

## ARTIKEL TINJAUAN: AKTIVITAS ANTIKANKER SPONS LAUT KELAS HEXACTINELLIDA

**Pradita Rizki Iriani, Yuni Elsa Hadisaputri**  
Program Studi SI, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363  
[praditariz@gmail.com](mailto:praditariz@gmail.com)

### ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu dari enam penyebab kematian utama di seluruh dunia. Saat ini, pengobatan kanker dinilai belum efektif dalam mengobati kanker. Sekitar 70% permukaan bumi terdiri atas lautan yang memiliki organisme-organisme kaya akan senyawa bioaktif dengan efek farmakologis. Salah satu organismenya yakni spons laut (porifera). Spons laut diyakini sebagai sumber penemuan obat sitotoksik dan antikanker terkini karena memiliki beragam metabolit sekunder dengan berbagai struktur kimia. Hexactinellida merupakan salah satu kelas spons laut yang memiliki aktivitas antikanker. Aktivitas antikanker ini dilihat dari senyawa yang terkandung oleh masing-masing spesies serta target molekularnya. Hasil menunjukkan bahwa *A. beatrix beatrix* dan *Pheronema raphanus* memiliki aktivitas antikanker.

**Kata kunci:** kanker, antikanker, spons, hexactinellida

### ABSTRACT

*Cancer is one of the six major causes of death in the world. Currently, cancer's treatment has not been effective to treat cancer. Approximately 70% of earth surface consist of water that have organism rich in biocompatible compounds with potent pharmacological effects. One of the organisms is sponge (porifera). Sponges are believed to be the current source of cytotoxic drug and anticancer because they have a variety of secondary metabolites with various chemical structures. Hexatinellida is one class of sponge that has anticancer activity. The anticancer activity is seen from the compounds contained by each species and its molecular targets. The result shows that *A. beatrix beatrix* Gray and *Pheronema raphanus* have anticancer activity.*

**Keyword:** cancer, anticancer, sponge, hexactinellid

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

### Pendahuluan

Kanker diakibatkan oleh kerusakan atau mutasi dari protoonkogen yang dikode untuk protein yang terlibat dalam induksi proliferasi dan diferensiasi sel, dan tumor supresor gen yang dikode untuk protein yang menghasilkan sinyal

penghambatan pertumbuhan sel dan merangsang apoptosis (Jemal, et al., 2012) (Devita & Rosenberg, 2012). Saat ini, kanker merupakan salah satu dari enam penyebab kematian utama di seluruh dunia. Berdasarkan data dari WHO, sekitar 8,8 juta kematian akibat kanker terjadi pada

tahun 2015. Umumnya kematian akibat kanker disebabkan oleh kanker paru (19,2%), hati (8,9%), kolorektal (8,7%), lambung (8,5%), dan payudara (6,4%). Meningkatnya *global warming*, malnutrisi dan kerusakan lingkungan akan meningkatkan kasus kanker. *American Cancer Society* memperkirakan bahwa pada tahun 2050 akan tumbuh sebanyak 27 juta kasus kanker baru dan 17,5 juta kematian akibat kanker. Saat ini, pengobatan kanker seperti prosedur bedah, radioterapi dan agen terapi fisik (Mullard, 2015), termasuk dari penggunaan terapi kemoterapi dan terapi hormon dengan imunoterapi (Nicolini, et al., 2016), dinilai belum efektif dalam menangani beberapa kasus kanker (Fakim, 2006). Situasi ini menuntut pengembangan strategi penemuan obat baru dan molekul dari bahan alami.

Alam menyediakan beragam biomolekul aktif yang telah terbukti penting untuk pengembangan obat-obatan baru (Mehbub, et al., 2014). Farmakologi laut adalah disiplin baru yang mengeksplorasi lingkungan laut yang mencari obat-obatan yang potensial. Dalam dua dekade terakhir, penyaringan besar senyawa laut telah dilakukan, dan berbagai kegiatan, seperti antivirus (Dang, et al., 2015), antibakteri (Desbois, et al., 2009), antijamur (Desbois, et al., 2009), antiparasit (Wei, et al., 2010), antitumor (Nuijen, et al., 2000) dan anti-inflamasi

(Asolkar, et al., 2009), telah dilaporkan. Dengan demikian, senyawa laut menjadi pilihan untuk dikembangkan menjadi bahan untuk kosmetik, farmasi dan industri makanan (Lee, et al., 2015). Sekitar 70% dari bumi terdiri atas lautan dan mengandung sejumlah besar organisme laut, salah satunya ialah spons atau porifera. Spons laut telah dianggap sebagai bidang yang sangat subur untuk penemuan zat kimia alami bioaktif dengan keragaman komponen kimia utama dan sekunder serta metabolit-metabolitnya (Perdicaris, et al., 2013). Spons laut memiliki potensi yang cerah dalam penemuan obat antikanker karena memiliki sumber utama obat antitumor dan antikanker (Valeriote, et al., 2012). Senyawa yang terisolasi bisa diklasifikasikan sebagai alkaloid, terpenoid, glikosida, fenol, phenazines, polyketides, produk asam lemak dan peptida, analog asam amino, nukleosida, porfirin, alifatik peroksida siklik dan sterol. Senyawa tersebut berinteraksi dengan target molekuler yang terlibat dalam karsinogenesis seperti *cystoskeletal element*, *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B), *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1), *breast cancer resistance protein* (BCRP), *nuclear receptors*, *P-glycoproteins* (P-gp), *topoisomerases*, *matrix metalloproteinases* (MMPs) and *protein kinase C* (PKC) (Bhatnagar & Kim, 2010) (Sipkema, et al., 2005). Spons laut diketahui memiliki 15.000 spesies di seluruh (Thomas, et al.,

2010). Spons laut sendiri dikategorikan dalam 3 kelas yakni calcarea, demospongiae dan hexactinellida. Hingga saat ini, terdapat lebih dari 5300 produk alami telah diisolasi dari spons laut dan bertambah hingga 200 setiap tahunnya (Laport , et al., 2009) (Mehbub, et al., 2014).

Hexactinellida atau spons gelas, biasanya ditemukan pada perairan dalam (200 hingga >600 m), walau kadang ditemukan di perairan dangkal (Vacelet, et al., 1994). Berdasarkan data dari World Porifera Database, hexactinellida dibagi menjadi dua subkelas yakni amphidiscophora dan hexasterophora. Amphidiscophora terdiri atas ordo amphidisxosida, sedangkan hexasterophora terdiri atas empat ordo antara lain hexactinosida, lyssacinosida, aulocalyosida dan lychniscosida. Kurangnya spongin menyebabkan struktur spons hexactinellida

cukup kaku. Walaupun spons ini cukup umum, namun sedikit sekali publikasi mengenai senyawa kimia yang terkandung dalam spons kelas hexactinellida ini (Wright, et al., 2009).

Berkenaan dengan hal tersebut, ulasan jurnal ini difokuskan pada spesies spons kelas Hexactinellida yang memiliki aktivitas antikanker. Ulasan yang tertera terkait senyawa bioaktif dan target sel atau molekular senyawa tersebut.

### Pokok Bahasan

Pengamatan aktivitas antikanker spons kelas Hexactinellida masih belum banyak dilakukan seperti kelas Demospongiae dan Calcareae. Namun, beberapa peneliti telah melakukan pengamatan pada beberapa spesies dari kelas ini. Hasil penelitian telah dirangkum pada **Tabel 1**

**Tabel 1.** Jenis sponge dengan aktivitas antikanker

| Sponge                                        | Senyawa        | Target sel atau molekular                                                                  | Referensi               |
|-----------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <i>Aphrocallistes beatrix beatrix</i><br>Gray | Aphrocallistin | PANC-1 <i>human pancreatic carcinoma</i> dan DLD-1 <i>human colon carcinoma cell lines</i> | (Wright, et al., 2009)  |
| <i>Pheronema raphanus</i>                     |                | AP-1                                                                                       | (Fedorov, et al., 2013) |

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Amy, et al (2009), sample spons *A. Beatrix Beatrix Gray* diambil di perairan dalam timur Fort Pierce, Florida.

Tepatnya pada tumpukan karang *Lophelia* menggunakan Johnson-Sea-Link. *A. beatrix beatrix* Gray mengandung metabolit baru turunan adenine-adisine

bromotyrosine yakni aphrocallistin. Aphrocallistin menghambat pertumbuhan panel garis sel tumor manusia dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 7,5 hingga  $>100 \mu M$  dan terbukti mampu menginduksi siklus sel GI pada PANC-1 *human pancreatic carcinoma*.

Berdasarkan jurnal yang ditulis oleh Fedorov et al (2013), diketahui bahwa *Pheronema raphanus* pada konsentrasi 0,0625 mg/mL mampu menghambat aktifitas AP-1 sebesar 90% dari kontrol di sel JB6C141. Faktor transkripsi aktivator protein-1 (AP-1) merupakan kompleks heterodimerik yang mengandung protein JUN, FOS, ATF, dan MAF. Aktifitas AP-1 diinduksi oleh plethora dan meregulasi proses selular seperti migrasi sel, proliferasi, diferensiasi, inflamasi, apoptosis dan survival, transformasi dan pembentukan tumor (Eferl & Wagner, 2003). Aktifitas AP-1 yang berlebihan dapat meningkatkan ekspresi pembentukan kanker termasuk kanker payudara, ovarium, serviks, kolorektal, paru, kandung kemih dan lainnya (Prusty & Das, 2005). Selain itu, juga dapat menimbulkan penyakit lain yakni iskemi serebral, stroke, kejang, psoriasis dan mastitis (Kim, et al., 2011).

### Simpulan

Beberapa jenis spons kelas hexactinellida seperti *Aphrocallistes Beatrix beatrix* Gray dan *Pheronema raphanus* diketahui

memiliki aktivitas antikanker yang dapat dijadikan sebagai sumber pengembangan obat-obat antikanker terbaru.

### Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berperan langsung maupun tidak langsung dalam terselesaikannya penulisan ulasan artikel ini.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

- Asolkar, R. et al., 2009. Arenamides A-C, cytotoxic NF-kappa B inhibitors from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*. *J. Nat. Prod.*, Volume 72, pp. 396-402.
- Bhatnagar, I. & Kim, S., 2010. Marine Antitumor Drugs: Status, Shortfalls, and Strategies. *Marine Drugs*, 8(10), pp. 2702-2720.
- Dang, V., Benkendorff, K., Green, T. & Speck, P., 2015. Marine snails and slugs: A great place to look for antiviral drugs. *J. Virol.*, Volume 89, pp. 8114-8118.
- Desbois, A., Mearns-Spragg, A. & Smith, V., 2009. A fatty acid from the diatom *Phaeodactylum tricornutum* is antibacterial against diverse bacteria including multi-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Mar. Biotechnol.*, Volume 11, pp. 45-52.
- Devita, V. & Rosenberg, S., 2012. Two hundred years of cancer research. *N. England J Med.*, 366(23), pp. 2207-2214.

- Eferl, R. & Wagner, E., 2003. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer*, 3(11), pp. 859-868.
- Fakim, A. G., 2006. Medicinal Plants: Tradition of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(1), pp. 1-93.
- Fedorov, S. et al., 2013. The Extract of Some Marine Invertebrates and Algae Collected off the Coast Waters of Vietnam Induce the Inhibitory Effects in 1 Transcriptional Activity in JB6C141 Cells. *Journal of Chemistry*, Volume Article ID 896709, p. 6 pages.
- Jemal, A. et al., 2012. Global Cancer Statistics. *Cancer J*, 366(23), pp. 2207-2214.
- Kim, K. et al., 2011. Staphylococcus aureus induces IL-1 $\beta$  expression through the activation of MAP kinases and AP-1, CRE and NF- $\kappa$ B transcription factors in the bovine mammary gland epithelial cells. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 34(4), pp. 347-354.
- Laport, M., Santos, O. & Muricy, G., 2009. Marine sponges: Potential Sources of New Antimicrobial Drugs. *Curr. Pharm. Biotechnology*, Volume 10, pp. 86-105.
- Lee, S. et al., 2015. Stalked sea squirt (Style clava) tunic waste as a valuable bioresource: Cosmetic and Antioxidant Activities. *Process Biochem*, Volume 50, pp. 1977-1984.
- Mehbub, M., Lei, J., Franco, C. & Zhang, W., 2014. Marine Sponge Derived Natural Products Between 2001 and 2010: Trend and Opportunities for Discovery of Bioactives. *Maritime Drugs*, Volume 12, pp. 4539-4577.
- Mullard, A., 2015. FDA Approves First Immunotherapy Combo. *Nat. Rev. Drug Discovery*, Volume 14, p. 739.
- Nicolini, A. et al., 2016. Immunotherapy and Hormon-Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Review and an Update. *Curr. Drug Targets*, Volume 17, pp. 1127-1139.
- Nuijen, B. et al., 2000. Pharmaceutical development of anticancer agents derived from marine sources. *Anticancer Drugs*, Volume 11, pp. 793-811.
- Perdicaris, S., Vlachogianni, T. & Valavanidis, A., 2013. Bioactive Natural Substances from Marine Sponges: New Development and Prospects for Future Pharmaceuticals. *Nat Prod Chem*, 1(3), pp. 1-8.
- Plaza, A. et al., 2009. Celebsides A-C and theopapuamides B-D, sepsipeptides from an Indonesian Sponge that inhibit HIV-1 entry. *J. Org Chem*, Volume 74, pp. 504-512.
- Prusty, B. & Das, B., 2005. Constitutive activation of transcription factor AP-1 in cervical cancer and suppression of human papillomavirus (HPV) transcription and AP-1 activity in HeLa cells by curcumin. *International Journal Cancer*, 113(6), pp. 951-960.
- Sipkema, D. et al., 2005. Marine Sponges as Pharmacy. *Marine Biotechnol*, 7(3), pp. 142-162.
- Sithranga Boopathy, N. & Kathiresan, K., 2010. Anticancer Drugs from Marine Flora: An Overview. *Journal of Oncology*, Issue Article ID 214186, pp. 1-18.
- Thomas, T. R. A., Kaylekar, D. & Loka Bharathi, P., 2010. Marine drugs from sponge-microbe association- a review. *Marine Drugs*, 8(4), pp. 1417-1468.
- Vacelet, J., Boury-Esnault, N. & Harmelin, J., 1994. Hexactinellid cave, a unique deep-sea habitat in the scuba zone. *Deep-Sea Res*, I(41), pp. 965-973.
- Valeriotte, F. et al., 2012. Discovery and Development of Anticancer Agents

- from Marine Spnges: Perspective a based on Chemistry Experimental Theraupetics Collaboration Program. *J. Exp. Ther Oncol*, Volume 10, pp. 119-134.
- Wei, X., Nieves, K. & Rodriguez, A., 2010. Neopetrosiamine A, biologically active bis-piperidine alkaloid from the caribbean sea sponge neopetrosia proxima. *Bioorg. Chem. Lett*, Volume 20, pp. 5905-5908.
- Wright, A. E. et al., 2009. Isolation, Synthesis, and Biological Activity of Aphrocallistin, an Adenine-Substitued Bromotyramine Metabolite from the Hexactinellida Sponge Aphrocallistes beatrix. *J. Nat. Prod*, 72(6), pp. 1178-1183.