

Potential Bioactive Compounds of Plant as Anticancers in Lung Cancer A549 Cell Line: A Systematic Review

Elzam Naufal Zulfikri¹, Muhammad Hamdi Ibrahim¹, Tasya Putri Pratama Elisa¹, Dennisa Arra Nelvi¹, Kurniadi Ilham¹, Rita Maliza^{1*}

¹Biology Departement, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Andalas University, Limau Manis, Padang, Indonesia;

Article History

Received : June 01th, 2024

Revised : July 10th, 2024

Accepted : July 23th, 2024

*Corresponding Author:

Rita Maliza,

Biology Departement,
Faculty of Mathematics and
Natural Science, Andalas
University, Limau Manis,
Padang, Indonesia;

Email:

ritamaliza@sci.unand.ac.id

Abstract: Cancer is one of the non-communicable diseases of global concern the world. Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide, and is the highest cause of death in both men and women at 18% of the world's 9.9 million cancer deaths. Efforts to prevent and cure cancer include using chemotherapy and anti-cancer drugs. Plants are rich in secondary metabolites which are byproducts of plant metabolism that have proven to be useful for the discovery and development of many medicines' discovery and development of medicines. This article aims to review the potential of plant bioactive compounds that play a role in anticancer activity in lung cancer A549 cell line. In this journal review we used PubMed Centre database to identify articles published between 2014 and 2024. 10 studies were obtained from keywords concerning extracts bioactive compounds of plants used as lung anticancer against A549 cell line. From the results obtained, it was reported that plants containing active compounds such as polyphenols, terpenoids (oleanolic acid, ursolic acid, betulinic acid, ferruginol), flavonoids (tiliroside), and alkaloids can act as anticancer agents and are proven to inhibit the growth of lung cancer A549 cell line.

Keywords: Anticancer; A549; bioactive compounds; lung cancer

Pendahuluan

Kanker adalah suatu penyakit penyebaran sel abnormal dan tidak terkendali, kanker dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti keturunan, lingkungan dan gaya hidup. Gaya hidup tidak sehat seperti merokok merupakan salah satu gaya hidup yang dapat menyebabkan kanker dan lebih dari 20% kematian akibat kanker di dunia (Wardhani *et al.*, 2022). Kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia, dan merupakan penyebab kematian tertinggi pada pria dan wanita dengan persentase 18% dari 9,9 juta kematian akibat kanker di dunia. Di Indonesia kanker paru menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks, yaitu sebanyak 34.783 kasus (8,8%) dari 396.914 kasus semua jenis kanker, dan merupakan penyebab utama kematian 25.943 (14,1%) dari 183.368 kematian akibat kanker (Sugiharto *et al.*,

2021). Kanker paru-paru merupakan penyakit dengan ciri khas adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol pada jaringan paru-paru. Bila tidak dirawat, pertumbuhan sel ini dapat menyebar ke luar dari paru-paru melalui suatu proses yang disebut metastasis ke jaringan yang terdekat atau bagian tubuh yang lainnya. Faktor-faktor risiko yang mempengaruhi kanker paru-paru adalah umur, jenis kelamin, konsumsi rokok, riwayat penyakit paru, riwayat keluarga, dan jenis pekerjaan. (Juwita *et al.*, 2021)

Terapi kanker memberikan efek ketidaknyamanan bagi pasien, seperti rasa nyeri, kelelahan, dan gangguan tidur (Wardhani *et al.*, 2022). Hingga saat ini pengobatan kanker masih belum memuaskan karena memberikan efek samping yang besar kepada pasien. Seperti kemoterapi yang bertujuan untuk membunuh sel-sel kanker namun juga dapat merusak sel-sel yang normal (Wijaya dan Muchtaridi, 2017). Oleh karena itu diperlukan ketersediaan produk

alami dengan efektivitas yang tinggi dan efek samping yang rendah untuk melawan kanker, seperti senyawa bioaktif dari tumbuhan (Kooti *et al.*, 2017). hingga saat ini sudah banyak yang meneliti berbagai ekstrak dari tumbuhan sebagai antikanker.

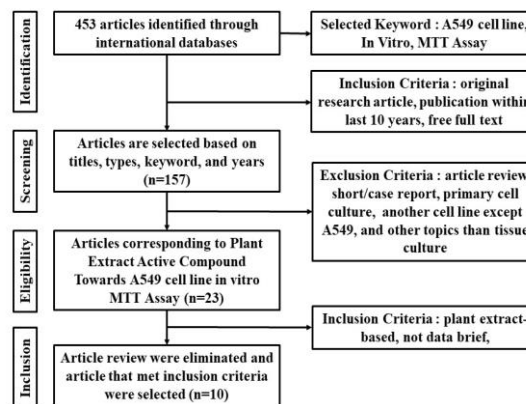
Maka pada artikel ini kami telah merangkum penelitian mengenai anti kanker paru-paru menggunakan ekstrak dari tumbuhan serta jenis senyawanya terhadap cell line A549. Tujuan artikel ini adalah untuk meninjau potensi senyawa bioaktif tanaman yang berperan dalam aktivitas antikanker pada sel line A549 kanker paru-paru sehingga memudahkan peneliti lain melakukan kajian in vitro secara mendalam terhadap cell line A549 dengan berbagai potensi bioaktif tanaman.

Bahan dan Metode

Dasar dari penyusunan ulasan ini adalah tinjauan artikel penelitian tentang efek senyawa bioaktif tanaman sebagai antikanker pada sel line A549 pada kanker paru-paru. Basis data internasional seperti PubMed National Center for Biotechnology Information sebagai sumber data untuk pencarian tinjauan ini. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian menggunakan strategi PICO, seperti: "A549 cell line, In vitro, MTT Assay" atau kombinasi kata kunci yang dicari menggunakan operator Boolean. Kata kunci menggunakan operator Boolean seperti "Plant Extract Active Compound Towards A549 Cell Line In Vitro MTT Assay". Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk menganalisis dan memilih artikel.

Kriteria inklusi disesuaikan dengan tujuan artikel review, sehingga kriteria inklusi jurnal yang digunakan adalah data penelitian yang menghasilkan data primer yang membahas tentang plant extract-based, not data brief, original research article, tahun terbit jurnal dalam sepuluh tahun terakhir, yaitu 2014-2024, dan artikel full text. Kriteria eksklusi yang akan digunakan untuk menyeleksi artikel adalah artikel yang membahas tentang senyawa bioaktif tanaman terhadap cell line A549 pada kanker paru-paru. Artikel yang tidak secara spesifik membahas cell line selain A549 pada kanker

paru-paru dan subjek penelitian adalah manusia. Kemudian, topik lainnya mengenai kultur jaringan. Jurnal yang sesuai dengan kriteria kata kunci, judul, dan abstrak ditinjau secara full text untuk mengetahui isi dan menyesuaikan dengan topik yang dikaji. Mencari jurnal yang digunakan untuk review dengan melihat kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis yang dilakukan dalam review artikel ini dilakukan secara deskriptif.



Gambar 1. Diagram prisma seleksi artikel

Hasil dan Pembahasan

Jurnal yang dianalisis dengan kata kunci, kriteria inclusion dan exclusion, menunjukkan bahwa dalam setiap jurnal menggunakan berbagai macam ekstrak tanaman anatara lain daun *Elaeagnus oldhamii*, daun *Alstonia scholaris*, daun *Cryptomeria japonica*, tanaman famili Cucurbitaceae, *Denrobium venustum*, *Leptospermum flavescens*, Bulbus *Fritillaria ussuriensis*, biji *Euphorbia lathyris* L., daun *Salvia officinalis*, *Pinus koraiensis pinecone*, *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett Tuber, dan *Artemisia annua*. Dalam setiap tanaman jenis senyawa yang digunakan pun berbeda-beda. Metode pengukuran sitotoksitas yang paling umum dilakukan adalah MTT assay. Selain sitotoksitas aspek lain yang diukur yaitu penghambatan siklus sel serta induksi apoptosis dan laju nekrosis sel, ketiga parameter tersebut diukur dengan flow cytometer, hal ini sama dengan riset kanker lainnya (Fadillah *et al.*,2023).

Tabel 1. Ringkasan Tabel Inklusi

No	Tahun	Author	Tumbuhan	Senyawa	Hasil dan Kesimpulan
1	2014	Chi-Ren Liao, Yueh-Hsiung Kuo, Yu-Ling Ho, Ching-Ying Wang, Chang - Syun Yang, Cheng-Wen Lin, and Yuan-Shiun Chang	<i>Elaeagnus oldhamii</i> (daun)	3-O-Z Coumaroyl oleanolic acid, 3-O-Z Caffeoyl oleanolic acid, 3-O-Z Coumaroyl ursolic acid, 3-O-Z Caffeoyl ursolic acid & <i>cis</i> -Tiliroside	Dari ekstrak daun <i>Elaeagnus oldhamii</i> didapatkan 25 senyawa yang teridentifikasi oleh HPLC dari ketiga fraksinasi dengan kepolaran yang berbeda : didapatkan 13 triterpenoid, 5 flavonoid 1 lignanoid dan 6 benzenoid. 4 triterpenoid (3-O-Z Coumaroyl oleanolic acid, 3-O-Z Caffeoyl oleanolic acid, 3-O-Z Coumaroyl ursolic acid, 3-O-Z Caffeoyl ursolic acid) dan 1 flavonoid (<i>cis</i> -Tiliroside) menunjukkan CC ₅₀ dibawah 20µg/mL pada sel line A549 dalam kurun waktu inkubasi 48 jam secara berurutan sebagai berikut (9.46, 13.76, 8.56, 15.70, 18.82) µg/mL. Dan dalam waktu inkubasi 24 jam secara efektif ada 3 senyawa triterpenoid yang menunjukkan sitotoksitas terbaik dengan nilai CC ₅₀ dibawah 20µg/mL yaitu 3-O-Z Coumaroyl oleanolic acid, 3-O-Z Caffeoyl oleanolic acid, dan 3-O-Z Coumaroyl ursolic acid dengan nilai sitotoksitas sebagai berikut secara berurutan (9.23, 12.35, dan 13.06) µg/mL.
2	2017	Chao-Min Wang, Kuei-Lin Yeh, Shang-Jie Tsai, Yun-Lian Jhan and Chang-Hung Chou	<i>Alstonia scholaris</i> (daun)	Ursolic Acid & Betulinic acid	Dari ekstrak daun <i>Alstonia scholaris</i> menggunakan pelarut non polar (n-heksan) melalui fraksinasi didapatkan 13 senyawa murni golongan triterpenoid, namun hanya 8 yang memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan sel line A549 melalui MTT assay dan hanya 2 senyawa yang benar-benar efektif dalam menekan pertumbuhan sel kanker yaitu Ursolic acid dan Betulinic acid dengan IC ₅₀ secara berurutan sebagai berikut (39.8 & 40.1) µM
3	2014	Shang-Tse Ho, Yu-Tang Tung, Yueh-Hsiung Kuo, Chi-Chen Lin, and Jyh-Horng Wu	<i>Cryptomeria japonica</i> (daun)	Ferruginol	Hasil dari fraksi n-heksan ekstrak <i>Cryptomeria japonica</i> menunjukkan efek sitotoksitas yang lebih kuat dibandingkan dengan fraksi lainnya pada sel line A549 (56.4%) dengan cara menurunkan viabilitas sel dan nilai IC ₅₀ mendekati 50µg/mL (data tidak ditampilkan). Dan senyawa murni ferruginol dari fraksi n-

				<p>heksan menunjukkan peningkatan efek sitotoksitas seiring meningkatnya konsentrasi dengan nilai IC₅₀ 33.0µM. Dari parameter lainnya menunjukkan bahwa ferruginol menginduksi Fase Sub-G₁ dan jalur apoptosis yang dibuktikan dengan seiring meningkatnya konsentrasi ferruginol menunjukkan peningkatan persentase V positif yang menunjukkan aktivitas apoptosis. Ferruginol juga menunjukkan peningkatan kadar cytochrome c yang dihasilkan mitokondria seiring bertambahnya waktu exposure, yang mana cytochrome c penting untuk menginduksi apoptosis. Parameter lainnya juga menunjukkan ferruginol menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel tumor melalui jalur Caspase-Dependent pathway. Berdasarkan hasil, ferruginol mampu menghambat melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik. Analisis western blot menunjukkan 4 protein caspase teraktivasi setelah pemaparan dengan ferruginol. Ferruginol juga menurunkan aktivitas Bcl-2 (anti-apoptotik) dan meningkatkan aktivitas Bax (pro-apoptotik) yang berperan dalam meregulasi apoptosis.</p>	
4	2017	Wen-dong Wang, Yan Liu, Yuan Su, Xian-zhi Xiong, Dan Shang, Juan-juan Xu, Hong-ju Liu	Famili Cucurbitaceae	Cucurbitacin	<p>Dosis tertinggi (200µM) mampu menurunkan viabilitas sel menjadi 50%. Cucurbitacin juga efektif menekan koloni kanker secara efektif pada dosis 200µM. Pada dosis yang sama mampu menurunkan ekspresi protein m-TOR/PI3K/Akt dengan analisis western blot.</p>
5	2017	Nareerat Petpiroon, Boonchoo Sritularak, and Pithi Chanvorachote	Dendrobium venustum	Phoyunnanin E	<p>Phoyunnanin E secara signifikan menghambat migrasi sel kanker paru-paru manusia A549 pada konsentrasi 5 dan 10 µM pada 48 jam, dengan menghambat motilitas sel kanker paru-paru melalui penekanan EMT dan integrin terkait metastasis</p>
6	2015	Dongdong Wang, Yun Jiang, Ke Wu, Shu Wang and Yitao Wang	<i>Fritillaria ussuriensis</i> (Bulbus)	imperialin, peimisine, verticinon, verticine	<p>alkaloid steroid dari bulbus <i>Fritillaria ussuriensis</i> dapat memiliki potensi yang baik untuk digunakan sebagai obat antitumor.</p>

7	2017	Jian-ye Zhang , Wen-jing Huang, Hong-mei Sun, Yun Liu, Xiao-qin Zhao, Si-li Tang, Ming-na Sun, Sheng Wang, Jia- jun Li, Ling-ling Zhang 1, Jun-hua Zhou, Qian-rong Pan and Hu-biao Chen	<i>Euphorbia lathyrus</i> L. (Biji)	Lathyrol-3- phenyl-acetate- 5,15-diacetate	DEFL1 menghambat pertumbuhan dan menginduksi apoptosis pada sel kanker paru-paru A549 melalui jalur mitokondria
8	2016	Charlene S.C. Garcia, Caroline Menti, Ana Paula F. Lambert, Thiago Barcellos, Sidnei Moura, Caroline Calloni, Cátia S. Branco, Mirian Salvador, Mariana Roesch- Ely And João A.P. Henriques	<i>Salvia officinalis</i> (daun)	asam tartarat, asam malat, asam sitrat, eucalyptol	Ekstrak <i>Salvia officinalis</i> (L.) Brasil memberikan respon sitotoksik yang baik, menghasilkan perubahan morfologi dan induksi apoptosis, dan juga menunjukkan selektivitas untuk sel tumor.
9	2015	Shi-Yong Gao, Yun-Fei Gong, Qiu-Jia Sun, Jing Bai, Long Wang, Zi-Quan Fan, Yu Sun, Yi-Jun Su , Jian Gang and Yu-Bin Ji	<i>Sauromatum giganteum</i> (Engl.) Cusimano & Hett Tuber	sucrose, adenosine, coniferin, lariciresinol, piresil-4-O-β-D- glucoside, olivil, p pinoresinol, tianshic acid, hexadecanedioic acid, linoleic acid, palmitic acid, linolenic acid, linolic acid	Hasil penelitian eksperimental membuktikan aktivitas antitumor dari <i>Sauromatum giganteum</i> (Engl.) Cusimano & Hett dan mendukung penggunaan tradisional ini tanaman. Data ini menunjukkan potensi penggunaan fraksi etil asetat dari <i>Sauromatum giganteum</i> (Engl.) Cusimano & Hett Tuber dalam terapi tumor, aktivitas anti tumor pada kanker garis sel dalam urutan menurun adalah SGC-7901> SMMC-7721> MCF-7> HT-29> A549>. HeLa > MDA-MB-231.
10	2015	Juanjuan Y, Zhenyu Wang, Haina Bai, Xiaojin Yu, Jing Jing and Lili Zuo	<i>Pinus koraiensis</i> pinecone (PPP)	catechin, methyl quercetin, o- vanillin, luteolin and coronaric acid	Hasil penelitian menunjukkan bahwa PPP memiliki kapasitas tertinggi untuk menghambat pertumbuhan sel LOVO dengan nilai EC50 0,317 ± 0,0476 mg / mL. Akhirnya, kromatografi cair kinerja ultra-tinggi - tandem spektrometri massa (UPLC-MS) mengidentifikasi lima puncak sebagai katekin, metil quercetin, o- vanillin, luteolin dan asam koronaric. Hasil kami menunjukkan bahwa <i>Pinus pinus koraiensis</i> adalah sumber polifenol yang tersedia, dan PPP yang dimurnikan dapat menjadi agen antitumor alami.

Eleagnus oldhamii

Tanaman *Eleagnus oldhamii* atau yang lebih dikenal sebagai *silverberry* merupakan jenis tanaman herbal tradisional yang biasa digunakan oleh masyarakat Taiwan untuk mengobati penyakit paru-paru seperti batuk, abses paru-paru hingga asma (Meoni *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Liao *et al.*, (2014) menggunakan ekstrak daun *Eleagnus oldhamii* diuji efek sitotoksitasnya terhadap sel A549 kanker paru-paru. Ekstrak daun *Elaeagnus oldhamii* didapatkan 25 senyawa yang teridentifikasi oleh HPLC dari ketiga fraksinasi dengan kepolaran yang berbeda : didapatkan 13 triterpenoid, 5 flavonoid 1 lignanoid dan 6 benzenoid. 4 triterpenoid (3-O-Z Coumaroyl oleanolic acid, 3-O-Z Caffeoyl oleanolic acid, 3-O-Z Coumaroyl ursolic acid, 3-O-Z Caffeoyl ursolic acid) dan 1 flavonoid (cis-Tiliroside) menunjukkan CC50 dibawah 20µg/mL pada sel line A549 dalam kurun waktu inkubasi 48 jam secara berurutan sebagai berikut (9.46, 13.76, 8.56, 15.70, 18.82) µg/mL.

Inkubasi selama 24 jam secara efektif ada 3 senyawa triterpenoid yang menunjukkan sitotoksitas terbaik dengan nilai CC50 dibawah 20µg/mL yaitu 3-O-Z Coumaroyl oleanolic acid, 3-O-Z Caffeoyl oleanolic acid, dan 3-O-Z Coumaroyl ursolic acid dengan nilai sitotoksitas sebagai berikut secara berurutan (9.23, 12.35, dan 13.06) µg/mL. Menurut Liu *et al.*, (2024) senyawa turunan dari asam ursolat (ursolic acid) dapat menginduksi apoptosis melalui pengaktifan kaskade dari protein Caspase pada Mitokondria lewat stress retikulum endoplasma. Ketidakseimbangan antara retikulum dan endoplasma ini juga menghambat fosforilasi dari jalur Akt/mTor yang berujung pada apoptosis sel.

Alstonia scholaris

Tanaman *Alstonia scholaris* merupakan salah satu tanaman yang tergolong kepada keluarga Apocynaceae dan banyak tersebar di Indonesia terutama di Jawa dan Sumatera yang dikenal dengan nama Pulai (Gunawan *et al.*, 2019). Tanaman ini telah banyak digunakan sebagai obat-obatan tradisional terutama daun dan batangnya yang digunakan oleh masyarakat Cina, India dan Asia Tenggara (Khyade *et al.*, 2014; Intan *et al.*, 2016). Menurut penelitian Wang *et al.*, (2017) dari ekstrak daun *Alstonia scholaris* menggunakan pelarut non polar (n-

heksan) melalui fraksinasi didapatkan 13 senyawa murni golongan triterpenoid, namun hanya 8 yang memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan sel line A549 melalui MTT assay dan hanya 2 senyawa yang benar-benar efektif dalam menekan pertumbuhan sel kanker yaitu Ursolic acid dan Betulinic acid dengan IC50 secara berurutan sebagai berikut (39.8 & 40.1) µM. Penelitian lain Hsu *et al.*, (2015) turunan dari asam betulinat dapat menghambat proliferasi kanker paru-paru pada tikus yang diinduksi kanker. Hampir mirip dengan mekanisme senyawa asam ursolat, asam betulinat juga menghambat metastasis kanker melalui stress retikulum endoplasma.

Cryptomeria japonica

Tanaman ini lebih dikenal dengan nama cemara jepang dan di Taiwan tanaman ini memiliki kegunaan sebagai bahan bangunan dan beberapa dari orang Jepang menjadikannya sebagai tanaman hias. Menurut penelitian Ho *et.al.*, (2014) hasil dari fraksi n-heksan ekstrak *Cryptomeria japonica* menunjukkan efek sitotoksitas yang lebih kuat dibandingkan dengan fraksi lainnya pada sel line A549 (56.4%) dengan cara menurunkan viabilitas sel dan nilai IC₅₀ mendekati 50µg/mL (data tidak ditampilkan). Dan senyawa murni ferruginol dari fraksi n-heksan menunjukkan peningkatan efek sitotoksitas seiring meningkatnya konsentrasi dengan nilai IC₅₀ 33.0µM. Parameter lainnya menunjukkan bahwa ferruginol menginduksi Fase Sub-G₁ dan jalur apoptosis yang dibuktikan dengan seiring meningkatnya konsentrasi ferruginol menunjukkan peningkatan persentase V positif yang menunjukkan aktivitas apoptosis.

Ferruginol juga menunjukkan peningkatan kadar cytochrome c yang dihasilkan mitokondria seiring bertambahnya waktu exposure, yang mana cytochrome c penting untuk menginduksi apoptosis. Parameter lainnya juga menunjukkan ferruginol menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel tumor melalui jalur Caspase-Dependent pathway. Berdasarkan hasil, ferruginol mampu menghambat melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik. Analisis western blot menunjukkan 4 protein caspase teraktivasi setelah pemaparan dengan ferruginol. Ferruginol juga menurunkan aktivitas Bcl-2 (anti-apoptotik) dan meningkatkan aktivitas Bax (pro-apoptotik) yang berperan dalam meregulasi apoptosis.

Penelitian Ho ini juga memverifikasi bahwa ferruginol menginduksi apoptosis melalui jalur caspase-dependent pathway pada mitokondria.

Famili Cucurbitaceae

Famili Cucurbitaceae telah menjadi target dalam pengobatan kasus kanker. Pada studi yang dilakukan oleh Wang et al., (2017) melihat efek antitumor dan apoptosis pada sel A549, selanjutnya juga melihat efek pada siklus sel dan jalur pensinyalan mTOR/ PI3K/ Akt juga. Tes MTT dan klorogenik mengungkapkan bahwa cucurbitacin A menginduksi sitotoksitas dan menghambat kecenderungan pembentukan koloni sel kanker paru-paru A549 ini masing-masing. Hasil ini menunjukkan bahwa cucurbitacin A menyebabkan menghambat pertumbuhan sel dalam waktu dan konsentrasi tertentu. Flow cytometry menggunakan propidium iodida menunjukkan bahwa cucurbitacin A menyebabkan penangkapan siklus sel fase G2 / M dalam sel-sel ini dalam sifat tergantung dosis.

Meningkatnya pengetahuan tentang pensinyalan sel telah menyebabkan strategi untuk menargetkan jalur pensinyalan, yang diubah dalam sel tumor (Neuzillet *et al.*, 2014). Penelitian ini, western blot assay menafsirkan bahwa efek antikanker cucurbitacin A sebenarnya dimediasi melalui downregulation protein pensinyalan kunci termasuk mTOR / PI3K / Akt. pada riset ini menunjukkan bahwa cucurbitacin A dapat menghambat jalur pensinyalan m-TOR / PI3K / Akt dengan cara yang tergantung dosis. Dengan demikian, asalkan cucurbitacin A dievaluasi lebih lanjut untuk studi in vivo, itu bisa menjadi obat antikanker yang menjanjikan (Wang *et al.*, 2017).

Dendrobium venustum

Dendrobium venustum adalah spesies tumbuhan yang tergolong ke dalam famili orchidaceae. Ekstrak dari berbagai tanaman anggrek memiliki sifat anti kanker yang ditunjukkan dengan aktivitas sitotoksik terhadap leukemia dan melanoma, serta terhadap sel kanker otak, payudara, serviks, lambung, hati, dan paru-paru. *Dendrobium venustum* (Sliwinski *et al.*, 2022) memiliki kandungan senyawa Phoyunnanin E yang dapat dijadikan sebagai antikanker, phoyunnanin E memiliki aktivitas

anti-migrasi dan penekanan EMT (transisi epitel ke mesenkim) yang mana EMT merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap metastasis sel kanker, metastasis sel kanker penting untuk diketahui dalam pengobatan kanker. Riset yang dilakukan oleh Petpiroon *et al.*, (2017). phoyunnanin E dapat menekan EMT dengan cara mengembalikan E- Cadherin ke saklar Ncadherin dan mengurangi vimentin serta faktor emt terkait, snail dan slug.

Phoyunnanin E pada konsentrasi 5 dan 10 μM yang tidak beracun bagi sel H460, H292, A549 dan HaCaT menunjukkan potensi yang baik untuk menghambat aktivitas migrasi tiga jenis sel kanker paru-paru manusia. Efek antimigrasi phoyunnanin E terbukti berhubungan dengan fenotipe EMT yang ditekan. Selain penekanan EMT, pengobatan phoyunnanin E dengan 5 dan 10 μM dapat menurunkan tingkat seluler integrin αv dan integrin β3 , integrin ini sering diatur dalam sel tumor yang sangat metastasis (Petpiroon *et al.*, 2017). dengan hal itu semakin banyak bukti menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif tanaman memiliki kemampuan untuk menekan EMT pada kanker paru-paru. faktor utama yang berkontribusi terhadap metastasis sel kanker.

Fritillaria ussuriensis

Efek sitotoksik ekstrak kloroform, ekstrak n-hexane, ekstrak air dan total alkaloid pada bulbus *Fritillaria ussuriensis* pada sel LLC, A2780, HepG2 dan A549 diperiksa pada konsentrasi yang berbeda, dengan IC50 yang ditentukan. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak kloroform dan total alkaloid pada bulbus *Fritillaria ussuriensis* menunjukkan efek sitotoksik yang jauh lebih tinggi dibandingkan ekstrak n-hexane dan ekstrak air, terutama total alkaloid pada bulbus *Fritillaria ussuriensis* yang menunjukkan aktivitas penghambatan yang paling efektif. Selain itu, dua cell line kanker (A2780 dan LLC) lebih sensitif terhadap ekstrak kloroform dan total alkaloid pada bulbus *Fritillaria ussuriensis* daripada yang lain. Selain itu, kami mengevaluasi sitotoksitas verticine, vericinone, imperialine, dan peimisine secara in vitro. Keempat alkaloid menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan, dan verticinone dan peimisine menunjukkan efek penghambatan yang jauh lebih tinggi daripada yang lain (Wang *et al.*, 2015).

***Euphorbia lathyris* L.**

Identifikasi struktur dan induksi apoptosis pada sel NSCLC A549 dari lathyrol-3-fenilasetat-5,15-diasetat (deoksi faktor *Euphorbia* L1, DEFL1) yang menunjukkan penghambatan pertumbuhan yang kuat pada sel A549 dengan nilai IC₅₀ 17,51 ± 0,85 µM. DEFL1 menekan pertumbuhan dan migrasi sel dalam percobaan penyembuhan luka pada sel A549 dengan cara yang bergantung pada dosis. Untuk menjelaskan mekanisme antikanker, apoptosis yang diinduksi oleh DEFL1 diselidiki. Secara mekanis, DEFL1 menginduksi apoptosis, dengan melibatkan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS), penurunan potensial membran mitokondria (ΔΨ_m), pelepasan sitokrom c, peningkatan aktivitas caspase-9 dan 3. Ciri-ciri karakteristik apoptosis diamati dengan mikroskop fluoresensi. DEFL1 menghambat pertumbuhan dan menginduksi apoptosis pada sel kanker paru-paru A549 melalui jalur mitokondria (Zhang *et al.*, 2017).

Salvia officinalis

Eucalyptol mampu mengatur aktivitas p38 dan caspase-3, menginduksi apoptosis dan menekan proliferasi kanker. sam ursolat mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker ovarium melalui aktivasi caspase dan pengurangan sintesis glikogen dan protein melalui fosforilasi enzim glikogen sintase kinase - 3 β (GSK-3β). Molekul ini mampu meningkatkan regulasi Bax dan menurunkan regulasi kadar Bcl-2, melepaskan sitokrom c ke sitosol dan menurunkan potensi membran mitokondria, sehingga mengaktifkan jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik pada *cell line* kanker payudara manusia. Ekstrak *Salvia officinalis* (L.) Brazil memberikan respon sitotoksik yang baik, menghasilkan perubahan morfologi dan induksi apoptosis, dan juga menunjukkan selektivitas terhadap sel tumor (Garcia *et al.*, 2016).

***Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett Tuber**

Lima serum dengan berbagai fraksi seperti fraksi petroleum eter, fraksi kloroform, fraksi etil asetat fraksi etil asetat, fraksi n-butanol dan fraksi air. Hanya serum yang mengandung fraksi etil asetat dari Umbi *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett yang memiliki aktivitas penghambatan terhadap sel tumor dengan

menghambat proliferasi sel tumor. Efek penghambatan fraksi etil asetat pada tujuh garis sel secara berurutan adalah SGC-7901 > SMMC-7721 > MCF-7 > HT-29 > A549 > HeLa > MDA-MB-231. Meskipun sel tumor A549 pada kanker paru-paru menduduki peringkat 5, namun efektivitas antitumor dari Umbi *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett terbukti dengan inhibition rate sekitar 29% pada dosis 0,9540 g/kg.d. Dengan kata lain, inhibition rate dapat bertambah jika adanya peningkatan dosis. Model tikus pembawa tumor Sarkoma S180 dan hepatoma H22 diadopsi dalam percobaan antitumor in vivo, kami menemukan fraksi etil asetat dari Umbi *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett dapat menghambat pertumbuhan S180 dan memperpanjang masa hidup tikus yang mengandung H22 dengan peningkatan dosis.

***Pinus koraiensis pinecone* (PPP)**

Aktivitas antiproliferasi PPP dievaluasi terhadap A375, A549, SH-SY5Y, LOVO, MCF-7, HeLa dan garis sel HT29 dengan uji MTT. Ada perbedaan yang cukup besar dalam sensitivitas ketujuh garis sel kanker terhadap PPP. Secara keseluruhan, PPP secara kasar menghambat proliferasi tujuh jenis sel dengan cara yang bergantung pada dosis. Ini menunjukkan kuat efek anti-proliferasi pada tiga garis sel kanker LOVO, HT29 dan HeLa dengan antiproliferasi tingkat 80%, 70% dan 65%, masing-masing, ketika konsentrasi PPP adalah 1,0 mg / mL. Untuk sisanya garis sel (A375, MCF-7, A549 dan SY5Y), PPP menunjukkan efek penghambatan yang relatif buruk tanpa lebih tinggi dari 40% tingkat anti-proliferasi. Ekstrak kaya fenolik telah banyak diteliti untuk mereka sifat antiproliferatif potensial terhadap berbagai sel kanker, dan beberapa di antaranya juga telah menunjukkan hasil yang menjanjikan.

Berdasarkan nilai EC₅₀ pada Gambar 3B, antiproliferasi efek antiproliferasi dari PPP pada tujuh garis sel berada dalam urutan penurunan berikut: MCF-7 > A375 > A549 > SH-SY5Y > HeLa > HT29 > LOVO. Semakin rendah nilai EC semakin tinggi antiproliferasinya. Dalam penelitian kami, PPP menunjukkan efek antiproliferasi yang berbeda pada tujuh garis sel kanker target, yang mengindikasikan bahwa sel kanker yang berbeda memiliki kepekaan yang berbeda terhadap sampel uji yang sama.

konsentrasi PPP yang digunakan dalam pengujian telah dinormalisasi, menunjukkan bahwa respons antiproliferatif yang berbeda pada tujuh sel dikaitkan dengan komposisi polifenol PPP, bukan dengan kandungan polifenol. Dengan demikian untuk sel A549 dapat meningkatkan komposisi dari polifenol PPP.

Kesimpulan

Studi in vitro pada sel line A549 kanker paru-paru telah dilakukan pada lebih dari sepuluh tanaman. Senyawa aktif dalam tanaman ini, seperti polifenol, terpenoid (asam oleanolat, ursolat, betulinat, ferruginol), flavonoid (tilirosida), dan alkaloid dapat berperan sebagai agen antikanker dan terbukti menghambat pertumbuhan sel line A549 kanker paru-paru dengan berbagai metode.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Rita Maliza atas bimbingannya selama penyusunan ulasan ini. Kami juga berterima kasih kepada Jurusan Biologi Universitas Andalas yang telah memberikan dukungan dan menampung pemikiran-pemikiran yang terkandung dalam jurnal ini.

Referensi

- Fadillah, Rahmi, A., Rahman, A. T., Annisa, N., Ibrahim, M. H., Aisyah, R., & Maliza, R. (2023). Effectiveness of Plant Bioactive Compounds as Colorectal Cancer Cell Line Inhibitors: A Systematic Review. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(1), 288–301. <https://doi.org/10.29303/jbt.v23i1.5883>
- Gao, S. Y., Gong, Y. F., Sun, Q. J., Bai, J., Wang, L., Fan, Z. Q., Sun, Y., Su, Y. J., Gang, J., & Ji, Y. B. (2015). Screening antitumor bioactive fraction from *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett and sensitive cell lines with the serum pharmacology method and identification by UPLC-TOF-MS. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(3), 4290–4306. <https://doi.org/10.3390/molecules20034290>
- Garcia, C. S., Menti, C., Lambert, A. P., Barcellos, T., Moura, S., Calloni, C., Branco, C. S., Salvador, M., Roesch-Ely, M., & Henriques, J. A. (2016). Pharmacological perspectives from Brazilian *Salvia officinalis* (Lamiaceae): antioxidant, and antitumor in mammalian cells. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 88(1), 281–292. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520150344>
- Gunawan, H. (2019). 100 Spesies Pohon Nusantara: Target Konservasi Ex Situ Taman Keanekaragaman Hayati. IPB Press. Bogor. ISBN: 9786024407711.
- Ho, S. T., Tung, Y. T., Kuo, Y. H., Lin, C. C., & Wu, J. H. (2015). Ferruginol inhibits non-small cell lung cancer growth by inducing caspase-associated apoptosis. *Integrative cancer therapies*, 14(1), 86–97. <https://doi.org/10.1177/1534735414555806>
- Hsu, T. I., Chen, Y. J., Hung, C. Y., Wang, Y. C., Lin, S. J., Su, W. C., Lai, M. D., Kim, S. Y., Wang, Q., Qian, K., Goto, M., Zhao, Y., Kashiwada, Y., Lee, K. H., Chang, W. C., ... & Hung, J. J. (2015). A novel derivative of betulinic acid, SYK023, suppresses lung cancer growth and malignancy. *Oncotarget*, 6(15), 13671–13687. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3701>
- Intan, P. R., Winarno, M. W., & Prihatini, N. (2016). Efek ekstrak campuran kulit batang pulai (*Alstonia scholaris*) dan Meniran (*Phyllanthus niruri*) pada mencit Swiss Webster yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 79–88. <http://dx.doi.org/10.22435/jki.v6i2.6229.79-88>
- Juwita, Amalita, N., & Dewi, M. P. (2020). Faktor-Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kanker Paru-Paru dengan Menggunakan Analisis Regresi Logistik. *UNPjoMath*, 4(1), 38–42. <http://dx.doi.org/10.24036/unpjomath.v6i1.11550>
- Khyade, M. S., Kasote, D. M., & Vaikos, N. P. (2014). *Alstonia scholaris* (L.) R. Br. and *Alstonia macrophylla* Wall. ex G. Don: A comparative review on traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of*

- ethnopharmacology*, 153(1), 1–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.025>
- Kooti, W., Servatyari, K., Behzadifar, M., Asadi-Samani, M., Sadeghi, F., Nouri, B., & Zare Marzouni, H. (2017). Effective Medicinal Plant in Cancer Treatment, Part 2: Review Study. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 982–995.
<https://doi.org/10.1177/2156587217696927>
- Liao, C. R., Kuo, Y. H., Ho, Y. L., Wang, C. Y., Yang, C. S., Lin, C. W., & Chang, Y. S. (2014). Studies on cytotoxic constituents from the leaves of *Elaeagnus oldhamii* Maxim. in non-small cell lung cancer A549 cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(7), 9515–9534.
<https://doi.org/10.3390/molecules19079515>
- Liu, W., Kang, S., Chen, H., Bahetjan, Y., Zhang, J., Lu, R., Zheng, N., Yang, G., & Yang, X. (2024). A composition of ursolic acid derivatives from *Ludwigia hyssopifolia* induces apoptosis in throat cancer cells via the Akt/mTOR and mitochondrial signaling pathways and by modulating endoplasmic reticulum stress. *Journal of ethnopharmacology*, 319(Pt 3), 117351.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117351>
- Meoni, G., Cecere, F. L., Lucherini, E., & Di Costanzo, F. (2013). Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *Journal of geriatric oncology*, 4(3), 282–290.
<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.04.005>
- Petpiroon, N., Sritularak, B., & Chanvorachote, P. (2017). Phoyunnanin E inhibits migration of non-small cell lung cancer cells via suppression of epithelial-to-mesenchymal transition and integrin α v and integrin β 3. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 553.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-2059-7>
- Rodríguez-Hernandez, Carlos & Torres-García, Saúl & Olvera, Carlos & Ramírez Castillo, Flor & Loera Muro, Abraham & González, Francisco & Guerrero-Barrera, Alma, (2014). Cell culture: History, Development and Prospects. *International Journal of Current Research and Academic Review*. 2(12). 188-200.
<http://www.ijcrar.com/>
- Rosdiana, A. dan Hadisaputri, Y. E. 2016. Review Artikel: Studi Pustaka Tentang Prosedur Kultur Sel. *Farmaka*. 14(1): 236-249.
<https://doi.org/10.24198/jf.v14i1.10781>
- Śliwiński, T., Kowalczyk, T., Sitarek, P., & Kolanowska, M. (2022). Orchidaceae-Derived Anticancer Agents: A Review. *Cancers*, 14(3), 754.
<https://doi.org/10.3390/cancers14030754>
- Sugiharto, S., Simanjuntak, R. A. P. S., & Larissa, O. 2021. Kanker Paru, Faktor Risiko dan Pencegahannya. *Senapenmas*. 613-620.
<https://doi.org/10.24912/psenapenmas.v0i0.15060>
- Wang, C. M., Yeh, K. L., Tsai, S. J., Jhan, Y. L., & Chou, C. H. (2017). Anti-Proliferative Activity of Triterpenoids and Sterols Isolated from *Alstonia scholaris* against Non-Small-Cell Lung Carcinoma Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(12), 2119.
<https://doi.org/10.3390/molecules22122119>
- Wang, D., Jiang, Y., Wu, K., Wang, S., & Wang, Y. (2015). Evaluation of antitumor property of extracts and steroidal alkaloids from the cultivated *Bulbus Fritillariae ussuriensis* and preliminary investigation of its mechanism of action. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 29.
<https://doi.org/10.1186/s12906-015-0551-5>
- Wang, W. D., Liu, Y., Su, Y., Xiong, X. Z., Shang, D., Xu, J. J., & Liu, H. J. (2017). Antitumor And Apoptotic Effects Of Cucurbitacin A In A-549 Lung Carcinoma Cells Is Mediated Via G2/M Cell Cycle Arrest And M-Tor/Pi3k/Akt Signalling Pathway. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM*, 14(2), 75–82.
<https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i2.9>
- Wardhani, C. T., Gayatri, D., & Nuraini, T. (2022). Perbandingan Skoring Kualitas Hidup Pasien Kanker dengan

- Menggunakan EORTC QLQ-C30 dan FACT-G: Literatur Review. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 7(1): 61-69. <https://doi.org/10.22146/jkesvo.64393>
- Wijaya, C. A. & Muchtaridi, M. (2017). Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi. *Farmaka*, 15(1): 53-68. <https://doi.org/10.24198/jf.v15i1.12285>
- Yi, J., Wang, Z., Bai, H., Yu, X., Jing, J., & Zuo, L. (2015). Optimization of Purification, Identification and Evaluation of the in Vitro Antitumor Activity of Polyphenols from *Pinus Koraiensis* Pinecones. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(6), 10450–10467. <https://doi.org/10.3390/molecules200610450>
- Zhang, J. Y., Huang, W. J., Sun, H. M., Liu, Y., Zhao, X. Q., Tang, S. L., Sun, M. N., Wang, S., Li, J. J., Zhang, L. L., Zhou, J. H., Pan, Q. R., ... & Chen, H. B. (2017). Structure Identification and In Vitro Anticancer Activity of Lathyrol-3-phenylacetate-5,15-diacetate. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(9), 1412. <https://doi.org/10.3390/molecules22091412>