

REVIEW: AKTIVITAS ANTIKANKER DARI BERBAGAI METABOLIT SEKUNDER YANG DIISOLASI DARI ANGKAK

Amaliah Ihsani*, Tiana Milanda

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363

*amaliahihsani@gmail.com

Diserahkan 23/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Angkak merupakan produk fermentasi beras oleh jamur *Monascus sp.* Beberapa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya diketahui memiliki aktivitas terhadap berbagai kanker. Untuk mengetahui potensi angkak dan metabolitnya sebagai obat alternatif untuk terapi kanker, maka dilakukan *literature review* terhadap artikel ilmiah tentang angkak dari berbagai jurnal nasional maupun internasional bereputasi. Dari *literature review* yang dilakukan, dapat diketahui bahwa monaskin, monaskopiridin C dan D, monaskuspiloin, monapuripiridin A, monafilon A dan B, monakolin K, serta beberapa senyawa polisakarida memiliki aktivitas terhadap berbagai sel kanker. Hasil penelitian ini masih memerlukan penelitian lanjutan berupa studi klinis skala besar, uji keamanan, optimalisasi kondisi kultur fermentasi atau penggunaan galur *Monascus* tertentu dalam proses fermentasi.

Kata kunci: Angkak, *Monascus sp.*, Antikanker

ABSTRACT

Red yeast rice (RYR) is a rice fermented products by mushroom of *Monascus sp.* Some secondary metabolites of RYR are known have activity against various cancer. To find out the potential of RYR and the metabolites as alternative drugs for cancer therapy, a literature review of scientific articles of RYR was conducted from various reputable national and international journals. From the literature review method, known that monascin, monascopiridin C and D, monascililin, monapuripiridin A, monaphilones A and B, monacolin K, and several polysaccharides have activity on against various cancer cells. The results of this study still require further research in the form of large-scale clinical studies, safety studies, optimization of the conditons of fermentation culture or the use of certain *Monascus* strain in the fermentation process.

Keywords: Red yeast rice, *Monascus sp.*, Anticancer

PENDAHULUAN

Angkak (*red yeast rice*), yang dikenal sebagai koji merah, Hung-Chu, Hong Qu, angkak, beras ankak, *red mold rice* atau beni-koji, merupakan produk fermentasi beras oleh jamur *Monascus sp.* Produk ini telah lama digunakan sebagai penyedap, pewarna, penambah aroma dan pengawet dalam makanan di Cina, Jepang,

dan negara-negara lainnya di Asia Timur dan di Asia Tenggara. Angkak juga digunakan sebagai obat tradisional untuk memperbaiki sistem pencernaan, melancarkan sirkulasi darah, memperkuat fungsi limpa dan mengeringkan luka di daerah perut (Nijjar, *et al.*, 2010; Yang, *et al.*, 2014).

Angkak mengandung berbagai metabolit sekunder yang memiliki beragam fungsi farmakologis, seperti antimikroba, anti inflamasi, anti obesitas, antidiabetes serta sebagai penurun kadar kolesterol dan tekanan darah (Lin, *et al.*, 2008; Feng, *et al.*, 2012; Patakova, 2013). Sejak awal 1990-an, telah teridentifikasi beberapa metabolit sekunder dari angkak yang memiliki aktivitas antikanker terhadap kanker paru-paru, payudara, prostat, kulit, mulut, hati, kolorektal, laring, perut, ovarium, juga terhadap neuroblastoma dan leukemia (Hsu and Pan, 2012).

Kanker adalah istilah umum untuk tumor ganas dan neoplasma yang dapat menyerang bagian tubuh manapun. Salah satu ciri khas kanker adalah pembentukan sel-sel abnormal secara cepat, lalu berpindah menyerang bagian tubuh yang terdekat dan menyebar ke organ-organ lain (metastasis). Saat ini, kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia. Pada tahun 2018, terdapat 18,1 juta kasus kanker baru dan menyebabkan 9,6 juta kematian. Sekitar 70% kematian akibat kanker terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Kanker paru-paru merupakan jenis kanker yang paling banyak, baik pada laki-laki maupun perempuan (Bray, *et al.*, 2018).

Sekitar sepertiga kematian akibat kanker disebabkan oleh lima resiko perilaku dan diet, yaitu indeks massa tubuh yang tinggi, asupan buah dan sayuran yang rendah, kurangnya aktivitas fisik, penggunaan rokok/tembakau atau minuman beralkohol. Kanker yang disebabkan infeksi mikroba, seperti virus hepatitis dan human papilloma virus (HPV), bertanggung jawab atas 25% kasus kanker di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Bray, *et al.*, 2018).

Untuk mengetahui aktivitas antikanker beberapa metabolit sekunder dari angkak, maka dilakukan *literature review* terhadap artikel ilmiah tentang angkak dari berbagai jurnal nasional maupun internasional bereputasi. Dari hasil *review* tersebut, diharapkan dapat diperoleh informasi ilmiah tentang potensi angkak dan metabolitnya sebagai obat alternatif untuk terapi kanker.

POKOK BAHASAN

Proses fermentasi beras oleh *Monascus* sp. menghasilkan berbagai metabolit sekunder, antara lain berupa zat warna (pigmen), sitrinin, monakolin K, polisakarida, steroid, asam γ -aminobutirat, dan asam dimerumat. Zat warna *Monascus* merupakan senyawa turunan poliketida dan azafilon, dengan senyawa utama berupa zat warna jingga (rubropunktatin dan monaskorubrin), zat warna merah (rubropunktamin dan monaskurubramin) serta zat warna kuning (monaskin dan ankaflavin) (Feng, *et al.*, 2012; Patakova, 2013).

Zat warna *Monascus* memiliki berbagai aktivitas farmakologi, seperti inhibitor enzim tertentu, antimikroba, antivirus, antioksidan dan anti-inflamasi. Beberapa peneliti, yang memfokuskan penelitian pada aktivitas antineoplastik, menunjukkan adanya efek pro-apoptosis atau kemampuan menekan pertumbuhan berbagai jenis sel tumor dari zat warna *Monascus* tersebut (Ho and Pan, 2009).

Monaskin, salah satu pigmen azafilon, dievaluasi aktivitas antitumornya melalui pemberian oral pada tikus. Tumor pada kulit tikus dihasilkan melalui dua tahap karsinogenesis, yaitu menggunakan inisiator peroksinitrit (ONOO⁻; PN) atau mutasi dengan sinar ultraviolet B (UVB), dilanjutkan dengan

12-O-tetradekanolforbol-13-asetat (TPA) sebagai promotor. Hasil penelitian menunjukkan bahwa monaskin menghambat karsinogenesis kulit tikus, baik yang diinduksi oleh PN maupun UVB, secara signifikan (Akihisa, *et al.*, 2005).

Hasil uji sitotoksitas ankaflavin menunjukkan adanya aktivitas antikanker terhadap sel kanker manusia Hep G2 dan A549, dengan IC₅₀ sebesar 15 µg/mL, namun pada konsentrasi yang sama tidak menghasilkan toksisitas yang signifikan terhadap 38 sel normal MRC-5 dan WI. Untuk mengetahui mekanisme kematian sel, maka sel Hep G2 diberi ankaflavin selama 48 jam, lalu diperiksa perubahan morfologis kromatinnya. Hasilnya ditemukan adanya kondensasi dan fragmentasi kromosom serta terdeteksinya puncak sub-G1 yang signifikan melalui pemeriksaan *flow cytometry* (Su, *et al.*, 2005).

Sifat toksikologis monaskopiridin dievaluasi menggunakan sel epitel ginjal manusia. Hasilnya menunjukkan adanya efek sitotoksik monaskopiridin pada konsentrasi mikromolar, dengan konsentrasi median efektif antara 20,7 dan 43,2 µmol/L. Monaskopiridin C dan D tidak menginduksi apoptosis, namun menyebabkan peningkatan indeks mitosis dari 3,21% ± 0,27% (kontrol) menjadi maksimum 8,14% ± 0,89% (monaskopiridin D), yang ditandai adanya akumulasi sel pada tahap metafase dan penurunan sel yang simultan pada tahap anafase dan telofase. Akumulasi sel pada tahap metafase ini disebabkan hilangnya sebagian atau seluruh aparatus *spindle*. Kondisi ini menunjukkan adanya potensi monaskopiridin terhadap penghambatan tumor (Knecht, *et al.*, 2006).

Berbagai turunan dari zat warna kuning azafilon, yaitu monaskuspiloin (Chen, *et al.*, 2012), monapuripiridin A (Hsu, *et al.*, 2012) serta monafilon A dan B (Hsu, *et al.*, 2010) juga diketahui memiliki aktivitas antikanker melalui studi pra klinis.

Metabolit sekunder *Monascus* lainnya, yaitu monakolin K, merupakan senyawa aktif lipofilik statin yang mirip dengan lovastatin. Sejak tahun 1987, lovastatin banyak digunakan sebagai obat penurun kadar kolesterol dalam darah. Monakolin K mampu mereduksi kolesterol dan lipoprotein dalam darah, karena mampu menghambat aktivitas HMG-COA (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase), yaitu enzim yang diperlukan dalam biosintesis kolesterol. Monakolin K merupakan satu-satunya metabolit *Monascus* yang sudah diuji secara klinis, yang menunjukkan penghambatan terhadap berbagai tipe kanker dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker (Hus, *et al.*, 2011).

Hong *et al.* (2008) meneliti efek antikanker angkak dibandingkan lovastatin pada sel kanker usus besar. Lovastatin (5,93 µmol/L) mampu menurunkan proliferasi pada sel kanker usus manusia HCT-116 dan HT-29 masing-masing sebesar 25% dan 21% dan menginduksi apoptosis pada keduanya. Sebanyak 50 µg angkak (setara dengan 5,93 µmol/L lovastatin) mampu menghambat pertumbuhan kedua sel tumor masing-masing sebesar 41% dan 32% serta meningkatkan apoptosis pada sel HCT-116. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa angkak memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan kanker usus besar.

Dalam penelitian lainnya, Hong *et al.* (2008) menunjukkan perbedaan antara efek

angkak dan lovastatin pada sel LNCaP yang bergantung pada androgen dan sel independen-androgen, yang mengekspresikan reseptor androgen (LNCaP-AR). Pada konsentrasi 5,93 $\mu\text{mol/L}$, lovastatin dapat menurunkan pertumbuhan sel tumor prostat LNCaP dan LNCaP-AR, masing-masing sebesar 20% dan 15%. Sebanyak 50 $\mu\text{g/mL}$ angkak (mengandung 5,93 $\mu\text{mol/L}$ monakolin K) dapat menghambat pertumbuhan sel LNCaP sebesar 47-77% serta sel LNCaP-AR sebesar 62-65%, setelah 48 dan 72 jam pemberian. Penambahan angkak tanpa monakolin K masih mampu menurunkan proliferasi sel dalam sel LNCaP dan LNCaP-AR. Penambahan 25 $\mu\text{mol/L}$ mevalonat ke medium, yang diberi dengan 5,93 $\mu\text{mol/L}$ lovastatin, akan memulihkan proliferasi seluruh sel LNCaP dan LNCaP-AR. Namun, penambahan mevalonat pada konsentrasi yang sama tidak berpengaruh pada aktivitas antiproliferasi angkak terhadap sel LNCaP atau sel LNCaP-AR.

Pada studi pra klinis, monakolin K juga menunjukkan adanya aktivitas antikanker (Ho and Pan, 2009). Hasil tes mutagenisitas menggunakan *Salmonella typhimurium* menunjukkan bahwa lovastatin mampu menurunkan mutagenisitas yang diinduksi oleh natrium azida dan 4-nitro-o-fenilenediamin, sehingga disimpulkan monakolin K memiliki efek yang potensial untuk mencegah pertumbuhan sel kanker (Yang, *et al.*, 2014).

Ho and Pan (2009) melaporkan bahwa pemberian oral ekstrak angkak (200 mg/kg/hari) mampu menghambat metastasis sel-sel karsinoma paru-paru (LLC) dalam tikus C57BL, dengan menurunkan kadar faktor pertumbuhan endotel vaskular serum (VEGF). Hasil tes *Matrigel-coating transwell, tube-*

forming, dan *reverse transcriptase-PCR* (RT-PCR) menunjukkan adanya pengaturan aktivitas invasif oleh Monakolin K dalam ekstrak angkak, yang distimulasi VEGF dalam sel LLC. Kedua peneliti ini membuktikan bahwa ekstrak angkak memiliki aktivitas antitumor in vivo yang kuat pada tikus dengan karsinoma paru-paru Lewis. Kombinasi senyawa (monakolin K dan ankaflavin, 10 $\mu\text{g/mL}$) dapat meningkatkan apoptosis sel karsinoma paru-paru Lewis secara sinergis dan menghambat laju proliferasi sel secara in vitro.

Yang *et al.* (2014), melakukan evaluasi efektivitas lovastatin (20-40 mg/hari) terhadap pencegahan penyakit jantung koroner. Dari hasil penelitian tersebut, ditemukan adanya penurunan signifikan kejadian melanoma pada pasien yang diberi lovastatin dibanding pemberian plasebo. Penggunaan statin dalam jangka waktu lama (>5 tahun) akan menurunkan resiko kanker payudara dan kanker usus besar. Hus *et al.* (2011) melakukan penelitian terhadap 91 pasien *multiple myeloma* kambuhan atau refraktori, dengan pemberian kombinasi talidomid dan deksametason (TD) atau TD dan lovastatin, pada dosis 0,5-2 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan lovastatin pada terapi TD akan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker secara keseluruhan, walaupun tidak ada data nilai plasma lovastatin dari hasil penelitian ini.

Yang *et al.* (2014) melakukan evaluasi terhadap tolerabilitas (kemampuan individu dalam menerima terapi) lovastatin pada pasien kanker. Dosis harian lovastatin sebesar 2-45 mg/kg, ternyata meningkatkan konsentrasi plasma sebesar 0,1-3,9 $\mu\text{mol/L}$, dengan puncak bioaktivitas 4 jam.

Polisakarida merupakan produk fermentasi *Monascus* yang dapat menginduksi diferensiasi sel leukemia menjadi sel mirip makrofag, sehingga dapat menekan kanker (Lee, *et al.*, 2012). Fraksinasi produk fermentasi *Monascus* dengan teknik *bioassay-guided* menghasilkan beberapa senyawa steroid berupa (22S, 23R, 24S)-20b,23a,25a-trihidroksi-16,22-epoksi-4,6,8(14)-trienergosta-3-on, (22E, 24R)-3b5a-dihidroksiergosta-23-metil-7,22-dien-6-on, (22E, 24R)-3b,5a-dihidroksiergosta-7,22-dien-6-on and (22E, 24R)-6b-metoksi-ergosta-7,22-dien-3b, 5-diol. Senyawa-senyawa steroid ini memiliki aktivitas antikanker berupa penghambatan sel kanker paru-paru dan ovarium secara in vitro (Shang, *et al.*, 2011).

Meskipun studi praklinis telah menunjukkan aktivitas antikanker dari berbagai metabolit *Monascus*, masih diperlukan studi klinis penggunaan berbagai metabolit ini dalam terapi kanker. Lovastatin dapat menurunkan resiko kanker payudara dan kolorektal (Yang, *et al.*, 2014), namun uji klinis skala kecil menunjukkan lovastatin tidak memiliki aktivitas antitumor pada pasien kanker (Holstein, *et al.*, 2006; Vinayak, *et al.*, 2013). Hal ini disebabkan tidak cukupnya jumlah pasien kanker, dosis obat, atau waktu pemberian dalam uji tersebut. Lovastatin juga dikaitkan dengan kejadian miopati pada pasien kanker. Hal ini berkaitan dengan toksisitas dosis, walaupun dapat diatasi dengan pemberian profilaksis ubikuinon, yaitu produk akhir dari biosintesis kolesterol jalur mevalonat (Yang, *et al.*, 2014). Uji klinis lovastatin dan metabolit *Monascus* lainnya dalam skala lebih besar membutuhkan lebih banyak pasien kanker sebagai subyek penelitian.

Beberapa komponen dalam *Monascus* juga dianggap berbahaya bagi hewan dan manusia. Zat warna jingga beracun bagi embrio ayam (Ho, *et al.*, 2010), zat warna merah dan turunannya, seperti monaskopiridin, mampu menginduksi aneuploidi dalam sel immortal epitel ginjal manusia, sehingga diduga memiliki potensi karsinogenik (Knecht, *et al.*, 2006).

Sitrinin merupakan mikotoksin dengan efek nefrotoksik dan hepatotoksik pada hewan dan manusia (Yang, *et al.*, 2014). Optimalisasi kondisi kultur fermentasi *Monascus*, seperti pengaturan kadar air, peningkatan pH atau konsentrasi etanol (Lee, *et al.*, 2007), atau penggunaan histidin sebagai sumber nitrogen (Hajjaj, *et al.*, 2012) dapat mengurangi atau menghilangkan pembentukan sitrinin, dengan mempertahankan atau meningkatkan jumlah monakolin K. Pengembangan galur *Monascus* sitrinin-negatif (Jia, *et al.*, 2010), yaitu galur yang memproduksi jumlah sitrinin yang rendah dan jumlah monakolin K yang lebih tinggi, dapat digunakan untuk mengatasi masalah sitrinin (Wang, *et al.*, 2004).

KESIMPULAN

Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa berbagai metabolit sekunder angkak memiliki aktivitas antikanker, yaitu monaskin, monaskopiridin C dan D, monaskuspiloin, monapuripiridin A, monafilon A dan B, monakolin K, dan beberapa senyawa polisakarida. Meskipun studi pra klinis telah menunjukkan aktivitas antikanker dari berbagai metabolit *Monascus*, masih diperlukan studi klinis skala besar untuk penggunaannya dalam terapi kanker. Beberapa metabolit juga dianggap berbahaya, antara lain sitrinin yang merupakan mikotoksin dengan efek nefrotoksik

dan hepatotoksik pada hewan dan manusia. Hal ini dapat diatasi optimalisasi kondisi kultur fermentasi atau fermentasi menggunakan galur *Monascus* sitrinin-negatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Rizky Abdulah, Ph.D., Apt. selaku dosen pengampu mata kuliah Metodologi Penelitian serta berbagai pihak yang telah membantu dalam penyusunan artikel ini.

PUSTAKA

Akihisa T, Tokudab H, Ukiya M, Kiyota A, Yasukawa K, Sakamoto N, Kimura Y, Suzuki T, Takayasu J., and Hoyoku N. 2005. Anti-tumor-initiating effects of monascin, an azaphilonoid pigment from the extract of *Monascus pilosus* fermented rice (red-mold rice). *Chem Biodivers*, 2 (10): 1305-1309.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, and Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6): 394-494. doi:10.3322/caac.21492.

Chen RJ, Hung CM, Chen YL, Wu MD, Yuan GF, and Wang YJ. 2012. Monascuspiloin induces apoptosis and autophagic cell death in human prostate cancer cells via the akt and ampk signaling pathways. *J Agric Food Chem*, 60:7185–7193.

Feng Y, Shao Y, and Chen F. 2012. *Monascus* pigments. *Appl Microbiol Biotechnol*, 96:1421–1440.

Hajjaj H, Francois JM, Goma G, and Blanc PJ. 2012. Effect of amino acids on red pigments and citrinin production in *Monascus ruber*. *J Food Sci*, 77:M156–M159.

Ho BY, and Pan TM. 2009. The *Monascus* metabolite monacolin k reduces tumor

progression and metastasis of lewis lung carcinoma cells. *J Agric Food Chem*, 57 (18): 8258-8265.

Ho BY, Wu YM, Hsu YW, Hsu LC, Kuo YH, Chang KJ, Pan TM. 2010. Effects of *Monascus*-fermented rice extract on malignant cell-associated neovascularization and intravasation determined using the chicken embryo chorioallantoic membrane model. *Integr Cancer Ther*, 9:204–212.

Holstein SA, Knapp HR, Clamon GH, Murry DJ, and Hohl RJ. 2006. Pharmacodynamic effects of high dose lovastatin in subjects with advanced malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*, 57:155–164.

Hong MY, Seeram NP, Zhang Y, and Heber D. 2008. Anticancer effects of chinese red yeast versus monacolin K alone on colon cancer cells. *J Nutr Biochem*, 19(7): 448-458.

Hsu YW, Hsu LC, Liang YH, Kuo YH, and Pan TM. 2010. Monaphilones a-c, three new antiproliferative azaphilone derivatives from *Monascus purpureus* NTU 568. *J Agric Food Chem*, 58:8211–8216.

Hsu WH, and Pan TM. 2012. *Monascus purpureus*-fermented products and oral cancer: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*, 93:1831–1842.

Hsu LC, Hsu YW, Liang YH, Liaw CC, Kuo YH, and Pan TM. 2012. Induction of apoptosis in human breast adenocarcinoma cells MCF-7 by monapurpyridine a, a new azaphilone derivative from *Monascus purpureus* NTU 568. *Molecules*, 17:664–673.

Hus M, Grzasko N, Szostek M, Pluta A, Helbig G, Woszczyk D, Cioch MA, Jawniak D, Legiee W, Morawska M, Kozinska J, Waciński P, and Dmoszynska A. 2011. Thalidomide, dexamethasone and lovastatin with autologous stem cell transplantation as a salvage immunomodulatory therapy in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*, 90: 1161–1166.

Jia XQ, Xu ZN, Zhou LP, and Sung CK. 2010. Elimination of the mycotoxin citrinin production in the industrial important

- strain *Monascus purpureus* SM001. *Metab Eng*, 12:1–7.
- Knecht A, Cramer B, and Humpf HU. 2006. New *Monascus* metabolites: structure elucidation and toxicological properties studied with immortalized human kidney epithelial cells. *Mol Nutr Food*, 50 (3): 314–321.
- Lee CL, Hung HK, Wang JJ, and Pan TM. 2007. Improving the ratio of monacolin K to citrinin production of *Monascus purpureus* NTU 568 under dioscorea medium through the mediation of pH value and ethanol addition. *J Agric Food Chem*, 55:6493–6502.
- Lee BH, Hsu WH, Liao TH, and Pan TM. 2012. Inhibition of leukemia proliferation by a novel polysaccharide identified from *Monascus*-fermented dioscorea via inducing differentiation. *Food Funct*, 3:758–764.
- Lin YL, Wang TH, Lee MH, and Su NW. 2008. Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*, 77:965–973.
- Nijjar PS, Burke FM, Bloesch A, and Rader DJ. 2010. Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: a review. *J Clin Lipidol.*, 4:248–258.
- Patakova P. 2013. *Monascus* secondary metabolites: production and biological activity. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 40:169–181.
- Shang XY, Li JJ, Liu MT, Li S, Liu Y, Wang YF, Huang X., and Jin ZL. 2011. Cytotoxic steroids from *Monascus purpureus*-fermented rice. *Steroids*, 76: 1185–1189.
- Su NW, Lin YL, Lee MH, and Ho CY. 2005. Ankaflavin from *Monascus*-fermented red rice exhibits selective cytotoxic effect and induces cell death on hep G2 cells. *J Agric Food Chem*, 53:1949–1954.
- Vinayak S, Schwartz EJ, Jensen K, Lipson J, Alli E, McPherson L, Fernandez AM, Sharma VR, Staton A, Mills MA, Schackmann EA, Telli ML, Kardashian A, Ford JM, and Kurian AW. 2013. A clinical trial of lovastatin for modification of biomarkers associated with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*, 142:389–398.
- Wang JJ, Lee CL, and Pan TM. 2004. Modified mutation method for screening low citrinin-producing strains of *Monascus purpureus* on rice culture. *J Agric Food Chem*, 52:6977–6982.
- Yang T, Liu J, Luo F, Lin Q, Rosol TJ, and Deng X. 2014. Anticancer properties of *Monascus* metabolites. *Anticancer drugs*, 25(7): 735–744.