

## AKTIVITAS ANTIKANKER SERVIKS DARI RUMPUT LAUT *Laurencia* sp.

Cythia Carissa Tanjung, Grace Sanger\*, Silvana Dinaintang Harikedua

Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Sam Ratulangi,  
Jl. Kampus Unsrat, Bahu, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia 95115.

\*Penulis korespondensi: [sanger.grace@unsrat.ac.id](mailto:sanger.grace@unsrat.ac.id)  
(Diterima 16-01-2022; Direvisi 23-08-2022; Dipublikasi 28-08-2022)

### ABSTRACT

Cervical cancer is a pathological condition that is one of the main causes of death in the world. There are various medical treatments such as chemotherapy and immunotherapy but the treatment causes dangerous side effects at very high costs. Marine algae are an excellent source of bioactive compounds that are proven to have biofunctional activities, such as antioxidants and anti-cancer. This review focuses on the cytotoxic activity of *Laurencia* sp. against HeLa cells. Recent discoveries have shown that *Laurencia* sp. has cytotoxic activity ranging from IC<sub>50</sub> 21.81–32.49 µg/mL to inhibit the development of HeLa cells. Polysaccharides from marine algae are also known to cause cell death by inducing apoptosis. Carrageenan also has shown anti-HPV efficiency *in vitro*. By looking at the activity and ability present in *Laurencia* sp. to act against HeLa cells, this seaweed can be a source for new natural products as anticancer and Indonesia has a large number of seaweed species that contain many bioactive compounds that are beneficial to the body and can be made into high-value health products.

**Keyword:** *Laurencia* sp., HeLa cells, cervical cancer, HPV, anti-cancer.

Kanker serviks merupakan kondisi patologis yang menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia. Ada berbagai perawatan medis seperti kemoterapi dan imunoterapi tetapi perawatan tersebut menyebabkan efek samping yang berbahaya dengan biaya yang sangat tinggi. Alga laut merupakan sumber senyawa bioaktif yang sangat baik yang terbukti memiliki aktivitas biofungsional, seperti antioksidan dan anti kanker. Ulasan ini berfokus pada aktivitas sitotoksik *Laurencia* sp. terhadap sel HeLa. Penemuan baru-baru ini menunjukkan bahwa *Laurencia* sp. memiliki aktivitas sitotoksik mulai dari IC<sub>50</sub> 21,81–32,49µg/mL untuk menghambat perkembangan sel HeLa. Polisakarida dari alga laut juga diketahui menyebabkan kematian sel dengan menginduksi apoptosis. Karagenan juga telah menunjukkan efisiensi anti-HPV secara *in vitro*. Dengan melihat aktivitas dan kemampuan yang ada pada *Laurencia* sp. untuk bertindak melawan sel HeLa, rumput laut ini dapat menjadi sumber produk alami baru sebagai antikanker dan Indonesia memiliki banyak spesies rumput laut yang banyak mengandung senyawa bioaktif yang bermanfaat bagi tubuh dan dapat menjadi produk kesehatan yang bernilai tinggi.

**Kata kunci:** *Laurencia* sp., sel HeLa, kanker serviks, HPV, antikanker.

### PENDAHULUAN

Kanker menempati peringkat pertama sebagai penyebab kematian dan penghalang untuk meningkatkan harapan hidup di setiap negara di dunia (Bray *et al.*, 2021). Menurut data GLOBOCAN 2020, kasus kanker di dunia naik menjadi 19,3 juta kasus dan 10 juta kasus kematian. Kasus kanker di Indonesia memiliki 396.914 kasus kanker baru dan kasus kematian sebanyak 234.511. Kanker serviks merupakan kondisi patologis yang menjadi salah satu utama penyebab kematian di dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN 2018 kanker serviks menduduki peringkat ke empat dalam jumlah kasus dan tingkat kematian. Tahun 2018 kasus kematian akibat kanker serviks sebesar 311.000 jiwa dari total 570 kasus kanker baru. Tiga perempat kematian terjadi pada negara berkembang. Di Indonesia kanker serviks menduduki peringkat ke dua setelah kanker payudara baik dalam banyaknya kasus dan tingkat kematian (Bray *et al.*, 2018).

Berbagai macam pengobatan seperti kemoterapi, terapi pembedahan, terapi radiasi dan lain-lain dapat menimbulkan efek samping yang parah dan terjadi kekebalan terhadap sel kanker itu sendiri. Efek samping akibat terapi kanker, seperti: terjadi pendarahan, sensorik abnormal, infertile, kerusakan jaringan dan rambut rontok, karena sitotoksitas pengobatan yang tidak selektif (Chatterjee *et al.*, 2015).

Senyawa alami dari produk laut telah terbukti dapat menghambat pembentukan dan perkembangan kanker dan dapat mengobati infeksi akibat resistensi terhadap obat. Selain itu, senyawa alamiah mempunyai senyawa kemoterapi yang harganya dapat dijangkau dan tersedia

dengan mudah (Ercolano *et al.*, 2019). Aktivitas anti-kanker senyawa turunan produk laut memiliki mekanisme seluler dan molekuler yang berbeda, seperti perlindungan DNA, modulasi siklus sel, induksi apoptosis dan autofagi, penghambatan angiogenesis, migrasi, invasi serta pembentukan metastasis (Ercolano *et al.*, 2019; Ruiz-Torres *et al.*, 2017).

Rumput laut kaya akan senyawa bioaktif seperti fenolik, polysakarida, PUFA, protein, vitamin dan mineral yang mempunyai aktivitas biologi seperti antioksidan, antitumor dan antikanker (Debbarama *et al.*, 2016; Ganesan *et al.*, 2019; Praiboon *et al.*, 2018).

Polisakarida sulfat rumput laut, telah mendapat banyak perhatian dalam mengendalikan banyak penyakit telah meningkat karena sifatnya yang biokompatibel dan tidak beracun. Polisakarida alga coklat adalah fucans, termasuk fucoidan, sargassan, ascophyllan dan glucuronoxylifucan dan Polisakarida sulfat utama alga merah adalah galaktan yang secara komersial dikenal sebagai agar dan karagenan. Di sisi lain, polisakarida sulfat utama alga hijau biasanya heteropolisakarida sulfat yang mengandung galaktosa, xilosa, arabinosa, mannose, asam glukuronat atau glukosa (Jiao *et al.*, 2011).

Fucoidan, yang merupakan komponen alami rumput laut coklat, memiliki aktivitas anti kanker terhadap berbagai jenis kanker dengan menargetkan molekul kunci apoptosis (Atashrazm *et al.*, 2015). Beberapa senyawa bioaktif rumput laut menunjukkan mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kolorektal antara lain: fucoidan dari alga coklat *Sargassum* sp dan *Fucus vesiculosus*, senyawa laminarin dari *Laminaria* sp., senyawa meroditerpenoid dari *Stypopodium* sp. dan senyawa dactylone dari *Laurencia* sp. (Moussavou *et al.*, 2014; Reyes *et al.*, 2020).

Menurut Vieira *et al.*, (2016), genus *Laurencia* menarik karena mampu tumbuh di berbagai lingkungan, dari lingkungan beriklim sedang hingga pantai tropis dunia. Oleh karena itu *Laurencia* adalah produsen beberapa metabolit sekunder yang paling produktif di lingkungan laut.

Dalam penulisan ini penulis mensurvei artikel penelitian sebelumnya terkait rumput laut dan aktivitas antikanker serviksnya dari beberapa database elektronik. Penulisan ini berisi tentang kanker serviks, aktivitas sitotoksik, mekanisme anti-HPV dan komponen kimia rumput laut.

## TUJUAN

Tujuan penulisan ini untuk memberikan informasi tentang kanker serviks, sel HeLa, aktivitas sitotoksik *Laurencia* sp. dan mekanisme penghambatan kanker dari produk laut.

## METODE

Penelusuran literatur dilakukan menggunakan basis data elektronik sebagai berikut: PubMed, Web of Science, Science Direct, Google, Google Scholar, Elsevier dan Springer. Penemuan literatur ini kemudian didesiminasikan ke dalam *narrative review* yang komprehensif. Kata kunci yang digunakan adalah: *Laurencia* sp., sel HeLa, kanker serviks, HPV, antikanker. Literatur-literatur yang didapat kemudian dilakukan tahap seleksi agar mendapatkan referensi yang sesuai dengan topik yang dibahas. Literatur-literatur tersebut kemudian diolah melalui proses sintesis yang meliputi ide/gagasan, pendalaman telaah literatur ilmiah sehingga dapat merumuskan informasi terbaru terkait topik yang diangkat yaitu aktivitas antikanker serviks dari rumput laut *Laurencia* sp.

## KANKER SERVIKS

Kanker serviks disebabkan oleh human papilloma virus (HPV). HPV memiliki lebih dari 200 jenis infeksi, dimana HPV type 16 dan 18 merupakan penyebab utama lebih dari pada 70% kasus kanker serviks (Dhamodharan *et al.*, 2018). Kanker serviks bertumbuh di dalam organ reproduksi wanita yang berlokasi di bagian atas rongga genital diantara uterus dan vagina. Pada tahap awal kanker serviks biasanya tidak memperlihatkan gejala apapun. Jika gejala-gejala terjadi ciri yang utama yang ditimbulkan adalah terjadinya pendarahan yang tidak biasanya. Kanker ini sangat mudah ditransmisikan melalui kontak seksual, tanpa memandang jenis kelamin (Ibeanu *et al.*, 2011).

Kanker dimulai ketika sel-sel dalam tubuh mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali. Kanker serviks dimulai di sel-sel yang melapisi serviks, terutama bagian bawah rahim yang dikenal sebagai serviks uterus. Leher rahim menghubungkan tubuh rahim ke vagina. Endoserviks adalah bagian serviks yang paling dekat dengan tubuh rahim, sedang bagian rahim yang paling dekat

dengan vagina adalah eksoserviks. Terutama ada dua jenis sel yang menutupi serviks, yaitu: sel kelenjar dan sel skuamosa. Kedua jenis sel ini bertemu di suatu tempat yang disebut zona transformasi. Lokasi zona transformasi berubah seiring bertambahnya usia seseorang dan setelah melahirkan (Kashyap *et al.*, 2019).

HPV menginfeksi sel epitelial di dalam serviks, kelenjar penis, saluran penis, scortum dan ujung anal melalui interaksi dengan permukaan reseptor sel inang, seperti proteoglikan sulfat heparin dan 6-alfa integrin. Virus memasuki inang melalui mediasi indocytosis clathrin atau caveolin, tergantung pada type HPV. Masuknya virus adalah tahap pertama di dalam pathogenesis HPV diikuti oleh persistensinya di dalam sel epitelial. Dua tahap ini menetapkan genom virus di dalam sel host dan adalah subjek intervensi terapi oleh vaksin. Tahap ketiga dari siklus hidup HPV adalah integrasinya di dalam genome manusia, yang dihubungkan dengan lesi penghancuran lebih tinggi. Kunci tahap ke-empat dari siklus hidup HPV adalah ekspresi oncogenes virus di dalam diferensiasi epithelium. Ke-empat tahap ini memungkinkan intervensi siklus hidup HPV karena itu adalah target-target pengembangan obat anti-HPV. Virus masuk adalah tahap pertama pathogenesis HPV, karena itu beberapa vaksin HPV menargetkan permukaan protein virus L1 dapat digunakan untuk pencegahan infeksi virus. Terdapat 2 jenis vaksin HPV yaitu: vaksin prophylactic dan vaksin terapi. Paling banyak usaha pengembangan vaksin terapi HPV melawan HPV16 oncogenes virus E6 dan E7. Beberapa golongan vaksin terapi seperti vaksin vector bakteri/virus, antigen peptide, vaksin rekombinan protein dan vaksin DNA plasmid (Wang *et al.*, 2014).

Mekanisme aksi beberapa obat anti-kanker telah diketahui, cara kerjanya yaitu dengan menghambat jalannya metabolisme asam folat dan menghambat proses proliferasi sel. Obat-obat ini dapat bekerja sebagai antiproliferatif. Penelusuran mekanisme yang lain yang diharapkan dapat memperbaiki sistem sel kanker yakni dengan pemacuan apoptosis. Senyawa anti kanker dari bahan alam diharapkan mampu mempengaruhi ekspresi protein kelompok Bcl-2 yang merupakan protein dalam pengaturan apoptosis (Putri *et al.*, 2014).

Sekarang ini tersedia obat antivirus hormonal oral seperti acyclovir, gancyclovir, interferon dan interleukin. Interferon (IFNs) adalah satu-satunya obat antivirus yang telah terbukti untuk terapi HPV. Pengobatan IFN $\alpha$  dibatasi dan tidak direkomendasikan untuk pengobatan HPV tingkat tinggi. Beberapa obat Cina seperti Chaicu dan Youdujing mempunyai pengaruh yang baik untuk menghambat infeksi HPV melalui intervensi ekspresi HPV-DNA di dalam organ genital. Obat Cina Paiteling dengan komposisi folium, sophora, cnidium, gall dan minyak javanica dapat mengeliminasi atau menghambat resiko tinggi infeksi HPV dengan merusak mitokondria dan sistem membrane lain secara selektif yang mengakibatkan degenerasi sel dan necrosis. Tetapi obat-obat antivirus ini umumnya harganya mahal dan sangat mudah merusak liver, ginjal dan mengakibatkan resistensi obat sesudah penggunaan dalam waktu yang lama. Karena itu pengembangan novel senyawa antivirus dengan toksisitas rendah dan efisiensi tinggi adalah sangat penting (Wang *et al.*, 2014).

### AKTIVITAS ANTIKANKER DARI RUMPUT LAUT *Laurencia sp.*

Rumput laut memiliki senyawa fitokimia yang memicu proses apoptosis. Senyawa fenolik terdiri dari cincin aromatik tunggal dan memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk efek anti-kanker. Polifenol dari rumput laut merah yang dapat dimakan mengerahkan aktivitas anti-kanker dengan menginduksi apoptosis, mengurangi stres oksidatif dan menurunkan regulasi biosintesis estrogen endogen (Namvar *et al.*, 2012).

**Tabel 1. Aktivitas Sitotoksik (IC<sub>50</sub>  $\mu$ g/mL) Dari *Laurencia sp.***

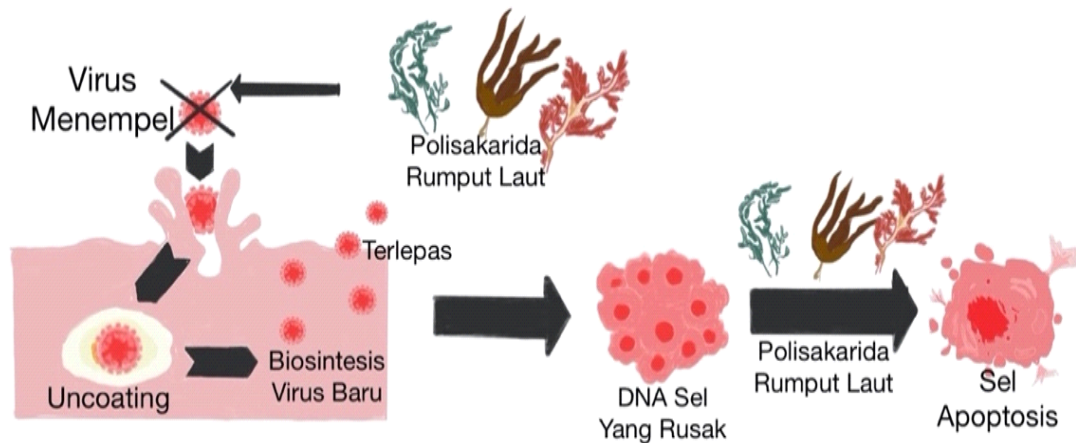
Rumput Laut	HeLa
<i>L. johnstonii</i>	32,49 $\pm$ 0,35
<i>L. pacifica</i>	27,53 $\pm$ 0,35
<i>L. papillosa</i>	21,81 $\pm$ 0,36

Sumber: (Garcia-Dav, *et al.*, 2018).

Kriteria yang digunakan untuk mengkategorikan aktivitas ekstrak terhadap sel kanker serviks (HeLa) berdasarkan nilai IC<sub>50</sub>. Menurut Ghannadi, *et al.*, (2016) nilai aktivitas IC<sub>50</sub> mempunyai beberapa golongan yaitu sangat aktif, aktif, lemah dan tidak mempunyai aktivitas. IC<sub>50</sub> $\leq$ 20 ( $\mu$ g mL<sup>-1</sup>) tergolong sangat aktif, IC<sub>50</sub> 21–200 ( $\mu$ g mL<sup>-1</sup>) di kategorikan aktif, IC<sub>50</sub> 201–500

( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dikategorikan lemah dan  $\text{IC}_{50} > 501$  ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dikategorikan tidak mempunyai aktivitas. Di sini menunjukkan bahwa *Laurencia* sp. memiliki aktivitas sitotoksik yang dikategorikan aktif karena memiliki  $\text{IC}_{50}$  21,81–32,49  $\mu\text{g/mL}$ .

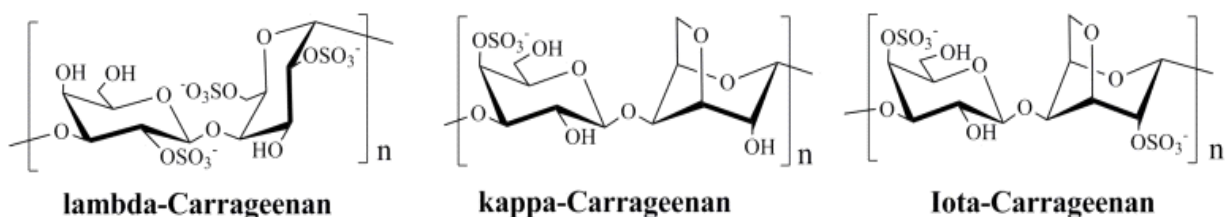
Polisakarida alga laut juga diketahui menyebabkan kematian sel dengan menginduksi apoptosis. Caspase protein, Bax dan Bcl-2 sering terlibat dalam proses ini. Sebagai contoh, fucoidan ditemukan untuk meningkatkan regulasi protein pro-apoptosis Bax, caspase 3 dan caspase 9 dalam sel tumor (Hyun, *et al.*, 2009). Porphyrin menginduksi apoptosis dengan meningkatkan aktivitas caspase-3 dalam garis sel kanker usus besar (Kwon & Nam, 2007). Selain itu, polisakarida ini memblokir proliferasi sel dalam sel HeLa (Moga *et al.*, 2021).



**Gambar 1.** Polisakarida sulfat yang terdiri dari lamda-karagenan, kappa- karagenan dan iota-karagenan.

Sumber: (Hsu & Hwang, 2019).

Karagenan adalah polisakarida sulfat yang diekstraksi, yang telah menunjukkan efisiensi anti-HPV secara *in vitro*. Mekanisme kerjanya terutama terdiri dari penghambatan adsorpsi virus dan internalisasi ke dalam sel inang (Talarico & Damonte, 2007). Karagenan menghambat HPV dengan potensi hampir seribu kali lipat lebih tinggi daripada heparin, yang merupakan agen anti-HPV yang sangat efektif (Buck *et al.*, 2006).  $\lambda$ -karagenan dan  $\iota$ -karagenan menghambat internalisasi, uncoating, transkripsi dan replikasi HPV (Shi *et al.*, 2017). Karagenan biasanya bekerja dengan menghambat pengikatan virus HPV ke dinding sel. Kemudian, ia memblokir infeksi berikutnya melalui efek independen heparin sulfat pasca-pelekatan (Khalid *et al.*, 2018).



**Gambar 2.** Mekanisme Anti HPV dan Pro-apoptotic dari Polisakarida. Sumber: (Moga, *et al.*, 2021).

### KESIMPULAN

Berdasarkan studi literatur menunjukkan bahwa rumput laut *Laurencia* sp. mempunyai aktivitas sitotoksik melawan kanker serviks (HeLa). Di masa depan perlu dilakukan penelitian untuk menemukan senyawa aktif dari rumput laut dan mempelajari mekanismenya terhadap sel kanker untuk dapat menentukan target terapi pengobatan kanker yang tepat. Sehingga dapat dikembangkan senyawa anti-HPV dengan toksisitas rendah, efisiensi tinggi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Atashrazm, F., Lowenthal, R., Woods, G., Holloway, A. and Dickinson, J. 2015. Fucoidan and Cancer: A Multifunctional Molecule with Anti-Tumor Potential. *Marine Drugs*, 13(4), 2327–2346. <https://doi.org/10.3390/md13042327>.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E. and Soerjomataram, I. 2021. The Ever Increasing Importance of Cancer as a Leading Cause of Premature Death Worldwide. *Cancer*, 127(16), 3029–3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>.
- Buck, C.B., Thompson, C.D., Roberts, J.N., Müller, M., Lowy, D.R. and Schiller, J.T. 2006. Carrageenan Is a Potent Inhibitor of Papillomavirus Infection. *PLoS Pathogens*, 2(7), e69. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020069>
- Chatterjee, S., Majumder, I., SenRoy, S., Paul, S. and Kundu, R. 2015. A Comparative Account of Anti-Proliferative Effects of Catenella Repens on Different Cervical Cancer Cell Lines. 10.
- Debbarama, J., Rao, B.M., Murthy, L.N., Mathew, S., Venkateshwarlu, G. and Ravishankar, C.N.R. 2016. Nutritional Profiling of The Edible Seaweeds *Gracilaria edulis*, *Ulva lactuca* and *Sargassum* sp. *Indian Journal of Fisheries*, 63.
- Dhamodharan, P., Ponnusamy, N., Rajasree, O., Lulu, S. and Arumugam, M. 2018. Computational Investigation of Marine Bioactive Compounds Against E6 Oncoprotein of Human Papilloma Virus-HPV16. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8404>.
- Ercolano, G., De Cicco, P. and Ianaro, A. 2019. New Drugs from the Sea: Pro-Apoptotic Activity of Sponges and Algae Derived Compounds. *Marine Drugs*, 17(1), 31. <https://doi.org/10.3390/md17010031>.
- Ganesan, A.R., Tiwari, U. and Rajauria, G. 2019. Seaweed Nutraceuticals and Their Therapeutic Role in Disease Prevention. *Food Science and Human Wellness*, 8(3), 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.08.001>.
- Garcia-Dav, S., Murillo-Al, I., Munoz-Ocho, M., Carranza-T, E., Garza-Padr, R., Morales-Ru, E. and Viveros-Va, E. 2018. Bactericide, Antioxidant and Cytotoxic Activities from Marine Algae of Genus *Laurencia* Collected in Baja California Sur, Mexico. *International Journal of Pharmacology*, 14(3), 391–396. <https://doi.org/10.3923/ijp.2018.391.396>.
- Ghannadi, A., Shabani, L. and Yegdaneh, A. 2016. Cytotoxic, Antioxidant and Phytochemical Analysis of *Gracilaria* Species From Persian Gulf. *Advanced Biomedical Research*, 5(1), 139. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.187373>.
- Hsu, H. and Hwang, P. 2019. Clinical Applications of Fucoidan in Translational Medicine for Adjuvant Cancer Therapy. *Clinical and Translational Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0234-9>.
- Hyun, J.-H., Kim, S.-C., Kang, J.-I., Kim, M.-K., Boo, H.-J., Kwon, J.-M., Koh, Y.-S., Hyun, J.-W., Park, D.-B., Yoo, E.-S. and Kang, H.-K. 2009. Apoptosis Inducing Activity of Fucoidan in HCT-15 Colon Carcinoma Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 32(10), 1760–1764. <https://doi.org/10.1248/bpb.32.1760>.
- Ibeanu, O.A. 2011. Molecular Pathogenesis of Cervical Cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 11(3), 295–306. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.3.14686>.
- Jiao, G., Yu, G., Zhang, J. and Ewart, H. 2011. Chemical Structures and Bioactivities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae. *Marine Drugs*, 9(2), 196–223. <https://doi.org/10.3390/md9020196>.
- Kashyap, N., Kaur, S., Krishnan, R. and Ghai, S. 2019. Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. *Asia-Pacific J. on Oncology Nursing*. 6(3), 308–331.
- Khalid, S., Abbas, M., Saeed, F., Bader-Ul-Ain, H. and Ansar Rasul Suleria, H. 2018. Therapeutic Potential of Seaweed Bioactive Compounds. In S. Maiti (Ed.), *Seaweed Biomaterials*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.74060>.
- Kwon, M. and Nam, T. 2007. Chromatographically Purified Porphyrin from *Porphyra yezoensis* Effectively Inhibits Proliferation of Human Cancer Cells. *Food Sci. Biotechnol*, 16, 873–878.
- Moga, M.A., Dima, L., Balan, A., Blidaru, A., Dimienescu, O.G., Podasca, C. and Toma, S. 2021. Are Bioactive Molecules from Seaweeds a Novel and Challenging Option for the Prevention of HPV Infection and Cervical Cancer Therapy—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 629. <https://doi.org/10.3390/ijms22020629>.
- Moussavou, G., Kwak, D., Obiang-Obonou, B., Maranguy, C., Dinzouna-Boutamba, S.-D., Lee, D., Pissibanganga, O., Ko, K., Seo, J. and Choo, Y. 2014. Anticancer Effects of Different Seaweeds on Human Colon and Breast Cancers. *Marine Drugs*, 12(9), 4898–4911. <https://doi.org/10.3390/md12094898>.
- Namvar, F., Mohamed, S., Fard, S.G., Behravan, J., Mustapha, N.M., Alitheen, N.B.M. and Othman, F. 2012. Polyphenol-Rich Seaweed (*Eucheuma cottonii*) Extract Suppresses Breast Tumour Via Hormone Modulation and Apoptosis Induction. *Food Chemistry*, 130(2), 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.054>.
- Praiboon, J., Palakas, S., Noiraksa, T. and Miyashita, K. 2018. Seasonal Variation in Nutritional Composition and Anti-Proliferative Activity of Brown Seaweed, *Sargassum oligocystum*. *Journal of Applied Phycology*, 30(1), 101–111. <https://doi.org/10.1007/s10811-017-1248-6>.
- Putri, N.R., Lyrawati, D. dan Indra, M.R. 2014. Efek Ekstrak Alga Coklat (*Sargassum* sp.) Sebagai Supresor Protein Bcl-2 *in vitro* Pada Sel HeLa. 1, 9.
- Reyes, M.E., Riquelme, I., Salvo, T., Zanella, L., Letelier, P. and Brebi, P. 2020. Brown Seaweed Fucoidan in Cancer: Implications in Metastasis and Drug Resistance. *Marine Drugs*, 18(5), 232. <https://doi.org/10.3390/md18050232>.

- Ruiz-Torres, V., Encinar, J., Herranz-López, M., Pérez-Sánchez, A., Galiano, V., Barrajón-Catalán, E. and Micol, V. (2017). An Updated Review on Marine Anticancer Compounds: The Use of Virtual Screening for the Discovery of Small-Molecule Cancer Drugs. *Molecules*, 22(7), 1037. <https://doi.org/10.3390/molecules22071037>.
- Shi, Q., Wang, A., Lu, Z., Qin, C., Hu, J. and Yin, J. 2017. Overview on The Antiviral Activities and Mechanisms of Marine Polysaccharides From Seaweeds. *Carbohydrate Research*, 453–454, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2017.10.020>.
- Talarico, L.B. and Damonte, E.B. 2007. Interference in Dengue Virus Adsorption and Uncoating by Carrageenans. *Virology*, 363(2), 473–485. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.01.043>.
- Vieira, A.P., Stein, E.M., Andregueti, D.X., Colepicolo, P. and da Costa Ferreira, A.M. 2016. Preparation of Silver Nanoparticles Using Aqueous Extracts of The Red Algae *Laurencia aldingensis* and *Laurenciella* sp. And Their Cytotoxic Activities. *Journal of Applied Phycology*, 28(4), 2615–2622. <https://doi.org/10.1007/s10811-015-0757-4>.
- Wang, S.-X., Zhang, X.-S., Guan, H.-S. and Wang, W. 2014. Potential Anti-HPV and Related Cancer Agents from Marine Resources: An Overview. *Marine Drugs*, 12(4), 2019–2035. <https://doi.org/10.3390/md12042019>.