

Isolat Senyawa dari Spons laut: Sitotoksitas terhadap Lini Sel Kanker dan Mekanisme Kematian Sel

Riezki Amalia^{1,2,3}, Syifa Hanifah¹, Nur Diana Hadad¹, Idin Sahidin⁴, Ajeng Diantini^{1,3}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Laboratorium Riset Translasional Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

³Pusat Unggulan Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

⁴Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia

Abstrak

Peningkatan angka kematian akibat kanker menyebabkan berkembangnya penelitian mengenai obat antikanker, terutama penelitian terhadap senyawa penuntun (*lead compound*) yang diisolasi dari bahan alam. Struktur yang unik disertai dengan kombinasi baru kelompok fungsional dan aktivitas biologis spesifik menyebabkan metabolit yang diisolasi dari spons laut menarik untuk diteliti potensinya sebagai antikanker. Dari berbagai senyawa yang telah diisolasi dari spons laut, diketahui dua diantaranya telah disetujui sebagai obat antikanker. Artikel ini membahas keterlibatan berbagai senyawa yang diisolasi dari spons laut terhadap mekanisme kematian sel dan potensinya untuk dikembangkan sebagai antikanker. Sebanyak 14 senyawa, yaitu gukulenin A, aaptamin, halikondramida, skalaradial, kakospongionolida, monanchocidin A, monanchocidin B, monanchoxymycalin C, N6-isopentenyladenosine, (Z)-5-(4-hydroxybenzylidene)-imidazolidine-2,4-dione, stelletin B, siphonolol A, siphonolol L, dan heteronemin, dibahas pada artikel ini serta potensi sitotoksitasnya terhadap berbagai lini sel kanker dan mekanisme spesifiknya. Pencarian data ilmiah yang digunakan pada artikel review ini dilakukan dengan kata kunci “cancer cell line”, “cytotoxicity”, “marine sponges”, serta “anticancer mechanism”, dan berhasil didapatkan 13 artikel hasil penelusuran secara spesifik menunjukkan potensi sitotoksitas terhadap lini sel kanker senyawa yang diisolasi dari spons laut. Studi *in vitro* ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang dibahas pada *review* ini memiliki potensi untuk memicu kematian sel melalui berbagai mekanisme, yaitu induksi protein proapoptosis, penghambatan protein antiapoptosis, penghentian siklus sel, inhibisi NF-κB, penekanan metastasis, serta berbagai mekanisme lainnya. Artikel review ini diharapkan dapat menjadi rujukan penelitian lanjutan mengenai potensi sitotoksitas senyawa yang diisolasi dari spons laut dan pengembangannya sebagai senyawa penuntun antikanker melalui eksplorasi mekanisme spesifik dan modifikasi struktur turunannya.

Kata kunci: spons laut, senyawa isolat, sitotoksitas, mekanisme kematian sel

Isolated Compound from Marine Sponges: Cancer Cell Lines Cytotoxicity and Cell-Death Mechanism

Abstract

The increasing number of deaths due to cancer has led to the development of research on anticancer drugs, especially research on lead compounds (lead compounds) isolated from natural materials. The unique structure, accompanied by a new combination of functional groups and specific biological activities, makes metabolites isolated from marine sponges interesting to study for their potential as an anticancer. Of the various compounds known to have been isolated from marine sponges, two have been approved as anticancer drugs. This article discusses the interaction of various compounds isolated from marine sponges on cell death mechanisms and their potential to be developed as anticancer agents. A total of 14 compounds, namely gukulenin A, aaptamin, halicondramide, scalaradial, cacospongionolide, monanchocidin A, monanchocidin B, monanchoxymycalin C, N6-isopentenyladenosine, (Z)-5-(4-hydroxybenzylidene)-imidazolidine-2,4-dione, stelletin B, siphonolol A, siphonolol L, and heteronemin, are discussed in this article along with their cytotoxic potential against various cancer cell lines and their specific mechanisms. The scientific data search used in this article review was conducted using the keywords “cancer cell line,” “cytotoxicity,” “marine sponges,” and “anticancer mechanism,” and successfully obtained 13 search articles specifically showing the cytotoxic potential of compounds isolated from marine sponges against cancer cell lines. This *in vitro* study shows that the compounds discussed in this review have the potential to trigger cell death through various mechanisms, namely induction of proapoptotic proteins, inhibition of antiapoptotic proteins, inhibition of the cell cycle, inhibition of NF-κB, suppression of metastasis, and various other mechanisms. This article review is expected to be a reference for further research on the cytotoxic potential of compounds isolated from marine sponges and their development as anticancer guide compounds by exploring specific mechanisms and modifying their derivative structures.

Keywords: cell-death mechanisms, cytotoxicity, isolated compounds, marine sponges

Korespondensi: Riezki Amalia, Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, email: riezki.amalia@unpad.ac.id

Pendahuluan

Kanker adalah kelompok penyakit akibat pertumbuhan tidak terkendali sel-sel abnormal yang dapat terjadi pada hampir semua organ dan jaringan tubuh, serta mampu menginvasi dan menyebar ke organ lain.^{1,2} Kanker merupakan penyebab kematian terbanyak kedua secara global setelah penyakit kardiovaskular.³ Pada tahun 2018, terdapat sekitar 9,6 juta kematian disebabkan oleh kanker.⁴ Di Indonesia, prevalensi penyakit kanker sebesar 1,4 pada tahun 2013 dan meningkat menjadi 1,8 pada tahun 2018.⁵

Terapi kanker umumnya dilakukan melalui kemoterapi, namun penggunaan terapi ini masih belum efektif akibat terjadinya efek samping yang tidak diinginkan, penyembuhan yang tidak tuntas, serta resistensi obat.^{6,7} Peningkatan angka kejadian kanker dan belum adanya terapi yang dianggap tepat dengan efek samping minimal menyebabkan penelitian mengenai bahan baku obat antikanker semakin berkembang.⁸ Senyawa penuntun (*lead compound*) yang diisolasi dari bahan alam berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat antikanker dengan efektivitas tinggi dan efek samping minimal.⁹ Saat ini, pencarian obat antikanker baru banyak dilakukan pada tumbuhan serta lingkungan laut.¹⁰ Tumbuhan telah digunakan dalam pengobatan tradisional dan ditemukan aplikasinya sebagai sumber bahan yang memiliki aktivitas biologis tinggi.¹¹ Sedangkan dari lingkungan laut, berbagai sumber telah banyak dieksplorasi, termasuk spons laut.

Spons laut merupakan salah satu bahan alam yang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat antikanker. Spons laut merupakan organisme multiseluler primitif (metazoa) tanpa jaringan nyata yang dianggap sebagai salah satu sumber senyawa bioaktif tertinggi di antara biota

laut lain.¹² Spons laut mampu menghasilkan senyawa metabolit sekunder dari proses metabolismenya untuk melindungi diri dari lingkungan dan mempertahankan hidup dari serangan predator sehingga senyawa tersebut berpotensi untuk dikembangkan sebagai senyawa penuntun untuk penemuan obat baru, termasuk obat antikanker.^{13,14} Beberapa senyawa yang diisolasi dari spons laut dan sintesis turunannya diketahui telah disetujui sebagai obat antikanker. Dalam beberapa dekade terakhir, senyawa lainnya pun telah diteliti potensinya sebagai antikanker melalui berbagai studi, di antaranya melalui studi sitotoksitas terhadap berbagai lini sel kanker.¹⁴

Beberapa senyawa yang telah berhasil diisolasi dari spons laut di antaranya adalah alkaloid, terpenoid, asetogenin, senyawa nitrogen, halida siklik, serta peptida siklik.^{12,15} Artikel *review* ini secara khusus membahas aktivitas sitotoksik senyawa yang diisolasi dari spons laut beserta mekanisme kematian sel melalui studi *in vitro* terhadap berbagai lini sel kanker. Mekanisme ini merupakan salah satu mekanisme dasar pada mekanisme antikanker, dan biasanya banyak dilakukan sebagai studi awal setelah elucidasi struktur senyawa baru, dan artikel ini membahas mekanisme tersebut secara spesifik berdasarkan senyawa baru yang ditemukan dari spons laut. Melalui artikel ini, diharapkan pengembangan obat antikanker baru khususnya yang berasal dari spons laut dapat dikembangkan lebih lanjut berdasarkan mekanisme spesifik sehingga kandidat obat antikanker tersebut memiliki efektivitas yang lebih baik dengan efek samping yang minimal.

Metode

Metode yang digunakan pada artikel *review* ini adalah melalui pencarian data ilmiah yang dilakukan secara online pada database

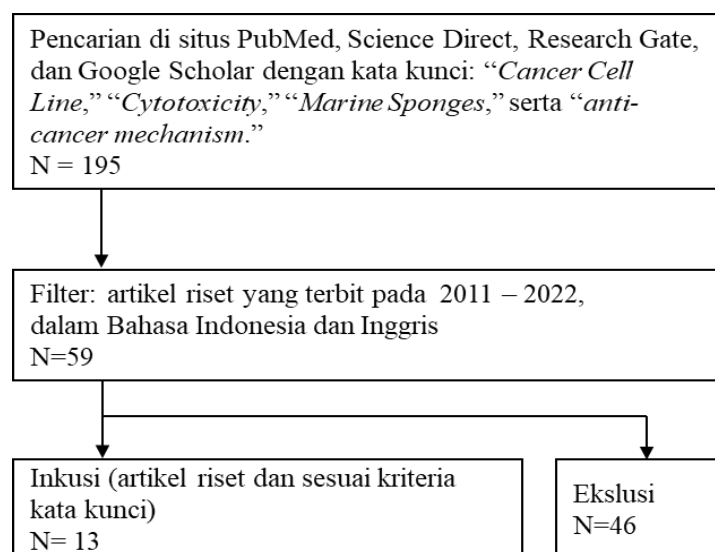
PubMed, Science Direct, Research Gate dan Google Scholar dengan kata kunci yakni “*cancer cell line*”, “*cytotoxicity*”, “*marine sponges*”, serta “*anticancer mechanism*”. Melalui pencarian, didapatkan 195 artikel dan kemudian disaring menjadi 59 artikel dengan kriteria artikel riset, terbit pada tahun 2011–2022, serta dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Selanjutnya, artikel diinkusi berdasarkan kriteria artikel yang secara spesifik membahas aktivitas sitotoksitas senyawa yang diisolasi dari spons laut terhadap berbagai lini sel kanker, artikel selain tersebut dieksklusi. Didapatkan 13 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Gambar 1 menggambarkan proses pencarian literatur yang digunakan pada artikel *review* ini.

Potensi Senyawa yang Diisolasi dari Spons Laut sebagai Antikanker

Secara umum, tujuan kemoterapi adalah untuk membunuh setiap sel kanker yang hidup di tubuh secara signifikan tanpa

merusak jaringan tubuh yang normal.¹⁶ Untuk mencapai tujuan ini diperlukan agen kemoterapi yang hanya sensitif dan spesifik terhadap sel kanker saja.⁸ Agen kemoterapi klasik menargetkan sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan sel normal pada saluran pencernaan, sumsum tulang, folikel rambut, serta jaringan lainnya juga mengalami kematian.¹⁷ Secara umum, obat yang digunakan sebagai agen kemoterapi harus memiliki kemampuan merusak sel kanker melalui inhibisi jalur biokimia dan metabolisme yang peka terhadap obat antikanker tersebut.¹⁸ Sebagai contoh, antikanker spesifik terhadap siklus sel memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis DNA sehingga efektif terhadap sel yang membelah dengan cepat.¹⁷ Selain itu, agen alkilasi bertindak dengan mengganggu fungsi asam nukleat dan produksi protein selama siklus pembelahan sel serta efektif melawan sel yang berproliferasi dan istirahat.¹⁸

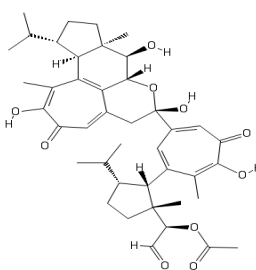
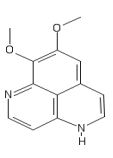
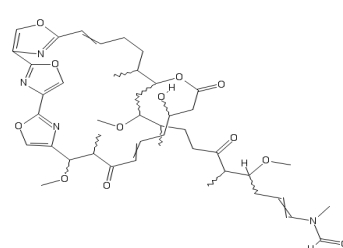
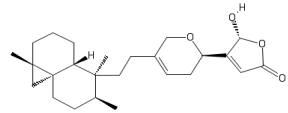
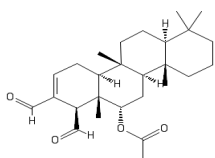
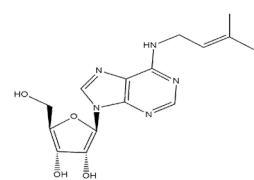
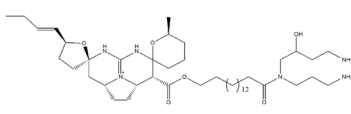
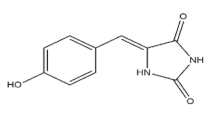
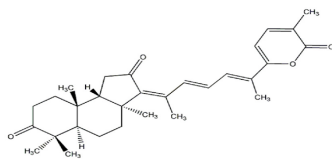
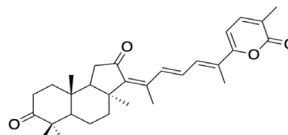
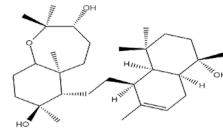
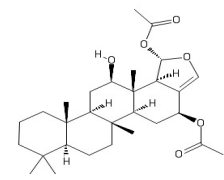
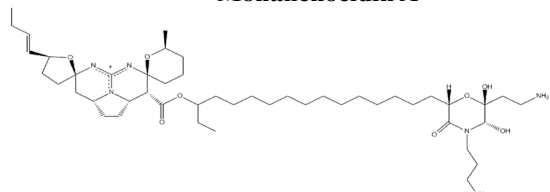
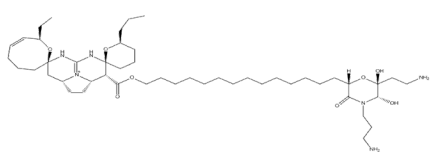
Metabolit yang diisolasi dari spons laut memiliki struktural unik dengan kombinasi



Gambar 1 Bagan Pencarian Literatur yang Digunakan pada Artikel Ini

Pencarian data dilakukan menggunakan database PubMed, Science Direct, Research Gate dan Google Scholar dengan kata kunci “*cancer cell line*”, “*cytotoxicity*”, “*marine sponges*”, serta “*anticancer mechanism*”.

Tabel 1 Struktur Kimia Berbagai Senyawa Isolat Spons Laut yang Dibahas pada Artikel Review ini

Gukulenin A 	Aaptamin A 	Halikondramida 
Kakospongionolida 	Skalaradial 	N⁶-isopentenyladenosine 
Monanchocidin C 	(Z)-5-(4-hidroksibenziliden)-imidazolidin-2,4-dion 	Siphonolol A 
Stellettin B 	Siphonolol L 	Heteronemin 
Monanchocidin A 		Monanchocidin B 

kelompok fungsional baru atau tidak biasa, dan diketahui memiliki berbagai potensi aktivitas biologis,^{19,20} seperti antibakteri,^{21,22,23} antifungi,^{24,25,26} antivirus,^{27,28} dan antituberkulosis.^{29,30} Beberapa obat yang dikembangkan dari senyawa penuntun

yang diisolasi dari spons laut telah disetujui oleh Agensi Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat sebagai obat antikanker, di antaranya adalah sitarabin sebagai antileukimia dan eribulin mesilat sebagai antiliposarkoma.³¹ Sitarabin adalah

analog sintetis nukleosida *spongothymidine* yang diisolasi dari spons *Tectitethya crypta*,³¹ sedangkan eribulin mesilat adalah senyawa sintetis turunan yang berasal dari poliketida halichondrin B, yang diisolasi dari spons *Halichondria okadai*.³²

Senyawa Gukulenin A

Senyawa golongan tertriterpenoid gukulenin A yang diisolasi spons laut *Phorbaspukhulensis* terhadap lini sel kanker ovarium A2780 dengan nilai IC₅₀ sebesar $0.030 \pm 0.001 \times 10^{-6}$ M dan memperlihatkan kemampuan senyawa ini menginduksi apoptosis melalui aktivasi Caspase-3, -8, dan -9 melalui studi sitotoksitas menggunakan lini sel kanker yang sama.²⁹

Aktivasi Caspase-3, -8, dan -9 ini diketahui berperan dalam apoptosis sel. Caspase inisiator seperti Caspase-8 dan -9 yang berfungsi untuk mengaktifkan Caspase efektor, sedangkan Caspase efektor seperti Caspase-3, -6 dan -7 bertanggung jawab pada proses degradasi protein seluler.^{30,31} Jalur apoptosis yang dimediasi oleh mitokondria melibatkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria yang mengarah pembentukan apoptosom, yang terdiri dari Apaf-1, Sitokrom-c, dan Procaspase-9, serta menghasilkan aktivasi Caspase-9 yang selanjutnya mengaktifkan Caspase-3 sehingga terjadi fragmentasi DNA.³⁰ Pembelahan Procaspase-8 merupakan tahapan penting pada jalur yang dimediasi oleh kematian sel, pembelahan *Caspase-8-activated Bid* menginduksi pelepasan Sitokrom-c dari mitokondria.^{29,30}

Senyawa Aaptamin A

Senyawa aaptamin merupakan golongan alkaloid yang diisolasi dari berbagai spesies spons laut *Aaptos sp.* Senyawa ini menunjukkan potensi sitotoksitas melalui

pengujian terhadap lini sel hepatoselular karsinoma (Hep-G2) dengan nilai IC₅₀ sebesar 0.219-0.438 M melalui mekanisme penghentian siklus sel serta menurunkan ekspresi *SOX9* dan *CDK2*.³² *SOX9* (SRY-Box Transcription Factor 9) digunakan sebagai penanda sel induk kanker melalui kemampuannya untuk meningkatkan pertumbuhan dan metastasis sel kanker,^{33,34} temuan ini telah dikonfirmasi untuk beberapa jenis lini sel kanker termasuk lini sel kanker hati.³⁵ Ekspresi *SOX9* berlebih dapat menginduksi perubahan siklus sel dengan peningkatan jumlah sel dalam fase G₀/G₁ dan S, serta berkurangnya jumlah sel dalam fase G₂/M.³⁶ *CDK2* (*Cyclin-dependent kinase 2*) merupakan regulator siklus sel yang berperan dalam inaktivasi fosforilasi tumor supresor RB1 (pRB) dan mengontrol transisi G₁/S dan G₂/M.³⁷ Penghentian siklus sel yang diinduksi oleh aaptamin dikaitkan dengan peningkatan interaksi p21 terhadap kompleks Cdk2-Cyclin D/E serta penghambatan aktivitas *CDK2* kinase pada lini sel karsinoma hati.³²

Penelitian Li *et al.* (2015) dengan menggunakan tikus menunjukkan efek aaptamin sebagai antitumor yang lebih baik dibandingkan kedua turunannya, dimetil(oksi)-aaptamin dan isoaaptamin.³¹ Penelitian Dyshlovoy *et al.* (2014) menunjukkan aaptamin dan kedua turunannya tersebut dapat memicu apoptosis pada lini sel leukemia monositik (THP-1) dengan dimetil(oksi)-aaptamin dan isoaaptamin menunjukkan efek yang lebih baik.³⁸ Pada lini sel epidermis murine JB6 Cl 41-5a, aaptamin dan kedua turunannya mampu mengaktifkan transkripsi target gen activator protein-1 (AP-1) dan NF- κ B pada konsentrasi 0.250×10^{-6} M sampai 2.00×10^{-6} M.³⁸ Selain itu, dimetil(oksi)-aaptamin dan isoaaptamin juga mampu menderegulasi aktivitas transkripsi p53, sementara aaptamin tidak memiliki kemampuan ini.³⁸

NF- κ B dan AP-1 berperan pada beberapa proses biologis, seperti proliferasi, migrasi sel, peradangan, dan apoptosis. AP-1 adalah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi beragam gen yang terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi sel serta mengatur ekspresi gen inflamasi sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, termasuk sitokin, faktor pertumbuhan, stres, serta infeksi bakteri dan virus.³⁶

Senyawa Halikondramida

Halikondramida adalah senyawa makrolida yang diisolasi dari spons laut *Chondrosia corticated*.³⁹ Melalui studi *in vitro*, senyawa ini menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker prostat PC3 dengan nilai IC₅₀ sebesar 0.810×10^{-6} M.³⁹ Halikondramida juga menunjukkan potensi antiproliferasi melalui penekanan ekspresi biomarker metastasis potensial PRL-3 (*phosphatase of regenerating liver-3*) pada lini sel PC3.³⁹ PRL mewakili subfamili baru dari protein tirosin fosfatase (PTPs); subfamili ini memiliki tiga anggota, yaitu PRL-1, PRL-2, dan PRL-3.³⁹ Secara khusus, PRL-3 menarik perhatian karena berperan terhadap metastasis tumor.⁴⁰ Peningkatan kadar mRNA PRL-3 telah ditemukan di banyak sel kanker termasuk usus besar, paru-paru, dan prostat.^{41,42} Selain itu, ekspresi berlebih PRL-3 ditemukan pada hampir semua lesi metastasis yang berasal dari kanker kolorektal.³⁹ Penekanan PRL-3 oleh halikondramida dapat mengatur ekspresi sub-unit Fosfoinositida 3-kinase (PI3K), p85, dan p110.³⁹ Efek antimetastatik halikondramida juga berkorelasi dengan penurunan matriks metalloprotease (MMPs) dan modulasi perubahan N-cadherin dan E-cadherin. Selain itu, halikondramida juga secara efektif menekan migrasi dan invasi pada lini sel kanker prostat manusia PC3.³⁹

Senyawa Kakospongionolida dan Skalaradial

Senyawa sesterterpenoid kakospongionolida dan skalaradial yang diisolasi dari spons laut *Fasciospongia cavernosa* dan *Cacospongia scalaris* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap beberapa lini sel, di antaranya yaitu lini sel kanker serviks HeLa, lini sel kanker payudara T47D, lini sel kanker kulit A431, dan lini sel kanker kolon HCT 116 dengan nilai IC₅₀ untuk kakospongionolida masing-masing sebesar 4.302 M, 0.03 M, 0.089 M, 3.697 M, sedangkan untuk skalaradial masing-masing sebesar 1.284 M, 0.024 M, 0.026 M, 1.851 M. Pengujian senyawa kakospongionolida dan skalaradial terhadap lini sel HeLa menyebabkan peningkatan ekspresi protein proapoptosis dan penambahan waktu perlakuan menunjukkan penurunan konsentrasi transmembran mitokondria yang merupakan sinyal awal terjadinya apoptosis, sehingga senyawa ini diperkirakan berpotensi menghambat proliferasi sel kanker.^{43,44} Kakospongionolida pertama kali dilaporkan dapat menghambat aktivitas *Phospholipase-2* (PLA2) dalam neutrofil manusia dan dapat mengurangi aktivitas transkripsi NF- κ B pada makrofag peritoneum tikus yang terstimulasi oleh lipopolisakarida (LPS).⁴² Sedangkan skalaradial telah dilaporkan menghambat aktivitas PLA2 dan *epidermal growth factor-stimulated-Akt*, serta inhibisi NF- κ B yang berperan terhadap proses keganasan sebagai antiapoptosis.⁴⁴

Senyawa Monanchocidin A, B, dan Monanchoxymycalin C

Senyawa polisiklik alkaloid guanidine, yaitu monanchocidin A yang diisolasi dari spons laut *Monanchora pulchra* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker leukemia THP-1, lini sel kanker serviks

HeLa, dan lini sel epiderma tikus JB6 Cl 41-5a dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 5.100×10^{-6} M, 1.180×10^{-6} M dan 1.230×10^{-6} M. Monanchocidin A dapat menginduksi 66% proapoptosis pada sel THP-1 pada konsentrasi 3.000×10^{-6} M.⁴⁵ Selain itu, monanchocidin A mampu mengaktifkan *c-Jun N-terminal kinase 1/2* (JNK1/2) dan *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2), diikuti dengan aktivasi AP-1 dan menyebabkan kematian sel terprogram independen-p53 dan penghentian siklus sel fase-S.⁴⁶ Efek monanchocidin A pada penelitian ini mirip dengan diinduksi oleh cisplatin, yang diketahui mampu menginduksi apoptosis independen-p53 pada fibroblas manusia normal, serta pada sel kanker.⁴⁶

Monanchocidin B yang diisolasi dari *Monanchora pulchra* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker serviks HeLa dan lini sel epidermal tikus JB6 Cl41-P+ dengan nilai IC₅₀ sebesar 0.580×10^{-6} M dan 1.360×10^{-6} M. Monanchocidin B dapat menginduksi aktivasi caspase 3/7 pada lini sel HeLa dan dapat menghambat transformasi neoplastik yang induksi EGF pada lini sel JB6 Cl41-P+.⁴⁶

Monanchoxymycalin C yang termasuk alkaloid pentasiklik guanidin yang juga diisolasi dari *Monanchora pulchra* dan menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker serviks sel HeLa dengan nilai IC₅₀ sebesar 3.500×10^{-6} M.⁴⁶ Monanchoxymycalin C menginduksi apoptosis melalui pemotongan Caspase-3 dan aktivasi *activator protein-1* (AP-1), serta induksi penghentian siklus sel fase S.⁴⁷

Mitogen activated protein kinase (MAPK), JNK1/2, dan ERK1/2 berperan penting pada aktivasi AP-1,⁴⁶ dan diketahui sebagai target molekuler utama pada aktivasi awal proses kematian sel yang dimediasi.^{46,48} JNK, juga disebut sebagai SAPK (*stress-activated protein kinase*), diketahui terlibat pada jalur

MAPK yang berkaitan dengan stress sel. Keadaan stress sel merangsang signal GTPase seperti CDC42 dan Rac1 untuk mengaktifkan langsung MAP4K atau tidak langsung melalui protein adaptor RAF. Setelah teraktivasi, MAP3K meneruskan signal dengan cara fosforilasi MAPKK1 (MKK4 dan MKK7), kemudian mengaktifkan 3 komponen MAPK1 (JNK1-3; 46 dan 54 kDa; JNK) melalui fosforilasi langsung residu tirosin dan threonin pada motif Thr-Pro-Tyr. Ketika distimulasi, JNK memfosforilasi berbagai substrat dalam inti sel yang berperan dalam proses selular, seperti apoptosis, imunologis, aktivitas neuron dan sistem signal insulin.⁴⁹

Senyawa N6-isopenteniladenosin

Senyawa N6-isopenteniladenosin diisolasi dari Spons laut *Oceanapia sp.* diisolasi dan menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker serviks HeLa dengan IC₅₀ sebesar 2.100×10^{-6} M.⁵⁰ N6-isopenteniladenosin dilaporkan dapat menginduksi apoptosis dengan meningkatkan ekspresi *Bax* dan mengurangi ekspresi *Bcl-2* dan *Bcl-xl* pada lini sel kanker payudara MDA-MB-231 serta berperan dalam penekanan transduksi sinyal melalui jalur Akt/NF- κ B.⁵¹ Penelitian Castiglioni *et al.* (2017) menunjukkan N6-isopenteniladenosin mampu menginduksi penurunan signifikan viabilitas sel, meningkatkan regulasi p21, dan meningkatkan pemotongan Caspase-3 yang menyebabkan kematian sel melalui apoptosis.⁵² Pada sel normal, p21 berfungsi menghambat siklus sel dan efektor antiproliferatif, serta memediasi perkembangan seluler melalui jalur p53 dependen dan independen. Penekan tumor p53 diaktifkan bila terjadi kerusakan sel dan menyebabkan ekspresi sementara dari *Cyclin-dependent kinase inhibitor* (CKI) p21, hal ini memicu penghentian siklus sel pada fase G1 sesaat atau menyebabkan

apoptosis.⁵³

Senyawa (Z)-5-(4-hidroksibenziliden)-imidazolidin-2,4-dion

Pada fraksi ekstrak organik spons laut *Hemimyscale arabica* ditemukan senyawa alkaloid hindation Hemimyscalin A dan B, serta (Z)-5-(4-hidroksibenziliden)-imidazolidin-2,4-dion. Uji aktivitas sitotoksik (Z)-5-(4-hidroksibenziliden)-imidazolidin-2,4-dion terhadap lini sel kanker serviks HeLa menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 0.138 M.⁵⁴ Senyawa (Z)-5-(4-hidroksibenziliden)-imidazolidin-2,4-dion dan derivat sintetik (Z)-5-(4-(etiltio)benziliden)-hidantoin dilaporkan memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap lini sel kanker prostat dengan menghambat migrasi sel dan disagregasi sferoid serta menghambat pembentukan mikrometastis tumor.⁵⁵

Senyawa Stellettin B

Senyawa stellettin B yang diisolasi dari spons laut *Japsis stellifera* menunjukkan potensi sitotoksitas pada lini sel kanker paru A549 dengan nilai IC₅₀ sebesar 0.022×10^{-6} M.⁵⁶ Stellettin B menginduksi siklus sel pada penangkapan fase G1, memicu apoptosis, dan autofagi pada lini sel A549 melalui penghambatan ekspresi P13K-p110 pada jalur P13K/Akt/mTOR.⁵⁶ Stellettin B menginduksi apoptosis dengan meningkatkan aktivitas Caspase-3/-7, pembelahan PARP, dan produksi ROS dengan menghambat fosforilasi Akt pada sel lini sel glioblastoma manusia SF295.⁵⁷ Proliferasi sel membutuhkan perkembangan siklus sel yang dikendalikan oleh Cyclin-CDK complex dan protein penghambat CDK. Pada checkpoint G1/S, Cyclin-D1 membentuk kompleks dengan CDK4 sehingga menghambat fosforilasi pRb

yang menghasilkan pelepasan E2F untuk mempromosikan pertumbuhan melalui fase G1.⁵⁶ Di sisi lain, aktivitas kompleks CDK4-Cyclin-D1 dikontrol secara negatif oleh protein penghambat CDK termasuk p27.⁵⁶ Perlakuan Stellettin B menyebabkan penurunan ekspresi *Cyclin-D1* dan *p27*, serta fosforilasi pRb.⁵⁶ Sehingga penangkapan fase G1 yang diinduksi stellettin B dikaitkan dengan penurunan regulasi kompleks CDK4-Cyclin D1 dan peningkatan regulasi p27.⁵⁶

Senyawa Sipholenol A dan L

Sipholenol A dan sipholenol L yang ditemukan pada spons laut *Callyspongia siphonella* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker kolon HCT-116 dengan nilai IC₅₀ sebesar $14,800 \times 10^{-6}$ M dan $19,800 \times 10^{-6}$ M. Sipholenol A dan sipholenol L mampu menginduksi penangkapan pada fase G2/M dan S dengan peningkatan populasi sel pre-G. Sipholenol A dan sipholenol L meningkatkan ekspresi proapoptosis pada protein Caspase-3 yang mendorong apoptosis sel melalui jalur Caspase-3.⁵⁸ Sipholenol A dan sipholenol L dilaporkan dapat menginduksi penangkapan siklus sel pada fase G0/G1 dan S serta dapat meningkatkan ekspresi Cyclin-B1, Cyclin-D1, dan Caspase-3 yang merupakan peran penting pada jalur apoptosis.¹⁸

Senyawa Heteronemin

Senyawa heteronemin adalah senyawa golongan sesterterpen yang diisolasi dari spons laut *Hyrtios sp.* dan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker ginjal (A498) dengan nilai IC₅₀ sebesar $1,500 \times 10^{-6}$ M. Heteronemin dapat menurunkan ekspresi *Bcl-2* dan *Bcl-xl* serta meningkatkan ekspresi *Bax* sehingga menginduksi hilangnya potensial membran

Tabel 2 Sitotoksistas Berbagai Senyawa yang Diisolasi dari Spons Laut

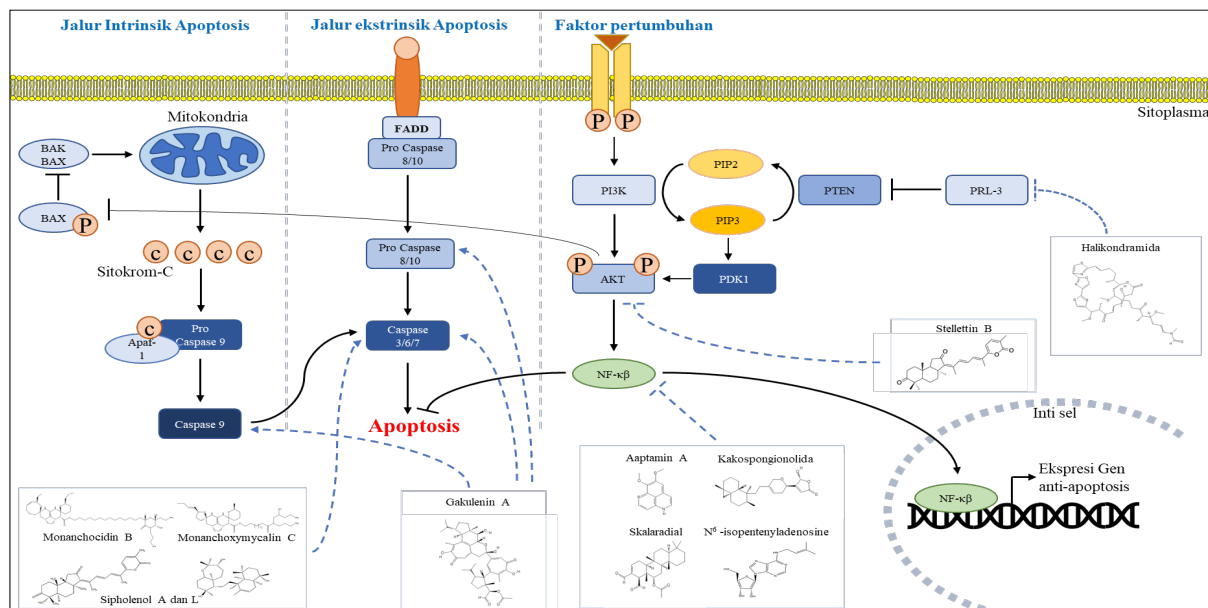
Senyawa	Jenis Spons	Lini sel	IC50	Sumber
Gukulenin A	<i>Phorbas gukhulensis</i>	A2780	$0,030 \pm 0,001 \times 10^{-6} \text{ M}$	32
		SKOV3	$0,360 \pm 0,060 \times 10^{-6} \text{ M}$	
Aptamin	<i>Aaptos aaptos</i>	HEP-G2	0,219-0,438 M	35
Halikondramida	<i>Chondrosia corticata</i>	PC3	$0,810 \times 10^{-6} \text{ M}$	42
Skalaradial	<i>Cacospongia scalaris</i>	HeLa	1,284 M	45
		T47D	0,024 M	
		A431	0,026 M	
		HCT116	1,851 M	
Kakospongionolida	<i>Fasciospongia cavernosa</i>	HeLa	4,302 M	46
		T47D	0,030 M	
		A431	0,089 M	
		HCT116	3,697 M	
Monanchocidin A	<i>Monanchora pulchra</i>	HeLa	$1,180 \times 10^{-6} \text{ M}$	48
		THP-1	$5,100 \times 10^{-6} \text{ M}$	
		JB6 P+ Cl 41	$1,230 \times 10^{-6} \text{ M}$	
Monanchocidin B	<i>Monanchora pulchra</i>	HeLa	$0,580 \times 10^{-6} \text{ M}$	49
		JB6 P+ Cl 41	$1,360 \times 10^{-6} \text{ M}$	
Monanchoxymycalin C	<i>Monanchora pulchra</i>	HeLa	$3,500 \times 10^{-6} \text{ M}$	50
N6 -isopentenyladenosine	<i>Oceanapia sp</i>	HeLa	$2,100 \times 10^{-6} \text{ M}$	53
(Z)-5-(4-hydroxybenzylidene)-imidazolidine- 2,4-dione	<i>Hemimyscale arabica</i>	HeLa	0,138 M.	57
Stelletin B	<i>Japsis stellifera</i>	A549	$0,022 \times 10^{-6} \text{ M}$	59
Sipholenol A	<i>Callyspongia siphonella</i>	HCT-116	$14,800 \times 10^{-6} \text{ M}$	61
Sipholenol L			$19,800 \times 10^{-6} \text{ M}$	
Heteronemin	<i>Hyrtios sp</i>	A498	$1,500 \times 10^{-6} \text{ M}$	63

mitokondria.⁵⁹ Protein Bcl-2 yang terlibat dalam permeabilisasi membran mitokondria dan dibagi menjadi 2, yaitu proapoptosis (Bax dan Bak) dan antiapoptosis (Bcl-2 dan Bcl-xl) yang berperan dalam inhibisi kematian sel melalui peencegahan aktivasi Bax dan Bak.⁵⁹

Mekanisme Sitotoksitas Berbagai Senyawa yang Diisolasi dari Spons Laut

Berdasarkan berbagai penelitian yang dibahas pada review artikel ini, dapat

terlihat bahwa senyawa-senyawa memiliki nilai sitotoksitas *in vitro* yang potensial terhadap berbagai lini sel kanker seperti terangkum dalam Tabel 2. Selain itu, mekanisme spesifik berbagai senyawa yang diisolasi dari spons laut yang telah diteliti dan dibahas pada artikel ini sebagian besar mengarah pada induksi jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik, serta inhibisi jalur terkait faktor pertumbuhan, seperti digambarkan pada Gambar 2. Secara spesifik, senyawa-senyawa ini menginduksi jalur intrinsik dan ekstrinsik apoptosis



Gambar 2 Berbagai Mekanisme Kematian Sel oleh Senyawa yang Diisolasi dari Spons Laut

Berbagai mekanisme kematian sel oleh senyawa yang diisolasi dari spons laut melalui induksi jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik, serta inhibisi jalur terkait faktor pertumbuhan.

melalui aktivasi Caspase-3, -6, -7, -8, -9 dan -10. Sedangkan inhibisi jalur faktor pertumbuhan terjadi melalui penghambatan protein-protein antiapoptosis dan NF- κ B. Inhibisi NF- κ B juga akan menurunkan level ekspresi gen-gen antiapoptosis dan inhibisi AKT akan menurunkan jumlah protein Bax terfosforilasi yang dapat menyebabkan aktivasi jalur intrinsik apoptosis.

Sampai saat ini, penelitian dan publikasi ilmiah mengenai mekanisme spesifik senyawa aktif dari spons laut terhadap berbagai jenis lini sel kanker masih sangat terbatas. Berdasarkan literatur belum ada senyawa yang dibahas pada artikel ini yang telah memasuki tahap uji klinis, semuanya masih pada tahap elucidasi struktur dan tahap awal verifikasi mekanisme. Sebagian besar penelitian hanya melakukan pengujian sitotoksitas tanpa meneliti mekanismenya secara lebih lanjut, hal ini menjadi keterbatasan dalam penulisan artikel *review* ini.

Simpulan

Sampai saat ini, penelitian potensi senyawa dari bahan alam khususnya spons laut sebagai antikanker terus berkembang dan meningkat jumlahnya, beberapa senyawa tersebut telah dikembangkan dan disintesis sebagai obat antikanker. Pada beberapa tahun terakhir, telah ditemukan beberapa senyawa lainnya dari spons laut, dan telah dilaporkan memiliki potensi sitotoksitas melalui pengujian menggunakan berbagai lini sel kanker. Secara *in vitro*, senyawa yang diisolasi dari spons laut dapat memicu kematian sel melalui mekanisme induksi protein proapoptosis, penghambatan protein antiapoptosis, penghentian siklus siklus sel, inhibisi NF- κ B, penekanan metastasis, dan berbagai mekanisme lainnya. Mekanisme yang dirangkum dalam artikel ini diharapkan dapat memberi gambaran awal mengenai mekanisme senyawa-senyawa baru yang diisolasi dari spons laut sebagai antikanker.

Senyawa-senyawa yang diisolasi dari spons laut ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk dapat dikembangkan sebagai senyawa penuntun antikanker melalui eksplorasi mekanisme spesifik lebih lanjut melalui berbagai uji seperti *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo* sesuai dengan mekanisme dan jalur pensinyalan yang ditargetkan sebagai mekanisme antikanker. Selain itu, perlu juga dilakukan kajian hubungan antara aktifitas dan struktur, mengingat struktur senyawa dari spons laut kebanyakan merupakan senyawa baru, dan kemudian dilanjutkan dengan sintesis senyawa dan modifikasi struktur turunannya untuk meningkatkan aktifitas. Diharapkan dimasa depan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa dari spons laut ini, tidak hanya sebagai antikanker tetapi juga terhadap penyakit lainnya.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Padjadjaran yang telah memberikan pendanaan untuk menyusun *review* artikel ini melalui Hibah Internal Unpad-Academic Leadership Grant (ALG).

Pendanaan

Penulisan *review* artikel ini didanai oleh Universitas Padjadjaran melalui Hibah Internal Unpad-Academic Leadership Grant (ALG) tahun 2020 yang diberikan kepada Ajeng Diantiani.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel *review* ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Guide to Cancer - Guide to cancer early diagnosis [Internet]. World Health Organization. 2017. 48 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254500/9789241511940-eng.pdf;jsessionid=2646A3E30075DB0FCA4A703A481A5494?sequence=1>
2. Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(1–2):43–73.
3. Nagai H, Kim YH. Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns. *J Thorac Dis*. 2017;9(3):448–51.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
5. Kemenkes RI. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Kemenkes.
6. Sahid A, Pandiangan D, Siahaan P, Rumondor MJ. Cytotoxicity Test of Dragon Scale Leaf Methanol Extract (*Drymoglossum piloselloides* Presl.) against Leukemia Cell P388. *J MIPA*. 2013;2(2):94.
7. Housman G, Byler S, Heerboth S, Lapinska K, Longacre M, Snyder N, et al. Drug resistance in cancer: An overview. *Cancers (Basel)*. 2014;6(3):1769–92.
8. Kurniasih N, Milawati H, Fajar M, Abdulah R, Huspa DHP, Unang S. Cytotoxic Test of *Aglaia minahassae* and *Aglaia simplicifolia* Against HeLa Cervical Cancer Cells. *Indones J Pharm Sci Technol* [Internet]. 2018;1(1):1–6. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
9. Aung TN, Qu Z, Kortschak RD, Adelson DL. Understanding the effectiveness of

- natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
10. Greenwell, M., & Rahman, P. 2. (2015). Medicinal Plants: Their Use in Anticancer Treatment. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 5, 4103–4112.
 11. Fridlender, M., Kapulnik, Y., & Koltai, H. P.-c. (2015). Plant derived substances with anti-cancer activity: From folklore to practice. *Plant Sci.*, 6, 1–9.
 12. Marzuki I. Indonesian Sponge Exploration : Around Spermonde Islands. Makasar: Nas Media Pustaka; 2018.
 13. Rohde S, Nietzer S, Schupp PJ. Prevalence and mechanisms of dynamic chemical defenses in tropical sponges. *PLoS One.* 2015;10(7):1–19.
 14. Ivanisevic J, Thomas OP, Pedel L, Pérez N, Ereskovsky A V., Culioli G, et al. Biochemical trade-offs: Evidence for ecologically linked secondary metabolism of the sponge *oscarella balibaloi*. *PLoS One.* 2011;6(11).
 15. Puglisi MP, Sneed JM, Sharp KH, Ritson-Williams R, Paul VJ. Marine chemical ecology in benthic environments. *Nat Prod Rep.* 2014;31(11):1510–53.
 16. Robinson A, Scully C. Pharmacology: New therapies and challenges. *Br Dent J* [Internet]. 2014;217(6):258–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.811>
 17. Puigvert JC, Sanjiv K, Helleday T. Targeting DNA repair, DNA metabolism and replication stress as anti-cancer strategies. *FEBS J.* 2016;283(2):232–45.
 18. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
 19. Trianto A, Ridhlo A, Triningsih D, Tanaka J. Study on Anticancer Activity of Extracts of Sponges Collected from Biak Water, Indonesia. *IOP Conf Ser Environ Sci.* 2017;55.
 20. Kumar MS, Adki KM. Marine natural products for multi-targeted cancer treatment: A future insight. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;105(May):233–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.142>
 21. Abdel-Lateff A, Al-Abd AM, Alahdal AM, Alarif WM, Ayyad SEN, Al-Lihaibi SS, et al. Antiproliferative effects of triterpenoidal derivatives, obtained from the marine sponge *Siphonochalina* sp., on human hepatic and colorectal cancer cells. *Zeitschrift fur Naturforsch - Sect C J Biosci.* 2016;71(1–2):29–35.
 22. Yang F, Hamann MT, Zou Y, Zhang MY, Gong X Bin, Xiao JR, et al. Antimicrobial metabolites from the paracel islands sponge *Agelas mauritiana*. *J Nat Prod.* 2012;75(4):774–8.
 23. Pettit GR, Tang Y, Zhang Q, Bourne GT, Arm CA, Leet JE, et al. Isolation and structures of axistatins 1-3 from the Republic of Palau marine sponge *Agelas axifera* Hentschel(1). *J Nat Prod.* 2013;76(3):420–4.
 24. Lee Y, Jang KH, Jeon JE, Yang WY, Sim CJ, Oh KB, et al. Cyclic bis-1,3-dialkylpyridiniums from the sponge *Haliclona* sp. *Mar Drugs.* 2012;10(9):2126–37.
 25. Kumar R, Subramani R, Feussner KD, Aalbersberg W. Aurantoside K, a new antifungal tetramic acid glycoside from a Fijian marine sponge of the genus *Melophlus*. *Mar Drugs.* 2012;10(1):200–8.
 26. Kusama T, Tanaka N, Sakai K, Gono T, Fromont J, Kashiwada Y, et al. Agelamadins A and B, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *agelas* sp. *Org Lett.* 2014;16(15):3916–8.

27. Yu HB, Liu XF, Xu Y, Gan JH, Jiao WH, Shen Y, et al. Woodylides A-C, new cytotoxic linear polyketides from the South China Sea sponge *Plakortis simplex*. *Mar Drugs*. 2012;10(5):1027–36.
28. Guimarães TDR, Quiroz CG, Rigotto C, De Oliveira SQ, De Almeida MTR, Bianco ÉM, et al. Anti HSV-1 activity of halistanol sulfate and halistanol sulfate C isolated from Brazilian marine sponge *Petromica citrina* (Demospongiae). *Mar Drugs*. 2013;11(11):4176–92.
29. Salam KA, Furuta A, Noda N, Tsuneda S, Sekiguchi Y, Yamashita A, et al. Inhibition of hepatitis C virus NS3 helicase by manoalide. *J Nat Prod*. 2012;75(4):650–4.
30. Yamano Y, Arai M, Kobayashi M. Neamphamide B, new cyclic depsipeptide, as an anti-dormant mycobacterial substance from a Japanese marine sponge of *Neamphius* sp. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2012;22(14):4877–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.071>
31. Liu J, Zhao D, He W, Zhang H, Li Z, Luan Y. Nanoassemblies from amphiphilic cytarabine prodrug for leukemia targeted therapy. *J Colloid Interface Sci* [Internet]. 2017;487:239–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2016.10.041>
32. Ahn JH, Woo JH, Rho JR, Choi JH. Anticancer activity of gukulenin a isolated from the marine sponge *phorbas gukhulensis* in vitro and in vivo. *Mar Drugs*. 2019;17(2).
33. Zhang JM, Wang HC, Wang HX, Ruan LH, Zhang YM, Li JT, et al. Oxidative stress and activities of caspase-8, -9, and -3 are involved in cryopreservation-induced apoptosis in granulosa cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013;166(1):52–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.09.011>
34. Parrish AB, Freel CD, Kornbluth S. Activation and Function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2013;5(6):a008672. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732469%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3660825>
35. Li Q, Zhang P, Wang P, Yu H, Sun F, Hu W, et al. The Cytotoxic and Mechanistic Effects of Aaptamine on Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem*. 2015;15(3):291–7.
36. Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, Miyauchi Y, Kojima H, Yamaoka R, et al. SOX9 is a novel cancer stem cell marker surrogated by osteopontin in human hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6(July):1–11.
37. Xue TC, Zhang L, Ren ZG, Chen RX, Cui JF, Ge NL, et al. Sex-Determination Gene SRY Potentially Associates with Poor Prognosis but Not Sex Bias in Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):427–35.
38. Richtig G, Aigelsreiter A, Schwarzenbacher D, Ress AL, Adiprasito JB, Stiegelbauer V, et al. SOX9 is a proliferation and stem cell factor in hepatocellular carcinoma and possess widespread prognostic significance in different cancer types. *PLoS One*. 2017;12(11):1–15.
39. Stöckl S, Bauer RJ, Bosserhoff AK, Göttl C, Grifka J, Grässel S. Sox9 modulates cell survival and adipogenic differentiation of multipotent adult rat mesenchymal stem cells. *J Cell Sci*. 2013;126(13):2890–902.
40. Bačević K, Lossaint G, Achour TN, Georget V, Fisher D, Dulić V. Cdk2 strengthens the intra-S checkpoint and counteracts cell cycle exit induced by

- DNA damage. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–14.
41. Dyshlovoy SA, Fedorov SN, Shubina LK, Kuzmich AS, Bokemeyer C, Keller-Von Amsberg G, et al. Aaptamines from the marine sponge *Aaptos* sp. display anticancer activities in human cancer cell lines and modulate AP-1-, NF- κ B-, and p53-dependent transcriptional activity in mouse JB6 Cl41 cells. *Biomed Res Int*. 2014;2014(Figure 1).
42. Shin Y, Kim GD, Jeon JE, Shin J, Lee SK. Antimetastatic effect of halichondramide, a trisoxazole macrolide from the marine sponge *Chondrosia corticata*, on human prostate cancer cells via modulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *Mar Drugs*. 2013;11(7):2472–85.
43. Csoboz B, Gombos I, Tatrai E, Tovari J, Kiss AL, Horvath I, et al. Chemotherapy induced PRL3 expression promotes cancer growth via plasma membrane remodeling and specific alterations of caveolae-associated signaling. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):1–12.
44. Bilici A, Ustaalioglu BBO, Yavuzer D, Seker M, Mayadagli A, Gumus M. Prognostic significance of high phosphatase of regenerating liver-3 expression in patients with gastric cancer who underwent curative gastrectomy. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1568–75.
45. Mayinuer A, Yasen M, Mogushi K, Obulhasim G, Xieraili M, Aihara A, et al. Upregulation of protein tyrosine phosphatase type IVA member 3 (PTP4A3/PRL-3) is associated with tumor differentiation and a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):305–17.
46. Zhang C, Liu Y. Targeting cancer with sesterterpenoids: The new potential antitumor drugs. *J Nat Med [Internet]*. 2015;69(3):255–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11418-015-0911-y>
47. De Stefano D, Tommonaro G, Malik SA, Iodice C, de Rosa S, Maiuri MC, et al. Cacospongionolide and scalaradial, two marine sesterterpenoids as potent apoptosis-inducing factors in human carcinoma cell lines. *PLoS One*. 2012;7(4).
48. Guzii AG, Makarieva TN, Denisenko VA, Dmitrenok PS, Kuzmich AS, Dyshlovoy SA, et al. Monanchocidin: A new apoptosis-inducing polycyclic guanidine alkaloid from the marine sponge *monanchora pulchra*. *Org Lett*. 2010;12(19):4292–5.
49. Dyshlovoy SA, Tabakmakher KM, Hauschild J, Shchekaleva RK, Otte K, Guzii AG, et al. Guanidine alkaloids from the marine sponge *Monanchora pulchra* show cytotoxic properties and prevent EGF-induced neoplastic transformation in vitro. *Mar Drugs*. 2016;14(7):1–17.
50. Shubina LK, Makarieva TN, von Amsberg G, Denisenko VA, Popov RS, Dyshlovoy SA. Monanchoxymycalin C with anticancer properties, new analogue of crambescidin 800 from the marine sponge *Monanchora pulchra*. *Nat Prod Res [Internet]*. 2019;33(10):1415–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1419231>
51. Dyshlovoy SA, Kaune M, Kriegs M, Hauschild J, Busenbender T, Shubina LK, et al. Marine alkaloid monanchoxymycalin C: a new specific activator of JNK1/2 kinase with anticancer properties. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69751-z>
52. Astawa INM. *Molecular Pathobiological Basics*. Denpasar: Swasta nulus; 2016.
53. Nakamukai S, Ise Y, Ohtsuka S, Okada S, Matsunaga S. Isolation and identification of N⁶-isopentenyladenosine as the cytotoxic constituent of a marine

- sponge *Oceanapia* sp. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2019;83(11):1985–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1630258>
54. Laezza C, Malfitano AM, Di Matola T, Ricchi P, Bifulco M. Involvement of Akt/NF- κ B pathway in N6-isopentenyladenosine-induced apoptosis in human breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 2010;49(10):892–901.
55. Castiglioni S, Romeo V, Casati S, Ottria R, Perrotta C, Ciuffreda P, et al. N6-isopentenyladenosine a new potential anti-angiogenic compound that targets human microvascular endothelial cells in vitro. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* [Internet]. 2018;37(10):533–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/15257770.2018.1503673>
56. Georgakilas AG, Martin OA, Bonner WM. p21: A Two-Faced Genome Guardian. *Trends Mol Med* [Internet]. 2017;23(4):310–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.02.001>
57. Youssef DTA, Shaala LA, Alshali KZ. Bioactive hydantoin alkaloids from the Red Sea marine sponge *Hemimyscale arabica*. *Mar Drugs*. 2015;13(11):6609–19.
58. Mudit M, Khanfar M, Muralidharan A, Thomas S, Shah G V, van Soest RWM, et al. Discovery, design, and synthesis of anti-metastatic lead phenylmethyle hydantoins inspired by marine natural products. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2009;17(4):1731–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.12.053>
59. Wang R, Zhang Q, Peng X, Zhou C, Zhong Y, Chen X, et al. Stelletin B Induces G1 Arrest, Apoptosis and Autophagy in Human Non-small Cell Lung Cancer A549 Cells via Blocking PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(May):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep27071>
60. Tang SA, Zhou Q, Guo WZ, Qiu Y, Wang R, Jin M, et al. In vitro antitumor activity of stelletin B, a triterpene from marine sponge *Jaspis stellifera*, on human glioblastoma cancer SF295 cells. *Mar Drugs*. 2014;12(7):4200–13.
61. Sobahi TRA, Ayyad SEN, Abdel-Lateff A, Algandaby MM, Alorfi HS, Abdel-Naim AB. Cytotoxic metabolites from *Callyspongia siphonella* display antiproliferative activity by inducing apoptosis in HCT-116 cells. *Pharmacogn Mag*. 2017;13(49):S37–40.
62. Wu SY, Sung PJ, Chang YL, Pan SL, Teng CM. Heteronemin, a spongean sesterterpene, induces cell apoptosis and autophagy in human renal carcinoma cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015.