

***Callyspongia* sp. : Secondary Metabolites, Pharmacological Activities, and Its Mechanisms**

Annida Adha Nurhaniefah*, Salsa Sagitasa, Safira Aulia, Yuni Elsa Hadisaputri

Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

Submitted 13 June 2022; Revised 25 July 2022; Accepted 11 August 2022; Published 30 August 2022

*Corresponding author: annida19001@mail.unpad.ac.id

Abstract

As the largest archipelagic country in the world with a large sea area, Indonesia has great marine potential, one of them is in the field of marine drugs. One of most widespread biota in the Indonesian sea is the sponge. *Callyspongia* sp. is a sponge found in almost all Indonesian seas with many reported pharmacological activities. Therefore, the authors aim to make a literature review about *Callyspongia* sp. which is based on the pharmacological activity and the mechanism of its secondary metabolites. This article was written with qualitative and quantitative approaches to obtain information on the desired topic by using several scientific databases such as Google Scholar, PubMed, ResearchGate, Science Direct, Springer Link, and Wiley Online Library. From 38 articles reviewed, it was found that there were 15 pharmacological activities of *Callyspongia* sp. that have been studied, among which are anticancer and antitumor (35%), antifungal (13%), anti-inflammatory (11%), immunomodulatory (11%), antidiabetic and anti-obesity (7%), antimicrobial (5%), antioxidant (4%), neurodegenerative diseases (4%), anti-hypercholesterolemic (2%), antihypertensive (2%), antiparasitic (2%), antiallergic (2%), antiviral (2%), and anti-tuberculosis (2%), anticancer and antitumor activity was the most studied activity. Among these activities, the antioxidant, anti-TB and anti-inflammatory activities of the extract of *Callyspongia* sp. weaker than control drugs while other activities have high potential to become drugs.

Keywords: *Callyspongia* sp., secondary metabolites, pharmacological activity, mechanism

***Callyspongia* sp. : Metabolit Sekunder, Aktivitas farmakologi, dan Mekanismenya**

Abstrak

Sebagai negara kepulauan terbesar di dunia dengan wilayah laut yang luas, Indonesia memiliki potensi kelautan yang besar, salah satunya di bidang farmasi bahari. Salah satu biota laut yang tersebar luas di laut Indonesia adalah spons. *Callyspongia* sp. merupakan spons yang terdapat hampir di seluruh laut Indonesia dengan aktivitas farmakologis yang telah banyak dilaporkan. Artikel review ini mengulas aktivitas farmakologi dan mekanisme dari metabolit sekunder yang terkandung di dalam *Callyspongia* sp.. Artikel ini ditulis dengan pendekatan kualitatif dan kuantitatif untuk mendapatkan informasi tentang topik yang diinginkan dengan menggunakan beberapa database ilmiah seperti Google Scholar, PubMed, ResearchGate, Science Direct, Springer Link, dan Perpustakaan Online Wiley. Dari 38 artikel yang ditinjau, didapatkan hasil bahwa terdapat 15 aktivitas farmakologis *Callyspongia* sp. yang telah diteliti, di antaranya adalah antikanker dan antitumor (35%), antijamur (13%), antiinflamasi (11%), immunomodulator (11%), antidiabetes dan anti obesitas (7%), antimikroba (5%), antioksidan (4%), penyakit neurodegeneratif (4%), anti hiperkolesterolemia (2%), antihipertensi (2%), antiparasit (2%), anti alergi (2%), antivirus (2%), dan anti-tuberkulosis (2%), aktivitas antikanker dan antitumor merupakan aktivitas yang paling banyak diteliti. Di antara aktivitas tersebut, aktivitas antioksidan, anti-TB dan antiinflamasi ekstrak *Callyspongia* sp. lebih lemah dibandingkan obat kontrol sedangkan aktivitas lainnya berpotensi tinggi untuk menjadi obat.

Kata Kunci: *Callyspongia* sp., metabolit sekunder, aktivitas farmakologis, mekanisme

1. Pendahuluan

Sebagai negara kepulauan terbesar di dunia, Indonesia memiliki total wilayah sekitar 7,81 km². Dari total luas wilayah tersebut, 3,25 juta km² adalah lautan dan hanya sekitar 2,01 juta km² yang berupa daratan. Dengan luasnya wilayah laut yang ada, Indonesia memiliki potensi kelautan yang besar.(1)

Salah satu biota yang tersebar luas di laut Indonesia adalah spons. Spons biasanya berada di hampir setiap lautan dan sering melimpah di habitat perairan dangkal, yang menjadikannya komponen yang khas dari keanekaragaman hayati.(2) Spons adalah salah satu organisme sesil yang paling beragam, memiliki sekitar 8.876 spesies yang valid di seluruh dunia. Masing-masing spesies spons memiliki kekhasan tersendiri, tetapi mereka juga memiliki karakteristik yang sama. Genus *Callyspongia*, merupakan spons yang terbentuk dari serat spongin primer, sekunder, dan tersier.(3)

Callyspongia pada dasarnya berbentuk *encrusting* tetapi membentuk cabang tegak tunggal atau massa cabang bulat, ada beberapa jenis yang bercabang dua. Cabang terpanjang yang sudah diamati adalah mencapai 40 cm, massa percabangan berdiameter sekitar 100 - 150 mm. Memiliki oskulum atau organ ekskretori yang sedikit meninggi, banyak, tersebar di seluruh cabang, berdiameter 0,5 - 2 mm. Ketika ditekan atau dipotong, *Callyspongia* akan mengeluarkan banyak lendir. Secara kasat mata *Callyspongia* memiliki permukaan yang halus. (4) Spons *Callyspongia* sp dengan komposisi susunan biomassa diperoleh komponen berupa fraksi skeleton seperti spikula dan sel debris mencapai 69,8 %; fraksi sel spons (choanosome) 18,8 %; dan pellet bakteri

11,3 %. Komposisi fraksi sel biomassa spons *Callyspongia* sp. tersebut menunjukkan bahwa komposisi sel biomassa didominasi oleh fraksi skeleton. Hal ini menyebabkan morfologi spons *Callyspongia* yang lebih kaku dan mengandung spikula yang tersebar secara padat. Spons spesies *Callyspongia* sp, (**Gambar 1.**), masuk dalam famili Callyspongiadae dengan ciri-ciri pertumbuhan berwarna orange, konsistensi rapuh termasuk jika spons tersebut mongering, choanosom yang tidak berongga. Spons jenis ini masuk dalam ordo *Callyspongia* kelas Demospongia.(5)

Di Indonesia sendiri, *Callyspongia* sp. merupakan spons yang terdapat hampir di seluruh laut Indonesia sehingga mudah diperoleh.(6) Pada kedalaman 6-10 m di bawah laut, *Callyspongia* dapat hidup dengan kondisi terumbu karang dengan kategori sedang dan rusak atau habitat yang didominasi oleh karang keras, pasir dan pecahan karang.(5)

Spons merupakan biota laut yang berpotensi sebagai sumber penemuan obat baru. Banyak aktivitas farmakologis yang dilaporkan terkandung di dalam spons, seperti sitotoksik inhibitor kinase, antibakteri, antivirus, antihiperlipidemia, anti proliferasi, imunomodulator, dan anti-inflamasi.(7) Hal ini menjadikan spons memiliki potensi yang kuat untuk menjadi obat masa depan terhadap penyakit-penyakit yang penting.(8) Aktivitas farmakologis tersebut juga ditemukan di *Callyspongia*, hal itu sudah dikonfirmasi melalui studi biologis, bahwa spesies *Callyspongia* adalah sumber yang sangat kaya akan senyawa bioaktif. Beberapa kelas metabolit primer dan sekunder terkandung didalamnya, seperti asam lemak, alkaloid, steroid, nukleosida, peptida, poliasetilen, dan



Gambar 1. *Callyspongia aerizusa*.(5)

terpenoid.(9)

Dengan beragamnya aktivitas farmakologi dari *Callyspongia* sp. serta persebarannya yang luas di laut Indonesia, maka dalam artikel review ini kami mengulas aktivitas farmakologis *Callyspongia* sp. beserta dengan mekanismenya, yang masih belum ada hingga saat ini. Data ini kemudian dapat digunakan mempermudah pengembangan *Callyspongia* sp. sebagai bahan obat.

2. Metode

Tinjauan pustaka tentang *Callyspongia* sp. dikumpulkan berdasarkan pada topik aktivitas farmakologi dan mekanisme dari metabolit sekunder yang terkandung didalamnya. Artikel ini dilakukan dengan pendekatan kualitatif dan kuantitatif untuk mendapatkan informasi tentang topik yang diinginkan dengan menggunakan beberapa database ilmiah seperti Google Scholar, PubMed, ResearchGate, Science Direct, Springer Link, dan Perpustakaan Online Wiley dari tahun 1980 sampai tahun 2021. Beberapa kata kunci digunakan untuk mendapatkan pustaka yang diharapkan seperti "*Callyspongia* sp.", "*metabolites*", "*pharmacology activity*". Pemilihan artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi, yaitu artikel yang berisi tentang isolasi dan studi aktivitas dari senyawa metabolit sekunder spesies *Callyspongia*. Artikel yang dieksklusikan termasuk artikel yang membahas tentang isolasi dan studi aktivitas dari jamur atau bakteri pada spesies *Callyspongia*. Artikel-artikel diidentifikasi dengan cara membaca dan memahami abstrak dari tiap artikel. Penyelidikan artikel dilakukan dari

total 69 artikel dan menghasilkan 38 artikel dari tahun 1980 hingga 2021 yang sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu berisi tentang studi aktivitas dari senyawa metabolit sekunder pada *Callyspongia* sp., dan kemudian ditinjau.

3. Hasil

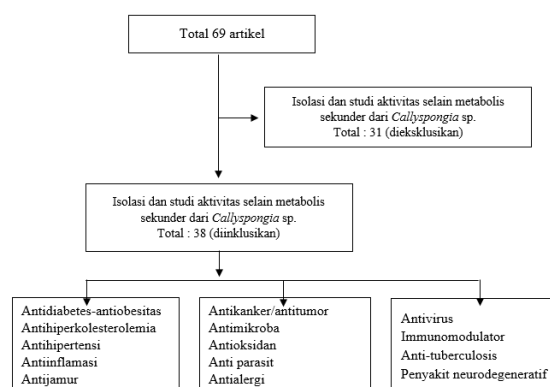
Dari hasil pencarian, *Callyspongia* sp. dengan 15 aktivitas farmakologis beserta deskripsi aktivitasnya dapat dilihat dapat dilihat pada **Tabel 1**.

4. Pembahasan

4.1. Anti-diabetes, Anti-Hiperkolesterolemia, dan Anti-Obesitas

Senyawa aktif asam callysponynat dalam *C. truncata* menunjukkan aktivitas antiobesitas melalui mekanismenya dalam menghambat enzim *alpha-glucosidase* dengan nilai IC_{50} 0,5 μ g/mL.(10,48) Nilai $IC_{50} < 50$ ug/mL berarti sangat kuat, 50- 100 ug/mL kuat, IC_{50} 100-150 ug/mL sedang, IC_{50} 150-200 ug/mL lemah, dan sangat lemah jika nilai $IC_{50} > 200$ ug/mL.(49) Berdasarkan rentang tersebut maka asam callysponynat menunjukkan aktivitas yang sangat kuat terhadap enzim *alpha-glucosidase*. Penghambatan enzim ini menurunkan asupan kalori dengan mempengaruhi nafsu makan, menekan rasa lapar dan meningkatkan rasa kenyang. (50,51) sehingga meningkatkan penurunan berat badan hingga tingkat sedang.(52) Enzim ini juga menjadi salah target terapi diabetes yang mampu memperbaiki hiperglikemia terutama hiperglikemia postprandial, dibanding inhibitor *alpha-amylase*.(53)

Beberapa senyawa dalam *Callyspongia* sp. yang memiliki aktivitas



Bagan 1. Metode Penyaringan Sumber Informasi

Tabel 1. Aktivitas Farmakologis *Callyspongia* sp.

No.	Aktivitas Farmakologis	Jenis <i>Callyspongia</i>	Metabolit sekunder	Deskripsi Aktivitas	Sumber
1.	Antidiabetes dan anti obesitas	<i>Callyspongia truncata</i>	Asam callysponynat	IC ₅₀ Alfa-glukosidase: 0,25 µg/mL	(10)
		<i>Callyspongia samarensis</i>	-	EC ₅₀ 14,47 µg/mL	(11)
		<i>Callyspongia</i> sp.	β-sitosterol	Aktivasi reseptor insulin dan GLUT-4	(12)
			Callyspongiamide A	IC ₅₀ SOAT-1 dan SOAT-2: 0,78±0,19 dan 2,8±0,72 M	
2.	Anti-hiperkolesterolemia	<i>Callyspongia</i> sp.	Callyspongiamide B	IC ₅₀ SOAT-1 dan SOAT-2: 1,2±0,31 dan 2,4±0,96 M	(13)
			Disamida A	IC ₅₀ SOAT-1 dan SOAT-2: 5.2±0.93 dan 4.2±0.76 M	
3.	Antihipertensi	<i>Callyspongia diffusa</i>	Callypyrone A	IC ₅₀ ACE: 0,48 mM	(14)
			Callypyrone B	IC ₅₀ 0,57 mM	
		<i>Callyspongia crassa</i>	-	61,47% penghambatan denaturasi protein	(15)
		<i>Callyspongia</i> sp.	-	Pada dosis 50-3200 ppm menghambat hemolisis: 55-97%	(16)
4.	Anti-inflamasi		Diketopiperazin (siklo(L-Hyp-L-Ala))	Peningkatan sekresi IL-10 sel J77A.1 sebesar 1,65 kali	
		<i>Callyspongia</i> sp.	Diketopiperazin (siklo(L-Pro-Gly))	Peningkatan sekresi IL-10 sel J77A.1 1,29 kali	(17)
			Diketopiperazin (siklo(L-Pro-Phe))	Peningkatan sekresi IL-10 sel J77A.1 1,54 kali	
			Diketopiperazin (siklo(L-Pro-Ala))	Peningkatan sekresi IL-10 sel J77A.1 1,56 kali	
		<i>Callyspongia</i> sp	β-sitosterol	ED ₅₀ 155,6 (mg/kg/ip) pada aksis adrenal hipofisis	(18)
		<i>Callyspongia siphonella</i>	Callysterol	19.5 ± 7.3 µM	(19)
		<i>Callyspongia aff. implexa</i>	Gelliusterol E	tidak ada inklusi pada konsentrasi 40 µM	(20)
			Callyaerin A	Inhibisi <i>C. albican</i> dengan zona penghambatan 25-30 mM	
5.	Anti-jamur	<i>Callyspongia aerizusa</i>	Callyaerin B	Inhibisi <i>C. albican</i> dengan zona penghambatan 15 mM	(21)
			Callyaerin E	Inhibisi <i>C. albican</i> dengan zona penghambatan 20 mM	
		<i>Callyspongia</i> sp.	β-sitosterol Siphonocholin	Antijamur <i>Fusarium</i> spp	(22)

Tabel 1. Aktivitas Farmakologis *Callyspongia* sp.

No.	Aktivitas Farmakologis	Jenis <i>Callyspongia</i>	Metabolit sekunder	Deskripsi Aktivitas	Sumber
5.	Anti-jamur	<i>Callyspongia</i> sp	1H-indole-3-carbaldehyde	Antijamur jamur YL185	(23)
		<i>Callyspongia</i> sp	Siphonodiol	MIC Trichophyton asteroides: 25.0 µg/mL	(22)
		<i>Callyspongia</i> sp	Asam 4-hydroxybenzoat	Antijamur Ganoderma	(24)
		<i>Callyspongia siphonella</i>	-	IC ₅₀ sel caco-2: 5,57 µg/mL IC ₅₀ sel MCF-7: 1,39 µg/mL	(15)
		<i>Callyspongia crassa</i>	-	IC ₅₀ sel caco-2: 13,05 µg/mL IC ₅₀ sel MCF-7: 9,47 µg/mL	
		<i>Callyspongia</i> sp.	Callyspongiolide	IC ₅₀ sel L5178Y: 320 nM IC ₅₀ sel Jurkat J16 T: 70 nM IC ₅₀ sel limfosit ramos B: 60 nM	(25)
		<i>Callyspongia</i> sp.	Callypeptide A	GI ₅₀ sel MDA-MB-231: 29 µM GI ₅₀ sel HT-29: 30 µM GI ₅₀ sel A549: 18,5 µM	(26)
		<i>Callyspongia</i> sp.	Callyazepin	IC ₅₀ sel K562: 7,4 µM	(27)
			(3R)-methylazacyclodecane	IC ₅₀ sel A549: 3,0 µM	
				IC ₅₀ sel K562: 3,2 µM IC ₅₀ sel A549: 3,8 µM	
		<i>Callyspongia</i> sp. (CMB-01152)	Hymenialdisine	IC ₅₀ sel SW620: 3,1 µM IC ₅₀ sel KB-3-1: 2,0 µM IC ₅₀ sel HT-29: 35,57 ± 0,87 µg/mL	(28)
	Antikanker/ Antitumor	<i>Callyspongia schulzei</i>	-	IC ₅₀ sel T47D: 37,98 ± 2,12 µg/mL IC ₅₀ sel tumor Casky: 63,20 ± 0,76 µg/mL	(29)
		<i>Callyspongia aerizusa</i>	Callyaerin E Callyaerin H	ED ₅₀ sel L5178Y: 0,39 µM ED ₅₀ sel L5178Y: 0,48 µM	(21)
			Callystatin	IC ₅₀ sel KB : 0,01 µg/mL (moderat)	
		<i>Callyspongia truncata</i>	-	Penelitian selanjutnya: IC ₅₀ sel KB: 10 pg/ml IC ₅₀ sel L1210: 20 pg/ml	(30)
		<i>Callyspongia</i> sp.	(-)-(3R,18R) alcohol (+)-(3S,18S)	IC ₅₀ sel TR-LE: 0,11 µM IC ₅₀ sel TR-LE: 0,47 µM	(31)
			Siphonodiol	IC ₅₀ sel HL-60: 6,5 µg/mL	
		<i>Callyspongia</i> sp.	Callyspongiolide 14,15-dihidrosphonodiol	IC ₅₀ sel HL-60: 2,8 µg/mL IC ₅₀ sel HL-60: 6,5 µg/mL	(32)
		<i>Callyspongia</i> sp.	Callyspongenols A	IC ₅₀ sel P388: 2,2 µg/mL IC ₅₀ sel HeLa: 4,5 µg/mL	(33)
			Callyspongenols B	IC ₅₀ sel P388: 10 µg/mL IC ₅₀ sel HeLa: 10 µg/mL	

Tabel 1. Aktivitas Farmakologis *Callyspongia* sp.

No.	Aktivitas Farmakologis	Jenis Callyspongia	Metabolit sekunder	Deskripsi Aktivitas	Sumber
6.	Antikanker/ Antitumor	Callyspongia sp.	Callyspongenols C	IC ₅₀ sel P388: 2,2 µg/mL IC ₅₀ sel HeLa: 3,9 µg/mL	(33)
			Callyspongenols D	IC ₅₀ sel P388: 0,4 µg/mL IC ₅₀ sel HeLa: 0,066 µg/mL	
		Callyspongia fistularis	Callyspongamide A	IC ₅₀ sel HeLa: 4,1 µg/mL(Moderat)	(34)
		Callyspongia sp	Alkupikanye E	IC ₅₀ 5 µg/mL	(35)
			Alkupikanye F	IC ₅₀ 10 µg/mL	
		Callyspongia sp.	-	IC ₅₀ 2 µg/mL	(36)
			8-bromooktil tert-butildimetilsilil eter (fraksi, n=3) 9-(3-piridil)nonil alkohol (fraksi, n=3)	IC ₅₀ 1,3 µg/mL	
		Callyspongia sp	Akaterpin	IC ₅₀ PI-PLC:0,5 µg/mL	(37)
		Callyspongia aerizusa	-	IC ₅₀ sel A549: 9,38 µg/mL IC ₅₀ sel TE-8: 3,12 µg/mL IC ₅₀ sel HEP G29: 10,62 µg/mL IC ₅₀ sel MIA PaCa-2: 10,72 µg/mL	(38)
				LC ₅₀ E.Coli: 19-22 mg/mL(Tinggi)	
7.	Antimikroba	Callyspongia crassa	-	LC ₅₀ S. aureus: 215,22 mg/mL LC ₅₀ B. subtilis kombinasi dengan ekstrak Aplysina fulva: 18,2 mg/mL	(39)
			Callyaerin A	Inhibisi E. coli (moderat) Inhibisi S. aureus (ringan)	
		Callyaerin E	Inhibisi B. subtilis Inhibisi E. Coli dan S. aureus (ringan)		
8.	Antiparasit	Callyspongia sp	Isoakaterpin	IC ₅₀ adenosine phosphoribosyltransferase Leishmania spp: 1,05 µM	(40)
9.	Antioksidan	Callyspongia crassa	-	IC ₅₀ 671 µg/mL	(15)
		Callyspongia aerizusa	-	Persentase inhibisi 56,6% pada 0,5 g/L; 57,2% pada 0,6 mg/L dan 58,4% pada 0,7 mg/L	(41)
10.	Anti-alergi	Callyspongia sp.	3-(2-(4-hidroksifenil)-2-oksoetil)-5,6-dihidropiridin2(1H)-on	-	(42)
11.	Anti-tuberculosis	Callyspongia aerizusa	Callyaerin A	MIC ₉₀ 2 µM (Poten)	(43)
			Callyaerin B	MIC ₉₀ 5 µM (Poten)	
12.	Antivirus	Callyspongia crassa	-	85,3% terhadap HAV (MIC 9,765 µg/mL)	(15)

Tabel 1. Aktivitas Farmakologis *Callyspongia* sp.

No.	Aktivitas Farmakologis	Jenis <i>Callyspongia</i>	Metabolit sekunder	Deskripsi Aktivitas	Sumber
12.	Antivirus	<i>Callyspongia siphonella</i>	-	83,7% terhadap HAV (MIC 0,625 µg/mL)	(15)
		<i>Callyspongia</i> sp.	Niphatoxin C	IC ₅₀ P2X7 antagonisme: 11,5 µM	(44)
		<i>Callyspongia</i> sp.	Siphonodioid	Meningkatkan sekresi IL-12p70 pada LPS-primed DC Memodulasi fungsi sel dendrit untuk proliferasi sel T1	(45)
		<i>Callyspongia</i> sp.	Callyspongidioid 14,15-dihidrosphonodioid	Memodulasi fungsi sel dendrit untuk proliferasi sel T1	(32)
13.	Immunomodulator	<i>Callyspongia</i> sp.	β-sitosterol	Memodulasi aktivitas sel dendrit dan meningkatkan viabilitas sel mononuklear darah perifer	(46)
		<i>Callyspongia</i> sp.	-	Kadar IFN-γ dan TNF-α (tikus galur wistar) meningkat pada dosis ekstrak 300 mg/kg dan 400 mg	(47)
		<i>Callyspongia samarensis</i>	-	IC ₅₀ β-secretase 1: 99,82 µg/mL	(11)
		<i>Callyspongia</i> sp.	Hymenialdisine	IC ₅₀ CK1δ: 0,03 µM IC ₅₀ CK5.p25: 0,16 µM IC ₅₀ GSK3β: 0,07 µM	(28)

antihiperkolesterolemia yang juga dapat mengarah pada antiobesitas diantaranya, callyspongiamide A, callyspongiamide B, dan disamida A. Aktivitas tersebut berkaitan dengan enzim SOAT (sterol O-acyltransferase) yang dapat mengkatalisis reaksi pembentuk *cholesteryl ester* (CE)(54), sterol lainnya juga dapat digunakan sebagai aktivator atau substrat enzim ini. Dengan demikian, enzim ini berpotensi sebagai target obat termasuk hiperkolesterolemia.(55) Melalui pengujian berbasis sel, nilai IC₅₀ dari masing-masing senyawa menunjukkan kekuatan inhibisi yang kuat, yaitu callyspongiamide A terhadap SOAT 1 dan SOAT 2 adalah sebesar 0,78±0,19 dan 2,8±0,72 M. Sedangkan, callyspongiamide B terhadap SOAT 1 dan SOAT 2 sebesar 1,2±0,31 dan 2,4±0,96 M. Disamida A terhadap SOAT 1 dan SOAT 2 masing-masing sebesar 5,2±0,93 dan 4,2±0,76 M. Berdasarkan hasil tersebut, senyawa ketiga senyawa tersebut memiliki kekuatan inhibisi yang lebih besar terhadap

SOAT 2 dibandingkan kontrol beauveriolide III(inhibitor SOAT otentik, >20 M), namun hanya callyspongiamide A yang memiliki kekuatan inhibisi lebih besar terhadap SOAT 1 dibandingkan kontrol.(13)

Aktivitas lain yang juga masih saling berhubungan adalah antidiabetes dari senyawa β-sitosterol dalam *Callyspongia* sp. yang poten berkaitan dengan aktivasi reseptor insulin dan transporter glukosa 4 (GLUT-4) di jaringan adiposa.(56,57) Namun, penelitian *in vitro* untuk menilai aktivitas β-sitosterol dalam *Callyspongia* sp. masih belum ada hingga saat ini.(12) Senyawa ini berpotensi menjaga homeostasis glukosa melalui sensitisasi resistensi insulin dengan meningkatkan ekspresi PPARγ dan GLUT-4. (58) Namun, penelitian *in vitro* untuk menilai aktivitas β-sitosterol dalam *Callyspongia* sp. masih belum ada hingga saat ini.(12,57)

Aktivitas antidiabetes juga ditemukan pada ekstrak metanol *C. samarensis* melalui peningkatan aktivitas AMP-activated protein

kinase (AMPK) dengan nilai EC_{50} sebesar 14,47 $\mu\text{g/mL}$, lebih kuat dibandingkan kontrol positif aspirin (EC_{50} 100 $\mu\text{g/mL}$). Aktivitas ini diperkirakan disebabkan adanya senyawa dengan gugus fenolik pada ekstrak. (11) Berdasarkan pengaruhnya terhadap metabolisme lemak dan glukosa, aktivasi AMPK ini menjadi target penting dalam pengobatan diabetes tipe 2, namun belum ada penelitian spesifik terkait efektivitas ekstrak metanol *C. samarensis* dalam pengobatan DM tipe 2. (59)

4.2. Antihipertensi

Telah ditemukan adanya aktivitas antihipertensi dari dua senyawa dalam *Callyspongia diffusa* terhadap ACE atau *Angiotensin I-converting enzyme*. Penghambatan pada enzim tersebut mengarah pada berkurangnya produksi hormon angiotensin yang dapat menyempitkan pembuluh darah dan meningkatkan kerja jantung sehingga tekanan darah akan menurun. (60) Kedua senyawa tersebut adalah callypyrone A dan callypyrone B dengan nilai IC_{50} terhadap ACE masing-masing sebesar 0,48 mM dan 0,57 mM. (14) Jika dibandingkan dengan nilai IC_{50} obat pembanding, kaptopril dengan nilai 1,63 $\mu\text{g/mL}$ (0,75015 mM). Maka, kedua senyawa dari *C. diffusa* memiliki potensi inhibisi yang lebih kuat. (61)

4.3. Antiinflamasi

Terdapat cukup banyak senyawa aktif yang berasal dari *Callyspongia* sp. memiliki aktivitas anti-inflamasi. Beberapa senyawa diketopiperazin, seperti diketopiperazin (siklo(L-Hyp-L-Ala)), diketopiperazin (siklo(L-Pro-Gly)), diketopiperazin (siklo(L-Pro-Phe)), dan diketopiperazin (siklo(L-Pro-Ala)) memiliki efek terhadap inflamasi dengan meningkatkan sekresi Interleukin-10 (IL-10) yang merupakan sitokin anti-inflamasi. Peningkatan tersebut masing-masing sebesar 1,65; 1,29; 1,54; 1,56 kali lipat pada sel J77A.1. (17) Niphatoxin C memiliki efek biologis utama berupa sitotoksitas terhadap garis sel pra monositik THP 1, di mana reseptor P2X7 diekspresikan. Lokade reseptor P2X7 menghambat penolakan allograft, inflamasi hati steril, serta berpotensi sebagai

pengobatan penyakit inflamasi osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dan penyakit paru obstruktif kronik. (9,62,63) β -sitosterol juga memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan % antiinflamasi sebesar 54 pada dosis 320 mg/kg. Persentase tersebut memiliki perbedaan sebesar 20% dengan oxyphenbutazone yang merupakan obat antiinflamasi yang ada di pasaran dengan % inflamasi sebesar 74 pada dosis 100mg/kg. (18)

Callysterol dari *C. siphonella* menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang kuat dari hasil penelitian pada edema kaki tikus dan mendekati obat kontrolnya yaitu kortison dengan selisih sebesar 2,5 dengan kortison sebesar $17,0 \pm 7,0$ dan callysterol $19,5 \pm 7,3$. (19) Penelitian lain yang mempelajari ekstrak dari *C. crassa* menunjukkan adanya potensi yang menjanjikan dalam aktivitas anti-inflamasi dengan persentase sebesar 61.47%. (16) Alkaloid diprediksikan bertanggung jawab dalam mekanisme anti-inflamasi. (64) Dengan mencegah sintesis atau aksi sitokin proinflamasi tertentu, menekan pelepasan histamin, dan produksi oksida nitrat. (65) Selain itu, studi-studi lain menunjukkan bahwa alkaloid efektif untuk mengobati penyakit inflamasi usus. (66–70)

4.4. Anti Jamur

Aktivitas antijamur ditemukan pada beberapa jenis *Callyspongia* sp. seperti callyaerin A, callyaerin B, dan callyaerin E pada *C. aerizusa* terbukti memiliki penghambatan yang kuat terhadap jenis jamur *Candida albicans*. Zona inhibisi diukur pada kedua senyawa tersebut, dan menghasilkan penghambatan sebesar 25-30 mm untuk callyaerin A, 20 mM untuk callyaerin E, dan 15 mM untuk Callyaerin B. Hal tersebut menunjukkan bahwa callyaerin A dan E memiliki aktivitas yang kuat sedangkan B lebih lemah. (21) Gelliusterol E pada *Callyspongia aff. implexa* juga telah diteliti memiliki aktivitas terhadap jamur klamidia dengan menghambat pembentukan dan pertumbuhan inklusi klamidia yang bergantung pada dosis. Pada konsentrasi tertinggi 40 μM , tidak ada inklusi yang dapat diamati sama sekali, yang serupa dengan efek pada kontrol tetrasiklin.

(20) Senyawa β -sitosterol dan siphonocholin yang terdapat pada *Callyspongia* sp. juga memiliki aktivitas antijamur terhadap *Fusarium* spp.(22) Beberapa senyawa lain dalam sponge tersebut telah diketahui memiliki aktivitas antijamur, seperti senyawa 1H-indol-3-karbaldehid terhadap jamur YL185, *siphonodiol* terhadap *Trichophyton asteroides* dengan aktivitas yang cukup kuat (MIC 25.0 $\mu\text{g/mL}$). Senyawa 4-hydroxybenzoic acid terhadap jamur *Ganoderma boninense* dan (-)-Loliolide yang memiliki spektrum bioaktivitas yang luas.(22–24) Aktivitas anti-jamur dari *Callyspongia* sp. terjadi karena adanya metabolit sekunder aktif menyerang jamur, tetapi mekanisme spesifik dari aktivitas anti jamur tersebut masih belum ditemukan hingga saat ini.(71)

4.5. Antikanker / antitumor

Beberapa *Callyspongia* memiliki aktivitas yang spesifik terhadap kanker tertentu, diantaranya *C.allyspongia siphonella* dengan IC_{50} 5,57 $\mu\text{g/mL}$ terhadap kanker kolon (caco-2) dan IC_{50} 1,39 $\mu\text{g/mL}$ terhadap kanker payudara (MCF-7). *C. crassa* dengan IC_{50} 13,05 $\mu\text{g/mL}$ terhadap kanker kolon (caco-2) dan IC_{50} 9,47 $\mu\text{g/mL}$ terhadap kanker payudara (MCF-7).(15) Senyawa callyspongiolide dari ekstrak *Callyspongia* sp. memiliki IC_{50} 320 nM terhadap sel limfoma tikus (L5178Y), IC_{50} 70 nM terhadap Jurkat J16 T manusia, dan IC_{50} 60 nM terhadap sel limfosit ramos B.(25) Senyawa callypeptide A menghambat pertumbuhan sel kanker dengan nilai GI_{50} sebesar 29 μM terhadap sel adenokarsinoma payudara manusia (MDA-MB-231), GI_{50} 30 μM terhadap sel karsinoma colorectal manusia (HT-29), dan GI_{50} 18,5 μM terhadap sel karsinoma paru-paru manusia (A549).(26) Senyawa yang diprediksikan bertanggung jawab atas aktivitas sitotoksik terhadap sel A549 adalah Ergost-22-en-3-one (5 β ,22E) dan Ergost-7-en-3-ol (35 β). (38)

Senyawa callyazepin dengan IC_{50} 7,4 μM terhadap sel K562 dan IC_{50} 3,0 μM terhadap sel A549. Aktivitas yang sama juga ditemukan pada (3R)-metilazasiklodekana dengan IC_{50} 3,2 μM terhadap sel K562 dan IC_{50} 3,8 μM terhadap sel A549.(72) Senyawa

hysmenialdisine dari *Callyspongia* sp. memiliki IC_{50} 3,1 μM terhadap sel adenokarsinoma kolon (SW620) dan IC_{50} 2,0 μM terhadap sel karsinoma epidermoid (KB-3-1).(28) Selain itu ia menghasilkan akartepin dengan IC_{50} 0,5 $\mu\text{g/mL}$ terhadap PI-PLC.(37) *C.aerizusa* memiliki IC_{50} terhadap sel A549 sebesar 9,38 $\mu\text{g/mL}$; terhadap sel TE-8 sebesar 3,12 $\mu\text{g/mL}$; IC_{50} terhadap sel HEP G2 sebesar 10,62 $\mu\text{g/mL}$; IC_{50} terhadap sel MIA PaCa-2 sebesar 10,72 $\mu\text{g/mL}$.(38) *C. aerizusa* juga menghasilkan callyaerin E dengan ED_{50} 0,39 μM terhadap sel L5178Y dan callyaerin H dengan ED_{50} 0,48 μM terhadap sel L5178Y.(21) Selain itu, callystatin yang berasal dari *C. truncate* dengan IC_{50} 0,01 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel KB dan IC_{50} 20 pg/ml terhadap sel L1210.(30) *Callyspongia* sp. memiliki dua senyawa yang belum diketahui namanya dengan aktivitas anti proliferasi terhadap sel TR-LE yaitu (-)-(3R,18R) alcohol dengan IC_{50} 0,11 μM dan (+)-(3S,18S) dengan IC_{50} 0,47 μM .(31)

Institut Kanker Nasional (NCI) AS mengklasifikasikan sitotoksik suatu senyawa sebagai aktivitas sitotoksik tinggi jika IC_{50} <20 g/mL, aktivitas sitotoksik sedang jika IC_{50} berkisar antara 21-200 g/mL, sitotoksik lemah aktivitas jika IC_{50} berkisar antara 201-500 g/mL, dan tidak ada aktivitas sitotoksik jika IC_{50} >500 g/mL.(73) Dari kriteria tersebut mayoritas *Callyspongia* memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi, kecuali pada *C. schulzei* yang termasuk pada aktivitas sedang. Selain itu, aktivitas antikanker ekstrak metanol *C. aerizusa* terhadap sel TE-8 (IC_{50} 3.12 $\mu\text{g/mL}$) lebih lemah dibandingkan dengan obat kontrol cisplatin (IC_{50} 0,09 $\mu\text{g/mL}$). (38,74)

4.6. Antimikroba dan Antiparasit

Senyawa isoakaterpin dalam *Callyspongia* sp. telah diteliti memiliki aktivitas anti parasit dengan menghambat adenosine phosphoribosyltransferase (APRT) dan memiliki nilai IC_{50} sebesar 1,05 μM .(40) APRT tersebut merupakan komponen penting dan spesifik pada proses metabolisme *Leishmania* spp. Sehingga, penghambatan aktivitasnya akan menuju pada kematian parasit tersebut. (75)

Selain antiparasit, *Callyspongia* sp.

memiliki aktivitas anti-tuberkulosis. Aktivitas ini dihasilkan oleh senyawa callyaerin yang diisolasi dari *C. aerizusa*. Callyaerin A dan B merupakan senyawa paling aktif dengan aktivitas anti-TB yang poten (kuat) dengan nilai MIC₉₀ berturut-turut 2 µM dan 5 µM, namun lebih lemah dibandingkan kontrol rifampisin (<1 µM), etambutol (1,25 µM) dan isoniazid (0,625 µM). Aktivitas anti-TB senyawa ini ditunjukkan oleh aktivitas penghambatan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* melalui pengujian viabilitas sel *Mycobacterium tuberculosis* dengan metode reduksi pewarna resazurin berdasarkan pengukuran fluoresensi sel.(43)

Aktivitas antimikroba dievaluasi menggunakan metode *disk diffusion* dan metode *microboth dilution*. Ekstrak *C. crassa* menunjukkan aktivitas yang kuat terhadap *Bacillus subtilis* (zona hambat: 15-20 mm) serta patogen *Staphylococcus aureus* (zona hambat sebesar 19–24 mm). *C. crassa* juga memiliki aktivitas yang tinggi terhadap bakteri laut dengan LC₅₀ berkisar antara 19 dan 22 mg/mL.(39)

4.7. Antioksidan

Ekstrak spons menunjukkan efek inhibitor pada stres oksidatif dan enzim hidrolisis karbohidrat dalam hubungan yang linier yaitu semakin banyak ekstrak maka semakin tinggi pula aktivitas inhibitor. Ekstrak yang diperoleh dilakukan pengukuran aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) lalu diukur menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 517 nm. Pengujian dilakukan menggunakan ekstrak etanol spons *Callyspongia* menunjukkan bahwa konsentrasi 0,5 mg/L memiliki aktivitas antioksidan sebesar 56,6%, konsentrasi 0,6 mg/L sebesar 57,2%, dan konsentrasi 0,7 mg/L sebesar 58,4%. Semuanya memenuhi syarat sebagai antioksidan karena aktivitasnya lebih dari 50%, tetapi masih lebih rendah dari pembandingnya yaitu vitamin C yang memiliki aktivitas antioksidan di atas 90%. Hal ini dikarenakan *Callyspongia* yang digunakan adalah dalam bentuk ekstrak, sehingga aktivitasnya sudah berkurang.(15,41)

4.8. Antialergi

Senyawa 3-(2-(4-hidroksifenil)-2-oksoetil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-on diisolasi dari ekstrak etanol *Callyspongia* sp.(42) Berdasarkan pengujian penghambatan β-hexosaminidase (β-hex) secara in silico menggunakan software Origin 8.0, senyawa derivat δ-laktam ini memiliki aktivitas antialergi. Senyawa ini menghambat aktivitas enzim β-hex pada sel *basophilic leukaemia* tikus (RBL-2H3) dengan IC₅₀ sebesar 18.7±6.7 µM, lebih lemah dibandingkan kontrol positif ketotifen fumarate (IC₅₀ 15.0±1.3 µM) namun lebih kuat dari azelastine (IC₅₀ 32.0µM). (76) β-hex ini dilepaskan akibat terjadinya degradasi sel mast, sehingga aktivitasnya dapat digunakan sebagai biomarker respon alergi sel mast dan mengkuantifikasi degranulasinya.(77–79)

4.9. Antivirus

Ekstrak *C. crassa* menunjukkan efek sitotoksik pada sel Vero, yang dikembangkan untuk isolasi dan perbanyakan virus entero dan hepatitis A, dengan MIC sebesar 9,765 g/ml. Sedangkan, ekstrak *C. siphonella* menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel Vero dengan MIC sebesar 0,625 g/ml. Konsentrasi non-toksik maksimum dari kedua ekstrak (*C. crassa* dan *C. siphonella*) masing-masing adalah 4,9 dan 0,3 g/ml. Ekstrak kasar *C. crassa* menunjukkan aktivitas antivirus sebesar 85,3% sedangkan, dengan penambahan ekstrak kasar *C. siphonella*, menunjukkan aktivitas antivirus dalam persentase 16,4%.(15)

4.10. Immunomodulator

Ekstrak *Callyspongia* sp. 300 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB meningkatkan Interferon-γ (IFN-γ) dan Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Staphylococcus aureus*, meskipun lebih efektif dibandingkan kontrol negatif (Na-CMC 0,5%) namun lebih rendah dibandingkan kontrol positif (ekstrak daun salam).(47) Selain itu, aktivitas imunomodulator senyawa β-Sitosterol dari *Callyspongia* sp. ditemukan dengan mekanisme memodulasi aktivitas sel dendrit dan meningkatkan viabilitas sel

mononuklear darah perifer.(46) Siphonodiol, callyspongiol, dan 14,15-dihidrosponodiol menunjukkan aktivitas immunomodulator dengan memodulasi fungsi sel dendrit untuk proliferasi sel T1 yang kemudian akan menghasilkan IL-2 dan IFN- γ .(45) IL-2 ini berperan dalam regulasi imunitas alami dan adaptif, bersama IL lainnya berkontribusi terhadap peningkatan populasi berbagai sel imun.(80,81) Sedangkan, IFN- γ mengaktifasi makrofag serta meningkatkan efektifitas respon imunnya.(82) Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa ekstrak yang terkandung dalam *Callyspongia* sp. dapat meningkatkan sistem imun yang bekerja pada proses pembentukan kompleks reseptor yang melibatkan gp130, sehingga akhirnya dapat menghambat bioaktivitas IL-6. (83,84)

4.1.1. Neurodegeneratif

1. Penghambat β -secretase 1

Penghambatan β -secretase 1 telah terbukti menjadi strategi terapi yang efektif untuk mengurangi akumulasi plak amiloid yang bersifat neurotoksik. Ekstrak metanol *C. samarensis* (MCS) secara signifikan menghambat β -secretase 1 (IC_{50} 99,82 mg/mL) dan menunjukkan jenis penghambatan nonkompetitif.(11) Dengan menghambat aktivitasnya secara selektif pada kompartemen subseluler tertentu dapat menjadi strategi terapi yang efektif.(85) Uji toksisitas oral akut ekstrak MCS menunjukkan bahwa ekstrak MCS tidak toksik, dengan nilai LD_{50} >2000 mg/kg. Penilaian permeabilitas BBB ekstrak MCS menunjukkan bahwa salah satu senyawa yang belum diketahui namanya

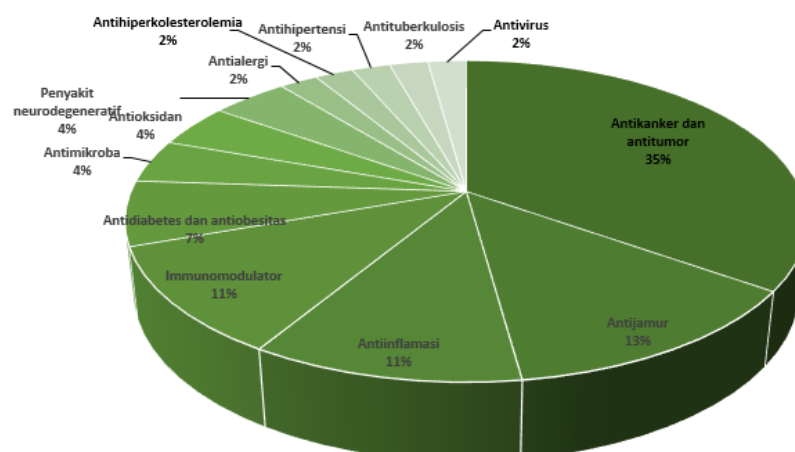
dengan rasio m/z sebesar 337,9 $[M + H]^+$ mampu melewati BBB sehingga menjadi kandidat yang cocok untuk mengembangkan obat CNS.(11)

2. Penghambat Kinase

Kinase berperan dalam jalur pensinyalan untuk perkembangan saraf dan fisiologis sistem saraf pusat, aktivasi GSK3 β menyebabkan fosforilasi tau, akumulasi amyloid- β , aktivasi microglia, kelainan neurogenesis dan memori.(86) Sehingga, penghambatannya mengembalikan dan memperbaiki jalur dan neurogenesis.(87,88) Hymenialdisine merupakan isolat *Callyspongia* sp.(CMB-01152). Senyawa ini memiliki aktivitas penghambatan (IC_{50}) terhadap tiga kinase, yaitu casein kinase 1 (CK1) sebesar 0,03 μ g/ml, cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) sebesar 0,17 μ g/ml, dan glikogen sintase kinase 3 (GSK3 α) sebesar 0,07 μ g/ml, yang secara abnormal mengalami hiperfosforilasi terkait mikrotubulus yang sangat larut protein untuk menghasilkan neurofibrillary tangles (NFT).(28)

5. Kesimpulan

Dari 38 artikel yang diperoleh, aktivitas farmakologis *Callyspongia* sp. yang telah diteliti diantaranya adalah antikanker dan antitumor (35%), antijamur (13%), antiinflamasi (11%), immunomodulator (11%), antidiabetes dan anti obesitas (7%), antimikroba (4%), antioksidan (4%), penyakit neurodegeneratif (4%), antihiperkolesterolemia (2%), antihipertensi (2%), antituberkulosis (2%), antivirus (2%), antialergi (2%), dan anti-tuberkulosis (2%).



Gambar 2. Distribusi aktivitas farmakologis *Callyspongia* sp.

Dengan demikian, aktivitas farmakologi yang paling banyak diteliti adalah aktivitas antikanker dan antitumor.

Diantara aktivitas farmakologis tersebut, aktivitas antialergi *Callyspongia* sp. memerlukan penelitian lebih lanjut dari hasil *in silico* sedangkan aktivitas antioksidan, anti-TB dan antiinflamasi ekstrak *Callyspongia* sp. lebih lemah dibandingkan obat kontrol sehingga memerlukan modifikasi dan pengembangan lebih lanjut untuk memperoleh aktivitas yang lebih tinggi. Sementara itu, aktivitas lainnya memiliki potensi yang besar untuk menjadi obat meskipun memerlukan uji *in vivo* karena beberapa penelitian yang telah dilakukan hanya berdasarkan uji *in vitro*.

6. Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada apt., Rizky Abdulah PhD. selaku dosen mata kuliah metodologi riset yang telah mendukung dan membantu menyelesaikan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Oki Pratama. Konservasi Perairan Sebagai Upaya menjaga Potensi Kelautan dan Perikanan Indonesia. DIREKTORAT JENDERAL PENGELOLAAN RUANG LAUT. 2020.
2. Van Soest Rob W. M., Nicole Boury-Esnault, Jean Vacelet, Martin Dohrmann, Dirk Erpenbeck, Nicole J. De Voogd. Global Diversity of Sponges (Porifera). PLoS One. 2012 Apr;7(4).
3. Busutil L, Garc a-Hernández M a. R, Díaz MC, Pomponi SA. Mesophotic sponges of the genus *Callyspongia* (Demospongiae, Haplosclerida) from Cuba, with the description of two new species. Zootaxa [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2022 May 11];4466(1):78–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30313441/>
4. De Voogd N. Indonesian sponges : biodiversity and mariculture potential. UvA Dare. 2005;39–45.
5. Marzuki I. Eksplorasi Spons Indonesia Seputar Kepulauan Spermonde. Makassar: Nas Media Pustaka; 2018.
6. Warbung YY. Daya Hambat Ekstrak Spons Laut *Callyspongia* sp terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. J Ilm Kedokt Gigi. 2013;1(2).
7. El-Demerdash A, Atanas G Atanasov, Olaf K Horbanczuk, Mohamed A Tammam, Mamdouh Abdel-Mogib, John N A Hooper. Chemical Diversity and Biological Activities of Marine Sponges of the Genus *Suberea*: A Systematic Review. Mar Drugs. 2019 Feb;17(2).
8. Perdikaris S, Thomais Vlachogianni, Athanasios - Valavanidis. Bioactive Natural Substances from Marine Sponges: New Developments and Prospects for Future Pharmaceuticals. Nat Prod Chem Res . 2013 Oct;1(3).
9. de Sousa LHN, de Araújo RD, Sousa-Fontoura D, Menezes FG, Araújo RM. Metabolites from Marine Sponges of the Genus *Callyspongia*: Occurrence, Biological Activity, and NMR Data. Mar Drugs [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2022 May 11];19(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34940662>
10. Nakao Y, Uehara T, Matunaga S, Fusetani N, van Soest RWM. *Callyspongynic* Acid, a Polyacetylenic Acid Which Inhibits α -Glucosidase, from the Marine Sponge *Callyspongia* t runcata. J Nat Prod. 2002 Jun 1;65(6):922–4.
11. Resuello DL, Lirio SB, Porto AE, Macabeo APG, Huang H-Y, Corpuz MJ-AT, et al. β -secretase 1 inhibitory activity and AMP-activated protein kinase activation of *Callyspongia samarensis* extracts. Nat Prod Res. 2020 Feb 16;34(4):525–9.
12. Aurang Zeb M, Ullah Khan S, Ur Rahman T, Sajid M, Seloni S. Isolation and biological activity of β -sitosterol and stigmasterol from the roots of *Indigofera heterantha*. Pharm Pharmacol Int J [Internet]. 2017 Nov 16 [cited 2022 Jun 12];Volume 5(Issue 5). Available from: <https://medcraveonline.com/PPIJ/PPIJ-05-00139.php>
13. Kapojos MM, Abdjul DB, Yamazaki H, Ohshiro T, Rotinsulu H, Wewengkang DS, et al. *Callyspongiamides* A and B, sterol O-acyltransferase inhibitors, from the

- Indonesian marine sponge *Callyspongia* sp. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 May 11];28(10):1911–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631961/>
14. Chakraborty K, Francis P. Callypyrones from marine Callyspongiidae sponge *Callyspongia diffusa*: antihypertensive bis- γ -pyrone polypropionates attenuate angiotensin-converting enzyme. *Nat Prod Res* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 11];35(24):5801–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131327/>
 15. Ibrahim HAH, El-Naggar HA, El-Damhougy KA, Bashar MAE, Abou Senna FM. *Callyspongia crassa* and *C. siphonella* (Porifera, Callyspongiidae) as a potential source for medical bioactive substances, Aqaba Gulf, Red Sea, Egypt. *J Basic Appl Zool*. 2017 Dec 15;78(1):7.
 16. ADRYAN FRISTIOHADY, WAHYUNI WAHYUNI, FADHLIYAH MALIK, LA ODE MUHAMMAD JULIAN PURNAMA, BARU SADARUN, SAHIDIN I. ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF MARINE SPONGE CALLYSPONGIA SP. AND ITS ACUTE TOXICITY. *Asian J Pharm Clin Res*. 2019 Oct 23;97–100.
 17. Chen JH, Lan XP, Liu Y, Jia AQ. The effects of diketopiperazines from *Callyspongia* sp. on release of cytokines and chemokines in cultured J774A.1 macrophages. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2022 May 11];22(9):3177–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22469701/>
 18. Gupta MB, Nath R, Srivastava N, Shanker K, Kishor K, Bhargava KP. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med* [Internet]. 1980 [cited 2022 Jun 12];39(2):157–63. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1074919>
 19. Youssef DTA, Ibrahim AK, Khalifa SI, Mesbah MK, Mayer AMS, van Soest RWM. New Antiinflammatory Sterols from the Red Sea Sponges *Scalarispongia aqabaensis* and *Callyspongia siphonella*. *Nat Prod Commun*. 2010 Jan 1;5(1):1934578X1000500.
 20. Abdelmohsen UR, Cheng C, Reimer A, Kozjak-Pavlovic V, Ibrahim AK, Rudel T, et al. Antichlamydial sterol from the Red Sea sponge *Callyspongia* aff. *implexa*. *Planta Med*. 2015 Mar;81(5):382–7.
 21. Ibrahim SRM, Min CC, Teuscher F, Ebel R, Kakoschke C, Lin W, et al. Callyaerins A-F and H, new cytotoxic cyclic peptides from the Indonesian marine sponge *Callyspongia aerizusa*. *Bioorg Med Chem*. 2010 Jul 15;18(14):4947–56.
 22. Kiprono PC, Kaberia F, Keriko JM, Karanja JN. The in vitro anti-fungal and anti-bacterial activities of beta-sitosterol from *Senecio lyratus* (Asteraceae). *Z Naturforsch C* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 12];55(5–6):485–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928565/>
 23. López S, Fernández-Trillo F, Midón P, Castedo L, Saá C. First stereoselective syntheses of (-)-siphonodiol and (-)-tetrahydrosiphonodiol, bioactive polyacetylenes from marine sponges. *J Org Chem* [Internet]. 2005 Aug 5 [cited 2022 Jun 12];70(16):6346–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16050696/>
 24. Shimizu K, Geng X, Hashiguchi M, Suhara H, Fukunaga S, Yasutake S, et al. Indole-3-carbaldehyde: A tyrosinase inhibitor from fungus YL185. *J Wood Sci*. 2003;49(4):349–54.
 25. Pham C-D, Hartmann R, Böhler P, Stork B, Wesselborg S, Lin W, et al. Callyspongiolide, a cytotoxic macrolide from the marine sponge *Callyspongia* sp. *Org Lett*. 2014 Jan 3;16(1):266–9.
 26. Shaala LA, Youssef DTA, Ibrahim SRM, Mohamed GA. Callyptide A, a new cytotoxic peptide from the Red Sea marine sponge *Callyspongia* species. *Nat Prod Res*. 2016 Dec;30(24):2783–90.
 27. Kim CK, Woo JK, Lee YJ, Lee HS, Sim CJ, Oh DC, et al. Callyazepin and (3R)-Methylazacyclodecane, Nitrogenous Macrocycles from a *Callyspongia* sp. Sponge. *J Nat Prod* [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2022 May 11];79(4):1179–83.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015002/>
28. Plisson F, Prasad P, Xiao X, Piggott AM, Huang X, Khalil Z, et al. Callyspongisines A-D: bromopyrrole alkaloids from an Australian marine sponge, *Callyspongia* sp. *Org Biomol Chem*. 2014 Mar 14;12(10):1579–84.
 29. Abdillah S, Nurhayati APD, Nurhatika S, Setiawan E, Heffen WL. Cytotoxic and antioxidant activities of marine sponge diversity at Pecaron Bay Pasir Putih Situbondo East Java, Indonesia. *J Pharm Res*. 2013 Jul;6(7):685–9.
 30. Murakami N, Wang W, Aoki M, Tsutsui Y, Higuchi K, Aoki S, et al. Absolute stereostructure of callystatin A, a potent cytotoxic polyketide from the marine sponge, *Callyspongia truncata*. *Tetrahedron Lett*. 1997 Aug;38(31):5533–6.
 31. Shirouzu T, Watari K, Ono M, Koizumi K, Saiki I, Tanaka C, et al. Structure, synthesis, and biological activity of a C-20 bisacetylenic alcohol from a marine sponge *Callyspongia* sp. *J Nat Prod*. 2013 Jul 26;76(7):1337–42.
 32. Umeyama A, Matsuoka N, Mine R, Nakata A, Arimoto E, Matsui M, et al. Polyacetylene diols with antiproliferative and driving Th1 polarization effects from the marine sponge *Callyspongia* sp. *J Nat Med [Internet]*. 2010 Jan [cited 2022 May 11];64(1):93–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19802655/>
 33. Youssef DTA, Van Soest RWM, Fusetani N. Callyspongins A-C, new cytotoxic C22-polyacetylenic alcohols from a red sea sponge, *Callyspongia* species. *J Nat Prod [Internet]*. 2003 May 1 [cited 2022 May 11];66(5):679–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12762806/>
 34. Youssef DTA, van Soest RWM, Fusetani N. Callyspongamide A, a New Cytotoxic Polyacetylenic Amide from the Red Sea Sponge *Callyspongia fistularis*. *J Nat Prod*. 2003 Jun 1;66(6):861–2.
 35. Youssef DTA, Yoshida WY, Kelly M, Scheuer PJ. Polyacetylenes from a red sea sponge *Callyspongia* species. *J Nat Prod [Internet]*. 2000 [cited 2022 May 11];63(10):1406–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11076563/>
 36. Davies-Coleman MT, Faulkner DJ, Dubowchik GM, Roth GP, Polson C, Fairchild C. A new EGF-active polymeric pyridinium alkaloid from the sponge *Callyspongia fibrosa*. *J Org Chem*. 1993 Oct 1;58(22):5925–30.
 37. Fukami A, Ikeda Y, Kondo S, Naganawa H, Takeuchi T, Furuya S, et al. Akaterpin, a novel bioactive triterpene from the marine sponge *Callyspongia* sp. *Tetrahedron Lett*. 1997 Feb;38(7):1201–2.
 38. Hadisaputri YE, Andika R, Sopyan I, Zuhrotun A, Maharani R, Rachmat R, et al. Caspase Cascade Activation During Apoptotic Cell Death of Human Lung Carcinoma Cells A549 Induced by Marine Sponge *Callyspongia aerizusa*. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Mar;Volume 15:1357–68.
 39. Afifi R, Khabour OF. Antibacterial activity of the Saudi Red Sea sponges against Gram-positive pathogens. *J King Saud Univ - Sci*. 2019 Oct;31(4):753–7.
 40. Gray CA, De Lira SP, Silva M, Pimenta EF, Thiemann OH, Oliva G, et al. Sulfated meroterpenoids from the Brazilian sponge *Callyspongia* sp. are inhibitors of the antileishmaniasis target adenosine phosphoribosyl transferase. *J Org Chem [Internet]*. 2006 Nov 10 [cited 2022 May 11];71(23):8685–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17080994/>
 41. Soleman P, Yudistira A, Jayanti M, Program), Farmasi S, Unsrat F. ANTIOXIDANT ACTIVITY TEST OF ETHANOL OF SPONGE *Callyspongia aerizusa* FROM MANTEHAGE ISLANDS NORTH MINAHASA REGENCY UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL SPONGS *Callyspongia aerizusa* DARI PULAU MANTEHAGE KABUPATEN MINAHASA UTARA. *PHARMACON*. 2021;10(3):962–7.
 42. Yang B, Tao H, Zhou X, Lin X-P, Liu Y. Two new alkaloids from marine sponge *Callyspongia* sp. *Nat Prod Res*. 2013

- Mar;27(4–5):433–7.
43. Daletos G, Kalscheuer R, Koliwer-Brandl H, Hartmann R, de Voogd NJ, Wray V, et al. Callyaerins from the Marine Sponge *Callyspongia aerizusa*: Cyclic Peptides with Antitubercular Activity. *J Nat Prod*. 2015 Aug 28;78(8):1910–25.
 44. Buchanan MS, Carroll AR, Addepalli R, Avery VM, Hooper JNA, Quinn RJ. Niphatoxin C, a cytotoxic tripyridine alkaloid from *Callyspongia* sp. *J Nat Prod* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 May 11];70(12):2040–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18027906/>
 45. Takei M, Umeyama A, Shoji N, Hashimoto T. Differential regulation of DC function by Siphonodiol. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 May 11];30(2):425–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18569094/>
 46. Fraile L, Crisci E, Córdoba L, Navarro MA, Osada J, Montoya M. Immunomodulatory properties of beta-sitosterol in pig immune responses. *Int Immunopharmacol*. 2012 Jul;13(3):316–21.
 47. Adryan Fristiohady, Mesi Leorita, Muh. Hajrul Malaka, Rini Hamsidi, Nur Azizah, Rensi Fransiskus, et al. Immunomodulatory Activity of *Callyspongia* sp. Extract Towards Interferon-gamma (IFN- γ) and Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Levels in *Staphylococcus aureus* –Induced Wistar Male Rats. *Biointerface Res Appl Chem*. 2020 Sep 11;11(2):9311–7.
 48. Arya A, Nahar L, Khan HU, Sarker SD. Anti-obesity natural products. In: *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. Academic Press Inc.; 2020. p. 411–33.
 49. Meila O, Noraini N. Uji Aktivitas Antidiabetes dari Ekstrak Metanol Buah Kiwi (*Actinidia deliciosa*) melalui Penghambatan Aktivitas α -Glukosidase. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2017;3(2):132–7.
 50. Aoki K, Kamiyama H, Masuda K, Kamiko K, Noguchi Y, Tajima K, et al. Effects of miglitol, vildagliptin, or their combination on serum insulin and peptide YY levels and plasma glucose, cholecystokinin, ghrelin, and obestatin levels. *Endocr J*. 2014;61(3):249–56.
 51. Kaku H, Tajiri Y, Yamada K. Anorexigenic effects of miglitol in concert with the alterations of gut hormone secretion and gastric emptying in healthy subjects. *Horm Metab Res*. 2012;44(4):312–8.
 52. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs commonly associated with weight change: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363–70.
 53. Joshi SR, Standl E, Tong N, Shah P, Kalra S, Rathod R. Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus : an evidence-based review. 2015;(Cv):1959–81.
 54. Guan C, Niu Y, Chen S, Kang Y, Wu J, Nishi K, et al. 1 by a competitive inhibitor. *Nat Commun* [Internet]. (2020):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16288-4>
 55. Rogers MA, Liu J, Song B, Li B, Chang CCY, Chang T. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology Acyl-CoA : cholesterol acyltransferases (ACATs / SOATs): Enzymes with multiple sterols as substrates and as activators. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2014;6–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.09.008>
 56. Babu S, Krishnan M, Rajagopal P, Periyasamy V, Veeraraghavan V, Govindan R, et al. Beta-sitosterol attenuates insulin resistance in adipose tissue via IRS-1/Akt mediated insulin signaling in high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;873:173004. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173004>
 57. Krishnan M, Babu S, Rajagopal P, Nazar SP, Chinnaiyan M, Jayaraman S. Effect of β -sitosterol on insulin receptor, glucose transporter 4 protein expression and glucose oxidation in the gastrocnemius muscle of high fat diet induced type-2 diabetic experimental rats. *Indian J Pharm*

- Educ Res. 2021;55(2):S479–91.
58. Ramalingam S, Packirisamy M, Karuppiyah M, Vasu G, Gopalakrishnan R, Gothandam K, et al. Effect of β -sitosterol on glucose homeostasis by sensitization of insulin resistance via enhanced protein expression of PPR γ and glucose transporter 4 in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Cytotechnology* [Internet]. 2020;72(3):357–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10616-020-00382-y>
 59. Musi N, Goodyear L. Targeting the AMP-Activated Protein Kinase for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Drug Target - Immune, Endocr Metab Disord*. 2002 Jul 1;2(2):119–27.
 60. Widiyarsari S. Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzym Oleh Flavonoid Pada Hipertensi Inhibition Angiotensin Converting Enzym Mechanism By Flavonoid in Hypertension. 2018;1(2):30–44.
 61. Garmana AN, Sukandar EY, Fidrianny I. Efek Vasodilatasi dan Inhibisi Angiotensin Converting Enzyme dari Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten). V. Steenis). *Acta Pharm Indones* [Internet]. 2017;42(2):51–9. Available from: <https://journals.itb.ac.id/index.php/acta/article/view/5648>
 62. Vergani A, Tezza S, D'Addio F, Fotino C, Liu K, Niewczas M, et al. Long-term heart transplant survival by targeting the ionotropic purinergic receptor P2X7. *Circulation*. 2013;127(4):463–75.
 63. Fowler BJ, Gelfand BD, Kim Y, Kerur N, Tarallo V, Hirano Y, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors possess intrinsic anti-inflammatory activity. *Science* (80-). 2014;346(6212):1000–3.
 64. Ti H, Zhuang Z, Yu Q, Wang S. Progress of plant medicine derived extracts and alkaloids on modulating viral infections and inflammation. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:1385–408.
 65. Mohammed MS, Osman WJA, Garelnabi EAE, Osman Z, Osman B, Khalid HS, et al. Secondary metabolites as anti-inflammatory agents. *J Phytopharm*. 2014;3(4):275–85.
 66. LV Q, WANG K, QIAO SM, DAI Y, WEI ZF. Norisoboldine, a natural aryl hydrocarbon receptor agonist, alleviates TNBS-induced colitis in mice, by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome. *Chin J Nat Med*. 2018;16(3):161–74.
 67. Chen Q, Duan X, Fan H, Xu M, Tang Q, Zhang L, et al. Oxymatrine protects against DSS-induced colitis via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2017;53(August):149–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.025>
 68. Chen YY, Li RY, Shi MJ, Zhao YX, Yan Y, Xu XX, et al. Demethyleneberberine alleviates inflammatory bowel disease in mice through regulating NF- κ B signaling and T-helper cell homeostasis. *Inflamm Res*. 2017;66(2):187–96.
 69. Fu X, Sun F, Wang F, Zhang J, Zheng B, Zhong J, et al. Aloperine Protects Mice against DSS-Induced Colitis by PP2A-Mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Suppression. *Mediators Inflamm*. 2017;2017.
 70. Zhang XJ, Yuan ZW, Qu C, Yu XT, Huang T, Chen PV, et al. Palmatine ameliorated murine colitis by suppressing tryptophan metabolism and regulating gut microbiota. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018;137:34–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.010>
 71. Isaac Dhinakaran D, Manohari V, Atchya B, Tamilselvi K, Lipton AP. Antifungal and cytotoxic activities of some marine sponges collected from the South East Coast of India. *J Appl Pharm Sci*. 2012;2(1):52–5.
 72. Hyung June K, Dong Won K. Two new species of the genus *Callyspongia* (Haplosclerida:Callyspongiidae) from Korea. *J Asia-Pacific Biodivers*. 2017 Dec;10(4):448–52.
 73. Ghanadian M. Cytotoxic effect of *Cousinia verbascifolia* Bunge against OVCAR-3 and HT-29 cancer cells [Internet]. Vol. 4, *Journal of HerbMed Pharmacology* Journal homepage: *J HerbMed Pharmacol*. 2015. Available from: <http://www.herbmedpharmacol.com>
 74. Hadisaputri YE, Miyazaki T, Suzuki S,

- Yokobori T, Kobayashi T, Tanaka N, et al. TNFAIP8 Overexpression: Clinical Relevance to Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul 4;19(S3):589–96.
75. Boitz JM, Ullman B. Adenine and adenosine salvage in *Leishmania donovani*. *Mol Biochem Parasitol* [Internet]. 2013;190(2):51–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2013.06.005>
 76. Andrioli WJ, Santos MS, Silva VB, Oliveira RB, Chagas-Paula DA, Jorge JA, et al. δ -Lactam derivative from thermophilic soil fungus exhibits in vitro anti-allergic activity. *Nat Prod Res*. 2012 Dec;26(23):2168–75.
 77. Huang L, Li T, Zhou H, Wu J, Liu L. Sinomenine potentiates degranulation of RBL-2H3 basophils via up-regulation of phospholipase A2 phosphorylation by Annexin A1 cleavage and ERK phosphorylation without influencing on calcium mobilization. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2015;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.04.029>
 78. Fukuishi N, Murakami S, Ohno A, Matsui N, Fukutsuji K, Itoh K, et al. Does β -Hexosaminidase Function Only as a Degranulation Indicator in Mast Cells? The Primary Role of β -Hexosaminidase in Mast Cell Granules. 2014;
 79. Dinneswara Reddy G, Park S-J, Cho HM, Kim T-J, Lee ME. Antiallergic Activity Profile in Vitro RBL-2H3 and in Vivo Passive Cutaneous Anaphylaxis Mouse Model of New Sila-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles. *J Med Chem*. 2012 Jul 26;55(14):6438–44.
 80. Yang Y, Lundqvist A. Immunomodulatory effects of il-2 and il-15; implications for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):1–20.
 81. Leonard WJ, Lin JX, O'Shea JJ. The γ c Family of Cytokines: Basic Biology to Therapeutic Ramifications. *Immunity* [Internet]. 2019;50(4):832–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.028>
 82. Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts*. 2018;9(1):64–79.
 83. Peppard J V., Loo P, Sills MA, Munster D, Pomponi SA, Wright AE. Characterization of an interleukin 6 cytokine family antagonist protein from a marine sponge, *Callyspongia* sp. *J Biol Chem* [Internet]. 1996 Mar 29 [cited 2022 May 11];271(13):7281–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8631742/>
 84. Reeh H, Rudolph N, Billing U, Christen H, Streif S, Bullinger E, et al. Response to IL-6 trans- A nd IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: Fusing experimental insights and dynamic modelling. *Cell Commun Signal*. 2019;17(1):1–21.
 85. Ben Halima S, Mishra S, Raja KMP, Willem M, Baici A, Simons K, et al. Specific Inhibition of β -Secretase Processing of the Alzheimer Disease Amyloid Precursor Protein. *Cell Rep*. 2016;14(9):2127–41.
 86. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Jo ur na l P re of. *BBA - Mol Cell Res* [Internet]. 2020;118664. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118664>
 87. Huang C, Fu XH, Zhou D, Li JM. The Role of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Disrupted Hippocampal Neurogenesis of Temporal Lobe Epilepsy: A Potential Therapeutic Target? *Neurochem Res*. 2015;40(7):1319–32.
 88. Valvezan AJ, Klein PS. GSK-3 and Wnt signaling in neurogenesis and bipolar disorder. 2012;5(January):1–13.
 89. cosmetic formulations: an integrated approach of in vitro biological activities and acceptability studies. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28(7):8802–11.
 90. Zheng, J. et al. 2013. Phycocyanin and phycocyanobilin from *Spirulina platensis* protect against diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Vol. 304(2): 10-20.