

Review Artikel : Aktivitas Antikanker dari Spons Laut Genus Xestospongia**Adryan Fristiohady¹, Prahedi Setya Ibrahim¹, Asniar Pascayantri¹****¹Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia.**Email: adryanfristiohady@uho.ac.id**Abstract**

The discovery of novel agents in the treatment of cancer is still being conducted, one of them is by developing the marine natural resources as an anti-cancer drug. Sponges like the genus Xestospongia, are natural marine resources that have potential as anti-cancer. Thus,, this review aims to showing the potential of the genus Xestospongia as an anticancer. This review was carried out by collecting the literature from various databases from 2014 to 2019. Results obtained that marin sponge Xestospongia, including Xestospongia testudinaria, Xestospongia exigua, Xestospongia muta and Xestospongiawiedemayeri, were used as anticancer. These compounds such as Quinolizidine, Aragusterol, Araguspic and many more.

Keywords— Xestospongia, anticancer, cytotoxicity**Abstrak**

Penemuan obat baru dalam pengobatan kanker masih intensif dilakukan, salah satunya dengan pengembangan sumber daya alam laut sebagai obat anti kanker. Spons seperti genus Xestospongia, merupakan sumber daya alam laut yang memiliki potensi sebagai anti kanker. Oleh karena itu, review ini bertujuan untuk menunjukkan potensispons genus Xestospongia sebagai antikanker. Review ini dilakukan dengan mengumpulkan pustaka dari berbagai database dari tahun 2014 hingga 2019. Hasil yang didapatkan bahwa spesies dari Xestospongia seperti Xestospongia testudinaria, Xestospongia exigua, Xestospongia muta dan Xestospongia wiedemayeri tercatat berpotensi sebagai antikanker. Senyawa-senyawa tersebut seperti Quinolizidine, Aragusterol, Araguspic dan masih banyak lagi.

Kata Kunci— Xestospongia, antikanker, sitotoksitas**PENDAHULUAN**

Di tahun 2018, kanker merupakan penyebab kematian pada lebih dari 65.000 dengan kanker paru dan payudara yang paling sering terdiagnosis hampir ditiap negara di dunia (Khalifa *et al.*, 2019). Di Indonesia itu sendiri di tahun 2018, terdapat total kasus kanker sebesar 348.809 jiwa dengan total kematian yaitu sebesar 207.210 jiwa. Urutan teratas yakni kanker payudara dengan angka kejadian kanker sebesar 16,7% dan angka kematian sebesar 11,0 %, sementara kanker paru masuk dalam urutan ke-6 dengan angka kejadian kanker sebesar 8,6 % dan angka kematian sebesar 12,6 % (Cancer Country Profile, 2020).

Adanya pembatasan dalam penggunaan agen kemoterapi dalam mengatasi kanker yang diakibatkan oleh tingginya tingkat toksisitas dan resistensi tumor terhadap obat kemoterapi setelah terapi lanjutan masih tidak dapat dihindari. Oleh karena itu, sangat penting untuk terus mencari obat baruyang meningkatkan atau mempertahankan kemanjuran, sekaligus meminimalkan toksisitas dan menunda pengembangan resistensi obat. Salah satu alternatif adalah dengan pencarian senyawa obat baru yang berasal dari spons (Tun *et al.*, 2019).

Tercatat hampir 5000 senyawa telah diisolasi dari spons dan berefek sebagai antikanker (Swantara *et al.*, 2019). Salah satu jenis spons yang berpotensi sebagai sumber dari senyawa yang bersifat antikanker adalah spons yang berasal dari genus Xestospongia. Sehingga review ini menyajikan beberapa bukti potensi antikanker spons genus Xestospongia beserta penjelasan tambahan mengenai bahan aktif yang berpotensi sebagai antikanker tersebut.

METODE PENELITIAN

Informasi yang dijadikan data dalam penulisan review jurnal ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka. Pencarian pustaka dilakukan menggunakan instrumen pencarian berbasis online seperti NCBI-PubMed, Google Scholar, dan Elsevier. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan “Xestospongia” dan “anticancer of Xestospongia”. Pustaka yang sudah didapat kemudian dikumpulkan informasi yang diperlukan, disusun sesuai kerangka, data spons genus Xestospongia dengan aktivitas antikanker disusun dalam bentuk tabel, dan penulisan review jurnaldilakukansesuai format yang diberikan. Dari hasil studi literatur diperoleh 27 jurnal terbitan

2014 – 2020 yang memuat informasi mengenai spons laut genus *Xestospongia* dengan aktivitas antikanker yang akan ditampilkan pada tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Potensi spons sebagai antikanker

Spons berpotensi sebagai antikanker dengan berbagai macam mekanisme yaitu proapoptosis atau menginduksi apoptosis, anti-inflamasi, anti-metastasis, sitotoksik, dan sebagai antioksidan (Calcabrini *et al.*, 2017; Trianto *et al.*, 2016).

Salah satu jenis spons yang bermanfaat dan banyak diteliti terkait potensinya sebagai antikanker adalah spons yang berasal dari genus *Xestospongia*. Berikut merupakan kandungan metabolit yang terkandung di dalam genus ini yang berpotensi sebagai antikanker (tabel 1).

Tabel I. Aktivitas antikanker dari genus *xestospongia*

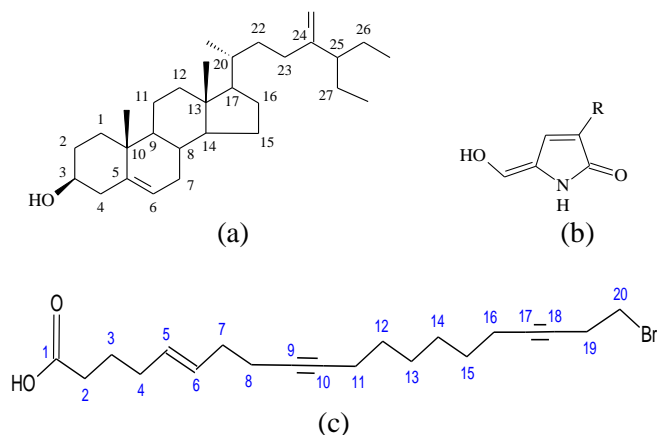
No	Spesies Spons	Metabolit	Aktivitas Antikanker (Lini sel)	Sumber
1.	<i>Xestospongia testudinaria</i>	1. Sapi nofuranone 2. asam xestospongic 3. 24-hydroperoxy-24-vinyl-kolestero 4. Sarin gosterol 29 – hydroperoxy stigmasta-5,24 – dien-3β – ol	1. S eviks Cancer (HeLa) 2. H epar Cancer (HepG-2), 3. K anker Otak (Daoy).	Swantara <i>et al.</i> , 2019; El Gamal <i>et al.</i> , 2016.
		Langcoesterol A	1. S eviks Cancer (HeLa) 2. K anker Payudara (MCF-7 sel) 3. F ibroblas cancer (WI 38)	Nguyen <i>et al.</i> , 2019
2.	<i>Xestospongia</i>	Neo-	Kanker	Hudayah

ngia sp.	kauluamine	Payudara (MCF-7)	<i>et al.</i> , 2017
	N-Methylniphyat yne A	Kanker Pankreas (PANC – 1)	Arai <i>et al.</i> , 2016
	1. Hale naquinole Sulfate, 2. Xest osaprol C 3. Meth ylacetal 4. Adoc aclaquino 5. Seco adociaquino	Osteoblas (CDK9, DYRK1, CDK5)	He <i>et al.</i> , 2015
	1. Reni eramycin M dan analognya hydroquinone 5-O-monoester 2. Arag usterol A	1. K anker Payudara (MCF-7, MB-435) 2. L ung Cancer (H460, QC56, H292) 3. K anker usus (HCT116)	Tun <i>et al.</i> , 2019; Sirimangka lakitti <i>et al.</i> , 2017; Maiuthed <i>et al.</i> , 2017 Chamni <i>et al.</i> , 2017; Sirimangka lakitti <i>et al.</i> , 2016; Calcabrini <i>et al.</i> , 2017
	1. Reni eramycins T 2. 5-O-acetyl renieramycin T	1. K anker payudara (T47D) 2. K anker usus besar (HCT11, DLD1) 3. K anker paru-paru (QG56, H460,	Petsri <i>et al.</i> , 2019 Ye <i>et al.</i> , 2015; Chantarawong, <i>et al.</i> , 2019

B. Potensi antikanker spons genus xestospongia

1. *Xestospongia testudinaria*

Xestospongia testudinaria menjadi sumber alkaloid indol, sterol, sterolester, dan asam lemak tak jenuh (El Gamal *et al.*, 2016).



Gambar 1. struktur senyawa sterol (a) alkaloid (b) dan asam lemak tak jenuh(c) (El Gamal *et al.*, 2016)

Ekstrak metanol X. *Testudinaria* dari Baliberpotensi antikanker terhadap sel HeLa dengan IC₅₀ yakni 1327 ppm serta LC₅₀ yaitu 31,62 ppm (toksik). Ekstrak kloroformnya adalah yang paling toksik dengan Nilai LC₅₀ 39,81 ppm. Fraksi yang paling beracun dengan LC₅₀ yaitu 44,67 ppm (<1000 ppm, sehingga dilanjutkan ke uji terhadap sel HeLa sebagai uji antikanker) dengan uji MTT (Microtetrazolium) untuk mengukur proliferasi sel berdasarkan pengurangan garam tetrazolium kuning MTT, yang direduksi menjadi kristal formazan ungu oleh mitokondria (Swantara *et al.*, 2019).

Pada penelitian El Gamal (2016), aktivitas antikanker (IC₅₀ = 2,273 ppm) dari isolat toksik X. *testudinaria* dengan ekstrak etanol X. *testudinaria* pada HeLa, HepG-2, dan sel Daoy adalah masing-masing 83,35 ; 23,45 dan 23,31 ppm. Selain itu, n-EH dari spons sama memiliki nilai IC₅₀ 33,7 ; 30,2, dan 20,74 ppm masing-masing di sel HeLa, HepG-2, dan Daoy. Ini bisa menjadi bahan perbandingan dalam hal memilih jenis pelarut untuk ekstraksi sampel.

2. *Xestospongia sp.*

Agar lebih jelas beberapa senyawa aktif potensial antikanker dalam pembahasan per poin *Xestospongia sp.* yakni sebagai berikut :

2.1. Neo-Kauluamine

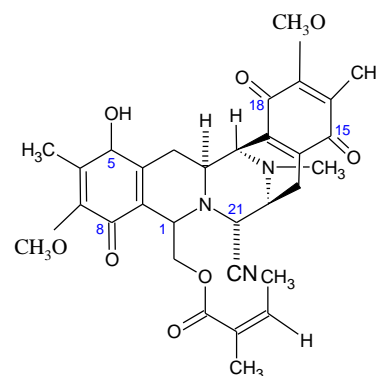
Senyawa Neo-Kauluamine dari ekstrak metanol *Xestospongia sp.* secara signifikan menghambat pertumbuhan sel MCF-7 konsentrasi 0,391 µg/ml > 24 jam dan 0,781 µg/ml > 48 dan 72 jam. Kesimpulan hasil

ekstrak menghambat pada 100 µg/ml dengan IC₅₀ yaitu 97,72 µg/ml (72 jam) (Hudayah *et al.*, 2017).

2.2. Renieramycin M (RM) dan analognya hydroquinone 5-O-monoester

Renieramycin M (RM) adalah contoh tetrahydroisoquinoline yang distabilkan dengan KCN murni. Efek kombinasinya dengan DOX pada MCF-7 berefek pada siklus sel, apoptosis, dan transkriptome. Nilai IC₅₀ kombinasi < 1 µM menandakan sinergisme, IC₅₀ mendekati 1 nilai menandakan signifikansi, IC₅₀ > 1 µM menandakan antagonisme (Tun *et al.*, 2019)

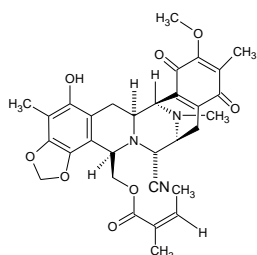
RM memiliki aktivitas antimetastatik dan menekan sel-sel induk kanker (Maiuthed *et al.*, 2017). IC₅₀ RMyakni 0,01-0,10 µM terhadap sel H460 (Sirimangkalakitti *et al.*, 2017) IC₅₀ 1.1-1.6 µM (Sirimangkalakitti *et al.*, 2016) 0,5-2,5 µM dalam mengurangi tingkat protein (Calcabrini *et al.*, 2017).



Gambar 2 . Struktur senyawa Renieramycin M (Tun *et al.*, 2019)

Hydroquinone 5-O-monoester analog dari Renieramycin M memberikan antiproliferasi sekitar 8-10 kali lipat peningkatan sitotoksitas terhadap metastasis lini sel H292 (Kanker Paru) (Chamni *et al.*, 2017).

2.3. Renieramycin T

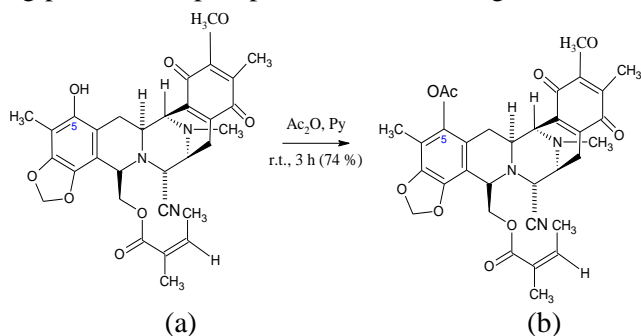


Gambar 3. Struktur senyawa Renieramycin T (Chantarawong *et al.*, 2019)

Renieramycin T (RT) memiliki cincin aromatik dengan nilai IC₅₀ mulai dari 4,7 hingga 98 nM (Ye *et al.*, 2015). RT dengan menginduksi degradasi Mcl-1 dalam sel kanker paru-paru yang mana waktu paruh Mcl-1 secara dramatis diperpendek (paruh Mcl-1 untuk 1 μ M RT adalah 1,52 jam dibanding 3,44 jam) kemudian pembentukan kompleks meningkat secara dramatis dan kematian sel dimediasi dengan menargetkan degradasi Mcl-1 (Petsri *et al.*, 2019).

2.4. 5-O-acetyl renieramycin T

Renieramycins A–Y adalah alkaloid tetrahydroisoquinoline. Penambahan asetil dengan esterifikasi gugus fenol menghasilkan 5-O-acetyl renieramycin T. Nilai IC₅₀ kisaran 0,66 μ M (H292), 33,24 μ M (A549) dan 33,77 μ M (H23) dengan cara menginduksi apoptosis, menekan CSC, dan sel H292 yang peka terhadap cisplatin (Chantarawong *et al.*, 2019).



Gambar 4. Struktur Senyawa Renieramycin T (a) menjadi 5-O Acetyl Renieramycin T (b) (Chantarawong *et al.*, 2019)

2.5. N-Methylniphatyne A

Senyawa N-methylniphatyne A dari *Xestospongia* sp. dengan sistem ujiantankeryang disesuaikan dengan kebutuhan nutrisi yang memanfaatkan media kultur yang kekurangan glukosa memiliki potensi antikanker dengan nilai IC₅₀ yang dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel II. IC₅₀ N-Methylniphatyne A pada sel PANC-1 (Arai *et al.*, 2016)

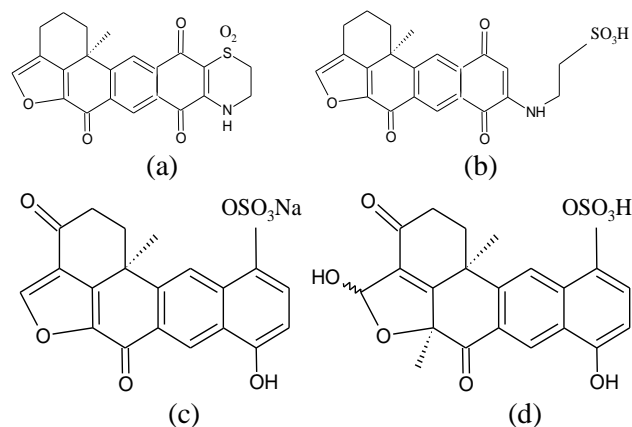
	IC ₅₀ (μ M)	
	Glukosa	Glukosa

	(-)	(+)
N-Methylniphatin A Alami	16	>100
N-Methylniphatin A Sintesis	17	>100
Analogue 6	18	>100
Analogue 7	8,8	>100

Keterangan : Analog 6 < analog 7 menunjukkan bahwa posisi bagian alkunatidak penting untuk aktivitas sitotoksik

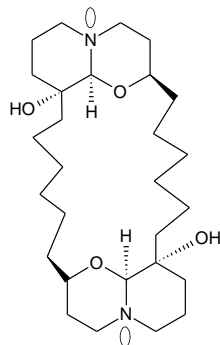
2.6. Halenaquinole sulfate, xestosaprol C methylacetal, adoclaquinone B dan secoadociaquinone B

Adoclaquinone B dan Secoadociaquinone B masing-masing menghambat secara selektif terhadap CDK9/cyclin T (IC₅₀: 3 μ M) dan CDK5 / p25 (IC₅₀: 6 μ M). Halequaninol Sulfate menunjukkan aktivitas yang signifikan terhadap sebagian besar protein kinase mulai dari 0,5 hingga 7,5 μ M. Sementara Xestoposaprol C Methylacetal menunjukkan aktivitas marginal terhadap DYRK1A (9,3 μ M) (He *et al.*, 2015).



Gambar 5. Struktur senyawa Adoclaquinone B (a) Secoadociaquinone B (b) Halequaninol sulfate (c) dan Xestoposaprol C methylacetal (d) (He *et al.*, 2015)

2.7. Araguspongine C



Gambar 6. Struktur Senyawa Araguspongine C (Aki *et al.*, 2015).

Araguspongine C merupakan alkaloid tipe macrocyclic oxaquinolizidine dengan potensi autophagic sel BT-474 melalui penekanan PI3K /Akt/ pensinyalan mTOR, dari interaksi langsung antara araguspongine C dan HER2 receptor (Zhou *et al.*, 2018). Ditunjukkan oleh pembentukan autophagosome dan peningkatan regulasi Atg3, Atg7, Atg16L, dan LC3A / B. Araguspongine C juga menghambat proliferasi beberapa lini sel kanker payudara dalam manne tergantung dosis (Wargasetia *et al.*, 2019).

2.8. β -Karbolin Chalcones dan Stimasterol

β -karbolin chalcones adalah keton aromatik dengan IC₅₀ yaitu 2,25 μ M terhadap MCF-7 (Reddy *et al.*, 2018). Sedangkan stigmasterol yang merupakan golongan sterol memiliki IC₅₀ terhadap sel kanker limfosit (K562) yaitu 18/3 hingga 34/3 μ g/ml (Nazemi *et al.*, 2020).

2.9. Adociaquinon, xestoquinon dan neoamphimedine

Adociaquinon adalah alkaloid hasil sintesis dari xestoquinon yang menunjukkan IC₅₀ terhadap sel HCT-116 masing-masing 24 dan 21 μ M. Neoamphimedine juga alkaloid yang menunjukkan sitotoksitas signifikan terhadap sel HCT-116 dan sel KB dibandingkan amfimedine. Neoamphimedine sebanding dengan etoposide dalam mengurangi ukuran xenografts tumor dari sel lini kanker HCT-116 dan lini sel kanker nasofaring (Concepcion *et al.*, 2014).

2.10. Aragusterol A

Aragusterol A adalah steroid untuk menghambat pertumbuhan sel kanker yang resisten terhadap cisplatin dan doxorubicin. Misalnya, IC₅₀ cisplatin yang resisten adalah 30,3 μ M (dibandingkan 0,18 μ M dalam sel yang peka); IC₅₀ aragusterol A adalah 0,18 μ M (dibandingkan 0,42 μ M dalam sel yang peka). IC₅₀ doxorubicin dalam sel leukemia resisten terhadap doxorubicin adalah 5,05 μ M (dibandingkan 0,10 μ M dalam sel yang peka); IC₅₀

aragusterol A adalah 0,73 μ M (dibandingkan 0,12 μ M dalam sel induknya) (Calcabrini *et al.*, 2017).

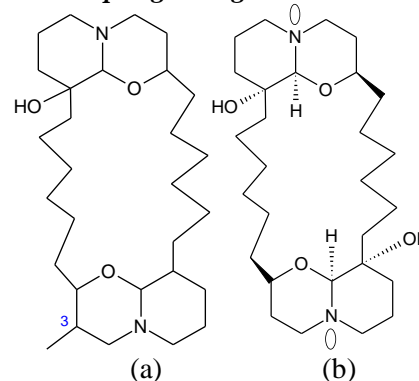
2.11. Xestoaminol C

Xestoaminol C merupakan amina alkohol yang menunjukkan aktivitas melawan reverse transcriptase dan juga potensi sitotoksik/antiproliferatif yang luar biasa pada beberapa sel kanker manusia seperti A-549, HT-29, MeL-28, DU-145 dan SHG-44 (Fabišková *et al.*, 2016).

2.12. Xestobergsterol A dan xestobergsterol B

Xestobergsterol A dan xestobergsterol B keduanya ialah golongan sterol yang menghambat fosfolipase A2 dan menghambat mediator inflamasi seperti NF- κ B. Verifikasi Xestospongia carbonaria memungkinkan sifat sitotoksik. Xestospongia testudinaria menekan produksi mediator leukotriene B4 (LTB₄), yang merupakan indikator permeabilitas vaskular (Chaudhari dan Kumar, 2020).

3. Xestospongia exigua

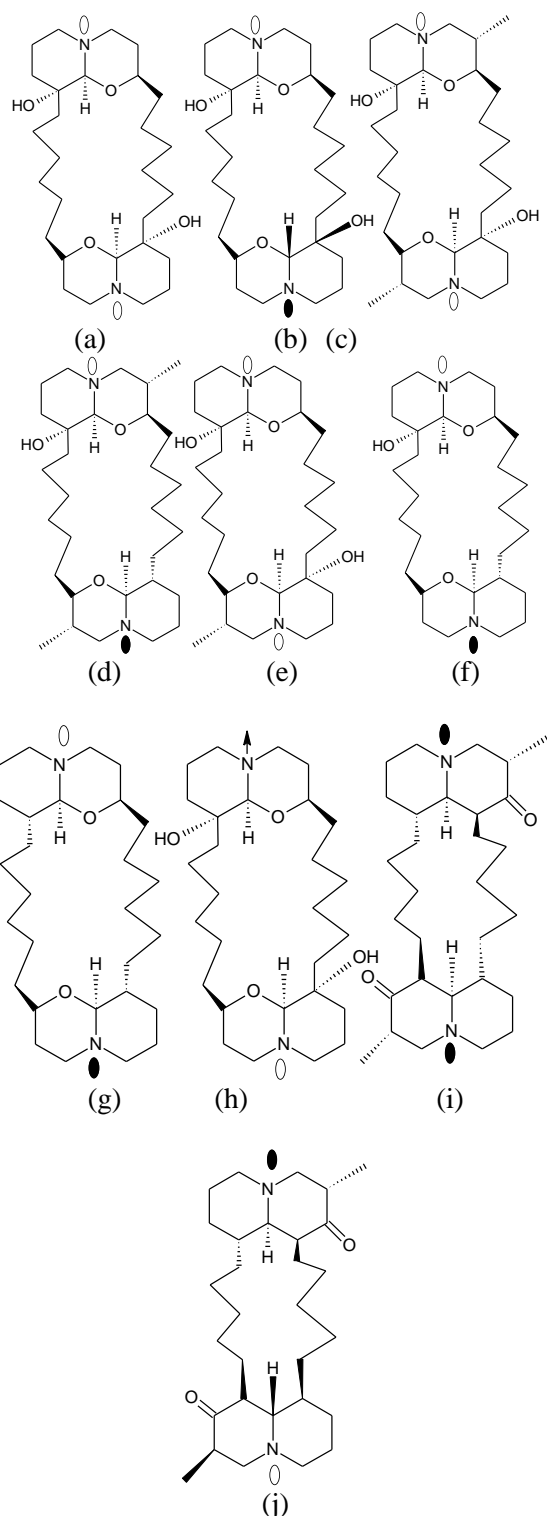


Gambar 7. Struktur senyawa xestospongins (a) dan araguspongine C (b) (Aki *et al.*, 2015)

Secara kimia, xestospongins/araguspongine adalah dimeric 2,9-disubstitusi 1-oxaquinolizidines. IC₅₀ araguspongine A dan araguspongine C terhadap BT-474 masing-masing 9,3 dan 15,2 μ M (Aki *et al.*, 2015). Xestospongi B menginduksi autophagy melalui inositol triphosphate, antagonis reseptor pada sel neuroblastoma. Araguspongine C menghambat proliferasi beberapa lini sel kanker payudara secara in vitro tergantung dosis. Induksi ditandai dengan pembentukan vakuola dan upregulation dari penanda autofagy (Ruocco *et al.*, 2016).

4. Xestospongia muta

Quinolizidine adalah kumpulan alkaloid turunan L-lysine. Dibentuk oleh penambahan makrosiklik dua quinolizidine atau 1-oxaquinolizidine moieties, disebut bis-QA menunjukkan potensi seperti sitotoksitas.



Gambar 8. Struktur Senyawa araguspongines C(a) meso-araguspongine C(b) araguspongines N-P (c-e) araguspongine A(f) araguspongine E (g) araguspongine (h) petrosin(i) dan petrosin A (j) (Dung *et al.*, 2019)

Tabel III. Ringkasan IC₅₀ tiap bis-QA terhadap beberapa lini sel kanker (Dung *et al.*, 2019)

Lini Sel	IC ₅₀ (μM) Rendah
HepG-2	0,43
HL-60	0,62
LU-1	0,76
MCF-7	0,44
SK-Mel2	0,77

Kesimpulan :
Nilai IC₅₀ Tertinggi : petrosin dan petrosin A dengan rata-rata > 50 μM
Nilai IC₅₀ Terendah : semua dari meso-araguspongine C

5. *Xestospongia wiedemayeri*

Drimenyl fenol merupakan campuran biosintesis (polyketideeterpenoid) yang mengandung unit seskiterpen yang bergabung dengan fenolik menghambat kolesterol transfer protein (CETP) ester wiewendiol A dan wiewendiol B.

Tabel IV. IC₅₀ dari 13 dan 15-Fluorouracil (Carraso *et al.*, 2014).

	Lini Sel	13	15-Fu
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
Kanker Payudara	MCF-7	0,35	2,86
	MDA-MB-231	0,46	18,12
	T-47D	0,63	10,56
	E0771	0,39	0,28
	MCF-10A	3,15	8,06
Kanker Paru	T-84	0,56	3,35
	HT-29	1,97	2,58
	RKO	0,59	4,39
	SW-480	0,92	3,69
	CCD18Co	0,33	9,26

KESIMPULAN

Spons umumnya mengandung komponen utama meliputi alkaloid, sterol, poliketida dan sebagainya yang terus dikembangkan terkhusus genus *Xestospongia* dengan aktivitas antikanker yang berbeda-beda konsentrasinya begitupun selektivitasnya terhadap lini sel kanker

DAFTAR PUSTAKA

- Akl, M. R., Ayoub, N. M., Ebrahim, H. Y., Mohyeldin, M. M., Orabi, K. Y., Foudah, A. I., & Sayed, K. A. E., 2015, Araguspungine C induces autophagic death in breast cancer cells through suppression of c-met and HER2 receptor tyrosine kinase signalling, *Marine Drugs*, Vol. 13, No.1 : 288-311. doi: <https://doi.org/10.3390/md13010288>
- Arai, M., Kamiya, K., Shin, D., Matsumoto, H., Hisa, T., Setiawan, A., & Kobayashi, M., 2016, N-Methylpiperidine A, A new 3-Alkylpyridine alkaloid as an inhibitor of the cancer cells adapted to nutrient starvation, from an Indonesian marine sponges of *Xestospongia* sp., *Chemical And Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 64, No.7 : 766-771. doi : 10.1248/cpb.c16-00118
- Calcabrini, C., Catanzaro, E., Bishayee, A., Turrini, E., & Fimognari, C., 2017, Marine sponges natural products with anticancer potential: an updated review. *Marine Drugs*, Vol. 15, No.10 : 310. doi : <https://doi.org/10.3390/md15100310>
- Cancer Country Profile, 2020, Burden of cancer Indonesia. https://www.who.int/cancer/country-profiles/IDN_2020.pdf?ua=1 (diakses 28 Juli 2020)
- Carrasco, E., Álvarez, P. J., Melguizo, C., Prados, J., Alvarez-Manzaneda, E., Chahboun, R., & Rodriguez-Serrano, F., 2014, Novel merosquiterpene exerts a potent antitumor activity against breast cancer cells in vitro and in vivo, *European Journal Of Medicinal Chemistry*, Vol.79 : 1-12. doi : <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.071>
- Chamni, S., Sirimangkalakitti, N., Chanvorachote, P., Saito, N., & Suwanborirux, K., 2017, Chemistry of renieramycins. 17. a new generation of renieramycins: hydroquinone 5-o-monoester analogues of renieramycin m as potential cytotoxic agents against non-small-cell lung cancer cells. *Journal Of Natural Products*, Vol.80, No.5 : 1541-1547. doi : <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00068>
- Chantarawong, W., Chamni, S., Suwanborirux, K., Saito, N., & Chanvorachote, P., 2019, 5-O-Acetyl-Renieramycin T from blue sponges *Xestospongia* sp. induces lung cancer stem cell apoptosis. *Marine drugs*, Vol.17, No.2 : 109. doi : <https://doi.org/10.3390/md17020109>
- Chaudhari, S., & Kumar, M. S., 2020, Marine sponges sarcotragus foetidus, xestospongia carbonaria and spongia obscura constituents ameliorate IL 1 B and IL 6 In lipopolysaccharide induced RAW 264.7 macrophages and carrageenan induced oedema in rats. *Cell*, Vol.80 : 100, doi : <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00699-2>
- Concepcion, G. P., Anas, A. R. J., & Azcuna, M. A., 2014, Anticancer compounds from Philippine marine organisms act on major pathways in cancer. *Philippine Science Letters*, Vol.7, No.1 : 207-227.
- Dung, D. T., Hang, D. T. T., Yen, P. H., Quang, T. H., Nhiem, N. X., Tai, B. H., & Kiem, P. V., 2019, Macrocyclic bis-quinolizidine alkaloids from *Xestospongia muta*. *Natural Product Research*, Vol.33, No.3 : 400-406. doi : <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1455043>
- El-Gamal, A. A., Al-Massarani, S. M., Shaala, L. A., Alahdald, A. M., Al-Said, M. S., Ashour, A. E. & Youssef, D. T., 2016, Cytotoxic compounds from the Saudi Red Sea sponges *Xestospongia testudinaria*. *Marine drugs*, Vol.14, No.5 : 82. doi : <https://doi.org/10.3390/md14050082>
- Fabišková, M., Martinková, M., Hirková, S., Gonda, J., Pilátová, M. B., & Gönciová, G., 2016, Total synthesis and the anticancer activity of (+)-spisulosine. *Carbohydrate research*, Vol. 435 : 26-36. doi : <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.09.010>
- He, F., Mai, L. H., Longeon, A., Copp, B. R., Loaëc, N., Bescond, A. & Bourguet-Kondracki, M. L., 2015, Novel adociaquinone derivatives from the Indonesian sponges *Xestospongia* sp. *Marine drugs*, Vol.13, No.5 : 2617-2628. doi : <https://doi.org/10.3390/md13052617>
- Hudayah, T., Taib, M., Ismail, N., & 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*, Vol.8, No.4 : 667-675.
- Khalifa, S. A., Elias, N., Farag, M. A., Chen, L., Saeed, A., Hegazy, M. E. F. & Chang, F. R., 2019, Marine natural products: a source of novel anticancer drugs. *Marine Drugs*, Vol.17, No.9 : 491. doi : <https://doi.org/10.3390/md17090491>
- Maiuthed, A., Pinkhien, T., Chamni, S., Suwanborirux, K., Saito, N., Petpiroon, N., & Chanvorachote, P., 2017, Apoptosis-inducing effect of

- hydroquinone 5-o-cinnamoyl ester analog of renieramycin m on non-small cell lung cancer cells. *Anticancer research*, Vol.37, No.11 : 6259-6267.
- Nazemi, M., Khaledi, M., Golshan, M., Ghorbani, M., Amiran, M. R., Darvishi, A., & Rahmanian, O., 2020, Cytotoxicity activity and druggability studies of sigmasterol isolated from marine spon dysidea avara against oral epithelial cancer cell (KB/C152) and T-lymphocytic leukemia cell line (jurkat/E6-1). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol.21, No.4 : 997-1003. doi : 10.31557/APJCP.2020.21.4.997
- Nguyen, H. M., Ito, T., Win, N. N., Vo, H. Q., Nguyen, H. T., & Morita, H., 2019, A new sterol from the vietnamese marine spon *xestospongia testudinaria* and its biological activities. *Natural Product Research*, Vol.33, No.8 : 1175-1181. doi : <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1465057>
- Petsri, K., Chamni, S., Suwanborirux, K., Saito, N., & Chanvorachote, P., 2019, Renieramycin T induces lung cancer cell apoptosis by targeting Mcl-1 degradation: a new insight in the mechanism of action. *Marine drugs*, Vol.17, No.5 : 301. doi : <https://doi.org/10.3390/md17050301>
- Reddy, P. V., Hridhay, M., Nikhil, K., Khan, S., Jha, P. N., Shah, K., & Kumar, D., 2018, Synthesis and investigations into the anticancer and antibacterial activity studies of β -carboline chalcones and their bromide salts. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol.28, No.8 : 1278-1282. doi : <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.033>
- Ruocco, N., Costantini, S., & Costantini, M., 2016, Blue-print autophagy: potential for cancer treatment. *Marine Drugs*, Vol.14, No.7 : 138. doi : <https://doi.org/10.3390/md14070138>
- Sirimangkalakitti, N., Chamni, S., Charupant, K., Chanvorachote, P., Mori, N., Saito, N., & Suwanborirux, K., 2016, Chemistry of renieramycins. 15. synthesis of 22-o-ester derivatives of jorunnamycin a and their cytotoxicity against non-small-cell lung cancer Cells. *Journal Of Natural Products*, Vol.79, No.8 : 2089-2093. doi : <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00433>
- Sirimangkalakitti, N., Chamni, S., Suwanborirux, K., & Chanvorachote, P., 2017, Renieramycin M attenuates cancer stem cell-like phenotypes in H460 lung cancer cells. *Anticancer Research*, Vol.37, No.2 : 615-621.
- Swantara, M. D., Rita, W. S., Suartha, N., dan Agustina, K. K., 2019, Anticancer activities of toxic isolate of *xestospongia testudinaria* spon. *Veterinary World*, Vol. 12, No.9 : 1434-1440.
- Tun, J. O., Salvador-Reyes, L. A., Velarde, M. C., Saito, N., Suwanborirux, K., & Concepcion, G. P., 2019, Synergistic cytotoxicity of renieramycin M and doxorubicin in MCF-7 breast cancer cells. *Marine drugs*, Vol.17, No.9 : 536. doi : <https://doi.org/10.3390/md17090536>
- Trianto, A., Ridhlo, A., Triningsih, D. W., & Tanaka, J., 2016, Study on anticancer activity of extracts of sponges collected from biak water, Indonesia. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. Vol.55, No.1.
- Wargasetia, T. L., & Widodo, N., 2019, The link of marine products with autophagy-associated cell death in cancer cell. *Current Pharmacology Reports*, Vol.5, No.1 : 35-42. doi : <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00167-8>
- Ye, J., Zhou, F., Al-Kareef, A. M., & Wang, H., 2015, anticancer agents from marine spon. *Journal Of Asian Natural Products Research*, Vol.17, No.1 : 64-88. doi : <https://doi.org/10.1080/10286020.2014.970535>
- Zhou, X., Yue, G. G. L., Tsui, S. K. W., Pu, J., Fung, K. P., & Lau, C. B. S., 2018, Elaborating the role of natural products on the regulation of autophagy and their potentials in breast cancer therapy. *Current Cancer Drug Targets*, Vol.18, No.3 : 239-255. doi : <https://doi.org/10.2174/1568009617666170330124819>