

Marine Sponge *Aplysina* sp. as a Reservoir of Bioactive Metabolites: An Integrative Review on Pharmacological Activities and Future Prospects

Lambas Manuel Ignasius Simbolon*, Leandro Rejeki Sianturi, Yuni Elsa Hadisaputri

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

Submitted 09 July 2025; Revised 09 October 2025; Accepted 06 November 2025; Published 31 December 2025

*Corresponding author: lambas22001@mail.unpad.ac.id

Abstract

Indonesia, as a huge archipelagic nation, has an extensive scope of marine ecosystem area. This puts Indonesia at the forefront in terms of marine pharmacology. Many types of marine fauna are found within the Indonesian Ocean and one of them is sponges. Indonesia's oceanic region houses plentiful species of sponges including *Aplysina* sp. which possess pharmacologic properties making them useful in medicine. This review article aims to study the range of pharmacological activities attributed to the secondary metabolites of the sponge *Aplysina* sp. This article is compiled using a quantitative and qualitative method. The data that is utilized in this article is on the basis of various scientific and reputable websites like Google Scholar, Scopus, Pubmed, and Springer Link. From the scientific source data after reviewing 12 articles, the pharmacological activities attributed to *Aplysina* sp. were found to be grouped into Anticancer & Proliferative 42.10%, Antibacterial 42.10%, Antiangiogenic 13.15%, and Anti-inflammatory 2.63%. From the data obtained, the secondary metabolites which are important are Aeroplysinin and Fistularin. Thus, Aeroplysinin and Fistularine of *Aplysina* sp. have the best potential as cancer drugs and Antibacterial.

Keywords: *Aplysina* sp., Pharmacological Activity, Secondary metabolite

Spons Laut *Aplysina* sp. sebagai Sumber Metabolit Bioaktif: Ulasan Integratif Aktivitas Farmakologi dan Prospek Pengembangan Obat

Abstrak

Indonesia sebagai negara kepulauan besar memiliki wilayah ekosistem laut yang luas. Ini menjadikan Indonesia memiliki potensi besar dalam farmasi bidang bahari. Di lautan Indonesia terdapat banyak jenis fauna laut yang tersebar luas, salah satunya spons. Ekosistem laut Indonesia yang sangat luas, mendukung banyaknya berbagai spesies spons di lautan Indonesia termasuk *Aplysina* sp. yang memiliki aktivitas farmakologis sehingga dapat dijadikan sebagai pengobatan. Artikel review ini dibuat untuk menelaah berbagai macam aktivitas farmakologi yang ditimbulkan oleh metabolit sekunder dari spons *Aplysina* sp. Artikel ini disusun berdasarkan pendekatan secara kuantitatif serta kualitatif. Informasi yang telah didapatkan dalam artikel ini diperoleh dari beberapa sumber ilmiah dan kredibel seperti Google Scholar, Scopus, Pubmed, serta Springer Link. Setelah meninjau 12 Artikel dari data yang sumber ilmiah, ditemukan dan dikelompokkan aktivitas farmakologi yang ditimbulkan oleh *Aplysina* sp., yaitu Antikanker & Proliferatif sebanyak 42,10%, Antibakteri 42,10%, Antiangiogenik 13,15%, dan Antiinflamasi 2,63%. Dari data tersebut, metabolit sekunder yang cukup banyak berperan adalah Aeroplysinin dan Fistularin. Antikanker & Proliferatif serta Antibakteri, merupakan aktivitas farmakologi yang paling banyak ditimbulkan oleh metabolit sekunder *Aplysina* sp. Dengan demikian, Aeroplysinin dan Fistularin dari spons *Aplysina* sp. memiliki potensi paling bagus jika dijadikan sebagai obat kanker dan Antibakteri.

Kata Kunci: Aktivitas farmakologi, *Aplysina* sp., Metabolit sekunder

1. Pendahuluan

Lautan merupakan 70% dari permukaan bumi yang menyimpan keanekaragaman hayati dan menjadi sumber berbagai senyawa bioaktif yang ada di dunia. Ekosistem laut yang cukup unik dengan kondisi lingkungan yang ekstrim seperti tekanan hidrostatik yang tinggi, radiasi paparan sinar ultraviolet, dan lain-lain menyebabkan setiap organisme yang ada didalamnya mengembangkan mekanisme pertahanan untuk beradaptasi.¹ Berdasarkan identitas alamiah, terdapat istilah negara kepulauan yang merupakan istilah untuk negara-negara yang terdiri dari beberapa pulau dan umumnya mempunyai laut yang luas. Indonesia merupakan salah satu negara kepulauan terbesar di dunia dengan memiliki total wilayah 7,81 juta km². Dari luas wilayah tersebut, 3,25 juta km² merupakan lautan. Dengan luasnya laut tersebut, Indonesia memiliki potensi kelautan yang cukup besar untuk mengatasi permasalahan global khususnya dibidang kesehatan.² Peningkatan kasus resistensi antibiotik dan antikanker menuntut eksplorasi sumber metabolit sekunder sebagai kandidat obat baru dari organisme laut, termasuk spons, untuk dikembangkan sebagai farmakoterapi modern.

Salah satu biota yang ada di laut Indonesia adalah spons. Spons merupakan hewan multiseluler yang telah berevolusi lebih dari 600 juta tahun dan telah mengembangkan berbagai senyawa kimia untuk bertahan dari predator, bersaing dengan mikroorganisme yang lain, dan melawan infeksi mikroba.³ Selain itu, spons merupakan organisme dengan variasi yang beragam dengan jumlah sekitar 8.876 spesies di seluruh dunia. Masing-masing dari spesies spons ini memiliki ciri khas yang sendiri namun memiliki beberapa kesamaan karakteristik. Genus *Aplysina* merupakan salah satu jenis spons yang terdiri dari serat spongin dan senyawa brominasi.⁴ Berdasarkan taksonominya, *Aplysina* termasuk ke dalam Kingdom Animalia, Filum Porifera, Kelas Demospongiae, ordo Verongida, dan famili Aplysinidae merupakan salah satu spons yang memiliki morfologi yang khas.^{5,6} *Aplysina* pada dasarnya berbentuk silindris dengan permukaan halus atau sedikit berkerut dan

ujung yang memiliki osculum (lubang besar) yang berfungsi untuk mengeluarkan air yang telah disaring (Gambar 1). Warna dari setiap spesies *Aplysina* juga beragam seperti kuning, jingga, ungu kecoklatan atau hijau kekuningan.⁷ *Aplysina* dapat ditemukan pada perairan tropis atau subtropis dan biasanya menempel pada batuan karang.

Ciri khas dari genus *Aplysina* adalah kemampuan untuk menghasilkan senyawa metabolit sekunder yaitu bromotirosin.⁸ Senyawa ini umumnya ditandai dengan atom bromin yang terikat pada inti tirosin dan dapat dimodifikasi menjadi struktur yang lebih kompleks seperti spiroisoxazolin, sikloheksamida, atau senyawa dimer dan trimer lainnya. Metabolit sekunder bromotirosin dari *Aplysina* sp. merupakan inti dari aktivitas farmakologi yang terdapat pada spons tersebut.⁹ Salah satu contohnya adalah aeroplysinin-1, isofistularin, dan lain-lain. Dari metabolit sekunder tersebut, beberapa literatur telah melaporkan potensi *Aplysina* sp. dalam pengembangan obat baru di dunia kesehatan. Beberapa pengujian yang kami peroleh dari literatur yang telah dikumpulkan, *Aplysina* sp. memiliki aktivitas farmakologi sebagai antikanker, anti proliferasi, antibakteri, antiinflamasi, dan antiangiogenik.

Meskipun sejumlah penelitian telah melaporkan potensi farmakologis berbagai metabolit sekunder dari spons laut genus *Aplysina*, informasi tersebut masih tersebar dalam berbagai publikasi dengan fokus yang beragam, seperti isolasi senyawa atau uji aktivitas tunggal. Hingga saat ini belum ada ulasan komprehensif yang secara sistematis mengkompilasi data kuantitatif dan kualitatif mengenai metabolit sekunder *Aplysina* sp., serta menyoroti senyawa kunci yang memiliki potensi besar sebagai kandidat obat baru. Oleh karena itu, review ini disusun untuk mengetahui perkembangan penelitian *Aplysina* sp. dan aktivitas farmakologinya.

2. Metode

Peninjauan pustaka terkait *Aplysina* sp. diambil dan dikelompokkan berdasarkan aktivitas farmakologi serta mekanisme



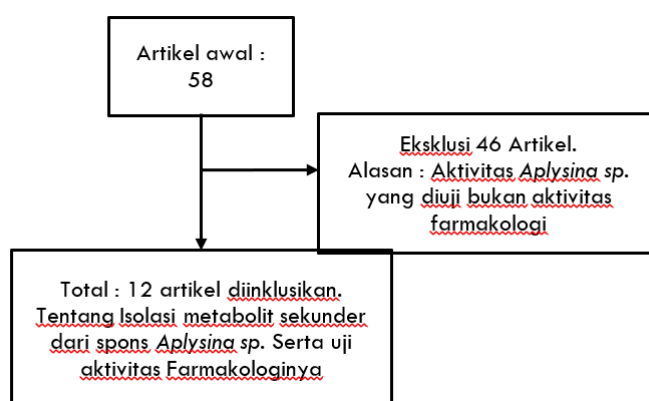
Gambar 1. *Aplysina fistularis*¹⁰

senyawa metabolit sekunder yang berperan dalam aktivitas tersebut. Artikel review ini disusun berdasarkan pendekatan secara kuantitatif serta kualitatif. Informasi yang telah didapatkan dalam artikel ini diperoleh dari beberapa sumber ilmiah dan kredibel seperti Google Scholar, Scopus, Pubmed, serta Springer Link. Kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel yang diinginkan berupa “Metabolite”, “*Aplysina*”, dan “*Pharmacological activity*”. Artikel yang muncul dipilih menggunakan inklusi berupa studi tentang ekstraksi dan isolasi senyawa metabolit sekunder yang berasal dari spesies *Aplysina sp* kemudian diuji aktivitas farmakologinya. Kemudian, dilakukan eksklusi terhadap artikel yang tidak memenuhi kriteria yang dimaksudkan. Eksklusi tersebut diantaranya adalah artikel yang hanya

melakukan isolasi dan elusidasi struktur senyawa metabolit sekunder dan artikel yang membahas tentang isolasi dan uji aktivitas senyawa namun aktivitas yang diuji bukan aktivitas farmakologi. Pemilihan artikel dipilih dari 58 artikel kemudian dilakukan eksklusi sehingga tersisa 12 artikel yang berasal dari tahun 1999 hingga tahun 2021 yang diinklusi untuk artikel review ini. 12 artikel tersebut membahas tentang isolasi metabolit sekunder dari spons *Aplysina sp*. Alurnya dapat dilihat pada Gambar 2.

3. Hasil & Pembahasan

Dari artikel yang telah diinklusi, diperoleh data metabolit sekunder yang berperan dalam memberikan efek farmakologi serta aktivitasnya secara spesifik. Data tersebut ditampilkan pada Tabel 1.



Gambar 2. Metode pemilihan artikel

Tabel 1. Aktivitas Farmakologi *Aplysina* sp.

No.	Aktivitas Farmakologi	Jenis <i>Aplysina</i>	Metabolit Sekunder	Deskripsi Aktivitas	Referensi
1.	Antikanker dan Antiproliferatif	<i>Aplysina</i> sp.	Aeroplysinin-1	Secara signifikan menghambat pembentukan sferoid oleh sel MTT (<i>Mouse Tumor Tissue</i>) pada konsentrasi 1 μM yang mengganggu adhesi dan interaksi sel yang penting untuk struktur sel MTT	¹¹
		<i>Aplysina aerophoba</i>	Aeroplysinin-2	Dengan konsentrasi 100 μM , memberikan aktivitas sitotoksik moderat terhadap sel kanker lambung manusia/ AGS (<i>Adenocarcinoma gastric</i>) dengan viabilitas sel : 54,57%, sehingga IC_{50} tidak tercapai	¹²
		<i>Aplysina aerophoba</i>	Fistularin-1	Dengan konsentrasi 100 μM , memberikan aktivitas sitotoksik lemah pada Sel T24 kanker kandung kemih dengan viabilitas sel 56,20%, sehingga IC_{50} tidak tercapai	
		<i>Aplysina aerophoba</i>	Isofistularin-3	GI_{50} : $9,9 \pm 8,6 \mu\text{M}$ Pada konsentrasi 50 μM, terdapat aktivitas antiproliferatif lemah pada sel RAJI (<i>Burkitt's lymphoma</i>), dengan nilai GI_{50} : $8,1 \pm 5,6 \mu\text{M}$. Meningkatkan sensitivitas terhadap apoptosis TRAIL pada 15 μM. JURKAT (<i>acute lymphoblastic leukemia</i>/ ALL). GI_{50} : $10,2 \pm 5,8 \mu\text{M}$ Memberikan efek antiproliferasi moderat dan menurunkan DNMT3A menggunakan Isofistularin-3 50 μM MEG-01 (<i>megakaryoblastic</i>) GI_{50} : $14,8 \pm 5,3 \mu\text{M}$ Memberikan efek antiproliferasi lemah dan modulasi gen pengatur siklus sel menggunakan Isofistularin-3 50 μM	¹³

				HL-60 (<i>promyelocytic leukemia</i>) $GI_{50} : 8,1 \pm 4,7 \mu M$ Memberikan efek antiproliferasi kuat disertai dengan penurunan DNMT3A menggunakan Isofistularin-3 $50 \mu M$ SH-SY5Y (<i>neuroblastoma</i>) $GI_{50} : > 50 \mu M$ Memberikan respons sitotoksik lemah dengan nilai inhibisi 41% menggunakan isofistularin-3 $50 \mu M$ PC-3 (<i>prostate carcinoma</i>) $GI_{50} : 8,1 \pm 4,4 \mu M$. Memberikan efek antiproliferasi kuat dan menurunkan kemampuan pembentukan koloni in vitro/ xenograft menggunakan Isofistularin-3 $50 \mu M$ MDA-MB-231 (<i>breast adenocarcinoma</i>) $GI_{50} : 7,3 \pm 7,0 \mu M$. Memberikan efek antiproliferasi kuat menggunakan Isofistularin-3 $50 \mu M$	
	<i>Aplysina aerophoba</i>	Aeroplysinin-1		Sel BAE $IC_{50} : 2,1 \pm 0,2 \mu M$ Perubahan morfologi drastis pada sel BAE menggunakan Aeroplysinin-1 sebesar $3 \mu M$ Menghambat migrasi sel BAE menggunakan Aeroplysinin-1 sebesar $1,5 \mu M$	14
2.	Anti-inflamasi	<i>Aplysina fistularis</i>	11-oxoaerotherionin	PGE2 (<i>alveolar macrophages</i>) terjadi nhibisi signifikan pada $15-30 \mu M$ 11-oxo aerotherionin, yang efeknya setara dengan kontrol positif indometasin. Sitokin proinflamasi	15
3.	Antibakteri	<i>Aplysina cauliformis</i>	Aplysamine-1	<i>Aurantimonas coralicida</i> Zona inhibisi ($0,61 \pm 0,61$ mm). Dengan Aplysamine-1 $164 \mu M$, menunjukkan aktivitas antibakteri lemah	16

Aplysina cauliformis	Fistularin-3	<i>Vibrio coralliilyticus</i> Zona inhibisi (1,03±0,006 mm). Dengan Aplysamine-1 164 µM, menunjukkan aktivitas antibakteri moderat	
		<i>Serratia marcescens</i> Zona inhibisi (0,16±0,029 mm). Dengan Aplysamine-1 164 µM, menunjukkan aktivitas antibakteri sangat lemah	
		<i>Vibrio agarivorans</i> Zona inhibisi (0,013±0,013 mm). 179 µM Fistularin-3, menunjukkan hampir tidak ada efek antibakteri	
		<i>Vibrio corallyticus</i> Zona inhibisi (1,26±0,19 mm). 179 µM Fistularin-3 menunjukkan aktivitas antibakteri kuat	
		<i>Serratia marcescens</i> Zona inhibisi (0,27±0,27 mm). 179 µM Fistularin-3, menunjukkan aktivitas antibakteri yang lemah	
Aplysina aerophoba	3,5-Dibromoquinola cetic acid	<i>Yersinia enterocolitica</i> Zona inhibisi (0,095±0,068 mm). 179 µM Fistularin-3, menunjukkan hampir tidak ada efek antibakteri	17
		<i>Staphylococcus aureus</i> MIC (125 µg/mL) MBC (125 µg/mL) Terdapat zona hambat, menandakan bahwa senyawa ini hanya aktif pada konsentrasi tinggi.	
		<i>Propionibacterium acnes</i> MIC (7,8 µg/mL) MBC (31,2 µg/mL) Berarti daya hambat kuat dan efek bakterisidal kuat	
		<i>Enterococcus faecalis</i> MIC (31,2 µg/mL) MBC (31,2 µg/mL) Konsentrasi MIC dan MBC bersifat bakterisidal	

<i>Aplysina aerophoba</i>	Aeroplysinin-1	<i>Enterobacter cloacae</i> 40 MIC (62,5 µg/mL) MBC (62,5 µg/mL) Muncul daya hambat pada konsentrasi rendah	7
		<i>Acinetobacter baumannii</i> 1 MIC (31,2 µg/mL) MBC (62,5 µg/mL) Menunjukkan aktivitas antibakteri yang cukup kuat	
		<i>Acinetobacter baumannii</i> 130 MIC (5,6 µg/mL) MBC (11,2 µg/mL) Menunjukkan aktivitas bakteriostatik moderat	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10 MIC (62,5 µg/mL) MBC (125 µg/mL) Menunjukkan aktivitas bakteriostatik lemah	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 131 MIC (62,5 µg/mL) MBC (125 µg/mL) Aktivitas dapat dikategorikan moderat namun efek bakterisidalnya lemah	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 89 MIC (62,5 µg/mL) MBC (>250 µg/mL) Aktivitas bakteriostatik dan bakterisidal sangat lemah sehingga dikategorikan tidak aktif dalam pengujian	
<i>Aplysina cauliformis</i>	(+)-Fistularin-3	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv. Senyawa (+)-Fistularin-3 menunjukkan aktivitas penghambatan yang lemah	18
	11 - desoxyfistularin-3	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv 11-desoxyfistularin-3 memiliki aktivitas bakterisidal	
<i>Aplysina lacunosa</i>	Crude Extract	<i>Bacillus</i> sp. Zona inhibisi >100 mm ² menunjukkan aktivitas antibakteri yang sangat tinggi	19

			<i>Vibrio alginolyticus</i> Zona inhibisi >100 mm ² Menunjukkan Aktivitas antibakteri yang sangat tinggi	
4.	Antiangiogenik	<i>Aplysina aerophoba</i>	Aeroplysinin-1 Sel endotel Tikus MS1 EC ₅₀ = 18,1 µM. Menunjukkan potensi sedang, cukup untuk menekan pertumbuhan sel endotel dan bersifat selektif	7

3.1. Antikanker & Antiproliferatif

Dalam pengujian antikanker, biasanya digunakan pendekatan *Growth Inhibition* 50% (GI₅₀) yaitu konsentrasi obat yang dapat menyebabkan penurunan pertumbuhan atau perbanyakan sel sebesar 50% dibandingkan dengan pertumbuhan maksimum yang terjadi antara jumlah awal sel dan kontrol tanpa perlakuan. Nilai GI₅₀ juga digunakan untuk mengevaluasi resistensi terhadap senyawa antikanker.²¹ Metabolit sekunder Aeroplysinin-1 yang berasal dari *Aplysina* sp. menghambat pembentukan sferoid pada sel MTT dengan konsentrasi 1 µM dengan struktur yang dapat dilihat pada Tabel 2. Setelah masa inkubasi selama 24 jam, terdapat penurunan kemampuan sel membentuk sferoid secara signifikan serta menghambat proliferasi sel saat dibandingkan dengan kontrol. Efek yang timbul menandakan bahwa konsentrasi rendah tersebut sudah dapat menekan pertumbuhan sel. Dengan demikian, Aeroplysinin-1 menunjukkan potensi sebagai antiproliferatif berbasis farmasi bahari.¹¹ Aeroplysinin-2 dari *Aplysina aerophoba* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang terbatas pada sel kanker *human stomach carcinoma* (AGS) dengan IC₅₀ sebesar 100 µM. Nilai yang didapatkan mencerminkan potensi Aeroplysinin yang cukup rendah dalam menekan proliferasi sel kanker pada konsentrasi yang dianggap aman secara farmakologi. Walaupun Aeroplysinin-2 merupakan senyawa *brominated* alkaloid yang sebelumnya telah banyak tercatat memberikan efek biologis, hasil ini memerlukan adanya pendekatan modifikasi struktur atau strategi penghantaran obat yang lebih efisien untuk meningkatkan efektivitasnya dalam aplikasi terapeutik. Fistularin-1 dari *A. aerophoba*

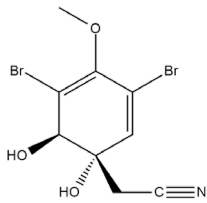
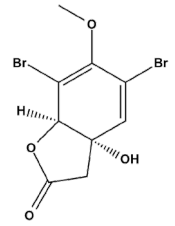
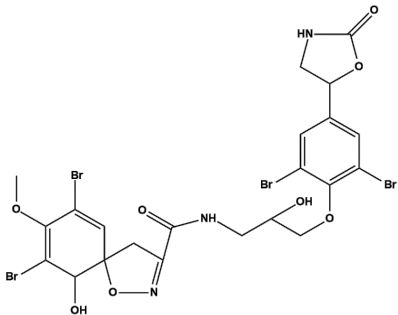
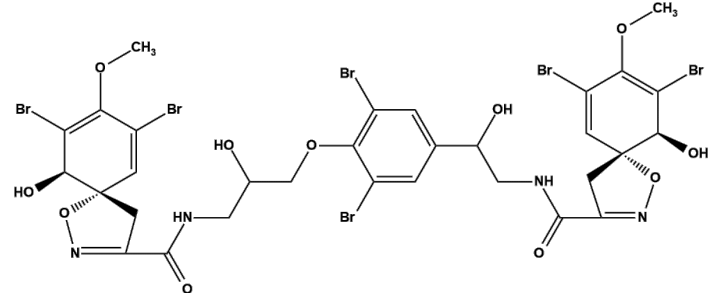
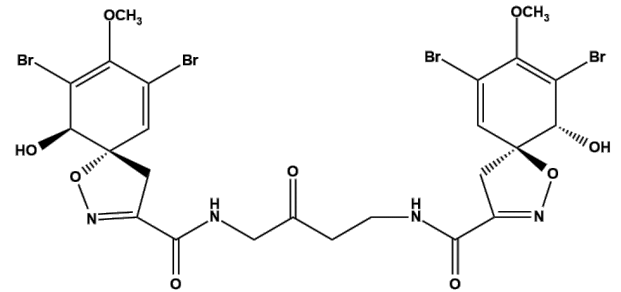
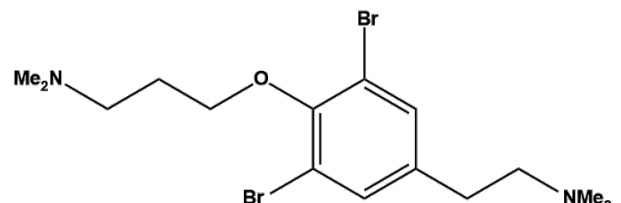
juga memperlihatkan efek sitotoksik terhadap sel kanker kandung kemih T24 dengan nilai IC₅₀ yang juga sebesar 100 µM. Walaupun senyawa tersebut menunjukkan aktivitas biologis di beberapa studi terdahulu, dalam konteks penelitian ini, Fistularin-1 belum menunjukkan potensi yang menonjol untuk pengembangan sebagai agen antikanker tunggal.¹²

Selain itu, Alkaloid bromin Isofistularin-3 (Iso-3), yang diekstrak dari spons *A. aerophoba* menunjukkan aktivitas yang signifikan untuk menghentikan perkembangan sel kanker. Iso-3 diuji pada berbagai jenis sel kanker, termasuk RAJI, U-937, JURKAT, K-562, MEG-01, HL-60, SH-SY5Y, PC-3, dan MDA-MB-231.

Pada sel RAJI, yang merupakan model sel Lymphoma Burkitt, menunjukkan hasil GI₅₀ sebesar 9,9 ± 8,6 µM, dengan penurunan proliferasi sel yang signifikan yang dapat ditunjukkan oleh peningkatan ekspresi gen pengatur siklus sel seperti p21 dan p27, serta penurunan ekspresi c-myc.¹³ Siklus Myc (c-myc) merujuk pada peran protein Myc dalam mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel. Myc merupakan faktor transkripsi onkogenik yang berfungsi mengaktifkan gen-gen yang diperlukan untuk proliferasi sel. Sedangkan p21 dan p27 adalah penghambat *Cyclic dependant Kinase* (Cdk) yang berperan mengatur sel. Gen p21 dan p27, yang fungsinya menghambat aktivitas Cdk sehingga mengontrol transisi dari fase G1 ke fase S dalam siklus sel. Dengan kata lain, penurunan ekspresi Myc dan tingkat ekspresi p21 dan p27 yang normal dapat menghentikan siklus dan perbanyakan suatu sel.²²

Sel U-397, yang merupakan sel non-Hodgkin Lymphoma juga menunjukkan

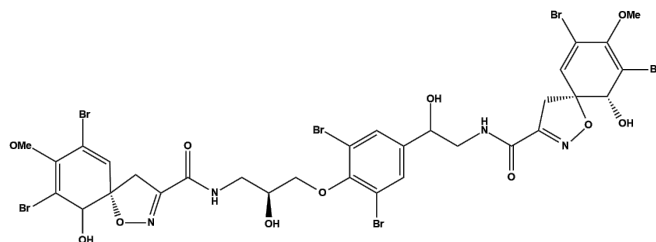
Tabel 1. Struktur Kimia Metabolit Sekunder *Aplysina* sp.

No.	Struktur Metabolit Sekunder	Referensi
1.	Aeroplysin-1 	7, 11, 14, 20
2.	Aeroplysin- 2 	12
3.	Fistularin- 1 	12
4.	Isofistularin-3 	13
5.	11-oxoaerotionin 	15
6.	Aplysamine-1 	16

7.

Fistularin-3

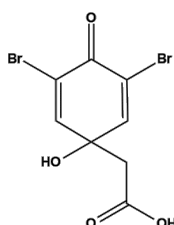
16,18



8.

3,5-Dibromoquinolacetic acid

17



aktivitas dengan GI_{50} sebesar $8.1 \pm 5.6 \mu M$, di mana Iso-3 menginduksi arrest siklus sel di fase G0 atau pun G1. Pada sel JURKAT, yang merupakan sel leukemia limfoblastik akut, dihasilkan GI_{50} sebesar $10.2 \pm 5.8 \mu M$, namun tidak ada peningkatan signifikan dalam ekspresi AHR. Sel K-562 dan HL-60, menunjukkan GI_{50} masing-masing sebesar $8.3 \pm 3.6 \mu M$ dan $8.1 \pm 4.7 \mu M$ dan ditandai dengan penurunan viabilitas yang signifikan. Untuk Sel MEG-01, didapatkan nilai GI_{50} yang lebih tinggi yaitu sebesar $14.8 \pm 5.3 \mu M$, menunjukkan bahwa Iso-3 cukup lemah dalam menghambat sel MEG-01. Sel SH-SY5Y, yang merupakan sel model neuroblastoma, menunjukkan ketahanan dengan $GI_{50} > 50 \mu M$ artinya Iso-3 kurang efektif pada tipe sel ini. Namun, pada sel PC-3 dan MDA-MB-231 menunjukkan sensitivitas yang baik dengan GI_{50} masing-masing sebesar $8.1 \pm 4.4 \mu M$ dan $7.3 \pm 7.0 \mu M$.¹³ Jika dilihat keseluruhannya, hasil tersebut menunjukkan bahwa Isofistularin-3 memiliki efek antikanker yang cukup menjanjikan pada berbagai jenis sel kanker.

Selain menghambat pembentukan Steroid pada sel MTT pada konsentrasi $1 \mu M$, Aerophysinin-1 juga memberikan IC_{50} yang bagus yaitu sebesar $2.1 \pm 0.2 \mu M$ pada Sel BAE. Aerophysinin-1 ini diperoleh dari *A. aerophoba*. Aerophysinin 1 juga menyebabkan terjadinya perubahan morfologi drastis pada sel BAE sebesar $3 \mu M$ serta penghambatan migrasi sel BAE menggunakan Aerophysinin-1

sebesar $1.5 \mu M$.^{11,14}

3.2. Antiinflamasi

Aktivitas inflamasi yang dari metabolit sekunder spons *Aplysina* berasal dari *Aplysina fistularis* (*A. fistularis*). Senyawa 11-oxoacetrothionin merupakan contoh senyawa yang dimiliki *A. fistularis*. Berdasarkan literatur yang telah dikumpulkan, 11-oxoacetrothionin memiliki beberapa peran penting dalam aktivitas antiinflamasi seperti dalam pengujian sitotoksitas (MTT assay) pada sel makrofag RAW264.7 menunjukkan tidak adanya efek toksik pada konsentrasi $7.5 - 60 \mu M$ baik dengan atau tanpa LPS. Selain itu, senyawa 11-oxoacetrothionin menghambat produksi nitrit (NO^2) sebesar 50% secara dosis dependant pada sel RAW264.7 dengan konsentrasi $15 \mu M$ dan pengujian menggunakan western blot mengonfirmasi terdapat penurunan ekspresi protein iNOS pada AMs yang distimulasi LPS. Senyawa 11-oxoacetrothionin juga berperan dalam menghambat sitokin proinflamasi dan menghambat produksi PGE2. Hal ini dibuktikan dengan menurunnya produksi $TNF-\alpha$ sel RAW264.7 pada konsentrasi $30-60 \mu M$ dan menurunnya $IL-1\beta$ sebesar 50% pada konsentrasi $60 \mu M$. Selain itu, pada makrofag alveolar (AMs), senyawa 11-oxoacetrothionin dapat menurunkan produksi PGE2 pada konsentrasi $15-30 \mu M$ yang efeknya setara dengan kontrol positif indometasin.¹⁵

Berdasarkan hasil yang didapatkan pada literatur, 11-oxacetrothionin mampu

menghambat multiple mediator inflamasi seperti NO melalui iNOS, PGE2, TNF- α , dan IL-1 β pada makrofag yang distimulasi LPS. LPS akan mengaktivasi makrofag melalui reseptor TLR4, menstimulasi NF- κ B yang menginduksi gen proinflamasi (iNOS, COX-2, dan sitokin). PGE2 berperan dalam menghambat fagositosis makrofag sehingga dengan ditekannya PGE2, maka respon antibakteri akan meningkat sedangkan TNF- α dan IL-1 β merupakan kunci dalam terjadinya inflamasi akut sehingga dengan ditekannya TNF- α dan IL-1 β , maka potensi inflamasi akan menurun.¹⁵

3.3. Antibakteri

Aktivitas antibakteri suatu senyawa dapat ditentukan oleh *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), yaitu konsentrasi terendah dari suatu zat yang dapat mencegah pertumbuhan suatu bakteri dalam kondisi *in vitro*. MIC juga menunjukkan seberapa sensitif suatu bakteri terhadap suatu antibakteri.^{23,24} Aktivitas antibakteri yang dari metabolit sekunder spons *Aplysina* berasal dari 3 spesies, diantaranya adalah *Aplysina cauliformis*, *Aplysina aerophoba*, *Aplysina lacunosa*. Aplysamine-1 yang berasal dari *A. cauliformis* menunjukkan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap beberapa bakteri. Dalam pengujian yang dilakukan, Aplysamine-1 berhasil menghambat pertumbuhan ketiga jenis bakteri ini dengan zona inhibisi yang cukup rendah, yaitu $0,61 \pm 0,61$ mm untuk *Aurantimonas coralicida*, $1,03 \pm 0,006$ mm terhadap *Vibrio coralliilyticus*, dan yang paling mencolok adalah $0,16 \pm 0,029$ mm terhadap *Serratia marcescens*, yang menunjukkan bahwa ketiga bakteri sangat suseptibel atau peka terhadap Aplysamine-1.¹⁶

Dalam konteks efektivitas antibakteri, nilai MIC menjadi parameter yang sangat krusial. Semakin kecil nilainya, semakin sedikit pula konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme, yang berarti senyawa tersebut memiliki potensi antibakteri yang tinggi. Sebaliknya, jika suatu MIC bernilai besar ini menandakan bahwa diperlukan konsentrasi senyawa yang lebih tinggi untuk

membunuh bakteri, sehingga efektivitas senyawa yang diuji dianggap rendah. Berbeda dengan MIC, Zona inhibisi yang semakin besar justru menunjukkan bahwa zat uji yang digunakan sangat ampuh untuk membasmi bakteri. Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa pasien yang terinfeksi oleh bakteri dengan MIC tinggi terhadap antibakteri tertentu memiliki risiko lebih besar terhadap kegagalan terapi.^{25,26} Sehingga, walaupun temuan senyawa ini berpeluang untuk dijadikan antibakteri baru, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemanfaatan Aplysamine-1 dalam menghadapi masalah resistensi antibiotik yang semakin meningkat saat ini.²⁷

Fistularin-3 sebanyak 179 μ M yang berasal dari *A. cauliformis* menunjukkan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap beberapa patogen, termasuk *V. coralliilyticus*, dan *S. marcescens*. Uji aktivitas antibakteri yang dilakukan menunjukkan bahwa *Vibrio agarivorans* merupakan spesies yang paling rentan terhadap perlakuan dengan fistularin-3, dengan zona inhibisi yang sangat rendah, yakni $0,013 \pm 0,013$ mm. Sementara itu, *V. coralliilyticus* memiliki zona inhibisi sebesar $1,26 \pm 0,19$ mm, dan *S. marcescens* menunjukkan respons menengah dengan zona inhibisi $0,27 \pm 0,27$ mm. Pada *Yersinia enterocolitica* didapatkan zona inhibisi sebesar $0,095 \pm 0,068$ mm.¹⁶

Selain Fistularin-3, *A. cauliformis* juga menghasilkan (+)-Fistularin-3 dan 11-desoxyfistularin-3 yang memiliki potensi sebagai antibakteri. (+)-Fistularin-3 memiliki potensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan 11-desoxyfistularin-3 dalam mengatasi infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Dengan demikian, (+)-Fistularin-3 dan 11-desoxyfistularin-3 memiliki potensi menghancurkan bakteri *M. tuberculosis* seperti obat anti TB pada umumnya.¹⁸

Selanjutnya, dari *Aplysina aerophoba*, terdapat 2 metabolit sekunder yang digunakan untuk uji aktivitas antibakteri yaitu 3,5-Dibromoquinolacetic acid dan Aeroplysinin-1. Senyawa 3,5-dibromoquinolacetic acid, hasil isolasi dari *A. aerophoba* memperlihatkan aktivitas

antibakteri yang cukup baik terhadap bakteri gram-positif yaitu *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, dan *Enterococcus faecalis*. Berdasarkan pengujian, senyawa ini menunjukkan efektivitas yang cukup tinggi dalam menghambat pertumbuhan dan membunuh bakteri. Nilai MIC terhadap *S. aureus* dan *P. acnes* masing-masing sebesar 7,8 µg/mL, sedangkan terhadap *E. faecalis*, MIC yang diperoleh adalah 31,2 µg/mL. Nilai MBC pada ketiga bakteri yang diuji bernilai sama yaitu 31,2 µg/mL. Ini menandakan bahwa pada konsentrasi tersebut 3,5-dibromoquinolacetic acid bertindak sebagai bakterisidal. Efektivitas tertinggi terdapat pada *S. aureus* dan *P. acnes*, yang merupakan dua patogen yang sangat sering menyebabkan infeksi kulit. Hal ini memperkuat bukti bahwa 3,5-dibromoquinolacetic acid berperan penting dalam sistem pertahanan kimia spons, memungkinkan organisme ini untuk bertahan hidup dalam lingkungan laut yang penuh tekanan mikrobial.¹⁷

Selain 3,5-dibromoquinolacetic acid, Aeroplysinin-1 yang termasuk senyawa alkaloid terbrominasi dari *A. aerophoba* juga menunjukkan potensi aktivitas antibakteri yang cukup luas terhadap berbagai bakteri patogen gram-negatif. Berdasarkan hasil pengujian *in vitro*, senyawa ini mampu menghambat pertumbuhan *Enterobacter cloacae* strain 40, *Acinetobacter baumannii* strain 1 dan 130, *Klebsiella pneumoniae* strain 10 dan 131, serta *Pseudomonas aeruginosa* strain 89. Didapatkan adanya perbedaan tingkat sensitivitas antar spesies dan bahkan antara strain dari spesies yang sama. MIC tertinggi sebesar 62,5 µg/mL ditemukan pada *E. cloacae* 40, *K. pneumoniae* 10 dan 131, serta *P. aeruginosa* 89, yang artinya Aeroplysinin-1 memiliki daya hambat yang moderat. Sebaliknya, *A. baumannii* strain 130 justru menunjukkan aktivitas yang paling tinggi terhadap Aeroplysinin-1 dengan MIC hanya sebesar 5,6 µg/mL. Selanjutnya ada strain 1 dari spesies yang sama dengan MIC sebesar 31,2 µg/mL. Hasil uji MBC memperkuat temuan ini, di mana *A. baumannii* 130 memiliki nilai MBC terendah (11,2 µg/mL), sementara strain lainnya menunjukkan MBC hingga 125

µg/mL. Dengan demikian, Aeroplysinin-1 tidak hanya bersifat bakteriostatik pada konsentrasi tertentu, namun juga memiliki kemampuan bakterisidal terhadap patogen tertentu, khususnya pada *A. baumannii* 130.⁷

Antibakteri selanjutnya berasal dari *Aplysina*. Namun metabolit sekunder yang berperan tidak disebutkan secara spesifik. Hanya disebutkan bahwa aktivitas antibakteri terhadap *Bacillus* sp. dan *Vibrio alginolyticus* menggunakan crude ekstrak dari *Aplysina lacunosa*.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, ekstrak yang diperoleh dari spons tersebut mampu menghambat dan bahkan membunuh kedua mikroorganisme dengan konsentrasi yang relatif rendah. Konsentrasinya tidak disebutkan secara spesifik namun menghasilkan zone inhibisi >100 mm² pada bakteri *Bacillus* sp dan *V. alginolyticus*. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak tersebut berpotensi sebagai antibakteri, namun perlu ditinjau lebih dalam lagi senyawa mana yang sebenarnya berperan dalam menginhibisi pertumbuhan *Bacillus* sp. dan *V. alginolyticus* serta besaran konsentrasinya secara spesifik.¹⁹

3.4. Antiangiogenik

Antiangiogenik merupakan suatu sifat atau mekanisme dari suatu senyawa yang dapat menghambat proses angiogenesis yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada. Angiogenesis penting dalam pertumbuhan normal misalnya pertumbuhan luka, tetapi berperan juga dalam pertumbuhan sel tumor, karena tumor memerlukan suplai darah untuk oksigen dan nutrisi.²⁸ Terapi antiangiogenik bertujuan memutus suplai darah ke tumor, sehingga menghambat pertumbuhan penyebarannya. Aktivitas inflamasi yang dari metabolit sekunder spons *Aplysina* berasal dari *Aplysina aerophoba*. Dalam literatur, aeroplysinin-1 berperan dalam menghambat proliferasi berbagai jenis sel endotel manusia dengan nilai *Inhibition Concentration* 50 (IC₅₀) sebesar 2,6 - 4,7 µM sehingga dapat dinyatakan mampu menghentikan terbentuknya pembuluh darah baru.²⁰ Selain itu, aeroplysinin-1 juga menurunkan ekspresi

Thrombospondin-1 (TSP-1) menjadi $65 \pm 8\%$ dari kontrol dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) menjadi $34 \pm 13\%$ dari kontrol pada konsentrasi $10 \mu\text{M}$.

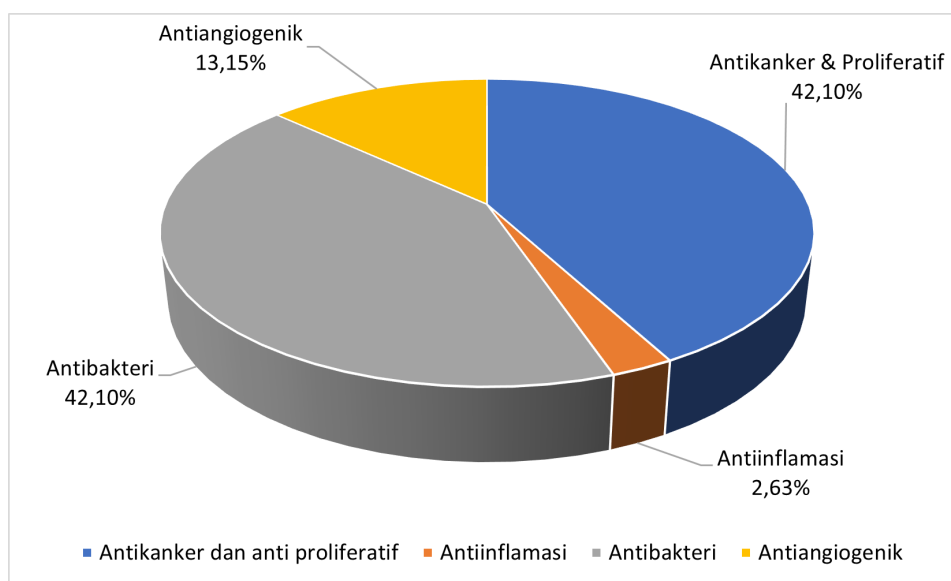
Kedua molekul tersebut merupakan molekul yang berperan dalam peradangan yang dapat memicu angiogenesis. Dalam literatur tersebut, aeroplysinin-1 merupakan inhibitor angiogenesis poten dengan target Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2) dan urokinase. Hal ini diperoleh dari hasil yang diperoleh yaitu efek inhibisi yang konsisten pada berbagai jenis sel endotel manusia sehingga mendukung penggunaan model in vitro untuk studi angiogenesis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa aeroplysinin-1 mampu menghambat angiogenesis pada sel endotel manusia dengan menghambat proliferasi, pembentukan tubulus, dan ekspresi MMP-2.

20-29

Selain itu, pada literatur yang lain menyatakan bahwa mekanisme kerja dari *A. aerophoba* adalah menghambat pertumbuhan dan invasi sel endotel dan dapat menginduksi apoptosis pada sel tersebut. Apoptosis merupakan proses kematian sel terprogram yang terjadi secara alami, teratur, dan terkontrol dalam tubuh makhluk hidup multiseluler. Berbeda dengan nekrosis yang merupakan kematian sel akibat cedera, apoptosis terjadi tanpa menyebabkan peradangan dan justru penting untuk

kesehatan tubuh.³⁰ Dalam literatur tersebut, konsentrasi efektif dari aeroplysinin-1 untuk menghambat proses oksidasi sebesar 50% atau *Effective Concentration 50* (EC_{50}) pada sel endotel tikus adalah $18,1 \mu\text{M}$.² Berdasarkan hasil tersebut, nilai $18,1$ termasuk ke dalam kisaran menengah yang berarti secara biologis senyawa tersebut dapat digunakan sebagai antiangiogenesis.²

Berdasarkan hasil analisis yang telah dikumpulkan dari beberapa literatur, maka dapat disimpulkan metabolit sekunder dari genus spons *Aplysina* sp. mempunyai potensi farmakologi yang beragam, seperti aktivitas antibakteri (42,10%) dan antikanker/antiproliferatif (42,10%), antiangiogenik (13,15%) dan antiinflamasi (2,63%) seperti pada diagram di Gambar 3. Senyawa antibakteri seperti Aplysamine-1 (MIC $0,16 \mu\text{g/mL}$ vs *S. marcescens*), Fistularin-3 (MIC $0,013 \mu\text{g/mL}$ vs *V. agarivorans*), dan 3,5-Dibromoquinolacetic acid (MIC $7,8 \mu\text{g/mL}$ vs *S. aureus*) menunjukkan efektivitas tinggi melawan patogen gram-negatif dan gram-positif, termasuk bakteri resisten. Untuk antikanker, Isofistularin-3 menonjol dengan aktivitas luas (GI_{50} $7,3\text{--}14,8 \mu\text{M}$ pada berbagai sel kanker). Aktivitas antiangiogenik terutama dimediasi oleh Aeroplysinin-1 (IC_{50} $2,6\text{--}4,7 \mu\text{M}$ dalam menghambat proliferasi sel endotel dan ekspresi MMP-2), sedangkan antiinflamasi diwakili oleh 11-oxoacrothionin



Gambar 3. Persentase Aktivitas Farmakologis *Aplysina* sp.

yang menghambat mediator inflamasi (NO, TNF- α , IL-1 β) pada konsentrasi 15–60 μ M.

Dengan studi literatur ini kami menyajikan penelitian terhadap spons genus *Aplysina* sp. yang semuanya masih dalam tingkat *in vitro* dan *in vivo* atau preklinik. Dengan informasi tersebut diharapkan peneliti dapat memproduksi senyawa aktif spons genus *Aplysina* sp. dan mengembangkan formulasi atau sediaan farmasi agar dapat dipakai di masyarakat.

4. Simpulan

Berdasarkan hasil studi literatur maka dapat disimpulkan metabolit sekunder dari genus spons *Aplysina* sp. mempunyai potensi besar sebagai antibakteri (42,10%) dan antikanker & proliferasi (42,10%) dengan senyawa yang paling efektif/memiliki efektivitas tertinggi adalah Aplysamine-1 (MIC 0,16 μ g/mL vs *S. marcescens*), Fistularin-3 (MIC 0,013 μ g/mL vs *V. agarivorans*) 3,5-Dibromoquinolacetic acid (MIC 7,8 μ g/mL vs *S. aureus*), dan Isofistularin-3 (GI₅₀ 7,3–14,8 μ M pada berbagai sel kanker).

References

- Goldberg SR, Haltli BA, Correa H, Kerr RG. *Curvira aplysinae* gen. nov., sp. nov., a marine bacterium isolated from the sea sponge *Aplysina fistularis*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2021;71(7):10.1099/ijsem.0.004873. doi:10.1099/ijsem.0.004873
- Pratama O. Konservasi Perairan Sebagai Upaya menjaga Potensi Kelautan dan Perikanan Indonesia. DIREKTORAT JENDERAL PENGELOLAAN RUANG LAUT. 2020.
- Varijakzhan, D., Loh, J. Y., Yap, W. S., Yusoff, K., Seboussi, R., Lim, S. E., Lai, K. S., & Chong, C. M. Bioactive Compounds from Marine Sponges: Fundamentals and Applications. *Marine drugs*. 2021; 19(5), 246. <https://doi.org/10.3390/md19050246>
- Lira NS, Montes RC, Tavares JF, et al. Brominated compounds from marine sponges of the genus *Aplysina* and a compilation of their ¹³C NMR spectral data. *Mar Drugs*. 2011;9(11):2316–2368. doi:10.3390/md9112316
- Cruz-Barraza JA, Carballo JL, Rocha-Olivares A, Ehrlich H, Hog M. Integrative taxonomy and molecular phylogeny of genus *Aplysina* (Demospongiae: Verongida) from Mexican Pacific. *PLoS One*. 2012;7(8):e42049. doi:10.1371/journal.pone.0042049
- Costa G., Violi B, Bavestrello G, Pansini M, Bertolino M. *Aplysina aerophoba* (Nardo, 1833) (Porifera, Demospongiae): an unexpected miniaturised growth form from the tidal zone of Mediterranean caves: morphology and DNA barcoding. *The European Zoological Journal*. 2020;87:73–81. <https://doi.org/10.1080/24750263.2020.1720833>
- Binnewerg B, Schubert M, Voronkina A, Muzychka L, Wysokowski M, Petrenko I, et al. Marine biomaterials: Biomimetic and pharmacological potential of cultivated *Aplysina aerophoba* marine demosponge. *Materials science & engineering C Materials for biological applications*. 2020; 109:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110566>
- Dai J, Parrish SM, Yoshida WY, Yip MLR, Turkson J, Kelly M, Williams P. Bromotyrosine-derived metabolites from an Indonesian marine sponge in the family Aplysinellidae (Order Verongiida). *Bioorg Med Chem Lett*. 2016 Jan 15;26(2):499–504. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.086>
- Ferreira Montenegro P, Pham GN, Abdoul-Latif FM, Taffin-de-Givenchy E, Mehiri M. Marine Bromotyrosine Derivatives in Spotlight: Bringing Discoveries and Biological Significance. *Marine Drugs*. 2024; 22(3):132. <https://doi.org/10.3390/md22030132>
- Romano, G., Almeida, M., Varela Coelho, A., Cutignano, A., Gonçalves, L.G., Hansen, E., Khnykin, D., Mass, T., Ramšak, A., Rocha, M.S., et al. Biomaterials and Bioactive Natural Products from Marine Invertebrates: From Basic Research to Innovative Applications. *Mar. Drugs* 2022, 20, 219. <https://doi.org/10.3390/>

- md20040219
11. Bechmann N, Ehrlich H, Eisenhofer G, Ehrlich A, Meschke S, Ziegler CG, Bornstein SR. Anti-Tumorigenic and Anti-Metastatic Activity of the Sponge-Derived Marine Drugs Aeroplysinin-1 and Isofistularin-3 against Pheochromocytoma In Vitro. *Marine Drugs*. 2018; 16(5):1-15. <https://doi.org/10.3390/md16050172>
 12. Orfanoudaki M, Hartmann A, Alilou M, Mehic N, Kwiatkowski M, Jöhrer K, et al. Cytotoxic Compounds of Two Demosponges (*Aplysina aerophoba* and *Spongia* sp.) from the Aegean Sea. *Biomolecules*. 2021; 11(5), 723. <https://doi.org/10.3390/biom11050723>
 13. Florean C, Schnekenburger M, Lee JY, Kim, KR, Mazumder A, Song S, et al. Discovery and characterization of Isofistularin-3, a marine brominated alkaloid, as a new DNA demethylating agent inducing cell cycle arrest and sensitization to TRAIL in cancer cells. *Oncotarget*. 2016; 7(17):24027–24049. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8210>
 14. Rodríguez-Nieto S, González-Iriarte M, Carmona R, Muñoz-Chápuli R, Medina MA, Quesada AR, et al. Antiangiogenic activity of aeroplysinin-1, a brominated compound isolated from a marine sponge. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002; 16(2), 261–263. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0427fje>
 15. de Medeiros AI, Gandolfi RC, Secatto A, Falcucci RM, Faccioli LH, Hajdu E, et al. 11-Oxo-aerolithin isolated from the marine sponge *Aplysina fistularis* shows anti-inflammatory activity in LPS-stimulated macrophages. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2012; 34(6):919-924. <https://doi.org/10.3109/08923973.2012.679984>
 16. Gochfeld DJ, Kamel HN, Olson JB, Thacker RW. Trade-offs in defensive metabolite production but not ecological function in healthy and diseased sponges. *Journal of chemical ecology*, 2012; 38(5):451–462. <https://doi.org/10.1007/s10886-012-0099-5>
 17. Muzychka L, Voronkina A, Kovalchuk V, Smolii OB, Wysokowski M, Petrenko I, et al. Marine biomimetics: bromotyrosines loaded chitinous skeleton as source of antibacterial agents. *Applied physics A Materials science & processing*. 2021;127(1):1-11. <https://doi.org/10.1007/s00339-020-04167-0>
 18. Selegim MHR, Lira SP, Kossuga MH, Batista T, Berlinck RGS, Hajdu E, et al. Antibiotic, cytotoxic and enzyme inhibitory activity of crude extracts from Brazilian marine invertebrates. *Revista Brasileira De Farmacognosia*. 2007; 17(3), 287–318. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000300002>
 19. Newbold RW, Jensen PR, Fenical W, Pawlik JR. Antimicrobial activity of Caribbean sponge extracts. *Aquat Microb Ecol*. 1999; 19:279-284. <https://doi.org/10.3354/ame019279>
 20. Martínez-Poveda B, García-Vilas JA, Cárdenas C, Melgarejo E, Quesada AR, Medina MA. The brominated compound aeroplysinin-1 inhibits proliferation and the expression of key pro- inflammatory molecules in human endothelial and monocyte cells. *PloS one*. 2013; 8(1):1-13 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055203>
 21. Yu H, Kim DJ, Choi HY, et al. Prospective pharmacological methodology for establishing and evaluating anti-cancer drug resistant cell lines. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1049. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08784-7>
 22. García-Gutiérrez L, Bretones G, Molina E, et al. Myc stimulates cell cycle progression through the activation of Cdk1 and phosphorylation of p27. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-17. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54917-1>
 23. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*. 2021;10(2):165. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>
 24. Tiwari S, Nizet O, Dillon N. Development

- of a high-throughput minimum inhibitory concentration (HT-MIC) testing workflow. *Front Microbiol.* 2023;14:1079033. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1079033>
25. Sarzynski SH, Lawandi A, Warner S, et al. Association between minimum inhibitory concentration values and mortality risk in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a retrospective cohort study of electronic health records from 148 US hospitals. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;5(2):1-7. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad049>
26. Barnes V L, Heithoff DM, Mahan SP, House JK, Mahan MJ. Antimicrobial susceptibility testing to evaluate minimum inhibitory concentration values of clinically relevant antibiotics. *STAR Protoc.* 2023;4(3):102512. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2023.102512>
27. Versluis D, Rodriguez de Evgrafov M, Sommer MO, Sipkema D, Smidt H, van Passel MW. Sponge Microbiota Are a Reservoir of Functional Antibiotic Resistance Genes. *Front Microbiol.* 2016;7:1848. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01848>
28. Lopes-Coelho F, Martins F, Pereira SA, Serpa J. Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3765. <https://doi.org/10.3390/ijms22073765>
29. Murphy-Ullrich JE. Thrombospondin 1 and Its Diverse Roles as a Regulator of Extracellular Matrix in Fibrotic Disease. *J Histochem Cytochem.* 2019;67(9):683-699. <https://doi.org/10.1369/0022155419851103>
30. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(5):1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>