

ARTIKEL PENELITIAN

**POTENSI METABOLIT SEKUNDER DARI JAMUR YANG BERASOSIASI
DENGAN SPONS LAUT SEBAGAI SUMBER SENYAWA ANTIKANKER
(POTENTIAL SECONDARY METABOLITS FROM MARINE SPONGE-DERIVED
FUNGI AS THE SOURCES OF ANTI-CANCER COMPOUNDS)**

Iqbal A. Fitriyanto^{1,3}, Muhammad Hasan Bashari², Eko Fuji Ariyanto²

¹Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Jawa Barat, Indonesia

³Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email Korespondensi: iqbal.anugrah.fitriyanto@fk.unjani.ac.id

ABSTRAK

Beban kesehatan yang ditimbulkan akibat kanker terus meningkat seiring dengan morbiditas dan mortalitas yang nyata baik di negara maju maupun berkembang. Jamur laut merupakan sumber metabolit sekunder yang berguna untuk tujuan penemuan obat. Sejumlah senyawa metabolit yang dihasilkan oleh jamur laut telah menunjukkan efek antikanker kuat. Metabolit *Cytochalasin K* yang dihasilkan jamur *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3 yang diisolasi dari spons laut *Phakellia fusca* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap lini sel K562, A549, Huh-7, H1975, HL60, Hela, dan MOLT-4. Metabolit *Disydonol A* yang diproduksi oleh jamur *Aspergillus* sp. yang diisolasi dari spons laut *Xestospongia testudinaria* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap lini sel HepG-2 and Caski. Metabolit Marilines A1 dan A2 yang dihasilkan oleh jamur *Stachylidium* sp. yang diisolasi dari spons laut *Callyspongia* cf. *C. flammea* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap lini sel HLE. Dalam ulasan ini, kami menyoroti beberapa jamur yang berasal dari laut dengan metabolit yang dapat memodulasi aktivitas beberapa enzim yang berperan penting pada pertumbuhan dan metastasis sel tumor.

Kata Kunci: antikanker, sitotoksik, jamur laut, metabolit sekunder

ABSTRACT

The health burden caused by cancer continues to increase along with significant morbidity and mortality in both developed and developing countries. Marine fungi are a useful source of secondary metabolites for drug discovery purposes. The metabolite *Cytochalasin K* produced by the fungus *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3 isolated from the marine sponge *Phakellia fusca* has cytotoxic activity against cell lines K562, A549, Huh-7, H1975, HL60,

Hela, and MOLT-4. Disydonol A metabolite produced by the fungus Aspergillus sp. isolated from the marine sponge Xestospongia testudinaria had cytotoxic activity against HepG-2 and Caski cancer cell lines. Marilines A1, and A2 metabolites produced by the fungus Stachylidium sp. isolated from the marine sponge Callyspongia cf. C. flammea has cytotoxic activity against HLE cell lines. In this review, we highlight several marine-derived fungi with metabolites that can modulate the activity of several enzymes that play an important role in tumor cell growth and metastasis. The data in this literature review serve as initial clues so that a detailed exploration is needed to determine the cellular targets that produce cytotoxic effects from marine fungal metabolites.

Keywords: anticancer, cytotoxic, marine-derived fungi, secondary metabolite

PENDAHULUAN

GLOBOCAN (*Global Cancer statistic*) 2018 memperkirakan terdapat sekitar 18,1 juta kasus kanker baru dan 9,6 juta kematian akibat kanker pada tahun 2018.^{1,2} Pada gabungan kedua jenis kelamin, kanker paru-paru adalah jenis yang paling sering didiagnosis (11,6% dari total kasus) dan penyebab utama kematian akibat kanker (18,4% dari total kematian akibat kanker), diikuti oleh kanker payudara wanita (11,6%), kanker hati (8,2%), kanker prostat (7,1%), dan kanker kolorektal (6,1%).¹⁻³ Meningkatnya kejadian kanker dikarenakan pertumbuhan dan penuaan penduduk, serta meningkatnya prevalensi faktor risiko seperti merokok, kelebihan berat badan, kurangnya aktivitas fisik, dan perubahan pola reproduksi yang terkait dengan urbanisasi dan pembangunan ekonomi.^{3,5,6}

Jamur laut salah satu sumber penting penghasil metabolit sekunder yang banyak diteliti untuk penemuan obat baru. Jamur menghasilkan lebih banyak senyawa

metabolit yang memiliki efek antimikroba dan antikanker daripada bakteri. Keistimewaan jamur dari lingkungan laut sebagai sumber agen antikanker yang menjanjikan adalah kemampuannya untuk menghasilkan beberapa senyawa dan enzim yang efektif menekan pertumbuhan sel kanker.^{3,5,7} Lingkungan laut memiliki *secondary bioactive compounds of the marine natural products* (MNPs) seperti zat antikanker, antivirus, dan antibiotik yang dihasilkan dari jamur. Organisme dari lingkungan laut juga menghasilkan *novel secondary metabolites* (SMs). Produk sekunder ini memiliki struktur kimia yang unik dan beragam serta berpotensi tinggi sebagai obat baru.⁷⁻⁹

Dalam ulasan ini, kami menyoroti beberapa jamur yang berasal dari laut dengan metabolit yang dapat memodulasi aktivitas beberapa enzim yang berperan penting pada pertumbuhan dan metastasis sel tumor. Data pada telaah pustaka ini menjadi petunjuk awal sehingga perlu dilakukan eksplorasi secara rinci untuk

menentukan target seluler yang menghasilkan efek sitotoksik dari senyawa metabolit jamur laut.

METODE

Metodologi pencarian literatur pada tinjauan pustaka ini sistematis dilakukan menurut kata kunci *anticancer, cytotoxic, marine-derived fungi, secondary metabolite* melalui mesin pencarian *google scholar* dan *pubmed*. Artikel yang digunakan ialah terbitan 10 tahun terakhir meliputi *original article* maupun *review article*. Jumlah total literatur akhir yang dipilih dan digunakan untuk meninjau potensi metabolit sekunder dari jamur yang berasosiasi dengan spons laut sebagai sumber senyawa antikanker adalah sebanyak 31 makalah.

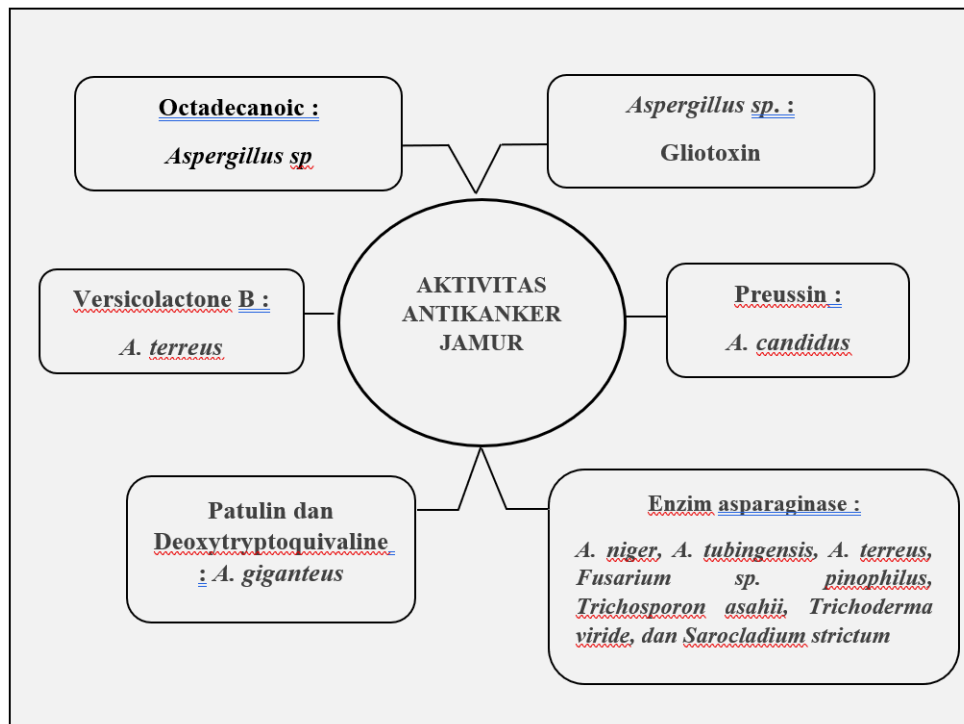
BAGIAN ISI

a. Aktivitas Metabolit Jamur Laut dengan Efek Antikanker

Jamur memiliki berbagai aplikasi medis karena kemampuannya menghasilkan berbagai enzim dan berbagai metabolit (Gambar 1). Enzim asparaginase yang telah diisolasi dari *A. niger*, *A. tubingensis*, *A. terreus*, *Fusarium sp. pinophilus*, *Trichosporon asahii*, *Trichoderma viride*, dan *Sarocladium strictum* memiliki sifat antikanker paling banyak di antara enzim lainnya. Selain itu, beberapa produk antikanker baru telah diidentifikasi dari produksi metabolisme

sekunder jamur laut seperti gliotoxin yang diisolasi dari *Aspergillus sp.*, versicolactone B dari *A. terreus*, preussin dari *A. candidus*, patulin dan deoxytryptoquivaline dari *A. giganteus*, dan octadecanoic dari *Aspergillus sp.*¹⁰⁻¹⁵

Wijesekara *et al.* melakukan pemurnian terhadap physcion yang menginduksi apoptosis sel melalui *down-regulation* ekspresi Bcl-2 dari *Microsporium sp.*²⁰ Senyawa nortryptoquivaline, 2,4-dihydroxy-3-methylacetophenone, chevalone C dari *Neosartorya siamensis* menunjukkan efek yang kuat terhadap DNA dan akumulasi intraseluler serta menginduksi sitotoksitas terhadap sel kanker dan kematian sel pada kanker paru-paru. 3-hidroksi, benzenemethanol, 2-bromogentisyl alkohol, 2-chlorogentisyl alkohol, dan senyawa epoxydon 6-dehydroxy-6-bromogabosine C yang dimurnikan dari metabolit sekunder *P. concentricum* menunjukkan aktivitas anti-kanker terhadap *human caucasian colon adenocarcinoma cells line*.²¹⁻²³ Pentasiklik decalinoylspirotetramic acid dan pyrenoetin D dari *Pyrenochaetopsis sp.* menunjukkan aktivitas anti-kanker terhadap lini sel melanoma dan *noncancerous keratinocyte cell line*.^{23,24} Berbagai macam senyawa yang dihasilkan oleh jamur serta aplikasinya dalam medis disajikan pada Gambar 1.¹⁴⁻²¹



Gambar 1 Aktivitas anti-kanker jamur laut.

Dikutip dari : Noman E, 2021.²

b. Jamur yang Berasosiasi dengan Spons Laut

Jamur *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3 dikumpulkan dari spons *Phakellia fusca* di Kepulauan Xisha Cina yang menyebabkan isolasi metabolit *cytochalasin* dan senyawa *10-phenyl-[12]-cytochalasin Z16* yang menunjukkan sitotoksitas terhadap lini sel K562, A549, Huh-7, H1975, MCF-7, U937, BGC823, HL60, HeLa, dan lini sel MOLT-4, dengan nilai IC_{50} 10.5, 13.7, 10.9, 19.1, 11.1, 47.4, dan 11,8 μ M. *10-phenyl-[12]-cytochalasin Z16* sitotoksik terhadap lini sel K562, A549, Huh-7, H1975, MCF-7, U937,

BGC823, HL60, HeLa dan MOLT-4 dengan nilai IC_{50} 6,2, 1.1, >50, 14.2, 18.5, 3.4, 18.8, 6.2, 3.2, dan 4.1 μ M. Sebagai kontrol positif, *trichostatin A* bersifat sitotoksik terhadap lini sel yang sama dengan nilai IC_{50} 0,24, 0,05, 0,09, 0,10, 0,08, 0,06, 0,09, 0,09, 0,11, dan 0,03 μ M.^{22–24}

Jamur yang berasal dari karang *Neosartorya laciniosa* (KUFC 7896) yang dikumpulkan dari tanah hutan pantai di pulau Samaersarn, Provinsi Chonburi, Thailand adalah sumber *azonapyrone A*, *13-oxofumitremorgin B*, *sartorypyrone A* dan *sartorypyrone B*. *13-oxofumitremorgin*

B, *sartorypyrone A*, dan *sartorypyrone B* mampu menghambat pertumbuhan lini sel MCF-7, NCI-H460, dan A375-C5. Hal tersebut tampak disajikan pada tabel 1. Hasil sitotoksisitas menunjukkan bahwa, di antara meroditerpen yang diuji, senyawa *azonapyrone A* memiliki penghambatan pertumbuhan yang paling kuat terhadap lini sel MCF-7, NCIH460, dan NCI-H460 dengan nilai GI₅₀ masing-masing 13.6, 11.6 dan 10.2µM. Senyawa *sartorypyrone A* juga ampuh dalam penghambatan pertumbuhan, namun kurang aktif dari senyawa *azonapyrone A* dengan nilai GI₅₀ 17,8, 20,5, dan 25.0µM untuk lini sel MCF-7, NCI-H460 dan A375- C5.²⁵⁻²⁷

Senyawa 13-oxofumitremorgin B hanya menunjukkan aktivitas

penghambatan yang lemah terhadap lini sel MCF-7, NCIH460 dan A375-C5 dengan nilai GI₅₀ 115.0, 123,3, dan 68.6µM. Jamur laut *Aspergillus sp.* dari spons *Xestospongia testudinaria*, yang dikumpulkan dari Laut Cina Selatan memberikan dua senyawa fenolik *bisabolane sesquiterpenoid* dimer, yaitu *disydonols A* dan *C. disydonols A* menunjukkan sitotoksisitas moderat terhadap lini sel HepG-2 dan *Caski human tumor cell lines* dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 9,31 dan 12,40µg/mL. Senyawa *disydonols C* memiliki efek sitotoksik terhadap lini sel HepG-2 dan *Caski* dengan nilai IC₅₀ 2,91 dan 10,20µg/mL. Hal tersebut disajikan pada Tabel 1.²²⁻²⁴

Tabel 1 Aktivitas sitotoksik dari metabolit jamur yang berasosiasi dengan spons laut²²⁻²⁷

No	Metabolit yang diisolasi	Aktivitas	Strain fungi endofit	Host	Lokasi	Lini sel	(IC ₅₀)	Referensi
1	Cytochalasin K (1) (known)	Cytotoxic	<i>Arthriniu m arundinis ZSDS1- F3</i>	<i>Marine sponge Phakellia fusca</i>	Xisha Islands of China	K562, A549, Huh-7, H1975, HL60, HeLa, and MOLT-4	10.5 to 47.4 µM	Wang et al. 2015
2	10-phenyl-[12]-cytochalasin Z16 (2) (known)	Cytotoxic	<i>Arthriniu m arundinis ZSDS1- F3</i>	<i>Marine Spong Phakellia fusca</i>	Xisha Islands of China	K562, A549, Huh-7, H1975, HL60, HeLa, and MOLT-4	1.13 to 18.8 µM	Wang et al. 2015
3	Aszonapyrone A (3) (known)	Cytotoxic	<i>Neosartor ya fischeri (KUFC 6344)</i>	<i>Coastal forest soil</i>	Chonburi Province, Thailand	MCF-7 NCI- H460 and A375-C5	GI50 = 13.6, 11.6 and 10.2 µM.	Eamvijarn et al. 2013

4	13-oxofumitremorgin B (4) (known)	Cytotoxic	<i>Neosartorya fischeri</i> (KUFC 6344)	Coastal forest soil	Chonburi Province, Thailand	MCF-7 NCI-H460 and A375-C5	GI50 = 115.0, 123.31 and 68.6µM,	Eamvijarn et al. 2013
5	Sartorypyrone A (5) (known)	Cytotoxic	<i>Neosartorya fischeri</i> (KUFC 6344)	Coastal forest soil	Chonburi Province, Thailand	A375-C5, MCF-7 NCI-H460	GI50=21.5, 46.3 and 37.3 µM	Eamvijarn et al. 2013
6	Sartorypyrone B (6) (known)	Cytotoxic	<i>Neosartorya fischeri</i> (KUFC 6344)	Coastal forest soil	Chonburi Province, Thailand	MCF-7 NCI-H460 and A375-C5	GI50=17.8 µM, 20.5µM and 25.0 µM	Eamvijarn et al. 2013
7	Disydonol A (7) (New)		<i>Aspergillus</i> sp.	Sponge <i>Xestospongia testudinaria</i>	South China Sea	HepG-2 and Caski cancer	9.31 and 12.40 µg/mL	Sun et al. 2012
8	Disydonol C (8) (New)		<i>Aspergillus</i> sp.	Sponge <i>Xestospongia testudinaria</i>	South China Sea	HepG-2 and Caski cancer	2.91 and 10.20 µg/mL	Sun et al. 2012
9	Xestospongiamide (9) (New)		<i>Xestospongia</i> sp.	Red Sea sponge <i>Xestospongia</i> sp.	Jeddah, Saudi Arabia	Ehrlich ascites carcinoma and lymphocytic leukemia	5.0 µM	Ayyad et al. 2015
10 11	Marilines A1, A2 (10,11) (New)		<i>Stachylidium</i> sp.	Sponge <i>Callyspongia</i> cf. <i>C. flammea</i>	NA	HLE	0.86 µM	Almeida et al. 2012

Sebuah poliasetilen baru, *xestospongiamide* diperoleh dari spons Laut Merah, *Xestospongia* sp. yang dikumpulkan dari perairan dalam Sharm Obhur, Jeddah, Arab Saudi. Senyawa *xestospongiamide* menunjukkan efek antitumor terhadap *Ehrlich asites carcinoma* dan sel leukemia limfositik

dengan nilai LD₅₀ masing-masing 5.0µM. Investigasi kimia ekstrak jamur laut genus *Stachylidium* diisolasi dari spons *Callyspongia* cf. *C. flammea* menghasilkan turunan *phthalimidine* baru yaitu *marilines A1* dan *A2*. Senyawa *marilines A1* dan *A2* menghambat *human leucocyte elastase* (HLE) dengan nilai IC₅₀ 0,86µM. Daftar

studi mengenai aplikasi metabolit sekunder jamur laut sebagai agen anti-kanker yang telah dilaksanakan tercantum pada Tabel 2.²⁵⁻³¹

Tabel 2 Studi aplikasi metabolit sekunder jamur laut sebagai agen anti-kanker yang telah dipublikasikan²⁵⁻³¹

No	Genus Fungi	Spesies Fungi	Bahan Aktif	Efek terhadap Sel Kanker	Referensi
1.	<i>Alternaria</i>	<i>Alternaria sp.</i> Dari buah mangrove <i>Aegiceras corniculatum</i>	Alterporriol L	Alterporriol L merubah morfologi, menghambat pertumbuhan, dan induksi apoptosis/ nekrosis lini sel kanker payudara	Dasari <i>et al.</i> 2014
		<i>Alternaria sp.</i> Dari sponge <i>Callyspongia sp.</i>	Perylenequinone derivatives altenusin Phthalide racemates, Phenol derivatives.	Sitotoksik terhadap human erythroleukemia, human gastric carcinoma cells, dan hepatocellular carcinoma cells.	Ashok, A. <i>et al.</i> 2019
		<i>Aspergillus sp.</i> , dari marine brown algae	Gliotoxin	Aktivitas antikanker, apoptosis, DNA fragmentasi, induksi aktivasi caspase-3, 8 and 9, down-regulasi Bcl-2, up-regulasi Bax human cervical cancer (Hela) dan human chondrosarcoma	Elshafei, A.M <i>et al</i> 2015.
2.	<i>Aspergillus</i>	<i>A. candidus associated with the marine sponge Epipolasis sp.</i>	Preussin (10 μ M)	Preussin membunuh kanker dengan konfirmasi caspase-3 immunostaining of breast cancer cells	Golbabaie, A <i>et al.</i> 2020
		<i>Aspergillus giganteus</i> dari <i>Ulva lactuca</i>	Aspergilsmins AG, Patulin, Deoxytryptoquivaline , Tryptoquivaline Quinadoline B. IC ₅₀ 2.77.3 μ M	Aktivitas antikanker terhadap human hepatocellular carcinoma cells dan prostate cancer cells.	Nguyen <i>et al.</i> 2013
		<i>Aspergillus sp.</i>	Hexadecanoic, Octadecanoic (13), Octadecenoic acids.	Aktivitas sitotoksik terhadap colorectal cancer cells.	Qi, C <i>et al</i> 2018
		<i>A. Protuberus isolated from marine</i>	<i>n</i> -butanol extract of mycelium	Aktivitas antikanker terhadap Hep 2 cell line.	Elshafei, A.M. <i>et al.</i> 2015

	<i>sediments</i>				
	<i>A. terreus</i> dari <i>sea deposit</i>	Butenolide derivatives, Asperlides Butenolides (+)-30,30-di-(dimethylallyl)-butyrolactone II, Versicolactone B (14)	AC	Aktivitas antikanker terhadap <i>hepatocellular carcinoma</i> , <i>hepatocellular carcinoma</i> , and <i>pancreatic duct cancer</i> .	Huang, C <i>et al.</i> 2012
	<i>Microsporium sp. isolated dari marine red alga Lomentaria catenata</i>	Physcion (11.8 mg)		Induksi apoptosis melalui down-regulasi of Bcl-2, up-regulasi of Bax, induksi formasi reactive oxygen species <i>HeLa cells</i> .	Malhão, F. <i>et al</i> 2019
3.	<i>Microsporium sp. dari marine red algae, Lomentaria catenata,</i>	Physcion physcion activated caspase-3,8, 9, Ras, Bcl-xL, and Bcl-2 Bax (050 μ M)		Physcion menurunkan proliferasi dan induksi apoptosis <i>human prostate cancer cells</i> .	Pang, X <i>et al.</i> 2018
	<i>P. concentricum dari liverwort Trichoclea tomentella</i>	2-Bromogentisyl alcohol (6), 3-hydroxy, benzenemethanol, Epoxydon 6-dehydroxy-6 bromogabosine C, 2 chlorogentisyl alcohol, gentisyl alcohol	3-	Aktivitas antikanker terhadap <i>human caucasian colon adenocarcinoma cells line</i>	Chen, J-J <i>et al.</i> 2020
4.	Penicillium	Griseofulvin (IC ₅₀ values of 8.4, 9.7, dan 5.7 μ M)			
	<i>Penicillium sp. dari marine sediments</i>	(Z)-Octadec-9-enamide (oleamide) IC ₅₀ = 22.79 μ g/mL		Aktivitas antikanker terhadap <i>breast cancer cells</i> .	Fedrowitz, M. <i>et al.</i> 2011
	<i>P. citrinum dari marine sediments</i>	Penicitrinine (12100 μ M)	A	Induksi apoptosis sel A-375 dengan downregulasi Bcl-2 dan up-regulasi Bax	Ding, Y.-S <i>et al.</i> 2018
	<i>P. oxalicum dari marine algae Chaetomorpha</i>	<i>Anthraquinone Cinnamic acid.</i> (20100 μ g/mL)		Meningkatkan kerusakan membran dan apoptosis in <i>breast cancer cells dan HeLa cells</i> .	Eamvijarn, A <i>et al.</i> 2012

PEMBAHASAN

Peningkatan fokus pada studi mengenai potensi kimia dan biologis jamur laut, serta studi penapisan struktur kimia baru dengan aktivitas antikanker yang menjanjikan mengarah pada identifikasi beberapa senyawa. Selama beberapa tahun terakhir, beberapa metabolit yang dihasilkan oleh jamur laut telah menunjukkan efek antikanker kuat, yang dimediasi oleh beberapa mekanisme seperti memblokir enzim kunci, merangsang jalur kematian atau menghentikan mendorong seluler. Sejumlah senyawa yang dilaporkan dalam telaah pustaka ini menyoroti penemuan dari beberapa molekul alami yang sudah diketahui maupun baru yang memiliki aktivitas antikanker terhadap berbagai lini sel kanker. Aktivitas antikanker dari senyawa tersebut bervariasi dengan konsentrasi penghambatan (IC_{50}) mulai dari rendah hingga konsentrasi yang tinggi. Beberapa metabolit ini memiliki konsentrasi penghambatan sebanding atau lebih baik daripada beberapa obat antikanker yang digunakan saat ini.

Pada umumnya metabolit tersebut telah menunjukkan konsentrasi penghambatan (IC_{50}) dalam kisaran mikromolar yang rendah sehingga

menandai potensi mereka untuk dikembangkan sebagai obat antikanker baru. Namun, perlu dilakukan peningkatan konsentrasi penghambatan (IC_{50}) ini karena dosis yang lebih rendah akan membantu mengurangi munculnya efek samping yang tidak diinginkan. Penjelajahan menuju arah ini harus dilakukan dengan pendekatan dua cabang, yaitu: 1) perlu dilakukan identifikasi target seluler aktual yang mengarah pada efek sitotoksik yang diinginkan, dan 2) identifikasi bagian struktural yang bertanggung jawab terhadap efek sitotoksitas. Upaya selanjutnya akan mengarah pada program desain obat berdasarkan aktivitas struktur untuk mengubah fungsi kimia sehingga mencapai kemanjuran yang lebih tinggi.

KESIMPULAN

Jamur laut memiliki potensi sebagai sumber senyawa dengan aktivitas antikanker melalui metabolit sekunder dengan aktivitas farmakologis yang menarik. Selama tiga dekade terakhir terdapat berbagai kemajuan penelitian yang dianggap berharga untuk pengembangan agen kemoterapi baru. Data pada telaah pustaka ini menjadi petunjuk dan perlu dilakukan eksplorasi secara rinci

untuk menentukan target seluler yang menghasilkan efek sitotoksik.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulisan artikel telaah pustaka ini tidak terdapat konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68:1-5. doi:10.3322/caac.21492
2. Deshmukh SK, Prakash V, Ranjan N. Marine fungi: A source of potential anticancer compounds. *Frontiers in Microbiology*. 2018;8:1-21. doi:10.3389/fmicb.2017.02536
3. Noman E, Al-Shaibani MM, Bakhrebah MA, et al. Potential of anti-cancer activity of secondary metabolic products from marine fungi. *Journal of Fungi*. 2021;7:1,13-16. doi:10.3390/jof7060436
4. Nguyen VT, Lee JS, Qian ZJ, et al. Gliotoxin isolated from marine fungus *Aspergillus* sp. induces apoptosis of human cervical cancer and chondrosarcoma cells. *Marine Drugs*. 2014;12:71-77. doi:10.3390/md12010069

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Bapak M. Untung K.A, Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar FK Unpad, dan FK Unjani atas segala dukungan yang telah diberikan.

5. Gomes NGM, Lefranc F, Kijjoa A, Kiss R. Can some marine-derived fungal metabolites become actual anticancer agents? *Marine Drugs*. 2015;13:3950-3977. doi:10.3390/md13063950
6. Huang C, Jin H, Song B, et al. The cytotoxicity and anticancer mechanisms of alterporriol L, a marine bianthraquinone, against MCF-7 human breast cancer cells. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2012;93:777-784. doi:10.1007/s00253-011-3463-4
7. Wang J, Wang Z, Ju Z, et al. Cytotoxic cytochalasins from marine-derived fungus *Arthrinium arundinis*. *Planta Medica*. 2015;81:160-165. doi:10.1055/s-0034-1383403
8. Malhão F, Ramos AA, Buttachon S, Dethoup T, Kijjoa A, Rocha E. Cytotoxic and Antiproliferative Effects of Preussin, a Hydroxypyrrolidine Derivative from the Marine Sponge-Associated Fungus *Aspergillus candidus* KUFA 0062, in a Panel of Breast Cancer Cell Lines and Using 2D and 3D Cultures. *Marine*

- Drugs. 2019;17:1-23.
doi:10.3390/md17080448
9. Ding YS, Kim WS, Park SJ, Kim SK. Apoptotic effect of physcion isolated from marine fungus *Microsporium* sp. In PC3 human prostate cancer cells. *Fisheries and Aquatic Sciences*. 2018;21:1-6. doi:10.1186/s41240-018-0099-7
10. Vala AK, Sachaniya B, Dudhagara D, et al. Characterization of L-asparaginase from marine-derived *Aspergillus niger* AKV-MKBU, its antiproliferative activity and bench scale production using industrial waste. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;108:8-14.
doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.11.114
11. Doriya K, Kumar DS. Solid state fermentation of mixed substrate for L-asparaginase production using tray and in-house designed rotary bioreactor. *Biochemical Engineering Journal*. 2018;138:8-13.
doi:10.1016/j.bej.2018.07.024
12. Paul V, Tiwary BN. An investigation on the acrylamide mitigation potential of L-asparaginase from *Aspergillus terreus* BV-C strain. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2020;27:10-17.
doi:10.1016/j.bcab.2020.101677
13. El-Gendy MMAA, Awad MF, El-Shenawy FS, El-Bondkly AMA. Production, purification, characterization, antioxidant and antiproliferative activities of extracellular L-asparaginase produced by *Fusarium equiseti* AHMF4. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28:2540-2547.
doi:10.1016/j.sjbs.2021.01.058
14. Krishnapura PR, Belur PD. Partial purification and characterization of L-asparaginase from an endophytic *Talaromyces pinophilus* isolated from the rhizomes of *Curcuma amada*. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. 2016;124:12-21.
doi:10.1016/j.molcatb.2015.12.007
15. Jenila VA, Gnanadoss JJ. Formulation of a Suitable Medium and its Optimization for Maximizing L-asparaginase Production from Endophytic Fungi *Fusarium* sp. LCJ273. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2018;15:887-898.
doi:10.13005/bbra/2699
16. Eamvijarn A, Gomes NM, Dethoup T, et al. Bioactive meroditerpenes and indole alkaloids from the soil fungus *Neosartorya fischeri* (KUFC 6344), and the marine-derived fungi *Neosartorya laciniosa* (KUFC 7896) and *Neosartorya tsunodae* (KUFC

- 9213). *Tetrahedron*. 2013;69:8583-8591. doi:10.1016/j.tet.2013.07.078
17. Baskar G, Supria Sree N. Synthesis, characterization and anticancer activity of β -cyclodextrin-Asparaginase nanobiocomposite on prostate and lymphoma cancer cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;55:7-12. doi:10.1016/j.jddst.2019.101417
18. Fan B, Dewapriya P, Li F, et al. Pyrenosetin d, a new pentacyclic decalinoyltetramic acid derivative from the algicolous fungus *pyrenochaetopsis* sp. FVE-087. *Marine Drugs*. 2020;18:1-10. doi:10.3390/md18060281
19. Ashok A, Doriya K, Rao JV, Qureshi A, Tiwari AK, Kumar DS. Microbes Producing L-Asparaginase free of Glutaminase and Urease isolated from Extreme Locations of Antarctic Soil and Moss. *Scientific Reports*. 2019;9:1-8. doi:10.1038/s41598-018-38094-1
20. Elshafei A, El-Ghonemy D. Screening and Media Optimization for Enhancing L-asparaginase Production, an Anticancer Agent, from Different Filamentous Fungi in Solid State Fermentation. *British Biotechnology Journal*. 2015;9:2-12. doi:10.9734/bbj/2015/19728
21. Golbabaie A, Nouri H, Moghimi H, Khaleghian A. l-asparaginase production and enhancement by *Sarocladium strictum*: In vitro evaluation of anti-cancerous properties. *Journal of Applied Microbiology*. 2020;129:1-20. doi:10.1111/jam.14623
22. Sun LL, Shao CL, Chen JF, et al. New bisabolane sesquiterpenoids from a marine-derived fungus *Aspergillus* sp. isolated from the sponge *Xestospongia testudinaria*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2012;22:1326-1329. doi:10.1016/j.bmcl.2011.12.083
23. Ayyad SEN, Katoua DF, Alarif WM, et al. Two new polyacetylene derivatives from the Red Sea sponge *Xestospongia* sp. *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*. 2015;70:297-301. doi:10.1515/znc-2015-5015
24. Almeida C, Hemberger Y, Schmitt SM, et al. Marilines A-C: Novel phthalimidines from the sponge-derived fungus *Stachylidium* sp. *Chemistry - A European Journal*. 2012;18:1-7. doi:10.1002/chem.201103278
25. Qi C, Gao W, Guan D, et al. Butenolides from a marine-derived fungus *Aspergillus terreus* with antitumor activities against pancreatic ductal adenocarcinoma cells.

- Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2018;26:1-8. doi:10.1016/j.bmc.2018.10.040
26. Chen JJ, Wang SW, Chiang YR, et al. Highly Oxygenated Constituents from a Marine Alga-Derived Fungus *Aspergillus giganteus* NTU967. *Marine Drugs*. 2020;18:1-9. doi:10.3390/md18060303
27. Abd El-Hady FK, Shaker KH, Souleman AMA, et al. Comparative Correlation Between Chemical Composition and Cytotoxic Potential of the Coral-Associated Fungus *Aspergillus* sp. 2C1-EGY Against Human Colon Cancer Cells. *Current Microbiology*. 2017;74:1-6. doi:10.1007/s00284-017-1316-9
28. Gederaas OA, Søgaaard CD, Viset T, et al. Increased anticancer efficacy of intravesical mitomycin C therapy when combined with a PCNA targeting peptide. *Translational Oncology*. 2014;7:812-823. doi:10.1016/j.tranon.2014.10.005
29. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*. 2014;740:2-11. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025
30. Pang X, Lin X, Wang P, et al. Perylenequinone derivatives with anticancer activities isolated from the marine sponge-derived fungus, *alternaria* sp. SCSIO41014. *Marine Drugs*. 2018;16:1-10. doi:10.3390/md16080280
31. Eamvijarn A, Kijjoa A, Bruyère C, et al. Secondary metabolites from a culture of the fungus *Neosartorya pseudofischeri* and their in vitro cytostatic activity in human cancer cells. *Planta Medica*. 2012;78:1767-1776. doi:10.1055/s-0032-1315301

