6 veces de la quinona reductasa y es capaz de duplicar la actividad de la enzima glutatión S-transferasa.
- **Onionina A:** es otro compuesto que se encuentra en la cebolla y contiene sulfóxido y grupos sulfhídricos en su estructura. Aunque está poco descrita, se sabe que la onionina inhibe la formación de macrófagos. Los macrófagos que se asocian a tumores están involucrados en la formación de un microambiente propicio para el desarrollo del tumor (Tsuboki et al., 2016).

## EFFECTOS ANTICANCERÍGENOS

El cáncer, causado por una reproducción descontrolada en algún órgano o tejido de células que no mueren, puede ser inhibido, controlado y hasta tratado por diferentes medios. A continuación, se presentan algunos de ellos con hincapié en los componentes de la cebolla.

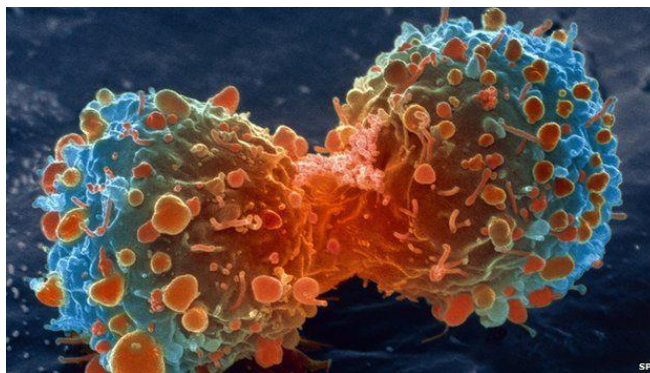


Ilustración 4. Tumores cancerígenos. Imagen obtenida de <https://medioambienteynatural.wordpress.com/2016/08/21/la-enfermedad-mas-famosa-cancer/>

Una de las propiedades de los vegetales del genero *Allium* es su capacidad aromática, la cual se debe a la liberación de componentes derivados del dialil trisulfuro. Se ha comprobado que estos compuestos están relacionados con la prevención de varios tipos de cáncer, entre ellos el oral o bucal, de laringe, faringe, esófago, estómago, colon, riñón, próstata, mama y ovario (Zeng et al., 2013).

Las propiedades inhibidoras de tumores de la cebolla se debe a su capacidad para inducir la apoptosis (muerte de las células) en tumores que coincide con la inhibición de la fase  $G_2/M$  del ciclo celular (fase de división de cromosomas e inicio de la división celular), posiblemente causada por una depresión en una proteína reguladora de dicho ciclo: la quinasa p34 (Izzo, Capasso, & Capasso, 2004). Además, hay un compuesto en sus raíces llamado vinblastina, alcaloide que estabiliza la formación anormal de microtúbulos en la anafase, (al igual que el paclitaxel, un fármaco anticancerígeno altamente comercializado) que en otro caso formaría un huso mitótico anormal, impidiendo la división celular (Oloyede, Okpuzor, & Omidiji, 2009); (Oloyede et al., 2009).

Ciertos estudios de laboratorio reportan que, junto con la fisetina, el flavonoide DHC induce la apoptosis en células tumorales de cáncer de próstata, alterando la expresión de al menos 100 genes implicados en el ciclo celular que incluye 27 genes directamente implicados en funciones clave de la fase  $G_2/M$  de este ciclo. Además, la

aplicación de fisetina en células tumorales muestra una clara inhibición en la actividad de la proteína mTOR, encargada de controlar el inicio de la transcripción de ARNm en mamíferos. La proteína mTOR aumenta en algunos tipos de cáncer, pero la inhibición sucede cuando la fisetina se une a ésta, formando un complejo proteico que inhibe la transcripción descontrolada de ARNm y desactiva el crecimiento del tumor (Khan et al., 2012).

Un estudio demostró que la quercetina puede actuar como un inhibidor del receptor NRP-1 (neuropilina) que activa una señal que produce la generación de tumores, además de prevenir enfermedades neurodegenerativas. El estudio también mostró una vinculación favorable con NRP-1 con una baja energía de enlace. Estos resultados sugieren que la interacción vinculada con los residuos de NRP-1 y de Eph (epinefrina) podría ser crítica para la actividad inhibidora de estos receptores (Yasmin et al., 2015).

En otros estudios se comprobó la inhibición que causaba el extracto de cebolla en la telomerasa para evitar que ésta indujera la creación de células inmortales y para disminuir la proliferación de células cancerígenas (Xu & Sung, 2015). También se ha demostrado que la enzima quinona reductasa tiene un efecto apoptótico en las células tumorales, aunque no se tienen bien definidos los mecanismos por los cuales lo hace, pero se tiene conocimiento de que inhibe la producción de la proteína Sp1 que inhibe la transcripción de varias ciclinas que aumentan en presencia de células tumorales (Chae et al., 2012).

Los DADS (Disulfuro de dialilo) suprimen la actividad Cdk1 durante el ciclo en G<sub>2</sub>/M. Esto se asoció con un aumento temporal y dependiente de la dosis en el nivel de la proteína ciclina B1, una reducción en el nivel de la formación del complejo B1 Cdk1-ciclina, una inactivación de Cdk1 por hiperfosforilación y una disminución en el nivel de la proteína Cdc25C. En un análisis más detallado de la expresión génica se sugirió que tanto las alteraciones en la reparación del ADN como el ciclo celular son factores de adhesión que también pueden estar involucrados en el bloqueo de G<sub>2</sub>/M (Nicastro et al., 2015).



Además, estos compuestos causan apoptosis ya que se dirigen a diversas moléculas de señalización apoptótica desde el inicio hasta la ejecución. Sin embargo, en muchos estudios los efectos apoptóticos de los compuestos azufrados se activan por el aumento de la producción intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), lo que sugiere la importancia del medio ambiente intracelular (provocando estrés oxidativo) para la inducción de apoptosis. Por ejemplo, el NTPS (n-propil tiosulfafo de sodio) y el 2TPS (2-propil tiosulfato de sodio) aumentaron la formación de peróxido de hidrógeno, redujeron los niveles de tiol y promovieron la actividad de las caspasas 3 en las células HepG<sub>2</sub> (H. S. Chang, Yamato, Yamasaki, Ko, & Maede, 2005).

Un obstáculo importante en el tratamiento del cáncer es la resistencia a los medicamentos debido a las células cancerosas. El fármaco es transportado de vuelta por algunos transportadores de salida, haciendo resistente a la célula. Las células muestran resistencia a los medicamentos debido a que las bombas de eflujo mantienen una concentración subtóxica de fármacos dentro de las células. Uno de los principales actores de la resistencia a los medicamentos es la P-gp. Se ha demostrado que los flavonoides inhiben la P-gp (Kale, Gawande, & Kotwal, 2008).

En otros estudios se demostró el efecto anti cáncer de ONA (onionin A) ya que inhibe la interacción célula-célula entre los macrófagos M2 (macrófagos activados alternativamente) y las células cancerosas, con esto se evita la activación de las células cancerosas que se co-cultivan con los macrófagos M2. En el estudio se analizó la activación de células cancerosas co-cultivadas con macrófagos M2 con ONA y sin ella, dando como resultado final, que ONA inhibe por completo la interacción entre estos reduciendo el número de células cancerígenas activas (Tsuboki et al., 2016).

Además de los efectos anticancerígenos que proporcionan los compuestos azufrados también se han buscado otros efectos positivos en la salud, uno de los encontrados es el efecto radioprotector del n-propil tiosulfato de sodio (NTPS) y del 2-propil tiosulfato de sodio (2TPS). Se sabe que estos compuestos son causantes de la anemia en perros, pero no ocasionan ningún efecto dañino en humanos, por el

contrario, se ha demostrado que tienen una serie de propiedades beneficiosas para los seres humanos, es decir, un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales, un efecto de mejora inmune en leucocitos polimorfonucleares y un efecto inductivo en fase II desintoxicación enzimas, es por ello que en este estudio se evaluó su efecto radioprotector ante los rayos X.

Para evaluar el efecto radioprotector se incubaron células de hepatoma y linfoma de rata con NTPS y 2TPS por 48 horas antes de recibir la radiación de 10 Gy y como resultado se demostró que el daño en el ADN inducido por los rayos X disminuyó considerablemente en las células con concentraciones micromolares de NTPS y 2TPS, además el efecto radioprotector fue mayor en el caso de 2TPS (H.-S. Chang et al., 2012).

Otro estudio realizado en China mostró que el jugo de la cebolla contiene cantidades considerables de s-metil metanotiosulfonato (MMTS) y su precursor S-metil-L sulfoxido de cisteína. El MMTS puede suprimir significativamente aberraciones cromosómicas inducidas por la aflatoxina B1 (un carcinógeno directo de funciones) y el metanosulfonato de metilo (un carcinógeno de acción directa) en células (Gao, Takezaki, Ding, Li, & Tajima, 1999).



Ilustración 5. Bacteria *Helicobacter pylori*.  
Obtenida de <http://demedicina.com/los-sintomas-del-helicobacter-pylori/>

Un efecto que no ataca directamente al tumor en el ciclo celular, inhibiéndolo o generando apoptosis, es el efecto bactericida de la cebolla que altera el ciclo de vida de una bacteria causante de cáncer gastrointestinal: *Helicobacter pylori*. Se sabe que la presencia de *Helicobacter pylori*, una bacteria que se aloja en el píloro (lugar donde se conectan el estómago y el intestino delgado), es causa importante de cáncer gastrointestinal (Zhou et al., 2011).

Entre los mecanismos mejor descritos se halla la fosforilación de la ciclina B1, que es necesaria para la continuación del ciclo celular en la fase G<sub>2</sub>/M. Hay dos compuestos que disminuyen por los flavonoides: el fosfo-cdc2 (anticuerpo

monoclonal) y el fosfo-ciclina B1 (Anticuerpo monoclonal) , las cuales inactivan la fosforilación de la ciclina B1, generando la acumulación de células tumorales en estado de transición entre la fase de desarrollo y la fase de división celular (Wu, Stahl, Hu, Kassie, & Mersch-Sundermann, 2006).

Otro estudio más rústico demuestra que incluso el extracto crudo de la cebolla tiene actividad citotóxica en células cancerígenas de leucemia (Votto et al., 2010).

El estudio hecho en China, que utilizó sopa de cebolla para mostrar la actividad de 8-CEPQ contra el cáncer, fue evaluado mediante el uso de ensayo de viabilidad celular y citometría de flujo. Los resultados mostraron que 8-CEPQ (8-C-(E-feniletieno) quercetina) suprime la proliferación y causa la detención de la fase G2 en células de cáncer de colon. Se encontró que 8-CEPQ no causa muerte celular apoptótica, pero sí la muerte celular inducida por autofagia (Zhao1 et al., 2014).

En un estudio realizado con cebolla roja se encontró que los flavonoides son responsables de los efectos antioxidantes, hepatoprotectores contra el cáncer, antimicrobianos, antiestrés y de otras actividades biológicas. Entre los principales componentes del extracto de cebolla roja, 16% son quercetina que es la principal responsable de la protección contra diferentes enfermedades patológicas degenerativas. Se informó que la administración de quercetina con finasterida a lo largo de la enfermedad ocasionó la reducción de peso de tumores de próstata en ratas a través de una vía relacionada con el ciclo celular que pueden funcionar independientemente de los andrógenos (Elberry et al., 2014).

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por las herramientas bibliográficas facilitadas y a su profesorado por la guía en el camino del conocimiento.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank Benemérita Universidad Autónoma de Puebla for the literature review materials we had access to and the teaching staff who have led us through the path of knowledge.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boukouvalas, J., & Albert, V. (2012). Regiospecific synthesis of cepanolide, a cancer chemoprotective micronutrient found in green onions. *Tetrahedron Letters*, 53(24), 3027–3029. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.04.007>
- Chae, J.-I., Cho, J. H., Lee, K.-A., Choi, N.-J., Seo, K. S., Kim, S.-H., & Shim, J.-H. (2012). Role of transcription factor Sp1 in the quercetin-mediated inhibitory effect on human malignant pleural mesothelioma. *Int J Mol Med*, 30(4), 835–841. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1075>
- Chang, H.-S., Endoh, D., Ishida, Y., Takahashi, H., Ozawa, S., Hayashi, M., Yamato, O. (2012). Radioprotective effect of alk(en)yl thiosulfates derived from allium vegetables against DNA damage caused by X-ray irradiation in cultured cells: antiradiation potential of onions and garlic. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 846750. <https://doi.org/10.1100/2012/846750>
- Chang, H. S., Yamato, O., Yamasaki, M., Ko, M., & Maede, Y. (2005). Growth inhibitory effect of alk(en)yl thiosulfates derived from onion and garlic in human immortalized and tumor cell lines. *Cancer Letters*, 223(1), 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.10.008>
- El-Aasr, M., Fujiwara, Y., Takeya, M., Ikeda, T., Tsukamoto, S., Ono, M., Nohara, T. (2010). Onionin A from *Allium cepa* inhibits macrophage activation. *Journal of Natural Products*, 73(7), 1306–1308. <https://doi.org/10.1021/np100105u>
- Elberry, A. A., Mufti, S., Al-Maghrabi, J., Abdel Sattar, E., Ghareib, S. A., Mosli, H. A., &

- Gabr, S. A. (2014). Immunomodulatory Effect of Red Onion (*Allium cepa* Linn) Scale Extract on Experimentally Induced Atypical Prostatic Hyperplasia in Wistar Rats. *Mediators of Inflammation*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/640746>
- Galeone, C., Pelucchi, C., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., Vecchia, C. La. (2006). Onion and garlic use and human cancer 1 X 3. <https://doi.org/84/5/1027> [pii]
- Gao, C. M., Takezaki, T., Ding, J. H., Li, M. S., & Tajima, K. (1999). Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, 90(6), 614–21. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10429652>
- He, Y., Jin, H., Gong, W., Zhang, C., & Zhou, A. (2014). Effect of onion flavonoids on colorectal cancer with hyperlipidemia: An in vivo study. *OncoTargets and Therapy*, 7, 101–110. <https://doi.org/10.2147/OTT.S51835>
- Izzo, a a, Capasso, R., & Capasso, F. (2004). Eating garlic and onion: a matter of life or death. *British Journal of Cancer*, 91(Junio), 194. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601918>
- Kale, A., Gawande, S., & Kotwal, S. (2008). Cancer Phytotherapeutics: Role for Flavonoids at the Cellular Level. *Phytotherapy Research*, 22, 567–577. <https://doi.org/10.1002/ptr.2283>
- Khan, N., Afaq, F., Khusro, F. H., Mustafa Adhami, V., Suh, Y., & Mukhtar, H. (2012). Dual inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mammalian target of rapamycin signaling in human nonsmall cell lung cancer cells by a dietary flavonoid fisetin. *International Journal of Cancer*, 130(7), 1695–1705. <https://doi.org/10.1002/ijc.26178>
- Lim, T. K. (2015). *Edible Medicinal and Non Medicinal Plants* (Vol. 9).

<https://doi.org/10.1007/978-94-017-9511-1>

Nicastro, H. L., Ross, S. A., & Milner, J. A. (2015). Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prevention Research*, 8(3), 181–189.

<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0172>

Oloyede, A., Okpuzor, J., & Omidiji, O. (2009). Cytological and toxicological properties of a decoction used for managing tumors in southwestern Nigeria. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, (12), 6.

Rose, P., Whiteman, M., Moore, K., & Zhun, Y. (2005). Allium: the chemistry of potential therapeutic agents. *Nat. Prod. Rep.*, 22, 351–368.

Sharma, N., Samarakoon, K. W., Gyawali, R., Park, Y. H., Lee, S. J., Oh, S. J., ... Jeong, D. K. (2014). Evaluation of the antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer activities of *Euphorbia hirta* ethanolic extract. *Molecules*, 19(9), 14567–14581.

<https://doi.org/10.3390/molecules190914567>

Tsuboki, J., Fujiwara, Y., Horlad, H., Shiraishi, D., Nohara, T., Tayama, S., ... Komohara, Y. (2016). Onionin A inhibits ovarian cancer progression by suppressing cancer cell proliferation and the protumour function of macrophages. *Scientific Reports*, 6(October 2015), 29588.

<https://doi.org/10.1038/srep29588>

Upadhyay, R. K. (2016). Nutraceutical, pharmaceutical and therapeutic uses of *Allium cepa*: A review, 2016(1), 46–65.

Votto, A. P. S., Domingues, B. S., de Souza, M. M., da Silva Júnior, F. M. R., Caldas, S. S., Filgueira, D. M. V. B., ... Trindade, G. S. (2010). Toxicity mechanisms of onion (*Allium cepa*) extracts and compounds in multidrug resistant erythroleukemic cell line. *Biological Research*, 43(4), 429–438. <https://doi.org/S0716-97602010000400007>

<https://doi.org/S0716-97602010000400007>

Weidmann, A. E. (2012). Dihydroquercetin: More than just an impurity? *European*

*Journal of Pharmacology*, 684(1–3), 19–26.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.03.035>

Wu, X. J., Stahl, T., Hu, Y., Kassie, F., & Mersch-Sundermann, V. (2006). The production of reactive oxygen species and the mitochondrial membrane potential are modulated during onion oil-induced cell cycle arrest and apoptosis in A549 cells. *J Nutr*, 136(3), 608–613. <https://doi.org/10.1093/jn/136/3/608> [pii]

Xiao, H., & Parkin, K. L. (2007). Isolation and identification of potential cancer chemopreventive agents from methanolic extracts of green onion (*Allium cepa*). *Phytochemistry*, 68(7), 1059–1067.

<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.01.021>

Xu, B., & Sung, C. (2015). Telomerase inhibitory effects and anti-proliferative properties of onion and other natural spices against cancer cells. *Food Bioscience*, 10, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2015.03.001>

Yasmin, T., Ali, M. T., Haque, S., & Hossain, M. (2015). Interaction of Quercetin of Onion with Axon Guidance Protein Receptor, NRP-1 Plays Important Role in Cancer Treatment: An In Silico Approach. *Interdisciplinary Sciences, Computational Life Sciences*, 1. <https://doi.org/10.1007/s12539-015-0137-4>

Zeng, Y., Yang, J., Pu, X., & Du, J. (2013). Strategies of Functional Food for Cancer Prevention in Human Beings. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14, 1585–1592. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.3.1592>

Zhao<sup>1</sup>, Y., Fan, D., Zheng, Z.-P., Li, E. T. S., Chen, F., Cheng, K.-W., & Wang, M. (2014). 8-C-(E-phenylethenyl)quercetin from onion/beef soup induces autophagic cell death in colon cancer cells through ERK activation Yueliang. *Molecular Nutrition & Food Research*, 1–12. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400013>.This

Zhou, Y., Zhuang, W., Hu, W., Liu, G., Wu, T., & Wu, X. (2011). Consumption of large amounts of *Allium* vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis.

*Gastroenterology*, 141(1), 80–89. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.03.057>