



Review Jurnal: Potensi Spons Laut Sebagai Anti Kanker Payudara

Adryan Fristiohady, Lidya Agriningsih Haruna

Fakultas Farmasi, Universitas Halu oleo, Sulawesi Tenggara, Indonesia

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kanker invasif yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia dan penyebab kematian kanker tertinggi kedua setelah kanker paru-paru. Angka kejadian dan kematian pada penderita kanker payudara terus mengalami peningkatan di setiap tahunnya. Prevalensi kejadian 8-9% wanita mengalami kanker payudara. Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018, angka kejadian kanker payudara di Indonesia sebesar 42,1/100.000 penduduk dengan rata-rata angka kematian 17/100.000 penduduk. Kebanyakan wanita dengan kanker payudara akan menjalani beberapa operasi. Pembedahan sering dikombinasikan dengan perawatan lain seperti terapi radiasi, kemoterapi, terapi hormon, serta terapi yang ditargetkan. Namun efek samping obat kemoterapi sangat kuat, tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi menyerang sel-sel sehat. Studi tentang produk alami laut sebagai sumber kandidat obat masih jarang. Sumber daya laut telah menghasilkan sejumlah besar senyawa bioaktif baru. Spons mewakili salah satu sumber senyawa bioaktif laut yang paling menjanjikan terutama untuk bidang farmasi dalam pengobatan kanker payudara. Penulisan review jurnal ini menggunakan metode studi pustaka. Review jurnal ini membahas tentang beberapa spons laut dan aktivitas antikanker payudara. Dari hasil

ulasan jurnal didapatkan bahwa beberapa spons laut dengan aktivitas antikanker payudara yaitu *Monanchora viridis*, *Hyrtios erectus*, *Xestospongia*, *Psammaphysilla*, *Haliclona sp*, *Stylissa carteri*, *Aaptos sp*, *Callyspongia siphonella*, *Ancorina sp*, *Haliclona caerulea*, *Spongia pertusa Esper*, *Siphonochalina siphonella*, *Geodia cydonium*, *Manihinea lynbeazleyae*, *Theonella mirabilis*, *Spheciospongia vagabunda*, *Stryphuous ponderosus*, dan *Theonella sp*, dengan berbagai macam aktivitas seperti antiproliferatif, proapoptotik, dan proinflamasi pada lini sel kanker payudara T11, SUM159PT, MCF-7, BT-474, MCF-7/adr, MDA MB 231, MDA MB 468, SKBR3, HCC-1954, T-47D, MCF7-Nanog, MCF-10A, dan SUM149.

Kata Kunci : Kanker payudara, spons laut, aktivitas antikanker payudara, sitotoksik, apoptosis

Penulis Korespondensi :

Adryan Fristiohady

Fakultas Farmasi, Universitas Halu oleo, Sulawesi Tenggara, Indonesia

E-mail : adryanfristiohady@uho.ac.id

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan suatu pertumbuhan sel-sel payudara yang tidak terkontrol. Sebagian besar terjadi pada epitel duktus dan lobulus payudara (Kasuba dkk., 2019). Kanker payudara merupakan penyakit heterogen dengan subtipe tumor berbeda, dimana pada umumnya berdasarkan ekspresi reseptor hormon (HR) dan HER2 (misalnya

subtipe luminal, HER2 dan *triple-negative*). Subtipe ini berbeda secara biologis, prognosis, strategi pengobatan dan pola metastasis (Lambertini dkk., 2016). Faktanya sekitar 95% kanker dapat dihubungkan dengan gaya hidup dan peradangan sebagai penyebab yang mendasarinya (Pal dkk., 2014).

Angka kejadian dan kematian pada penderita kanker payudara terus mengalami peningkatan di setiap tahunnya. Prevalensi kejadian 8-9% wanita mengalami kanker payudara. Lebih dari 250.000 kasus baru kanker payudara terdiagnosa setiap tahun di seluruh dunia, di Eropa kurang lebih 175.000 kasus dan lebih dari 165.000 pasien meninggal jika tidak dilakukan penanganan. Di Amerika Serikat 44.000 pasien meninggal karena penyakit kanker payudara (Yuliana dkk., 2020). Menurut data *World Health Organization* (WHO) di tahun 2018 menyebutkan angka kejadian kanker payudara di Indonesia sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata angka kematian 17 per 100.000 penduduk (Mahdi dkk., 2019). Indonesia juga menjadi negara yang menyumbang jumlah penderita sebanyak 61.682 orang, salah satunya daerah Sumatra Barat 2.285 orang (Juartika dkk., 2019).

Sudah lama diketahui bahwa induksi apoptosis pada sel kanker oleh senyawa alami adalah target utama untuk pencegahan dan terapi kanker. Apoptosis adalah bentuk kematian sel yang aktif dan sangat teratur yang sel-selnya rusak dan bermutasi, berpotensi berbahaya bagi seluruh organisme, dihilangkan secara alami tanpa menyebabkan efek samping yang merugikan. Oleh karena itu, identifikasi produk alami berdasarkan

mekanisme aksi dapat memegang peranan penting dalam pengembangan obat kemoterapi alternatif baru. Produk alami membantu sebagai prototipe kimia penting untuk penemuan molekul baru, dan terus menjadi sumber utama obat yang paling menjanjikan, terutama di bidang antikanker. Studi tentang produk alami laut sebagai sumber kandidat obat masih muda. Sumber daya laut telah menghasilkan sejumlah besar senyawa bioaktif baru. Spons mewakili salah satu sumber senyawa bioaktif laut yang paling menjanjikan terutama untuk bidang farmasi. Mekanisme pertahanan terhadap predator dan faktor ekologi seperti persaingan untuk ruang dengan organisme laut lain dan simbiosis adalah faktor yang menyebabkan spons menghasilkan sejumlah besar metabolit sekunder dengan beragam struktur kimia. (Hudayah dkk., 2017).

Spons laut adalah hewan multisel yang berevolusi dari sekitar 600 juta tahun yang lalu (Abou-Hussein dan Youssef, 2016). Lebih dari 12.000 senyawa telah diisolasi dari spons laut dengan ratusan senyawa baru masih ditemukan setiap tahun. Spons laut telah menunjukkan manfaat dalam bidang farmasi karena berbagai macam senyawa bioaktif yang diisolasi dari organisme yang relatif sederhana ini (Barbosa dkk., 2018). Spons laut menghasilkan sejumlah besar antitumor, antivirus, antiinflamasi,

imunopresif, antibiotik, dan molekul bioaktif lainnya yang dapat mempengaruhi patogenesis banyak penyakit manusia. Spons laut digunakan untuk menghasilkan beberapa senyawa bioaktif sitotoksik yang potensial, termasuk alkaloid, steroid, terpena, peptida, makrolida, polibidida, dan senyawa yang berhubungan dengan sphingosine seperti sphingosine-4-sulfat (Eltamany dkk., 2015). Review jurnal ini bertujuan untuk memberikan informasi dan edukasi mengenai beberapa spons laut yang memiliki kandungan senyawa dan aktivitas antikanker yang dapat berpotensi sebagai pengobatan alternatif kanker payudara.

METODE

Data yang digunakan dalam penulisan review jurnal ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka, baik yang berasal dari pustaka primer maupun sekunder. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrument pencarian pustaka berbasis online seperti NCBI-PubMed, Google Scholar, dan Elsevier. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan “breast cancer”, “sponge and breast cancer”, “anticancer activity of marine sponges”, dan “marine sponge and breast anticancer activity”. Pustaka yang sudah didapat kemudian disusun sesuai kerangka, data spons laut dengan

aktivitas antikanker payudara disusun dalam bentuk tabel, dan penulisan review jurnal dilakukan sesuai format yang diberikan. Dari hasil studi literature diperoleh 20 jurnal tahun 2014-2020 yang memuat informasi mengenai spons laut dengan aktivitas antikanker payudara, yang akan ditampilkan pada tabel 1 serta beberapa sumber yang memuat informasi mengenai kondisi penyakit kanker payudara di Indonesia.

PEMBAHASAN

Uji sitotoksitas yang sangat kuat memiliki IC₅₀ kurang dari 10 µg/mL, sitotoksitas yang kuat memiliki nilai IC₅₀ antara 10–100 µg mL, dan sitotoksitas sedang memiliki nilai IC₅₀ antara 100-500 µg/mL (Tunjung dan Puspa, 2019). Selain uji sitotoksitas, pengujian antikanker juga dapat dilakukan dengan uji antiproliferatif, uji apoptosis, dan uji antimetastasis. Dalam uji aktivitas antikanker dengan pengujian antiproliferatif dilakukan dengan metode MTT Assay (McCauley dkk., 2013; Roring, 2017). Pengujian apoptosis dilakukan dengan menguji tingkat kematian sel akibat induksi apoptosis oleh agen kemoterapi yang digunakan (Brunelle & Zhang, 2010). Pengujian antimetastatis dilakukan dengan menekan pertumbuhan sel agar tidak bermetastasi ke organ lainnya dengan

menghitung jumlah migrasi sel (Lee dkk., 2015).

Kanker payudara adalah kanker invasif paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia dan penyebab kematian kanker tertinggi kedua, setelah kanker paru-paru (Solehati dkk., 2020). Kebanyakan wanita dengan kanker payudara akan menjalani beberapa jenis operasi. Pembedahan sering dikombinasikan dengan perawatan lain seperti terapi radiasi, kemoterapi, terapi hormon, dan/atau terapi yang ditargetkan (Naggar, 2014). Efek samping yang tidak diinginkan akan timbul selama kemoterapi. Efek samping kemoterapi timbul karena obat-obat kemoterapi sangat kuat, dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel-sel yang membelah dengan cepat. Efek samping dapat muncul ketika sedang dilakukan pengobatan atau beberapa waktu setelah pengobatan. Beberapa hal yang diakibatkan oleh efek samping terapi tersebut adalah rambut rontok bahkan sampai botak dapat terjadi selama pemberian kemoterapi, gangguan pada sumsum tulang yaitu berkurangnya hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih, membuat tubuh lemah, merasa lelah, sesak nafas, mudah mengalami perdarahan, dan mudah terinfeksi, kulit membiru/menghitam, kering, serta gatal, pada mulut dan tenggorokan terdapat

sariawan, terasa kering, dan sulit menelan, adanya mual dan muntah, nyeri pada perut saluran pencernaan, produksi hormon terganggu sehingga menurunkan nafsu seks dan kesuburan. Berat ringannya efek samping kemoterapi tergantung pada banyak hal, antara lain jenis obat kemoterapi, kondisi tubuh baik berat badan, usia, kondisi psikis pasien (Khariani dkk., 2019).

Spons laut digunakan untuk menghasilkan beberapa senyawa bioaktif sitotoksik yang potensial, termasuk alkaloid, steroid, terpena, peptida, makrolida, polibidida, dan senyawa yang berhubungan dengan sphingosine seperti sphingosine-4-sulfat (Eltamany dkk., 2015). Lebih dari 4000 produk alami terhalogenasi telah diidentifikasi sampai saat ini, banyak di antaranya menunjukkan bioaktivitas kuat (Smith dkk., 2017). Spons laut telah menunjukkan manfaat dalam bidang farmasi karena berbagai macam senyawa bioaktif yang diisolasi dari organisme yang relatif sederhana ini (Barbosa dkk., 2018).

Lini sel luminal dibedakan menjadi subtipe A dan B berdasarkan status HER2 mereka sebagai sampel jaringan, beberapa laporan mengklasifikasikan lini sel ER+ HER2+, seperti MDAMB330, sebagai subtipe luminal-ERBB2+. Namun, sebagian besar lini sel luminal-ERBB2+ termasuk,

HCC202, SKBR3, UACC893, SUM190PT, SUM225CWN, adalah ER-HER2+ ditingkat molekul, sesuai dengan pasien tumor positif HER2. Sementara beberapa lini sel ini disebut luminal (HCC202, SKBR3, UACC893), beberapa dikelompokkan sebagai basal atau basal A (SUM190PT, SUM225CWN). Contoh lain, sebuah penelitian menggunakan BT474 (ER+ HER2+) telah mengungkapkan keuntungan sinergis dari tamoxifen dan Herceptin dalam pengobatan tumor payudara, dan MCF7 (ER-HER2) telah secara konvensional digunakan untuk menguji respon sel yang diinduksi tamoxifen. Lini sel B luminal, pada prinsipnya, lebih invasif dan akibatnya lebih agresif daripada sel A luminal, karena ekspresi berlebihan HER2 terbukti terkait dengan ER down-regulation. Dengan demikian, sel B luminal berpartisipasi dalam atenuasi fenotip sel A luminal. Lini sel HER2+

diberi nama yang beragam meskipun tumpang tindihnya cukup besar, seperti luminal (AU565, HCC2218, OCUB-F, SKBR5, HCC202, SKBR3, UACC893), luminal-HRBB2+ (HCC202, SKBR3, UACC893, SUM190PT, SUM225CWN), ER-negative+ERB2 (HCC1008, HCC1569, HCC1954), dan basal A (SUM190PT, SUM225CWN, HCC1008, HCC1569, HCC1954). Lini sel dengan status *triple negative* ER, PR dan HER2 dibedakan sebagai lini sel basal A dan basal B di sebagian besar literatur, dengan basal A seperti luminal dan basal B lebih seperti basal. Sebagai contoh, MDAMB468 diklasifikasikan sebagai basal A, yang digambarkan sebagai luminal lemah dalam; Hs578T, MDAMB231 dikelompokkan sebagai basal B, tetapi ditandai sebagai *claudin-low* atau bahkan seperti mesenchymal (Dai dkk., 2017).

Tabel 1 Spons Laut dan Aktivitas Antikanker Payudara

No	Kelas	Nama Spons	Metabolit (Kandungan senyawa)	Lini Sel	Mekanisme	Sumber
1	Demospongiae	<i>Monanchora viridis</i>	Crambescidin 800 (C800)	T11 dan SUM159PT	Efek sitotoksik dan penghambatan jalur fosforilasi, menghasilkan apoptosis pada sel-sel TNBC	(Shrestha dkk., 2018)
2	Demospongiae	<i>Hyrtios erectus</i>	• 5-hidroksi-3-(2-hidroksietil)	MCF-7	Aktivitas antiproliferatif dan proapoptotik sel	(Muthiyan dkk., 2017)

			<p>indol (senyawa 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,6-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline • Hyrtiosin B • Hyrtiosulawesine (senyawa 4), dan • 2-chloro-6-phenyl-8H-quinazolino [4,3-b]quinazolin-8-one (senyawa 5) 		MCF-7, menginduksi fragmentasi DNA, dan menahan sel dalam fase G2/M.	
3	Demospongiae	<i>Xestospongia</i>	Araguspongine C	BT-474	Menghambat reseptor tirosin kinase menginduksi kematian sel autophagic dalam sel kanker payudara BT-474	(Akl dkk., 2015).
4	Demospongiae	<i>Psammapsylla</i>	PsA (Psammapsyllin A)	MCF-7/adr	Menghambat proliferasi sel MCF-7/adr	(Kim dkk., 2015)
5	Demospongiae	<i>Haliclona</i> sp	Papuamin	MCF-7	Meningkatkan aktivasi JNK(c-Jun N-terminal kinase)	(Kanno dkk., 2014)
6	Demospongiae	<i>Stylissa carteri</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1,2-Benzenediol • Dibutyl phthalate • Asam 9,12-Octadecadienoic • Etil ester 	MDA MB 231, MDA MB 468, SKBR3, dan HCC-1954	Menghambat pertumbuhan spheroids dan menginduksi apoptosis serta memicu kematian sel dalam lini sel kanker payudara.	(Bashari dkk., 2019)
7	Demospongiae	<i>Aaptos</i> sp	-	MCF-7	Menghambat pertumbuhan lini sel MCF-7	(Gul-e-Saba dkk., 2018)

8	Demospongiae	<i>Hyrtilia erectus</i>	Turunan alkil benzoat	MCF-7	Aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara (MCF-7)	(Hawas dkk., 2017)
9	Demospongiae	<i>Callispongia siphonella</i>	Siphonolol A	MDA-MB-231, MCF-7, BT-474, dan T-47D	Menghambat pertumbuhan, invasi dan migrasi sel kanker payudara melalui penonaktifan pensinyalan Brk dan FAK	(Akl dkk., 2014).
10	Demospongiae	<i>Ancorina sp</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ancorinoside BD • Penazetidine A • Ecionines A & B • Iso malabaricane triterpenes 	T47D	Menginduksi apoptosis melalui aktivasi caspase-3	(Tunjung dan Puspa, 2019)
11	Demospongiae	<i>Haliclona caerulea</i>	Halilectin-3 (H-3 atau H3)	MCF-7	menginduksi apoptosis jalur ekstrinsik dan intrinsik dengan keterlibatan caspases 8 dan 9, menginduksi autophagymelalui mekanisme LC3 pada lini sel kanker payudara MCF-7, serta mengurangi viabilitas sel MCF7	(do Nascimento-Neto dkk., 2018).
12	Demospongiae	<i>Spongia pertusa Esper</i>	Smenospongine (Sme)	MCF7-Nanog	Menghambat proliferasi sel mirip CSC, menginduksi penangkapan Go/G1 dan apoptosis intrinsik melalui peningkatan level fosforilasi p38 dan	(Tang dkk., 2018)

					AMPK α .	
13	Demospongiae	<i>Siphonochalina siphonella</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Siphonellanol s A–C • Poliasetilenat 	MCF-7	Aktivitas sitotoksik moderat terhadap lini sel MCF-7	(Ki dkk., 2019)
14	Demospongiae	<i>Geodia cydonium</i>	-	MCF-10A dan MCF-7	Menginduksi penurunan kadar VEGF dan lima sitokin proinflamasi (CCL ₂ , CXCL ₈ , CXCL ₁₀ , IFN- γ , dan TNF- α) pada sel MCF-7, dan menginduksi downregulasi dua subunit NF- κ B, NF κ B1 dan c-Rel.	(Costantini dkk., 2015)
15	Demospongiae	<i>Geodia cydonium</i>	-	MCF-7, MDA-MB231 dan MDA-MB468	Menghalangi proliferasi sel di ketiga lini sel kanker manusia	(Costantini dkk., 2017)
16	Demospongiae	<i>Manihinea lynbeazleyae</i>	Aurantioside C (C828)	SUM159PT, MDA-MB-231 dan SUM149	Viabilitas sel pada lini selSUM159PT, MDA-MB-231 dan SUM149. Pada fase S terjadi penurunan cyclin D1, cyclin E1, CDK4, dan CDK6, dan peningkatan p21. Menghambat fosforilasi jalur Akt/mTOR dan NF- κ B dan meningkatkan fosforilasi jalur p38 MAPK dan SAPK/JNK, yang mengarah ke apoptosis pada sel TNBC	(Shrestha dkk., 2018)

17	Demospongiae	<i>Theonella mirabilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Mirabolides A • Mirabolides B • Conicasterol • Swinhosterol B 	MCF-7	Aktivitas sitotoksik terhadap lini sel adenokarsinoma payudara manusia (MCF-7)	(Abou-Hussein dan Youssef, 2016)
18	Demospongiae	<i>Sphaciospongia vagabunda</i>	<ul style="list-style-type: none"> • (R)-20-hydroxy-N-[(2S, 3S, 4R)-1,3,4-trihydroxypentacosan-2-yl] octadecanamide • (R, Z)-20-hydroxy-N-[(2S, 3S, 4R)-1,3,4-trihydroxytricosan-2-yl] nonadec-10-enamide (3) 	MCF-7	Aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker payudara manusia (MCF-7)	(Eltamany dkk., 2015)
19	Demospongiae	<i>Stryphouss ponderosus</i>	Alkaloid dan terpenoid	MCF-7	Aktivitas sitototoksisitas yang diinduksi apoptosis berdasarkan adanya fragmentasi DNA. Meningkatkan kadar caspase 3 dan menginduksi kadar caspases 8 dan 9.	(Hudayah dkk., 2017)
20	Demospongiae	<i>Aaptos sp</i>	-	MCF-7	Aktivitas sitotoksisitas kuat terhadap lini sel MCF-7	(Hudayah dkk., 2017)
21	Demospongiae	<i>Theonella sp</i>	-	MCF-7	Menghambat pertumbuhan MCF-7	(Hudayah dkk., 2017)
22	Demospongiae	<i>Xestospongia sp</i>	Renieramycin M (RM)	MCF-7	Meningkatkan apoptosis dalam sel	(Tun dkk., 2019)

					kanker payudara MCF-7	
--	--	--	--	--	--------------------------	--

Spons laut telah menjadi alternatif pilihan untuk mengatasi penyakit kanker. Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui metabolit aktif dari spons laut serta membuktikan aktivitas antikanker payudara. Beberapa spons laut tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Sponge Monanchora viridis*

Penelitian yang dilakukan oleh Shrestha dkk., 2018 membuktikan bahwa crambescidin 800 (C800) dari spons laut *Monanchora viridis* menunjukkan efek sitotoksik dalam lini sel *triple negative breast cancer* (TNBC). Selain itu, C800 menginduksi penangkapan siklus sel pada fase G2/M, menghasilkan penurunan ekspresi cyclin D1, CDK4, dan CDK6 dalam sel TNBC. Efek ini dikaitkan dengan penghambatan fosforilasi jalur Akt/mTOR, NF- κ B, dan MAPK, menghasilkan apoptosis pada sel-sel TNBC (T11 dan SUM159PT). Sel T11 diperoleh dari tikus transgenic dengan tumor payudara *basal-like* dan SUM159PT berasal dari kultur sel kanker payudara manusia yang diperoleh dari UNC Lineberger Comprehensive Cancer Centre (USA). Sel ini termasuk dari lini sel TNBC (Shrestha dkk., 2018).

2. *Sponge Hyrtios erectus*

Hasil penelitian yang dilakukan Muthiyan dkk., 2017 membuktikan

bahwa Ekstrak N-Heksan dari spons menghambat proliferasi lini sel MCF-7 dengan nilai IC₅₀ sebesar 25 μ g/mL selama 48 jam. Paparan ekstrak spons memicu apoptosis sel MCF-7, menginduksi fragmentasi DNA, dan menahan sel dalam fase G2/M. Pengobatan ekstrak spons menginduksi downregulasi protein Bcl-2 antiapoptotik dan upregulasi Bax, caspase-3, caspase-9, dan protein polimerase poli (ADP ribosa) terfragmentasi dalam sel MCF-7. Lima senyawa bioaktif yang diidentifikasi dari sponge *Hyrtios erectus* untuk aktivitas antiproliferatif dan proapoptotik merupakan senyawa alkaloid seperti 5-hidroksi-3-(2-hidroksietil) indol (senyawa 1), 1,6-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidro- β -carboline (senyawa 2), hyrtiosin B (senyawa 3), hyrtiosulawesine (senyawa 4), dan 2-chloro-6-phenyl-8H-quinazolino [4,3-b] quinazolin-8-one (senyawa 5). Lini sel MCF-7 (breast adenocarcinoma) diperoleh dari National Centre for Cell Sciences (NCCS) (Muthiyan dkk., 2017).

3. *Sponge Xestospongia*

Penelitian Akl dkk., 2015 membuktikan potensi araguspongine C sebagai penghambat reseptor tirosin kinase menginduksi kematian sel atau

apoptosis autophagic dalam sel kanker payudara BT-474. Kematian sel autophagic yang diinduksi araguspongine C pada sel kanker payudara HER2-*overexpressing* BT-474 ditandai dengan pembentukan vakuola dan peningkatan regulasi penanda autophagy termasuk LC3A/B, Atg3, Atg7, dan Atg16L. Induksi kematian autophagic dalam sel-sel BT-474 juga dikaitkan dengan penurunan tingkat inositol 1,4,5-trisphosphate reseptor pada pengobatan dengan konsentrasi araguspongine C yang efektif. Aktivitas autophagic araguspongine C dikaitkan dengan downregulasi c-Met dan HER2 RTKs dan penekanan aktivasi reseptor. Penekanan aktivitas RTK terkait dengan penghambatan jalur PI3K Akt/mTOR. Selain itu, araguspongine C menyebabkan penurunan tingkat ekspresi reseptor IP3. Lini sel BT-474 diperoleh dari ATCC/American Type Cell Culture (USA) yang merupakan sel karsinoma ductus yang invasif (Akl dkk., 2015).

4. *Sponge Psammaphysilla*

Penelitian yang dilakukan Kim dkk., 2015 menunjukkan bahwa PsA (Psammaphin A) cukup untuk mengatasi kanker yang resistan terhadap obat melalui autofag yang dimediasi SIRT1 pada sel kanker payudara MCF-7/adr. Lini sel MCF-7/adr merupakan lini sel MCF-7 kanker payudara yang resisten terhadap pengobatan doksorubisin. Sel ini diperoleh dari Professor Keon Wook

Kang yang berasal dari Seoul National University/ Universitas Nasional Seoul. PsA secara signifikan menghambat proliferasi sel MCF-7/adr pada konsentrasi tertentu (IC₅₀ 2,13 μ M), sel MCF-7 mengalami penangkapan G1 pada 5 μ M. Selain itu, setelah perawatan dengan 5 μ M PsA, sel MCF-7/adr terakumulasi dalam fase G2/M dari siklus sel. PsA secara signifikan menurunkan aktivitas enzim SIRT1 dan mengurangi ekspresi protein SIRT1 dalam sel yang dikultur dengan potensi yang lebih besar daripada sirtinol atau salermide. Asetilasi p53, target dari SIRT1, meningkat secara signifikan setelah pengobatan PsA. Selain itu, PsA secara nyata meningkatkan level ekspresi protein autophagy. Ditemukan bahwa PsA secara signifikan meningkatkan ekspresi modulator autophagy yang diatur kerusakan (DRAM), protein yang diinduksi p53 (Kim dkk., 2015).

5. *Sponge Haliclona sp*

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Kanno dkk., 2014 bahwa senyawa papuamin dari sponge *Haliclona sp* yang dikombinasikan dengan doksorubisin yang merupakan obat kemoterapi kanker payudara menunjukkan efek sinergi ketika digunakan sebagai pengobatan kombinasi dalam sel MCF-7. Lini sel MCF-7 diperoleh dari Resource Center for Biomedical research, Universitas Tohoku, Jepang. Efek kombinasi ini tidak

dimediasi oleh perubahan akumulasi seluler doksorubisin, tetapi aktivasi bersama dari fosforilasi JNK (c-Jun N-terminal kinase). Inkubasi dengan 10 μ M papuamin memberikan penghambatan signifikan pembentukan koloni oleh sel MCF-7, sementara inkubasi dengan konsentrasi yang sama (10 μ M) dari doksorubisin tidak menghasilkan penghambatan yang signifikan, menunjukkan bahwa papuamin lebih kuat dari doksorubisin. Inkubasi dengan papuamine dan doksorubisin meningkatkan penghambatan pembentukan koloni. Papuamin tidak meningkatkan efek dan akumulasi doksorubisin (seperti yang berlaku pada perubahan P-gp), namun menunjukkan bahwa papuamin mewakili jenis modulator baru untuk kemoterapi doksorubisin (Kanno dkk., 2014).

6. **Sponge *Stylissa carteri***

Hasil penelitian dari Bashari dkk., 2019 menunjukkan aktivitas anti-kanker potensial dari ekstrak etanol *S. carteri* dalam sel kanker payudara (sel BC). IC₅₀ ekstrak *S. carteri* lebih rendah 15 μ g/ml dalam sel MDA MB 231, MDA MB 468, SKBR3, dan HCC-1954. Lini sel MDA MB 231 dan MDA MB 468 merupakan lini sel TNBC, yang diperoleh dari Dr. Thordur Oskarsson (DKFZ, Jerman), sedangkan lini sel SKBR3 dan HCC-1954 merupakan lini sel kanker payudara HER2+ yang diperoleh dari Prof. Andreas Trumpp dan

Prof. Setafn Wiemann (DKFZ, Jerman). Selain itu, ekstrak *S. carteri* menghambat pertumbuhan spheroids dan menginduksi apoptosis dalam sel HCC-1954. *S. carteri* tidak hanya menghambat migrasi sel TNBC tetapi juga menghasilkan aktivitas antitumor sinergis dengan agen anti-BC konvensional doxorubicin dan paclitaxel dalam memicu kematian sel dalam sel MDA MB 231. Ekstrak *S. carteri* mengandung 1,2-Benzenediol, Dibutyl phthalate, asam 9,12-Octadecadienoic, etil ester dan banyak senyawa lainnya. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan efeknya pada sel kanker. Dibutil ftalat dianggap sebagai agen karsinogenik. Senyawa ini menginduksi proliferasi sel dan invasi pada sel kanker payudara. Selain itu, asam 9,12-Octadecadienoic, asam lemak, menginduksi kematian sel sel glioma manusia dan sel neuroblastoma (Bashari dkk., 2019).

7. **Sponge *Aaptos sp***

Berdasarkan hasil penelitian dari Gul-e-Saba dkk., 2018 menunjukkan bahwa tiga fraksi yang dibuat dari *Aaptos sp.*, menghasilkan efek sitotoksisitas (IC₅₀ kurang dari 30 μ g/ml pada 72 jam) pada kanker payudara manusia lini sel MCF-7. Lini sel MCF-7 diperoleh dari ATCC/ American Type Cell Culture (USA) yang merupakan sel karsinoma ductus yang invasive. Tiga fraksi menghasilkan efek sitotoksisitas kuat dengan nilai IC₅₀

pada 72 jam kurang dari 30 µg/ml dalam urutan F-1>F-2>F-3. Kematian sel MCF-7 yang diberikan oleh fraksi ditemukan dimediasi oleh apoptosis berdasarkan paparan fosfatidilserin pada permukaan luar membran sel sebagai apoptosis awal dan adanya fragmentasi DNA sebagai apoptosis akhir pada sel yang diobati. Fraksi F-1 menghasilkan efek sitotoksitas yang kuat dan mampu menghambat sel lebih dari 75% dibandingkan dengan kontrol. Fraksi F-2 juga menghasilkan aktivitas penghambatan kuat dan menunjukkan peningkatan sitotoksitas aktivitas pada lini sel MCF-7. Fraksi F-3 selama periode 72 jam secara signifikan menghambat pertumbuhan MCF-7. Oleh karena itu, aktivitas sitotoksitas yang diinduksi apoptosis dari tiga fraksi *Aaptos sp.*, disebabkan oleh adanya senyawa bioaktif yang terdapat dalam fraksi *Aaptos sp.*, seperti senyawa alkaloid dan terpenoid (Gul-e-Saba dkk., 2018).

8. **Sponge *Hyrtios erectus***

Penelitian yang dilakukan Hawas dkk., 2017 menunjukkan bahwa senyawa baru yaitu turunan alkil benzoat baru dengan lima senyawa yang diisolasi dari spons *H. erectus*. Senyawa baru (Senyawa 1 dan 2) menunjukkan aktivitas sitotoksik yang poten terhadap kanker payudara (MCF-7) dengan nilai IC₅₀ masing-masing 2,4 dan 3,8 µM. MCF-7 merupakan lini sel kanker payudara

adenocarcinoma yang bersal dari karsinoma ductus yang invasif. Aktivitas sitotoksik dari fraksi heksan dan senyawa terisolasi 1 dan 2 dievaluasi secara *in vitro* terhadap adenokarsinoma payudara (MCF-7) menggunakan uji MTT. Sitotoksitas metabolik ringan dari fraksi heksan terhadap lini sel tumor yang diperiksa dengan nilai IC₅₀ berkisar 50-59 µg/mL. Senyawa 1 dan 2 menunjukkan efek sitotoksik yang kuat terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC₅₀ masing-masing 2,4 ± 0,06 dan 3,8 ± 0,4 µM (Hawas dkk., 2017).

9. **Sponge *Callyspongia siphonella***

Penelitian yang dilakukan oleh Akl dkk., 2014 menunjukkan bahwa Sipholenol A (SPA) menghambat pertumbuhan sel kanker payudara manusia, MDA-MB-231, MCF-7, BT-474 dan T-47D, pada dosis tertentu. A-4-O-3', 4'-dichlorobenzoate (SPA) adalah triterpenoid sipholane alami yang diisolasi dari spons Laut Merah, *Callyspongia siphonella*. Nilai IC₅₀ untuk SPA masing-masing adalah 7.5, 15.2, 20.1 dan 25.1 µM dalam MDA-MB-231, MCF-7, BT-474 dan sel kanker payudara T-47D. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa pengobatan SPA menekan pertumbuhan tumor payudara dan ekspresi Ki-67, CD31, p-Brk dan p-FAK pada kanker payudara ortotopik pada tikus yang diteliti. SPA menghambat

pertumbuhan, invasi dan migrasi sel kanker payudara melalui penonaktifan pensinyalan Brk dan FAK, yang menunjukkan potensi yang baik untuk penggunaan terapi untuk mengendalikan kanker payudara invasive. MDA-MB-231 yang merupakan lini sel TNBC, MCF-7, BT-474, dan T-47D diperoleh dari American Type Cell Culture (USA) (Akl dkk., 2014).

10. *Sponge Ancorina sp*

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Tunjung dan Puspa, 2019 membuktikan bahwa semua ekstrak *Ancorina sp.* memiliki efek sitotoksitas yang kuat atau sedang dan memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis pada lini sel kanker payudara manusia T47D. Namun, ekstrak metanol memiliki khasiat tinggi untuk menginduksi apoptosis melalui aktivasi caspase-3 dibandingkan dengan ekstrak lainnya. IC₅₀ dari ekstrak metanol dan diklorometana memiliki kemampuan sitotoksik yang kuat, sedangkan ekstrak diklorometana:metanol (1:1) dikategorikan sitotoksitas sedang. Dalam penelitian ini, persentase tertinggi caspase-3 terdeteksi dalam ekstrak metanol, yang hampir sama dengan doxorubicin, sedangkan ekstrak lainnya lebih rendah. Menariknya, ekstrak metanol menunjukkan persentase yang lebih tinggi daripada doxorubicin, dan memiliki potensi besar digunakan sebagai

obat kanker. Tiga ekstrak dalam penelitian ini memiliki persentase apoptosis dan aktivasi caspase-3 yang baik. Meskipun diklorometana menunjukkan persentase apoptosis dan caspase-3 yang lebih rendah, mereka memiliki sitotoksitas yang kuat (99,85 µg/mL). Lini sel T47D diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terintegrasi, Universitas Gadjah Mada (Tunjung dan Puspa, 2019).

11. *Sponge Haliclona caerulea*

Penelitian yang dilakukan oleh do Nascimento-Neto dkk., 2018 menunjukkan bahwa Halilectin-3 (H-3 atau H3), lektin dari spons laut *Haliclona caerulea*, dapat menginduksi apoptosis dan autophagy pada lini sel kanker payudara MCF7. H3 juga menginduksi autophagy melalui mekanisme LC3 dan mendorong apoptosis melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik dengan keterlibatan caspases 8 dan 9. H3 mengurangi viabilitas sel MCF7 dengan IC₅₀ 100 µg/ml, tanpa efek signifikan pada sel normal. Pada 24 jam, H3 menginduksi penangkapan yang signifikan dalam fase siklus sel G1. Hampir 50% sel berada di apoptosis awal dan menunjukkan peningkatan ekspresi caspase-9 yang luar biasa (CASP 9). H3 merusak daya rekat sel MCF7 dalam kultur. Tes yang dilakukan dengan Lysotracker Red probe menunjukkan peningkatan keasaman organel, kematian

sel autophagic, yang selanjutnya didukung oleh peningkatan ekspresi rantai cahaya protein mikrotubuleasosiasi 3 (LC3) dan konversi yang dapat diamati dari LC3-I di LC3-II oleh *western blot*. Lini sel MCF-7 merupakan lini sel kanker payudara adenocarcinoma yang diperoleh dari ATCC/ American Type Culture Collection (do Nascimento-Netodkk., 2018).

12. Sponge *Spongia pertusa Esper*

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Tang dkk., 2018 menunjukkan bahwa smenospongine (Sme), aminoquinone seskuiterpen alami yang diisolasi dari spons laut *Spongia pertusa Esper*, menghambat proliferasi sel mirip CSC dengan menginduksi penangkapan Go/G1 dan apoptosis intrinsik melalui peningkatan level fosforilasi p38 dan AMPK α . Sme menunjukkan kemampuan untuk mencabut sel-sel mirip CSC yang dikaitkan dengan downregulasi penanda sel induk termasuk Nanog, Sox2, dan Bmi1. Secara fungsional, Sme menghambat kemampuan sel MCF7-Nanog untuk membentuk tumor *in vitro* dan mengembangkan tumor *in vivo*. Lini sel MCF-7 yang digunakan merupakan sel kanker adenocarcinoma yang diperoleh dari Shanghai cell bank (Tang dkk., 2018).

13. Sponge *Siphonochalina siphonella*

Penelitian yang dilakukan oleh Ki dkk., 2019 menunjukkan bahwa tiga alkohol poliasetilenat baru, siphonellanol A–C (1-3), bersama dengan dua alkohol poliasetilenat (4-5), diisolasi dari fraksi yang larut dalam CHCl₃ dari ekstrak metanol dari spons laut *Siphonochalina siphonella*, dikumpulkan di Mesir pada uji MTT menunjukkan aktivitas sitotoksik moderat terhadap lini sel MCF-7. Fraksi CHCl₃ menunjukkan aktivitas sitotoksik dengan nilai IC₅₀ 13,0 μ g/ml terhadap lini sel MCF-7. Selain itu, senyawa 1-5 menunjukkan aktivitas sitotoksik moderat terhadap lini sel kanker payudara manusia MCF-7 dengan nilai IC₅₀ berkisar antara 23,9 hingga 69,2 μ M (Ki dkk., 2019).

14. Sponge *Geodia cydonium*

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Costantini dkk., 2015 menunjukkan bahwa ekstrak metanol dari spons laut *G. cydonium* tidak memiliki aktivitas antiproliferatif atau sitotoksik tetapi efek antiinflamasi dengan pendekatan sitokinome pada lini sel kanker payudara manusia MCF-7. Ekstrak spons *G. cydonium* tidak memiliki efek sitotoksik pada lini sel epitel payudara manusia normal MCF-10A dan Lini sel kanker payudara manusia MCF-7, namun ekstrak spons *G. cydonium* menginduksi

penurunan kadar VEGF dan lima sitokin proinflamasi (CCL2, CXCL8, CXCL10, IFN- γ , dan TNF- α) dengan dosis tertentu pada sel MCF-7, dan menginduksi downregulasi dua subunit NF- κ B, NFKB1 dan c-Rel (Costantini dkk., 2015).

15. **Sponge *Geodia cydonium***

Penelitian yang dilakukan oleh Costantini dkk., 2017 menunjukkan bahwa keberadaan senyawa dalam ekstrak sponge *Geodia cydonium* dapat bertanggung jawab atas perubahan yang diamati dalam profil metabolik dan sekresi sitokin yang diamati dalam tiga lini sel kanker. Pada studi metabolik fraksi aktif dari sponge *Geodia cydonium* dapat mengganggu metabolisme asam amino, serta memodulasi glikolisis dan jalur metabolisme glikosphingolipid. Selain itu, evaluasi profil sitokinoma pada fraksi polar dari tiga lini sel kanker payudara yang diobati (dibandingkan dengan sel yang tidak diobati) menunjukkan bahwa ketiga fraksi menyebabkan sedikit efek anti-inflamasi. Uji Sulforhodamine B (SRB) digunakan untuk mengidentifikasi konsentrasi di mana pertumbuhan sel dihambat oleh 50% dalam lini sel kanker payudara MCF-7, MDA-MB231 dan MDA-MB468. Lini sel ini berasal dari sel metastasis adenocarcinoma pasien kanker payudara. Tidak satu pun dari ketiga fraksi tersebut yang menghalangi proliferasi sel dalam lini sel normal MCF-10A setelah 24 dan

48 jam inkubasi. Selain itu, dua dari tiga fraksi tidak memiliki efek pada ketiga sel kanker manusia setelah 24 dan 48 jam pengobatan. Menariknya, hanya satu fraksi yang menghalangi proliferasi sel di ketiga lini sel kanker manusia (Costantini dkk., 2017).

16. **Sponge *Manihinea lynbeazleyae***

Penelitian yang dilakukan oleh Shrestha dkk., 2018 menemukan bahwa aurantoside C (C828), yang diisolasi dari spons laut *Manihinea lynbeazleyae* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi dalam sel TNBC dibandingkan dengan sel non-TNBC (seperti luminal dan normal). Efek sitotoksik C828 dikaitkan dengan akumulasi sel pada fase S, menghasilkan penurunan cyclin D1, cyclin E1, CDK4, dan CDK6, dan peningkatan p21. C828 juga menghambat fosforilasi jalur Akt/mTOR dan NF- κ B dan meningkatkan fosforilasi jalur p38 MAPK dan SAPK/JNK, yang mengarah ke apoptosis pada sel TNBC. Bila dibandingkan dengan efek sitotoksik dengan obat kemoterapi doxorubicin dan cisplatin, C828 ditemukan 20 kali lebih kuat dan 35 kali lebih kuat daripada doxorubicin dan cisplatin. C828 lebih efektif dalam mengurangi viabilitas sel di SUM159PT, MDA-MB-231 dan SUM149. Lini sel ini merupakan lini sel TNBC yang diperoleh dari Tissue Culture Facility, Universitas

Carolina. Sebaliknya, C828 menunjukkan efisiensi yang lebih rendah dalam menginduksi kematian sel pada sel non-TNBC MCF7, ZR-75-1 dan T47D. Lini sel ini diperoleh dari ATCC/ American Type Culture Collection. Tidak ada perubahan signifikan dalam IC₅₀ terlihat ketika sel SUM159PT, MCF7, dan MCF10A diobati dengan C828 untuk periode waktu yang lama (48 jam dan 72 jam). Hasil penelitian ini juga menemukan bahwa dalam sel TNBC yang diuji, C828 lebih kuat daripada senyawa C800 yang dilaporkan sebelumnya ketika dirawat selama 24 jam (Shrestha dkk., 2018).

17. **Sponge *Theonella mirabilis***

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hussein dan Diaa, 2016 menunjukkan bahwa fraksi CHCl₃ dari ekstrak organik spons Laut Merah *Theonella mirabilis* menunjukkan aktivitas sitotoksik. Fraksinasi kromatografi kolom dari ekstrak organik spons Laut Merah *Theonella mirabilis* menghasilkan empat senyawa (1-4) termasuk dua sterol dan dua gliserida. Pemurnian *bioassay* oleh fraksi aktif dari ekstrak spons menghasilkan isolasi dua gliserida baru, mirabolides A dan B (1 dan 2), bersama dengan sterol 4-metilen yaitu conicasterol (3) dan swinhosterol B (4). Senyawa 1-4 menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap lini sel adenokarsinoma payudara manusia (MCF-7) dengan nilai IC₅₀ masing-

masing 16,4, 5,18, 6,23 dan 3,0 µg/mL, dibandingkan dengan 5,4 µg/mL yang diamati oleh doxorubicin sebagai obat rujukan (kontrol positif) (Abou-Hussein dan Youssef, 2016).

18. **Sponge *Sphaciospongia vagabunda***

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Eltamany dkk., 2015 menunjukkan bahwa ekstrak spons Laut Merah *Sphaciospongia vagabunda* memiliki aktivitas antikanker yang menjanjikan terhadap MCF-7 (lini sel kanker payudara). Isolasi senyawa baru tiga ceramides yaitu N-[(2S, 3S, 4R)-1,3,4-trihydroxytetradecan-2-yl] tridecanamide (1), (R)-20-hydroxy-N-[(2S, 3S, 4R)-1,3,4-trihydroxypentacosan-2-yl] octadecanamide (2) dan (R, Z)-20-hydroxy-N-[(2S, 3S, 4R)-1,3,4-trihydroxytricosan-2-yl] nonadec-10-enamide (3). Senyawa 2 dan 3 menunjukkan potensi sitotoksitas yang tinggi terhadap MCF-7 (IC₅₀ 26,8 dan 29,8 µM, masing-masing), dibandingkan dengan doxorubicin sebagai obat kontrol. Senyawa 2 memiliki aktivitas tertinggi terhadap MCF-7 dengan nilai IC₅₀ 26,8 µM, sedangkan senyawa 1 tidak aktif terhadap MCF-7, nilai IC₅₀ > 200 µM. Semua senyawa yang diuji menunjukkan sitotoksitas selektif terhadap lini sel tumor dan tidak memiliki efek sitotoksik pada lini sel normal HFB-4 (Eltamany dkk., 2015).

19. **Sponge *Stryphuous ponderosus***

Penelitian yang dilakukan oleh Hidayah dkk., 2017 menunjukkan bahwa ekstrak metanol dari spesies *Stryphuous ponderosus* menghasilkan efek sitotoksitas yang kuat dengan nilai IC₅₀ pada 72 jam <30 µg/ml. Kematian sel MCF-7 oleh ekstrak ditemukan dimediasi oleh apoptosis berdasarkan adanya fragmentasi DNA dalam sel yang diobati. Pengobatan sel dengan ekstrak meningkatkan kadar caspase 3, menunjukkan bahwa protein bertanggung jawab dalam memicu fragmentasi DNA. Selain itu, ekstrak juga menginduksi kadar caspases 8 dan 9 dan level caspase 8 lebih tinggi daripada yang terakhir, menunjukkan bahwa ekstrinsik adalah jalur utama yang terlibat dalam menginduksi apoptosis. Aktivitas sitotoksitas yang diinduksi apoptosis dari ekstrak metanol *S. ponderosus* mungkin disebabkan oleh adanya senyawa alkaloid dan terpenoid. Ekstrak *Stryphuous ponderosus* secara signifikan menghambat lini sel MCF-7 pada 24 jam, 48 dan 72 jam. Ekstrak menghasilkan efek sitotoksitas kuat pada lini sel MCF-7 dengan konsentrasi di atas 12,5 µg/ml di mana lebih dari 50% populasi sel terbunuh. Menariknya, pada pengobatan 72 jam, konsentrasi pada 12,5 µg/ml juga mampu menghambat sel lebih dari 50% dibandingkan dengan control. Lini sel

MCF-7 diperoleh dari ATCC/ American Type Culture Collection (Hidayah dkk., 2017).

20. **Sponge *Aaptos sp***

Penelitian yang dilakukan oleh Hidayah dkk., 2017 menunjukkan bahwa ekstrak metanol dari spons *Aaptos sp.* juga menghasilkan aktivitas penghambatan kuat pada lini sel MCF-7. Pada inkubasi 24 jam, persentase pertumbuhan sel secara signifikan dihambat pada konsentrasi 0,781 µg/ml ke atas. Menariknya, pada 48 jam dan 72 jam, penghambatan secara signifikan berbeda pada semua konsentrasi dibandingkan dengan control. Ekstrak menunjukkan aktivitas sitotoksitas kuat terhadap lini sel MCF-7 dengan nilai IC₅₀ 16,72 µg/ml (24 jam), 14,22 µg/ml (48 jam), dan 7,61 µg/ml (72 jam). Lini sel MCF-7 diperoleh dari ATCC/ American Type Culture Collection (Hidayah dkk., 2017).

21. **Sponge *Theonella sp***

Penelitian yang dilakukan oleh Hidayah dkk., 2017 menunjukkan bahwa efek penghambatan *Theonella sp.* juga diamati ketika sel diperlakukan dengan ekstrak metanol selama 72 jam. Ekstrak secara signifikan menghambat pertumbuhan MCF-7 pada konsentrasi 1,563 µg/ml ke atas, setelah 24, 48, dan 72 jam inkubasi. Menariknya, nilai IC₅₀ dari ekstrak adalah 47,86 µg/ml; 37,15µg/ml dan 21,88 µg/ml masing-

masing pada perlakuan 24 jam, 48 jam, dan 72 jam, yang secara jelas menunjukkan bahwa ekstrak hanya memberikan efek sitotoksitas yang kuat pada lini sel MCF-7 selama 72 jam, sebagaimana dinilai berdasarkan kriteria yang ditetapkan oleh Cancer Institute, AS yang ekstraknya dikategorikan sebagai sitotoksik terhadap lini sel kanker ketika nilai IC₅₀ pada 72 jam lebih rendah dari 30 µg/ml. Lini sel MCF-7 diperoleh dari ATCC/ American Type Culture Collection (Hudayah dkk., 2017).

22. *Sponge Xestospongia sp*

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Tun dkk., 2019 menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi antara renieramycin M (RM) dan doxorubicin (DOX) mengalami peningkatan apoptosis dalam sel kanker payudara MCF-7. Renieramycin M (RM) adalah tetrahydroisoquinoline yang dimurnikan dari spons biru *Xestospongia sp*. Sel MCF-7 dirawat secara bersamaan dengan rasio kombinasi RM dan DOX selama 72 jam. Nilai IC₉₅ dari RM dan DOX setelah kombinasi masing-masing berkurang hingga empat kali lipat dan delapan kali lipat. Pengobatan kombinasi menunjukkan profil yang serupa dengan agen perusak DNA dan menginduksi pembunuhan sel yang lebih besar dan lebih cepat. Pengobatan kombinasi juga menunjukkan peningkatan apoptosis. DOX menginduksi penangkapan S dan

G₂/M sementara RM tidak menyebabkan perubahan signifikan dalam siklus sel. Replikasi dan perbaikan gen gen diatur oleh RM dan DOX. Pensinyalan p53 dan *check point* siklus sel diatur oleh DOX sementara ErbB/PI3K-Akt, integrin dan pensinyalan adhesi diatur oleh RM pada pengobatan kombinasi. Gen yang terlibat dalam pelepasan sitokrom C dan pensinyalan interferon gamma diatur secara khusus dalam pengobatan kombinasi. Lini sel MCF-7 (ATCC® HTB-22™) diperoleh dari ATCC/ American Type Culture Collection (Tun dkk., 2019).

KESIMPULAN

Banyak spons laut yang telah diteliti memiliki aktivitas antikanker payudara seperti *Monanchora viridis*, *Hyrtios erectus*, *Xestospongia*, *Psammaphysilla*, *Haliclona sp*, *Stylissa carteri*, *Aaptos sp*, *Callyspongia siphonella*, *Ancorina sp*, *Haliclona caerulea*, *Spongia pertusa Esper*, *Siphonochalina siphonella*, *Geodia cydonium*, *Manihinea lynbeazleyae*, *Theonella mirabilis*, *Sphaciospongia vagabunda*, *Stryphuous ponderosus*, dan *Theonella sp*, dengan berbagai macam aktivitas seperti antiproliferatif, proapoptotik, dan proinflamasi pada lini sel kanker payudara T11, SUM159PT, MCF-7, BT-474, MCF-7/adr, MDA MB 231, MDA MB 468, SKBR3, HCC-1954, T-

47D, MCF7-Nanog, MCF-10A, dan SUM149.

DAFTAR PUSTAKA

- Abou-Hussein, D.R., dan Youssef, D. T. (2016). Mirabolides A and B; New Cytotoxic Glycerides from the Red Sea Sponge *Theonella mirabilis*. *Marine Drugs*, 14(8), 155.
- Akl, M. R., Ayoub, N. M., Ebrahim, H. Y., Mohyeldin, M. M., Orabi, K. Y., Foudah, A. I., dan Sayed, K. A. E. (2015). Araguspongine C Induces Autophagic Death in Breast Cancer Cells Through Suppression of c-Met and HER2 Receptor Tyrosine Kinase Signaling. *Marine Drugs*, 13(1), 288-311.
- Akl, M. R., Foudah, A. I., Ebrahim, H. Y., Meyer, S. A., dan Sayed, K. A. E. (2014). The Marine-Derived Siphonolol A-4-O-3', 4'-dichlorobenzoate inhibits Breast Cancer Growth and Motility in vitro and in vivo Through the Suppression of Brk and FAK Signaling. *Marine drugs*, 12(4), 2282-2304.
- Al-Naggar, R.A. 2014. Principles and Practice of Cancer Prevention and Control. OMICS Group eBook. USA.
- Barbosa, M. C. S., de Souza Barbosa, C., de Oliveira, J. T., Moreira, N. C. S., de Miranda Martins, N. R., Gomes, G. K. A., dan Nascimento Jr, C. S. (2018). Synthesis And Evaluation Of The Mutagenicity Of 3-Alkylpyridine Marine Alkaloid Analogues With Anticancer Potential. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 825, 31-39.
- Bashari, M. H., Huda, F., Tartila, T. S., Shabrina, S., Putri, T., Qomarilla, N., Atmaja, H., Subhan, B., Sudji, I. R., dan Meiyanto, E. (2019). Bioactive Compounds in the Ethanol Extract of Marine Sponge *Stylissa carteri* Demonstrates Potential Anti-Cancer Activity in Breast Cancer Cells. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 20(4), 1199-1206. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.4.1199>
- Brunelle JK, Zhang B. (2010). Apoptosis Assay for Quantifying of Anticancer Drug Products. *Drug Resist Updat*. 13(6):172-9
- Costantini, S., Guerriero, E., Teta, R., Capone, F., Caso, A., Sorice, A., Romano, G., Ianora, A., Ruocco, N., Budillon, A., Costantino, V., dan Costantini, M. (2017). Evaluating the Effects of an Organic Extract from the Mediterranean Sponge *Geodia cydonium* on Human Breast Cancer Cell Lines. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2112. <https://doi.org/10.3390/ijms18102112>
- Costantini, S., Romano, G., Rusolo, F., Capone, F., Guerriero, E., Colonna, G., Ianora, A., Ciliberto, G., dan Costantini, M. (2015). Anti-Inflammatory Effects of a Methanol Extract from the Marine Sponge *Geodia cydonium* on the Human Breast Cancer MCF-7 Cell Line. *Mediators of inflammation*, 204975. <https://doi.org/10.1155/2015/204975>
- Dai, X., Cheng, H., Bai, Z., dan Li, J. (2017). Breast Cancer Cell Line Classification And Its Relevance With Breast Tumor Subtyping. *Journal Of Cancer*, 8(16), 3131.
- do Nascimento-Neto, L. G., Cabral, M. G., Carneiro, R. F., Silva, Z., Arruda, F., Nagano, C. S., Fernandes, A. R., Sampaio, A. H., Teixeira, E. H., dan Videira, P. A. (2018). Halilectin-3, a Lectin from the Marine Sponge *Haliclona caerulea*, Induces Apoptosis and Autophagy in Human Breast Cancer MCF7 Cells Through Caspase-9 Pathway and LC3-II Protein Expression. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 18(4), 521-528. <https://doi.org/10.2174/1871520617666171114094847>
- Eltamany, E. E., Ibrahim, A. K., Radwan, M. M., ElSohly, M. A., Hassanean, H. A., dan Ahmed, S. A. (2015). Cytotoxic Ceramides From The Red Sea Sponge *Sphaciospongia Vagabunda*. *Medicinal Chemistry Research*, 24(9), 3467-3473.
- Gul-e-Saba, Murni, I., Noraznawati, I., Habsah, M., Yeong, Y.S, dan Tengku, S.T.M. (2018). Induction of apoptosis by Aaptos sp., fractions in human breast cancer cell line, MCF-7. *International Journal of Research*

- in *Pharmaceutical Sciences*, 9(2). Retrieved from <https://pharmascope.org/ijrps/article/view/203>
- Hawas, U. W., Abou El-Kassem, L. T., Abdelfattah, M. S., Elmallah, M., Eid, M., Monier, M., dan Marimuthu, N. (2018). Cytotoxic activity of alkyl benzoate and fatty acids from the red sea sponge *Hyrtios erectus*. *Natural product research*, 32(12), 1369–1374. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1344662>
- Hudayah, T., Taib, M., Ismail, N., dan Muhammad, T. S. T. (2017). Methanol Extracts Of Four Selected Marine Sponges Induce Apoptosis In Human Breast Cancer Cell Line, MCF-7. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 8(4), 667-675.
- Juartika, W., Harmi, P. K., dan Fatmadona, R. (2019). Gambaran Skor INVR (Index of Nausea, Vomiting and Retching) pada CINV (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting) Kanker Payudara di RSUP M Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(4).
- Kanno, S. I., Yomogida, S., Tomizawa, A., Yamazaki, H., Ukai, K., Mangindaan, R. E., dan Ishikawa, M. (2014). Combined effect of papuamine and doxorubicin in human breast cancer MCF-7 cells. *Oncology letters*, 8(2), 547-550.
- Kasuba, N. B., dan Santosa, A., Fera, T. (2019). Karakteristik Dan Gambaran Klinis Pasien Kanker Payudara Yang Dirawat Inap Di RSUD Dr H Chasan Boesoirie Ternate Tahun 2019. *Kieraha Medical Journal*, 1(1).
- Khairani, S., Keban, S. A., dan Afrianty, M. (2019). Evaluasi Efek Samping Obat Kemoterapi terhadap Quality of Life (QoL) Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit X Jakarta (Evaluation of Drug Side Effects Chemotherapy on Quality of Life (QoL) Breast Cancer Patients. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(1).
- Ki, D. W., El-Desoky, A. H., Wong, C. P., Abdel-Ghani, M., El-Beih, A. A., Mizuguchi, M., dan Morita, H. (2020). New cytotoxic polyacetylene alcohols from the Egyptian marine sponge *Siphonochalina* siphonella. *Journal of natural medicines*, 74(2), 409–414. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01377-6>
- Kim, T. H., Kim, H. S., Kang, Y. J., Yoon, S., Lee, J., Choi, W. S., dan Kim, H. S. (2015). Psammalin A induces Sirtuin 1-dependent autophagic cell death in doxorubicin-resistant MCF-7/adr human breast cancer cells and xenografts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1850(2), 401-410.
- Lambertini, M., Santoro, L., Del Mastro, L., Nguyen, B., Livraghi, L., Ugolini, D., dan Azim Jr, H. A. (2016). Reproductive Behaviors and Risk Of Developing Breast Cancer According To Tumor Subtype: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Epidemiological Studies. *Cancer Treatment Reviews*, 49, 65-76.
- Lee JG, McKinney KQ, Pavlopoulos AJ, Park JH, Hwang S. (2015). Identification of Anti-Metastatic Drug and Natural Compound Targets in Isogenic Colorectal Cancer Cells. *J Proteomics*. 113, 326-36.
- Mahdi, A. N., Ismail, S., dan Sofro, M. A. U. (2019). Perspektif Perawat Onkologi tentang Ekspresi Pasien Kanker Payudara Selama Menjalani Kemoterapi: Preliminary Study. *Jurnal Ilmu Keperawatan Medikal Bedah*, 2(2), 1-11.
- McCauley J, Zivanovic A, Skropeta D. (2013). Bioassays for Anticancer Activities. *Methods Mol Biol*. 1055:191-205
- Muthiyan, R., Nambikkairaj, B., Mahanta, N., Immanuel, T., Mandal, R. S., Kumaran, K., dan De, A. K. (2017). Antiproliferative and Proapoptotic Activities of Marine Sponge *Hyrtios erectus* Extract on Breast Carcinoma Cell Line (MCF-7). *Pharmacognosy magazine*, 13(Suppl 1), S41–S47. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.203983>
- Pal, S., Bhattacharjee, A., Ali, A., Mandal, N. C., Mandal, S. C., dan Pal, M. (2014). Chronic Inflammation And Cancer: Potential Chemoprevention Through Nuclear Factor Kappa B And P53 Mutual Antagonism. *Journal of inflammation*, 11(1), 23.
- Roring, N. (2017). Standardisasi Parameter Spesifik Dan Uji Aktivitas Antikanker

- Terhadap Sel Kanker Payudara T47d Dari Ekstrak Etanol Daun Keji Beling (*Strobilanthes crispera* (L.) Blume). *PHARMACON*, 6(3).
- Shrestha, S., Sorolla, A., Fromont, J., Blancafort, P., dan Flematti, G. R. (2018). Crambescidin 800, Isolated from the Marine Sponge *Monanchora viridis*, Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Marine drugs*, 16(2), 53. <https://doi.org/10.3390/md16020053>
- Shrestha, S., Sorolla, A., Fromont, J., Blancafort, P., dan Flematti, G. R. (2018). Aurantoside C Targets and Induces Apoptosis in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Marine Drugs*, 16(10), 361. <https://doi.org/10.3390/md16100361>
- Smith, D. R., Uria, A. R., Helfrich, E. J., Milbredt, D., van Pée, K. H., Piel, J., dan Goss, R. J. (2017). An Unusual Flavin-Dependent Halogenase From The Metagenome Of The Marine Sponge *Theonella swinhoei* WA. *ACS chemical biology*, 12(5), 1281-1287.
- Solehati, T., Napisah, P., Rahmawati, A., Nurhidayah, I., dan Kosasih, C. E. (2020). Penatalaksanaan Keperawatan pada Pasien Kanker Payudara; Sistematik Review. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 10(1), 71-82.
- Tang, J., Wu, W., Yang, F., Liu, L., Yang, Z., Liu, L., Tang, W., Sun, F., dan Lin, H. (2018). Marine sponge-derived smenospongine preferentially eliminates breast cancer stem-like cells via p38/AMPKα pathways. *Cancer medicine*, 7(8), 3965–3976. <https://doi.org/10.1002/cam4.1640>
- Tun, J. O., Salvador-Reyes, L. A., Velarde, M. C., Saito, N., Suwanborirux, K., dan Concepcion, G. P. (2019). Synergistic Cytotoxicity of Renieramycin M and Doxorubicin in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Marine drugs*, 17(9), 536. <https://doi.org/10.3390/md17090536>
- Tunjung, W., dan Sayekti, P.R. (2019). Apoptosis induction on human breast cancer T47D cell line by extracts of *Ancorina* sp. *F1000Research*, 8, 168. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17584.2>
- Yuliana, Y., Mustikasari, M., dan Fernandes, F. (2020). Hubungan Dukungan Sosial dengan Kecemasan dan Depresi pada Pasien Kanker Payudara di RSU Raden Mattaher Jambi. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 20(1), 1-4.