

ARTIKEL ULASAN: AKTIVITAS ANTIKANKER SPONS LAUT KELAS CALCAREAE

Chika Aulia Afina, Yuni Elsa Hadisaputri

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
chika.afina@gmail.com

ABSTRAK

Kanker merupakan penyakit akibat pertumbuhan sel yang abnormal dan tak terkendali, sehingga sel terus tumbuh dan merusak jaringan, bentuk, hingga fungsi organ disekitarnya. Pada tahun 2017, diperkirakan sekitar 9 juta orang di Indonesia meninggal akibat kanker. Rendahnya keamanan dan efikasi obat sintetik antikanker yang sudah ada, menjadi alasan munculnya penelitian untuk mencari alternatif obat antikanker yang berasal dari herbal, yang diketahui memiliki efek samping yang lebih kecil. Beberapa spesies spons kelas *calcareae*, diketahui memiliki potensi sebagai terapi antikanker. Hal ini dapat dilihat dari parameter sitotoksitas, yaitu IC_{50} dari masing-masing spesies spons. Aktivitas antikanker spons diamati pada delapan jenis sel lini kanker, yaitu K562, HeLa, HepG2, THP-1, A549, PC-9, HT29, dan MCF-7. Hasil menunjukkan bahwa beberapa spesies spons kelas *calcareae*, memiliki aktivitas sitotoksik pada kedelapan jenis sel lini kanker.

Kata kunci: spons, *calcareae*, kanker

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by abnormal cell growth and uncontrolled, so that the cell continues to grow and damage the tissues, shapes, and function of surrounding organs. By 2017, an estimated 9 million people in Indonesia die from cancer. The low safety and efficacy of existing anticancer synthetic drugs, was the reason for the emergence of research to find alternative anticancer drugs derived from herbs, are known to have smaller side effects. Some sponges species of *calcareae* class, known to have potential as anticancer therapy. This can be seen from the parameters of cytotoxicity, IC_{50} of each species of sponge. Sponge anticancer activity was observed in eight types of cancer cell lines, namely K562, HeLa, HepG2, THP-1, A549, PC-9, HT29, and MCF-7. The results show that some sponges species of *calcareae* class, have cytotoxic activity in the eight types of cancer cell lines.

Keywords: sponge, *calcareae*, cancer.

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit akibat pertumbuhan sel yang abnormal dan tak terkendali, sehingga sel terus tumbuh dan merusak jaringan, bentuk, hingga fungsi

organ disekitarnya (De Jong et al. 2010). Jutaan orang di dunia meninggal akibat kanker. Di Indonesia sendiri, prevalensi kanker memprihatinkan, yaitu sekitar 1,4 per seribu penduduk (Yayasan Kanker Indonesia 2017). Dua masalah utama untuk

terapi antikanker yang sudah ada saat ini yaitu rendahnya efikasi dan keamanan. Untuk mengatasi masalah tersebut, para peneliti membuat strategi untuk terapi kanker menggunakan senyawa herbal. Hal ini karena profil keamanan senyawa herbal yang dinilai lebih baik (Amin et al. 2009).

Selama beberapa tahun, penggunaan senyawa ini digunakan sebagai alternatif terapi dan pencegahan tumor. Sekitar 60% dari penemuan obat antikanker merupakan derivat dari senyawa bahan herbal. Namun, 70% dari planet kita tertutup oleh air dan keanekaragaman hayati laut tak tertandingi. Oleh karena itu peneliti medik berfokus pada dunia laut yang memiliki potensi besar, dalam enam dekade terakhir (Sagar et al. 2010).

Dari semua organisme laut, spons yang termasuk dalam filum porifera merupakan sumber terkaya senyawa herbal di laut dengan kontribusi 30% dari semua produk laut yang sudah teridentifikasi sejauh ini (Mehbub et al. 2014). Spons (porifera) dibagi menjadi tiga kelas utama, yaitu *calcareae* (calcareous sponges), *hexactinellidae* (glass sponges) dan *demospongiae* (horny sponges) (Mioso et al. 2017).

Spons yang merupakan filum metazoa tertua yang masih ada saat ini, telah ditetapkan sebagai sumber produk

herbal dari laut yang sangat bermanfaat. Sponge menghasilkan berbagai metabolit sekunder, dengan kandungan alkaloid paling banyak (Ribeiro et al. 2012). Selain mengandung unsur alkaloid, spons juga mengandung senyawa biosintesis lain seperti terpenoid, glikosida, fenol, feniazin, poliketida, asam lemak, analog asam amino, nukleosida, porfirin, peroksida alifatik siklik, dan sterol (Roué et al. 2012) dengan struktur kimia yang kompleks.

Substan tersebut diketahui memiliki aktivitas biologi yang spesifik seperti antibakteri, antivirus, antifungi, anti-malaria, anti-inflammatory, hingga immune dan neuro-suppressive (Dembitsky et al. 2005; Junior et al. 2012; Mehbub et al. 2014; Gomes Filho et al. 2014). Menurut beberapa penelitian yang sudah dilakukan, substan tersebut juga diketahui memiliki aktivitas sitotoksik pada beberapa sel lini tumor tertentu, sehingga berpotensi menjadi target obat untuk pengobatan penyakit multifaktorial seperti kanker (Calcabrini et al. 2017).

METODE

Pada ulasan kali ini, peneliti menggunakan sumber data primer yang langsung dikumpulkan oleh peneliti. Pencarian data primer dilakukan menggunakan mesin pencari secara online yaitu google scholar, PubMed, dan researchgate dengan kata kunci

“calcareae”, “cytotoxicity”, “cancer”, dan “sponge”. Data penelitian yang digunakan yaitu tahun 2008-2018. Kelas spons yang akan diulas kali ini hanya kelas calcareae. Hal ini dikarenakan masih sedikitnya penelitian mengenai aktivitas sitotoksik pada sponge kelas ini, dibandingkan dengan kelas demospongiae.

POKOK BAHASAN

Pengamatan aktivitas antikanker spons kelas calcareae masih belum banyak dilakukan seperti kelas demospongiae. Namun, beberapa peneliti telah melakukan pengamatan pada beberapa spesies dari kelas ini. Pengamatan banyak dilakukan pada spesies *Leucetta* dan *Pericharax* yang termasuk ordo *Clathrinida*, serta spesies *Leucandra* yang termasuk ordo *Leucosolenida*. Aktivitas antikanker didasarkan pada sifat sitotoksik suatu senyawa.

Beberapa penelitian telah melakukan uji sitotoksik terhadap spons kelas calcareae. Uji sitotoksik merupakan uji toksisitas secara *in vitro* menggunakan kultur sel yang digunakan untuk (A549), sel adenokarsinoma paru (PC-9), kanker colon (HT29), dan sel kanker

mendeteksi adanya aktivitas antineoplastik suatu senyawa. Parameter yang digunakan untuk uji sitotoksik yaitu nilai IC₅₀, dimana nilai ini menunjukkan konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel sebesar 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel (Djajanegara et al. 2009).

Dalam protokol, dikatakan bahwa komponen toksik menghasilkan efek farmakologis apabila konsentrasi micromolar rendah, yaitu nilai IC₅₀ ≤ 10 µM atau 4–5 µg/mL (Geran et al. 1972). Sedangkan berdasarkan National Cancer Institute guidelines, ekstrak dan fraksi memiliki nilai IC₅₀ < 20 µg/mL masih dinyatakan aktif (Boyd 1997). Nilai IC₅₀ > 50 µM dalam pengujian dianggap tidak memiliki aktivitas sitotoksik (Gong et al. 2016).

Pengamatan dilakukan pada delapan sel lini kanker yaitu sel leukemia myeloid kronis (K562), sel kanker serviks (HeLa), sel kanker hati hepatoseluler (HepG2), sel leukemia monositik akut (THP-1), sel kanker adenokarsinoma paru payudara (MCF-7). Hasil penelitian telah dirangkum pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Toksisitas spons kelas *calcareae*

Spesies/Ordo	Komponen	Senyawa	Sel Lini Kanker	Referensi
<i>Leucetta chagosensis</i>	Pyronaamidine	Imidazole Alkaloid	K562 dan HeLa dengan IC ₅₀ 6.87 dan 5.62 µM	(An et al. 2018)
			A549, PC9, dan MCF-7 dengan IC ₅₀ 7.8, 5.6, dan 5.2 µM	(An et al. 2018)
	Chagosendine B	Imidazole Alkaloid (kompleks logam)	K562, HepG2, dan HeLa dengan IC ₅₀ 0.62, 1.19, dan 0.58 µM	(An et al. 2018)
	Chagosendine C		K562, HepG2, dan HeLa dengan IC ₅₀ 0.62, 0.31, dan 4.43 µM	(An et al. 2018)
	Leuchagodine B		Memiliki aktivitas inhibisi signifikan pada IL-6 dan THP-1	(Tang et al. 2018)
	Bis(pyronaamidine)zinc	Kompleks sintesis	Memiliki aktivitas inhibisi signifikan pada IL-6 dan THP-1	(Tang et al. 2018)
	Bis(pyronaamidine) Nickel(II)		K562 dengan IC ₅₀ 2.63 µM	(An et al. 2018)
	Bis(naamine J) Nickel(II)		K562 dengan IC ₅₀ 2.33 µM	(An et al. 2018)
<i>Leucetta microraphis</i>	Leucettamol A	Peptide dan makrolida	Sitotoksisitas sedang pada beberapa sel tumor (IC ₅₀ 5 mg/mL)	(Tsukamoto et al. 2008)
<i>Leucetta aff. floridana</i>	14-Methylheptadecanoic acid	Asam lemak	A549 dengan IC ₅₀ < 1.0 µg/mL HT29 dengan IC ₅₀ 15.8 µg/mL	(MÁRQUEZ et al. 2011)
	9,12-Epithio-9,11-octadecanoic acid	Asam lemak	A549 dengan IC ₅₀ < 1.0 µg/mL HT29 dengan IC ₅₀ 2.2 µg/mL	(MÁRQUEZ et al. 2011)
	Hexadecadienoic acid	Asam lemak	A549 dengan IC ₅₀ < 1.0 µg/mL HT29 dengan IC ₅₀ 2.5 µg/mL	(MÁRQUEZ et al. 2011)
	9,12,15-Octadecatrienoic acid	Asam lemak	A549 dengan IC ₅₀ < 1.0 µg/mL HT29 dengan IC ₅₀ 13.2 µg/mL	(MÁRQUEZ et al. 2011)

Spesies/Ordo	Komponen	Senyawa	Sel Lini Kanker	Referensi
<i>Leucandra sp</i>	naamine J	Alkaloid	Sitotoksitas sedang pada MCF-7, A549, HeLa, and PC9 dengan nilai IC ₅₀ 20.1, 23.7, 28.2 dan 45.3 µM	(Tang et al. 2017)
<i>Pericharax heteroraphis</i>	Naamidine J		K562 dengan IC ₅₀ 11.3 µM	(Gong et al. 2016)
	naamidine H		K562 dengan IC ₅₀ 9.4 µM HeLa dengan IC ₅₀ 21.4 µM A549 dengan IC ₅₀ 22.1 µM	(Gong et al. 2016)

Leucetta Chagosensis

Sampel spons *L. chagosensis* diambil di laut China Selatan. Pada tahun 2018, An et al dari China menemukan dua kompleks imidazole alkaloid baru, yaitu Chaogosendin B dan C, serta alkaloid pyronaamidine yang berpotensi sebagai antitumor pada sel lini kanker K562, HepG2, A549, PC9, MCF-7, dan HeLa. Pada tahun yang sama, Tang et al melakukan penelitian yang sama, namun dengan senyawa yang berbeda yaitu Leuchagodine B, serta kompleks logam baru Bis(pyronaamidine)zinc yang memiliki aktivitas sitotoksik pada sel lini kanker IL-6, dan THP-1. Namun nilai IC₅₀ belum diketahui secara pasti, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa tersebut.

Leucetta Microraphis

Sampel spons *L. microraphis* ini diambil pada tahun 2006 di daerah Sulawesi Utara, Indonesia. Tsukamoto et al dari jepang melakukan penelitian dan diketahui bahwa senyawa leucettamol A yang merupakan peptida memiliki fungsi sebagai antikanker pada beberapa sel lini kanker dengan IC₅₀ sekitar 5 mg/mL.

Leucetta aff. Floridana

Sampel spons ini diambil di Colombian Caribbean pada tahun 2002. Peneliti dari Colombia, Marquez et al, menemukan bahwa keempat senyawa asam lemak, yaitu 14-Methylheptadecanoic acid, 9,12-Epithio-9,11-octadecanoic acid, Hexadecadienoic acid, dan 9,12,15-Octadecatrienoic acid pada fraksi etanol memiliki aktivitas sitotoksik pada sel lini kanker HT29 dan A549.

Leucandra sp.

Sampel *Leucandra sp.* diambil di laut China Selatan. Peneliti dari China, Tang et al, menemukan bahwa senyawa naamine J yang termasuk alkaloid, memiliki aktivitas sitotoksik pada empat sel lini kanker, yaitu MCF-7, A549, HeLa, dan PC9. Namun aktivitas sitotoksik pada senyawa ini tergolong sitotoksitas sedang, dengan nilai IC50 pada sel lini kanker MCF-7 yang paling rendah.

Pericharax heteroraphis

Pada tahun 2016, peneliti dari China, Gong et al, melakukan penelitian pada spons *P. heteroraphis*. Sampel diambil di laut China Selatan, dan menemukan bahwa senyawa Naamidine J dan H memiliki aktivitas sitotoksik pada sel lini kanker HeLa, A594, dan K562.

KESIMPULAN

Beberapa jenis spons kelas calcareae seperti *Leucetta sp*, *Leucandra sp*, dan *Pericharax sp* diketahui memiliki aktivitas sitotoksik yang memiliki potensi sebagai antitumor dan antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

Amin, A.R.M.R., Kucuk, O., Khuri, F.R., & Shin, D.M. 2009. Perspectives for Cancer Prevention With Natural Compounds. *Journal of Clinical Oncology* 27(16): p.2712–2725.

An, B. et al. 2018. Chagosendines A - C, New Metal Complexes of Imidazole Alkaloids from the Calcareous Sponge. *Chemistry & Biodiversity* 15: p.e1700481.

Boyd, M.R. 1997. The NCI In Vitro Anticancer Drug Discovery Screen. In B. A. Teicher (ed) *Anticancer Drug Development Guide*, 23–42. Totowa, NJ: Humana Press Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-8152-9_2 [Accessed June 21, 2018].

Calcabrini, C., Catanzaro, E., Bishayee, A., Turrini, E., & Fimognari, C. 2017. Marine Sponge Natural Products with Anticancer Potential: An Updated Review. *Marine Drugs* 15(10): p.310.

De Jong, & Sjamsuhidajat. 2010. *Buku Ajar Ilmu Bedah* 4th ed. Jakarta: ECG. pp. 95-98.

Dembitsky, V., Glorizova, T., & Poroikov, V. 2005. Novel Antitumor Agents: Marine Sponge Alkaloids, their Synthetic Analogs and Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 5(3): p.319–336.

Djajanegara, I., & Wahyudi, P. 2009. Pemakaian Sel HeLa dalam Uji Sitotoksitas Fraksi Kloroform dan Etanol Ekstrak Daun *Annona squamosa*. *JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA* 7(1): p.7–11.

- Geran, R.I., Greenbeberg, N.H., & Donald, M.M. 1972. Protocols For Screening Chemical Agents And Natural Products Against Animal Tumors And Other Biological Systems. 3(2): p.1–103.
- Gomes Filho, S. et al. 2014. Marine Sponge Lectins: Actual Status on Properties and Biological Activities. *Molecules* 20(1): p.348–357.
- Gong, K.-K., Tang, X.-L., Liu, Y.-S., Li, P.-L., & Li, G.-Q. 2016. Imidazole Alkaloids from the South China Sea Sponge *Pericharax heteroraphis* and Their Cytotoxic and Antiviral Activities. *Molecules* 21(2): p.150.
- Junior, M.L.C. da F., Biegelmeyer da Silva, R., Mothes, B., Teresinha Henriques, A., & Claudio Fonseca Moreira, J. 2012. Current Status on Natural Products with Antitumor Activity from Brazilian Marine Sponges. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13(1): p.235–244.
- MÁRQUEZ, D.M., THOMAS, O., MARTÍNEZ, A., & MÁRQUEZ, E.J. 2011. Antiproliferative Effect of Extracts and Fractions from the Calcareous Sponge *Leucetta* aff. *floridana* from the Colombian Caribbean. *Latin American Journal of Pharmacy* 30(4): p.8.
- Mehbub, M., Lei, J., Franco, C., & Zhang, W. 2014. Marine Sponge Derived Natural Products between 2001 and 2010: Trends and Opportunities for Discovery of Bioactives. *Marine Drugs* 12(8): p.4539–4577.
- Mioso, R. et al. 2017. Cytotoxic Compounds Derived from Marine Sponges. A Review (2010–2012). *Molecules* 22(2): p.208.
- Ribeiro, S.M., Cassiano, K.M., Cavalcanti, D.N., Teixeira, V.L., & Pereira, R.C. 2012. Isolated and synergistic effects of chemical and structural defenses of two species of *Tethya* (Porifera: Demospongiae). *Journal of Sea Research* 68: p.57–62.
- Roué, M., Quévrain, E., Domart-Coulon, I., & Bourguet-Kondracki, M.-L. 2012. Assessing calcareous sponges and their associated bacteria for the discovery of new bioactive natural products. *Natural Product Reports* 29(7): p.739.
- Sagar, S., Kaur, M., & Minneman, K.P. 2010. Antiviral Lead Compounds from Marine Sponges. *Marine Drugs* 8(10): p.2619–2638.
- Tang, W.-Z. et al. 2017. Leucanone A and naamine J, glycerol ether lipid and imidazole alkaloid from the marine sponge *Leucandra* sp. *Journal of Asian Natural Products Research* 19(7): p.691–696.
- Tang, W.-Z. et al. 2018. Imidazole Alkaloids and Their Zinc Complexes from the Calcareous Marine Sponge *Leucetta chagosensis*. *Journal of Natural Products* 81(4): p.894–900.
- Tsukamoto, S. et al. 2008. Leucettamol A: A new inhibitor of Ubc13-Uev1A interaction isolated from a marine sponge, *Leucetta* aff. *microrhaphis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18(24): p.6319–6320.
- Yayasan Kanker Indonesia. 2017. HARPA: Harapan Terpadu. *Buletin YKI* September 2017: p.1–69.