

**SIKLUS SEL SEBAGAI TARGET
PENEMUAN OBAT ALAM ANTIKANKER:
PENDEKATAN EMPIRIS HINGGA TEKNOLOGI
MODERN**



UNIVERSITAS GADJAH MADA

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam bidang Biologi Farmasi
pada Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada**

**Disampaikan pada Pengukuhan Guru Besar
Universitas Gadjah Mada
Tanggal 29 Agustus 2023**

**Oleh:
Prof. Dr. apt. Puji Astuti, S.Si., M.Sc.**

Bismillaahirrohmaanirrohiim

Yang terhormat,

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada;

Rektor dan para wakil rektor Universitas Gadjah Mada;

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada;

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada;

Dekan, Wakil Dekan, Direktur, dan Kepala di lingkungan Universitas Gadjah Mada;

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Fakultas

Rekan-rekan sejawat dosen, tenaga kependidikan dan seluruh civitas akademika Universitas Gadjah Mada, para mitra, tamu undangan dan keluarga yang saya cintai

Assalaamu'alaikum wa rahmatullaahi wa barakaatuh

Salam sejahtera untuk kita semua

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah Swt. yang atas rahmat dan karunia-Nya kita semua dapat berkumpul pada hari ini di Balai Senat dalam kondisi sehat walafiat. Pada pagi yang berbahagia ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Gadjah Mada, Prof. dr. Ova Emilia, M.Med.Ed., Sp.OG(K)., Ph.D., yang telah memberi kesempatan kepada saya menyampaikan pidato pengukuhan Guru Besar dalam bidang Biologi Farmasi dengan judul:

**SIKLUS SEL SEBAGAI TARGET
PENEMUAN OBAT ALAM ANTIKANKER:
PENDEKATAN EMPIRIS HINGGA TEKNOLOGI MODERN**

Pada acara ini, saya merasa terhormat karena dapat menyampaikan sekelumit pandangan mengenai perkembangan penemuan obat, khususnya obat alam untuk penyakit kanker, yang

sampai saat ini masih menjadi penyakit utama penyebab kematian di dunia.

Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit yang secara global memiliki pengaruh di negara maju maupun negara berkembang dengan kurang lebih 10 juta kematian dilaporkan pada tahun 2020 (Globocan, 2020). Pada tahun 2040, diperkirakan jumlah kasus kanker baru per tahun akan meningkat menjadi 29,5 juta dan jumlah kematian terkait kanker diprediksi mencapai 16,4 juta (NCI, 2020). Keadaan ini diperparah pada masa pandemi Covid-19 yang menemukan bahwa angka kematian meningkat di antara pasien kanker yang terinfeksi Covid-19 (Yang et al., 2021). Di Indonesia, terdapat 396.914 kasus kanker baru dengan angka kematian mencapai 234.511 pada tahun 2020 (The Global Cancer Observatory, 2021). Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi kanker di Indonesia berdasar hasil diagnosis dokter berbasis provinsi dari tahun 2013–2018 menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 1.000 penduduk menjadi 1,8 per 1.000 penduduk. Provinsi D.I. Yogyakarta menunjukkan angka prevalensi tertinggi pada tahun 2018 mencapai 4,9 per 1.000 penduduk, diikuti Sumatra Barat dan Gorontalo (Kemkes, 2018).

Kasus kanker di Indonesia berdasarkan data yang dirilis WHO pada tahun 2020 menunjukkan bahwa kasus terbanyak yang terjadi pada perempuan adalah kanker payudara, diikuti kanker mulut rahim, ovarium, kolorektum, dan tiroid. Sementara itu, kasus kanker yang menyerang laki-laki terbanyak adalah paru-paru, kolorektum, hati, nasofaring, dan prostat (The Global Cancer Observatory, 2021). Insidensi kasus kanker ini berdampak ekonomi, terutama pada masyarakat kelompok menengah dan bawah, di mana jaminan sosial kesehatannya belum memadai. Hal ini berdampak pada sistem layanan kesehatan dan juga negara karena tingginya pengeluaran perawatan kesehatan, di samping kerugian produktivitas karena morbiditas dan kematian dini. Mempertimbangkan hal tersebut, sudah menjadi hal yang semestinya agar kita lebih bisa memahami karakteristik penyakit ini sebagai salah satu bentuk upaya pencegahan maupun penanganan terapi yang tepat.

Siklus Sel dan Kanker

Para hadirin yang saya hormati,

Siklus sel adalah proses pada sel yang berfungsi untuk memastikan duplikasi sejumlah besar materi genetik, termasuk semua komponen protein terjadi secara akurat, dan kemudian memisahkan hasil duplikasi tersebut kepada dua sel baru secara identik. Proses ini sangat terorganisasi dan teratur melibatkan sinyal pengatur pertumbuhan dan sinyal-sinyal protein yang berfungsi memantau integritas genetik, memastikan tidak adanya kerusakan genetik. Siklus sel berlangsung secara kontinu dan berulang (siklik) yang umumnya disebut proliferasi. Proses ini bergantung pada laju sel melalui empat fase, yaitu G0/G1, S, G2, dan M (Oo et al., 2019).

Kanker ditandai dengan penyimpangan aktivitas siklus sel. Hal ini terjadi akibat mutasi pada jalur pensinyalan atau akibat kerusakan genetik pada gen yang mengode protein siklus sel. Beberapa protein yang terlibat dalam siklus sel adalah *cycle-dependent kinase* (cdks) dan *cyclin*. Rangsangan terhadap protein pengendali siklus sel ini berakibat pada stimulasi atau pemblokiran laju siklus sel. Adanya disregulasi protein yang mengontrol siklus sel ini seperti ekspresi berlebih *cyclin* atau *down*-regulasi penghambat cdks dapat menyebabkan pertumbuhan yang tidak teratur dan tidak terkendali (Weinberg, 1996). Selain itu, protein-protein yang terlibat dalam siklus sel normal diatur oleh beberapa mekanisme lainnya, di antaranya transkripsi spesifik siklus sel maupun degradasi protein. Disregulasi mekanisme ini dapat berakibat pada penyimpangan aktivasi protein siklus sel dan menjadi penyebab terjadinya pembentukan tumor (Suski et al., 2021).

Pengembangan obat-obat antikanker generasi awal yang bertarget siklus sel sayangnya kurang bersifat spesifik dan ditemukan sangat toksik dalam aplikasinya di klinik. Oleh karena itu, penemuan dan terapi obat saat ini dirancang untuk lebih bertarget, memanfaatkan perubahan genetik tertentu yang membedakan sel tumor dengan sel normalnya. Penelitian dan pengembangan obat antikanker yang menargetkan protein yang terlibat dalam siklus sel dengan lebih spesifik, toksisitas rendah, dan

tergantung dosis pada sel normal menjadi atraktif dan perlu mendapat perhatian.

Pendekatan Saintifik Fitoterapi Kanker Bertarget Siklus Sel

Bapak ibu yang saya hormati,

Pada saat ini, banyak kita temukan kecenderungan masyarakat untuk kembali ke alam. Nenek moyang kita sudah lama mempraktikkan penggunaan tanaman obat dalam pengobatan tradisional dan merupakan suatu bentuk kearifan lokal yang muncul dari kebiasaan, praktik, konsumsi, budaya pemanfaatan nilai, serta khasiat yang didapatkan dari tanaman obat tersebut. Lebih dari 80% penduduk di dunia saat ini mengandalkan pengobatan alternatif dan komplemen, di mana lebih dari 60% obat-obat yang digunakan berasal dari produk alam ataupun metabolit sekundernya (Mathur & Hoskins, 2017).

Peningkatan kualitas, keamanan, dan kemanjuran penggunaan tanaman obat berbasis pembuktian klinis tidak lepas dari pemanfaatan perkembangan ilmu pengetahuan, sains biologi, analisis, serta perkembangan dan inovasi proteomik-genomik dalam validasi penggunaannya. Pembuktian pengetahuan tradisional dengan informasi yang lebih detail mengenai eksperimen validasi yang dilakukan terhadap hewan maupun manusia merupakan bagian etnofarmakologi yang sangat penting (Wong et al., 2016).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa agen kemoterapi yang diperoleh dari produk alam ataupun sintesis, analognya mempunyai efek samping terbatas dan memiliki kemampuan *anti-multidrug resistance*. Beberapa agen kemoterapi yang diisolasi dari tanaman seperti *vincristine*, *vinblastine*, *irinotecan*, *etoposide*, *paclitaxel*, *camptothecin*, dan *epipodophyllotoxin* telah digunakan dalam penanganan kanker saat ini (Nobili et al., 2009). Data dari FDA (*Food and Drug Administration*) menunjukkan bahwa 40% dari molekul yang disetujui berasal dari bahan alam atau turunannya dan 74%-nya digunakan dalam terapi kanker (Seca & Pinto, 2018).

Saat ini banyak penelitian berbasis tanaman obat yang digunakan sebagai sumber senyawa kimia bioaktif dan telah diuji

efek farmakologinya, baik *in vitro* maupun *in vivo*, serta beberapa di antaranya diakui berperan dalam perkembangan obat baru sebagai antikanker (Newman & Cragg, 2007; Fadhilah et al., 2021; Suharsanti et al., 2022), termasuk di dalamnya bekerja melalui modulasi siklus sel (Seca & Pinto, 2018; Astuti, 2022; Fadhilah et al., 2022).

Kunyit (*Curcuma longa* L) sebagai contoh, dengan zat aktifnya *curcumin*, diketahui mempunyai kemampuan kemopreventif dan antitumor melalui modulasi jalur pensinyalan yang berperan dalam perkembangan kanker, proliferasi, dan apoptosis (Tomeh et al., 2019). *Curcumin* memodulasi onkogen lain seperti F-box protein S-phase kinase-associated protein 2 (Skp2) yang berperan dalam degradasi p27 (Huang et al., 2011). *Curcumin* yang terkandung dalam kunyit dilaporkan dapat menghambat proliferasi sel HCT-116 melalui induksi penghentian siklus sel pada fase G2/M dan G1 secara parsial serta memengaruhi regulasi *cyclin* D1 (Sharif et al., 2014). *Curcumin*, ketika dikombinasikan dengan *genistein*, mampu meningkatkan jumlah kematian T47D sel melalui mekanisme pembatalan penghentian siklus sel pada fase G2 (Astuti et al., 2012). Selain *curcumin*, kandungan lain dalam *C. longa* adalah *carvacrol* yang ditemukan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara melalui regulasi siklus sel dan jalur TRPM7 (Li et al., 2021).

Selain kunyit, daun sirsak (*Annona muricata*) juga banyak diteliti dan dikembangkan sebagai antikanker payudara, salah satunya dilihat dari kemampuan sitotoksik minyak atisirinya terhadap sel MCF-7 (Prasad et al., 2019). Tanaman sirsak juga banyak diteliti sebagai upaya pencarian terapi terhadap kanker kolorektum. Ekstrak etil asetat daun sirsak dilaporkan dapat menginduksi apoptosis sel kanker kolon HCT-116 dan HT-29 melalui induksi penghentian siklus sel pada fase G1 serta mampu menghambat migrasi dan invasi sel kanker kolon. Dari ekstrak etil asetat daun sirsak tersebut, ditemukan acetogenin *annomuricin* E yang mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker kolon HT-29 (Moghadamtousi et al., 2015).

Keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) juga dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan sel MCF-7 *in vitro* dengan IC_{50} ekstrak diklormetan daun sebesar 68,65 $\mu\text{g/mL}$ dan umbinya 63,08 $\mu\text{g/mL}$ melalui induksi ekspresi caspase-3 dan p21 nukleus (Putra et al., 2011). Penelitian pada tanaman lain, yaitu fraksi etil asetat buah mahkota dewa, dilaporkan dapat menginduksi apoptosis sel MDA-MB-231 melalui jalur mitokondria dan memodulasi protein pro dan anti-apoptosis, *caspase*, serta modulasi siklus sel (Kavitha et al., 2017). Di sisi lain, (-)-*epigallocatechingallate* (EGCG) yang terkandung dalam teh hijau dilaporkan juga dapat menurunkan proliferasi sel kanker mulut rahim melalui berbagai mekanisme, antara lain, ialah induksi penghentian siklus sel, depolimerisasi mikrotubulus seluler, penghambatan penggabungan tubulin, penghambatan angiogenesis, pengaturan pertumbuhan sel, dan penekanan *oncoprotein* HPV (Wang et al., 2018).

Tanaman obat lain yang dilaporkan mengandung senyawa aktif antikanker adalah mengkudu (*M. citrifolia*). *Damnacanthal* yang diisolasi dari akar tanaman ini dalam bentuk nanoformulasinya dapat menghambat pertumbuhan beberapa sel kanker (HCT-116, HT-29) melalui penurunan ekspresi *cyclin* D1. Senyawa ini juga diketahui menghambat pertumbuhan kanker prostat PC-3 *invitro* melalui penurunan ekspresi *cyclin*-D1 pascatranslasi (Sukamporn et al., 2016). Selain itu, dalam penelitian lainnya diketahui bahwa *chrysin*, senyawa yang diisolasi dari ekstrak air dan etil asetat buah mengkudu, ketika dikombinasikan dengan *apigenin*, mampu menurunkan viabilitas HepG2 dan menginduksi apoptosis melalui *down-regulasi S-phase kinase-associated protein-2* (Skp2) dan ekspresi *low-density lipoprotein receptor-related protein 6* (LRP6) (Huang et al., 2016).

Penemuan Obat Alam Antikanker Bertarget Siklus Sel

Hadirin yang berbahagia,

Melihat potensi tanaman obat, baik yang dipergunakan secara empiris maupun penelitian saintifik yang mendukung perkembangannya dalam fitoterapi, kita dapat melihat lebih jauh

perkembangan penemuan pengobatan modern saat ini yang di antaranya berasal dari bahan alam.

Salah satu cerita sukses adalah penemuan *paclitaxel* atau yang lebih dikenal dengan Taxol. Taxol merupakan obat antikanker bahan alam yang awalnya ditemukan pada tahun 1962 dari batang *Taxus brevifolia*. Setelah beberapa tahun penelitian, senyawa ini dikonfirmasi menunjukkan kemampuan antitumor pada tikus melanoma model B16 dan terpilih menjadi kandidat untuk uji klinis. Dr. Susan Horwitz dari Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, pada tahun 1977 melalui pendanaan NCI (*National Cancer Institute*) menemukan bahwa senyawa ini mampu berikatan dengan perakitan mikrotubulus sel (*microtubule assembly*) serta memperlambat pembelahan dan pertumbuhan sel dengan menstabilkan mikrotubulus, mencegah penyusutan, dan akhirnya menghalangi terjadinya pemisahan kromosom. Uji klinis dimulai pada tahun 1984 dan Taxol disetujui oleh FDA untuk mengobati kanker ovarium pada tahun 1992, diikuti tahun 1994 untuk kanker payudara. Saat ini, Taxol juga digunakan untuk mengobati kanker paru-paru dan sarkoma Kaposi. Uji klinis terhadap beberapa jenis kanker yang lain, termasuk kombinasinya, masih terus berjalan (NCI, 2023).

Selain Taxol, beberapa alkaloid indol yang juga berasal dari bahan alam dan telah banyak diketahui kemampuan biologi dan farmakologinya dan saat ini telah banyak dipakai dalam klinik, antara lain, ialah *vincristine* dan *vinblastine* (Song, 2021). Obat ini merupakan obat antikanker yang awalnya mendapatkan persetujuan dari US FDA pada tahun 1960-an dan berasal dari tanaman *Catharanthus roseus*. *Vincristine* bekerja melalui modulasi tubulin, suatu agen penstabilisasi mikrotubulus, sedangkan *vinblastine* mencegah pembentukan mikrotubulus—menyebabkan gangguan pada perakitan benang *spindle*, penghentian siklus sel pada fase M. *Vincristine* banyak digunakan pada pengobatan kanker leukemia, limfoma, mieloma, payudara, serta kanker kepala dan leher. Sementara itu, *vinblastine* digunakan untuk pengobatan Hodgkin's dan non-Hodgkin limfoma, kanker payudara, sarkoma Kaposi, karsinoma sel ginjal, dan kanker testis (Dyani et al., 2022). Beberapa

obat turunan sintetik lain yang juga berasal dari tumbuhan dan bekerja melalui mekanisme modulasi siklus sel dengan harapan sifat lebih baik terus dikembangkan. Beberapa di antaranya sukses dalam uji klinik dan/atau mendapat persetujuan FDA, misalnya *cabazitaxel*, *omacetaxine*, *etoposide*, *teniposide*, *vindesine*, dan *vinorelbine* (Seca & Pinto, 2018; Sharifii-Rad, 2019; Jungwirth et al., 2023).

Siklus Sel dalam Kombinasi Kemoterapi

Bapak ibu yang saya hormati,

Kemoterapi saat ini merupakan salah satu metode utama pengobatan kanker. Namun, pada pelaksanaannya, tidak terelakkan bahwa masih terdapat kendala untuk mencapai efek terapi yang diinginkan dan adanya efek samping yang tidak bisa dihindarkan, seperti rambut rontok, mual, dan muntah. Selain itu, selama kemoterapi *multiple drug resistance* (MDR) juga dapat memengaruhi efektivitas perawatan. Umumnya, kemoterapi tunggal tidak dapat memenuhi persyaratan pengobatan klinis. Kombinasi dengan kemoterapi yang berbeda atau metode perawatan yang berbeda seperti radioterapi dilakukan untuk mencegah replikasi, invasi, dan metastasis sel kanker.

Proses terjadinya, perkembangan, dan metastasis tumor erat kaitannya dengan siklus sel. Regulasi siklus sel dapat bersinergi dengan kemoterapi dalam dua aspek, inhibisi atau promosi. Sensitivitas sel tumor terhadap obat kemoterapi dapat ditingkatkan dengan strategi kerja sama regulasi siklus sel. Regulasi siklus sel merupakan serangkaian mekanisme kompleks yang melibatkan berbagai protein sel, seperti *cyclins*, *cyclin-dependent kinases*, *cell cycle checkpoints*, dan jalur pensinyalan siklus sel. Strategi kombinasi kemoterapi dengan regulasi siklus sel dapat dilakukan melalui mekanisme aktivasi atau inhibisi siklus sel.

Kontrol siklus sel yang dikenal dengan nama sel *checkpoints* melindungi sel dari kerusakan DNA dengan menahan laju sel pada tahap tertentu sampai kerusakan diperbaiki sebagai bentuk mekanisme bertahan hidup dan pertahanan. Namun, pada sel tumor, mekanisme *checkpoints* ini tidak terjadi yang berakibat pada

ketidakmampuan sel kanker untuk berhenti pada titik tertentu siklus sel. Pada kanker manusia, selain gangguan pada jalur pensinyalan, gangguan pada *checkpoint* siklus sel ini juga memegang peranan penting dalam pengendalian pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Penggagalan *checkpoint* siklus sel seperti terjadi pada kanker, sebelum kerusakan diperbaiki, menjadi peluang menarik perkembangan target terapi. Sel kanker dalam kondisi ini dapat diinduksi dan dimanipulasi untuk menjalani apoptosis, suatu proses kematian sel yang terprogram, daripada membelah tidak terkendali. Pemahaman kontrol siklus sel dan mekanisme *checkpoints* sangat penting dalam pengembangan agen antikanker yang penting untuk klinik.

Ketika DNA mengalami kerusakan, gen *Ataxia Telangiectasia Mutated* (ATM) dan *Ataxia Telangiectasia and Rad3 associated* (ATR) diaktifkan sehingga menyebabkan penghentian proses siklus sel dan sel berkoordinasi untuk memperbaiki kerusakan DNA. Selama proses ini, aktivitas gen di bawahnya, yaitu *checkpoint kinase 1* (CHK-1) atau *checkpoint kinase 2* (CHK-2), dapat dihambat. Akibatnya, *checkpoint* pada siklus sel akan hilang; menjadikan siklus sel tetap berjalan membawa kerusakan DNA yang belum diperbaiki. Keadaan ini akan menginduksi sel untuk memacu melakukan bunuh diri (apoptosis) (Reinhardt et al., 2007; Astuti et al., 2009; Oo et al., 2019). Dalam pemanfaatan kombinasi kemoterapi obat-obatan yang memacu siklus sel, kombinasi obat-obat penghambat *checkpoint kinase* dan obat-obat penyebab kerusakan DNA akan secara efektif membunuh sel kanker. Kombinasi UCN-1, suatu ATP analog *indocarbazole*, meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap *platinum* (Pt), *camptothecin* (CPT), dan *doxorubicine* (DOX) (Reinhardt et al., 2007). Contoh yang lain adalah kombinasi penghambat CHK-1 dengan dosis rendah subklinikal *hydroxyurea* (HU). Walaupun kombinasi obat-obatan ini dilaporkan memiliki efek antikanker yang sama dengan kombinasi penghambat CHK-1 dan *gemcitabine*, kombinasi penghambat CHK-1 dan HU ditemukan lebih superior dengan tingkat toksisitas lebih rendah pada jaringan normal (Oo et al., 2019). Studi lain juga melaporkan efektivitas kombinasi, di mana *genistein*, suatu

flavonoid yang berasal dari kacang kedelai (*Glicine max*) dapat meningkatkan kematian sel T47D yang diberi perlakuan *curcumin*. *Curcumin* merupakan suatu pigmen tanaman yang dapat menginduksi penghentian siklus sel pada beberapa jenis sel kultur. Kombinasi keduanya yang diberikan dalam waktu yang berbeda dapat meningkatkan kematian sel (Astuti et al., 2012).

Selain itu, kombinasi kemoterapi dengan mekanisme penghambatan siklus sel juga banyak dilakukan. *Silibinin* adalah agen terapeutik dan suplemen makanan yang dapat ditoleransi dengan baik dan relatif tidak memiliki efek samping yang merugikan tubuh manusia. Agen ini dikombinasikan dengan *doxorubicine* (DOX), suatu obat yang bekerja melalui mekanisme penghambatan enzim Topo II untuk perbaikan DNA. *Silibinin* bersinergi dengan DOX dan dapat menyebabkan penghentian siklus sel pada G2/M—menghasilkan efek kematian sel kanker tiga kali lipat lebih baik jika dibandingkan penggunaan sendiri. Agen ini juga dilaporkan dapat mencegah toksisitas, efek samping, dan resistensi tubuh terhadap DOX (Singh et al., 2004).

Teknologi Modern dalam Pemenuhan Kebutuhan Jumlah Obat Alam

Hadirin yang berbahagia,

Dalam proses penemuan obat yang berasal dari bahan alam, banyak tantangan yang dihadapi dalam proses uji klinis, terutama dalam hal suplai yang tidak memungkinkan diisolasi dari tanaman aslinya, terlalu mahal dan secara ekologi tidak layak. Teknologi kultur sel dan jaringan tanaman merupakan salah satu teknologi modern yang menjanjikan untuk memenuhi kebutuhan metabolit sekunder dalam jumlah komersial. Berbagai upaya dilakukan, antara lain, adalah melalui optimasi kondisi kultur, seleksi galur berproduktivitas tinggi, penggunaan prekursor, metode transformasi, maupun teknik imobilisasi. Kultur jaringan dikombinasi dengan perkembangan rekayasa genetika, biologi molekuler, enzimologi, dan teknologi fermentasi menjadikan kultur sel tanaman sebagai alternatif yang layak untuk produksi metabolit sekunder penting

(Hussain et al., 2012). Alternatif kombinasi strategi juga dikembangkan, di antaranya, adalah pembuatan obat secara semi-sintesis atau menggunakan alternatif inang yang dapat digunakan untuk memproduksi obat tersebut.

Sebagai contoh adalah dalam pemenuhan kebutuhan Taxol untuk uji klinis. Penemuan prekursor Taxol, *10-deacyl-baccatin* III dari *Taxus baccata* yang kemudian dikonversi melalui kimia sintesis menjadi Taxol, merupakan salah satu strategi pemenuhan jumlah besar senyawa ini. Selain itu, kemampuan dari sel tanaman untuk membelah, tumbuh, dan memproduksi metabolit sekunder dalam kondisi yang bervariasi membuktikan bahwa Taxol dan juga berbagai jenis golongan *taxane* yang lain dapat dihasilkan dari kultur sel tanaman spesies *Taxus* dan ditingkatkan produksinya melalui modifikasi kondisi kultur, seperti komposisi media dan metode operasi (Bringi et al., 2012). Saat ini, Taxol diproduksi melalui kultur sel yang dikembangkan oleh Phyton Catalytic dan digunakan oleh *Bristol-Myers Squibb* (BMS) untuk memproduksi obat ini (NCI, 2023).

Pengembangan penemuan obat lainnya untuk memenuhi suplai bahan baku obat antikanker juga dilakukan untuk produksi *vincristine* dan *vinblastine*. Obat ini masuk dalam daftar obat dengan jumlah kurang pada US FDA 2019–2020 (Fox et al., 2020). Saat ini, produksi *vinblastine* dilakukan melalui ekstraksi dari *C. roseus* serta kondensasi *catharantine* dan prekursor *vindoline*. Mengingat jalur biosintesis *vinblastine* merupakan jalur yang sangat panjang dan kompleks, kebutuhan mencari strategi alternatif dan sumber penghasil dengan produktivitas tinggi sangat dibutuhkan. Jalur biosintesis prekursor *catharantine* dan *tabersonine* (prekursor *vinblastine* dari *strictosidine*) dapat disusun kembali pada tanaman *Nicotiana benthamiana* yang memungkinkan produksi dengan lebih cepat dan nyaman (Grzech et al., 2023). Yeast (khamir) merupakan inang yang saat ini dilaporkan mampu memproduksi *vinblastine* yang berasal dari *catharantine* dan prekursor *vindoline* (Zang et al., 2022).

Endofit: Sumber Bahan Baku Obat Alam Potensial

Bapak ibu yang saya hormati,

Pencarian senyawa bioaktif pada tanaman menjadi tantangan besar karena diharapkan senyawa tersebut dapat diperoleh dalam jumlah besar tanpa menimbulkan kerusakan ekologis. Mengingat potensi banyaknya senyawa bioaktif antikanker yang dihasilkan dari tanaman dan banyak penelitian yang melaporkan bahwa mikroba yang tumbuh dalam jaringan tanaman juga mampu menghasilkan metabolit aktif tersebut, beberapa penelitian saat ini difokuskan pada pencarian mikroba yang tumbuh dalam jaringan tanaman atau yang lebih dikenal dengan sebutan endofit untuk dieksplorasi potensinya sebagai sumber senyawa bioaktif antikanker (Kusari et al., 2009; Romadhonsyah et al., 2022). Taxol dari tanaman *Taxus brevifolia* yang sebelumnya dapat diproduksi oleh endofit *Taxomyces andranae*, penelitian lainnya menemukan bahwa senyawa ini juga dapat diproduksi oleh fungi endofit *Aspergillus fumigatus* dari tanaman *Taxus* sp. (Kumar et al., 2019). Obat antikanker lain, *camptothecin*, yang awalnya diisolasi dari *Camptotheca acuminata* juga dilaporkan diproduksi oleh jamur endofitnya (Kusari et al., 2009). *Vincristine* dan *vinblastine* juga ditemukan diproduksi oleh endofit *Talaromyces radicus* yang diisolasi dari *Catharanthus roseus* (Palem et al., 2015). Penemuan terbaru melaporkan bahwa *vincristine* juga dapat diproduksi fungi endofit *Nigrospora zimmermanii* dari tanaman yang sama (Birat et al., 2022).

Selain menghasilkan metabolit aktif yang sama dengan tanaman inangnya, endofit juga dapat menghasilkan senyawa aktif antikanker yang lain (Eltivitasari et al., 2021). Salah satu contohnya adalah *fusaproliferin*, suatu mikotoksin *sesterpene* yang diisolasi dari *Fusarium solani*, fungi endofit yang diisolasi dari tanaman *Aglaonema hookerianum*. Schott. Senyawa ini sitotoksik terhadap sel kultur MIA, PaCa2, dan BXPC3; model sel kanker pankreas dengan IC₅₀ lebih baik daripada *gemcitabine* (Hoque et al., 2018). Senyawa berpotensi antikanker lainnya, yaitu *pyrophen*, juga ditemukan dari endofit *Aspergillus fumigatus* strain KARSV04 dari tanaman sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav). Senyawa turunan

asam aminio-piron ini dilaporkan menginduksi penghentian siklus T47D pada fase S dan bersinergi dengan *doxorubicin* dalam membunuh sel MCF7 (Astuti et al., 2016; Astuti et al., 2020). Beberapa senyawa baru juga ditemukan dari fungi endofit yang dilaporkan mempunyai kemampuan antikanker melalui gangguan pada jaringan mikrotubulus dan memengaruhi tingkat p21, p27, dan cyclins B/D1/E (Kousar et al., 2022). Penelitian terbaru pada endofit *V. roseus* menemukan potensi senyawa dalam ekstrak etil asetat yang dapat menginduksi apoptosis sel MCF7 (Lay et al., 2023).

Hadirin yang saya muliakan,

Beragamnya biodiversitas dan keanekaragaman hayati di Indonesia sangat mendukung penemuan obat alam asli Indonesia. Dengan inovasi, kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, serta kemampuan sumber daya yang dimiliki oleh negara kita, bukan hal yang tidak mungkin pengembangan obat di Indonesia akan berlangsung lebih cepat dan berkelanjutan.

Sebelum mengakhiri pidato ini, izinkanlah saya mengungkapkan syukur kepada Allah Swt. atas karunia yang diberikan, diberikan rahmat dan kesehatan untuk menyampaikan pidato pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah Mada. Atas diraihnya Guru Besar ini, saya menyampaikan terima kasih kepada Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang mengangkat saya ke jabatan Guru Besar dalam bidang Biologi Farmasi, Universitas Gadjah Mada. Penghargaan, penghormatan, dan ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Ketua, Sekretaris, dan anggota MWA; Ketua, Sekretaris, dan anggota Senat; Ketua dan Sekretaris Dewan Guru Besar; Rektor, Wakil Rektor, para Dekan, Wakil Dekan, Direktur, Kepala, dan Pimpinan Universitas Gadjah Mada yang telah mendukung dan memberi arahan serta bimbingan dalam pencapaian Guru Besar ini.

Teriring rasa terima kasih saya haturkan kepada kepada Prof. Dr. apt. Satibi, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi UGM serta para Wakil Dekan. Ketua Senat Fakultas Farmasi, Prof. Dr. apt. Abdul Rohman, M.Si. dan segenap anggota Senat, Pimpinan, dan anggota Redaksi Majalah Obat Tradisional; kepada seluruh dosen

dan tenaga kependidikan di Fakultas Farmasi UGM yang tentunya tidak dapat saya sebutkan satu per satu, saya haturkan rasa syukur dan ucapan terima kasih telah kebersamai saya untuk berkarya dan bersinergi. Prof. Dr. apt. Retno Sunarminingsih, M.Sc. dan Prof. Dr. apt. Sismindari, S.U., yang telah mengajarkan saya untuk berkarier di luar *comfort zone*. Prof. Dr. Pratikno, M.Soc.Sc., Prof. Ir. Dwikorita Karnawati, M.Sc., Ph.D., Prof. Ir. Panut Mulyono, M.Eng., D.Eng., IPU., ASEAN Eng., Prof. Dr. Suratman, M.Sc., Prof. drg. Ika Dewi Ana, M.Kes., Ph.D., Prof. Ir. Irfan D. Prijambada, M.Eng., Ph.D., serta bapak ibu pimpinan, rekan, dan kolega di LPPM dan DPKM yang telah memberi kesempatan dan pengalaman bersama mengabdikan untuk negeri; Prof. Dr. Paripurna, S.H., M.Hum., LL.M., Dr. Danang Sri Hadmoko, M.Sc., Ignatius Susatyo Wijoyo, M.M., serta bapak ibu pimpinan di kantor kerja sama, rekan, dan kolega di DKAUI atas bimbingan, dukungan, semangat, dan kekeluargaan yang luar biasa.

Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada guru-guru saya di TK Kutilang Magelang Utara, SD Wates V Magelang, SMPN 2 Magelang, dan SMA 1 Magelang; kepada guru-guru saya di Fakultas Farmasi UGM; School of Biotechnology and Biomolecular, the University of New South Wales, Australia; dan the Diamantina Institute for Cancer, Immunology and Metabolic Medicine, the University of Queensland, Australia. Ucapan terima kasih yang tidak terhingga saya haturkan kepada Prof. Dr. apt. Subagus Wahyuono, M.Sc., sebagai pembimbing skripsi saya, sekaligus mentor dan selalu menjadi “Bapak” yang membimbing dan mengarahkan karier saya. Kepada Prof. Peter Gray dan Dr. Noelle-Anne Sunstrom selaku pembimbing S-2 dan Prof. Brian Gabrielli dan Dr. Denis Dowhan sebagai pembimbing S-3.

Pada kesempatan ini, perkenankan saya untuk menghaturkan rasa terima kasih yang tulus kepada Prof. Dr. apt. Ibnu Gholib Gandjar, DEA. (alm.) atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk menjadi dosen di Fakultas Farmasi UGM; kepada guru-guru saya di Departemen Biologi Farmasi UGM, Prof. apt. Subagus Wahyuono, M.Sc., Prof. Dr.phil.nat. apt. Sudarsono, Prof. Dr. apt. Wahyuono, S.U. (alm), Prof. Dr. apt. Suwijiyo Pramono, DEA. (alm),

Dra. apt. Koensoemardiyah S.U., Dra. apt. Sri Mulyani, S.U., Dra. apt. Wahyuningsih S.U. (almh.), Prof. Dr. apt. CJ Soegihardjo (alm.), Drs. apt. Didik Gunawan S.U. (alm.), Drs. apt. Sudarto, S.U. (alm.), dan Dr. apt. Purnomo Untoro, S.U. (alm.). Kepada teman seperjuangan SMA, S-1 Farmasi UGM angkatan '92, serta bapak ibu, teman, dan kolega di Departemen Biologi Farmasi UGM: Prof. Dr. apt. Erna Prawita Setyowati, M.Si., selaku Kepala Departemen, Prof. Dr. apt., Triana Hertiani, M.Si., Dr. apt. Andayana Puspitasari, M.Si., Dr. apt. Indah Purwantini, M.Si., Dr.rer.nat. apt. Yosi Bayu Murti, M.Si., Dr. Sylvia Utami Tunjung Pratiwi, M.Si., Dr. Djoko Santosa, M.Si., Dr.rer.nat.apt. Nanang Fakhruddin, M.Si., apt. Purwanto, M.Sc., Ph.D., apt. Puguh Indrasetiawan, M.Sc., Ph.D.; kepada Bapak Ibu tendik: Mbak Sri Wisni, Mbak Widyati Prihatiningtias, Mbak Titik, Mbak Sarti, Mbak Erna, Mas Bibit, Mas Setiyana, Mas Supandi, Mas Iswahyudi, dan Pak Tukiran (alm.). Perkenankan pula saya menghaturkan terima kasih kepada Prof. Dr. apt. Triana Hertiani dan Prof. Dr. apt. Zullies Ikawati yang telah bersedia meluangkan waktu sibuknya untuk memberi masukan pada naskah pidato ini. Kepada semua mahasiswa-mahasiswi bimbingan saya, terima kasih telah berjuang dan belajar bersama.

Pada kesempatan yang mulia ini, perkenankan pula saya mempersembahkan gelar Guru Besar ini untuk Bapak tercinta, Bapak Sudiyono (alm.), teriring hormat penuh sayang untuk Ibu Tumiyem, yang telah memberi teladan dan belajar banyak tentang hidup yang sesungguhnya. Rasa terima kasih kepada kakak-kakakku: Mas Didi (alm.) & Mbak Dewi, Mbak Iyik dan Mas Puji (alm.), Mbak Eni dan Mas Yanto. Doa dan terima kasih juga saya haturkan kepada Ibu dan Bapak Mertua, Niniek Soedarni dan Moedjiono (alm.) dan kakak-kakak ipar. Di hari istimewa ini, saya ingin menyampaikan rasa sayang dan terima kasih kepada anak-anakku tercinta, Mutiara Ramadhani Nugroho dan Aji Suryo Nugroho. Dari kalianlah Mama belajar arti penting sebuah keluarga. Terima kasih telah menjadi anak-anakku yang hebat. Apresiasi dan cinta sepenuhnya untuk suamiku, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, M.Si. atas dukungan dan *“always be there”*, Insya Allah semangat

kebersamaan ini akan menghantarkan kita dalam keluarga sakinah, mawadah, warohmah.

Hadirin yang saya hormati,

Dengan segala kerendahan hati, saya haturkan terima kasih yang tidak terhingga atas kesediaannya berbagi bersama di hari yang berbahagia ini. Semoga apa yang saya sampaikan ini bermanfaat. Mohon dimaafkan atas segala kekurangan dan kekhilafan.

Wassalaamualaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh

DAFTAR PUSTAKA

- Astuti P**, Eden W, Wahyono, Wahyuono S, Hertiani T. (2016). Pyrophen produced by endophytic fungi *Aspergillus* sp isolated from *Piper crocatum* Ruiz and Pav exhibited cytotoxic activity and induced S phase arrest in T47D breast cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 17:615–618.
- Astuti P**. (2022). “Fitoterapi Kanker”. Dalam Fakhruddin dkk., *Herbal Untuk Terapi*, 1st Ed. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 99–140.
- Astuti P**, Januarti IB, Kiromah NZW, Fitri HA, Wahyono W, Wahyuono S. (2020). Pyrophen Isolated from the Endophytic Fungus *Aspergillus fumigatus* Strain KARSV04 Synergizes the Effect of Doxorubicin in Killing MCF7 but not T47D Cells. *Turk J Pharm Sci.*, 17(3):280–284.
- Astuti P**, Pike T, Widberg C, Payne E, Harding A, Hancock J, Gabrielli B. (2009). MAPK pathway activation delays G2/M progression by destabilizing Cdc25B. *J Biol Chem.*, 284(49):33781–8.
- Astuti P**, Utami ED, Nugrahani AW, Sudjadi S. (2012). Genistein abrogates G2 arrest induced by curcumin in p53 deficient T47D cells. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20:82.
- Birat K, Binsuwaidan R, Siddiqi TO, Mir SR, Alshammari N, Adnan M, Nazir R, Ejaz B, Malik MQ, Dewanga, RP, et al. (2022). Report on Vincristine-Producing Endophytic Fungus *Nigrospora zimmermanii* from Leaves of *Catharanthus roseus*. *Metabolites*, 12:1119.
- Bringi V, Kadkade P, Prince C, Roach B. (2011). Enhanced production of paclitaxel and taxanes by cell cultures of *Taxus* species, U.S. Pub. No. 2011/0086397 (“the '397 publication”) <https://patentimages.storage.googleapis.com/d3/cd/2c/c0f077b8bc7df3/US8338143.pdf>. Diakses pada 8 Juli 2023.

- Dhyani P, Quispe C, Sharma E, Bahukhandi A, Sati P, Attri DC, Szopa A, Sharifi-Rad J, Docea AO, Mardare I, Calina D, Cho WC. (2022). Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell International*, 22:206.
- Eltivitasari A, Rahmawati, Gemantari BM, Romadhonsyah F, Nurrochmad A, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). Effect of light exposure on secondary metabolites production of an endophytic fungus *Arthrinium rasikravindrae* and its antioxidant and anticancer activities. *Biodiversitas*, 22(6):3156–3163.
- Fadhilah K, Wahyuono S, **Astuti P**. (2020). A bioactive compound isolated from Duku (*Lansium domesticum* Corr) fruit peels exhibits cytotoxicity against T47D cell line. *F1000Res*. 9:3.
- Fadhilah K, Wahyuono S, **Astuti P**. (2022). Terpenoids isolated from *Lansium domesticum* fruit peel induce apoptosis and cell cycle arrest in T47D cell lines. *Biodiversitas*, 23(2):1167–1171.
- Fox ER, Unguru Y. (2020). Oncology drug shortages in the USA—business as usual. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 17:128–129.
- Globocan, New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2020, Union for International Cancer Control. 2020. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>. Diakses tanggal 14 Mei 2023.
- Grzech D, Hong B, Caputi L, Sonawane PD, O'Connor SE. (2023). Engineering the Biosynthesis of Late-Stage Vinblastine Precursors Precondylocarpine Acetate, Catharanthine, Tabersonine in *Nicotiana benthamiana*. *ACS Synth Bio.*, 12(1):27–34.
- Hoque N, Hasan C, Rana M, Varsha A, Sohrab M, Rahman K. (2018). Fusaproliferin, a Fungal Mycotoxin, Shows Cytotoxicity against Pancreatic Cancer Cell Lines. *Molecules*, 23:1–8.
- Huang C, Wei YX, Shen MC, Tu YH, Wang CC, Huang HC. (2016). Chrysin, Abundant in *Morinda citrifolia* Fruit Water-EtOAc Extracts, Combined with Apigenin Synergistically Induced

Apoptosis and Inhibited Migration in Human Breast and Liver Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(21):4235–4245.

- Huang HC, Lin CL, Lin JK. (2011). 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose, quercetin, curcumin and lycopene induce cell-cycle arrest in MDA-MB-231 and BT474 cells through downregulation of Skp2 protein. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59:6765–6775.
- Hussain MS, Fareed S, Ansari S, Rahman MA, Ahmad IZ, Saeed MJ. (2012). Current approaches toward production of secondary plant metabolites. *Pharm Bioallied Sci.*, 4(1):10–20.
- Jungwirth G, Yu T, Liu F, Cao J, Eddine MA, Moustafa M, Abdollahi A, Warta R, Unterberg A, Herold-Mende C. (2023). Pharmacological Landscape of FDA-Approved Anticancer Drugs Reveals Sensitivities to Ixabepilone, Romidepsin, Omacetaxine, and Carfilzomib in Aggressive Meningiomas. *Clin Cancer Res.*, 29(1):233–243.
- Kavitha N, Ein Oon C, Chen Y, Kanwar JR, Sasidharan S. (2017). Phaleria Macrocarpa (Boerl.) Fruit Induce G₀/G₁ and G₂/M Cell Cycle Arrest and Apoptosis Through Mitochondria-Mediated Pathway in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cell. *Journal of Ethnopharmacology*, 201:42–55.
- Kementerian Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2018. https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf. Diakses_tanggal 15 Juli 2023.
- Kousar R, Naeem M, Jamaludin MI, Arshad A, Shamsuri AN, Ansari N, Akhtar S, Hazafa A, Juddin J, Khan A, Al-Harrasi A. (2022). Exploring the anticancer activities of novel bioactive compounds derived from endophytic fungi: mechanisms of action, current challenges and future perspectives. *Am J Cancer Res.*, 12(7):2897–2919.

- Kumar P, Singh B, Thakur V, Thakur A, Thakur N, Pandey D, Chand D. (2019). Hyper-production of taxol from *Aspergillus fumigatus*, an endophytic fungus isolated from *Taxus* sp. of the Northern Himalayan region. *Biotechnology Reports*, 24:e00395. doi: 10.1016/j.btre.2019.e00395.
- Kusari S, Zühlke S, Spiteller M. (2009). An endophytic fungus from *Camptotheca acuminata* that produces camptothecin and analogues. *J Nat Prod.*, 72:2–7.
- Lay CS, Agustina I, Astuti P, Hertiani T. (2023). Cytotoxic screening of endophytic fungi associated with *Catharanthus roseus*. *Biodiversitas*, 24:2716–2722.
- Li L, He L, Wu Y, Zhang Y. (2021). Carvacrol affects breast cancer cells through TRPM7 mediated cell cycle regulation. *Life Sciences*, 266:118894.
- Lim TG, Lee SY, Huang Z, Lim DY, Chen H, Jung SK, Bode AM, Lee KW, Dong. (2014). Curcumin suppresses proliferation of colon cancer cells by targeting CDK2. *Cancer Prevention Research*, 7:466–474.
- Mathur S, Hoskins C. (2017). Drug development: Lessons from nature. *Biomedical Reports*, 6:612–614.
- Moghadamtousi SZ, Rouhollahi E, Karimian H, Fadaeinasab M, Firoozinia M, Abdulla MA, Kadir HA. (2015). The chemopotential effect of *Annona muricata* leaves against azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats and the apoptotic effect of acetogenin annonuricin E in HT-29 cells: A bioassay-guided approach. *PLoS ONE*, 10.
- National Cancer Institute, Cancer Statistics. (2020). <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>. Diakses pada 14 Mei 2023.
- National Cancer Institute, Developmental Therapeutics Program), Succes Story: Taxol (NCS 125973), 2023. https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/success_stories/s2_taxol.htm Diakses pada 8 Juli 2023.
- Newman DJ, Cragg GM. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*, 7(3):461–477.

- Nobili S, Lippi D, Witort E, Donnini M, Bausi L, Minia E, Capaccioli S. (2009). Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacology Research*, 59:365–378.
- Oo ZY, Proctor M, Stevenson AJ, Nazareth D, Fernando M, Daignault SM, Lanagan C, Walpole S, Bonazzi V, Škalamera D, Snell C, Haass NK, Larsen JE, Gabrielli B. (2019). Combined use of subclinical hydroxyurea and CHK1 inhibitor effectively controls melanoma and lung cancer progression, with reduced normal tissue toxicity compared to gemcitabine. *Mol Oncol.*, 13(7):1503–1518.
- Prasad SK, Varsha V, Devananda D. (2019). Anti-cancer properties of *Annona muricata* (L.): A Review. *Medicinal Plants*, 11(2):117–129.
- Putra A, Tjahjono T, Winarto W. (2011). Ekstrak Keladi Tikus (*Typhonium Flagelliforme*) Fraksi Diklorometanolik dan Ekspresi Caspase-3 dan P21 Cell-Line Kanker Payudara MCF-7. *Media Medika Indonesiana*, 45:95–104.
- Reinhardt HC, Aslanian AS, Lees JA, Yaffe MB. (2007). p53-deficient cells rely on ATM- and ATR-mediated checkpoint signaling through the p38MAPK/MK2 pathway for survival after DNA damage. *Cancer Cell.*, 11:175–189.
- Romadhonsyah F, Gemantari GM, Nurrochmad A, Wahyuono S, **Astuti P.** (2022). Antioxidant, Cytotoxic Activities and Characterization of Secondary Metabolites of Endophytic Fungus *Schizophyllum commune* isolated from *Coleus amboinicus* (Lour.) Leaves. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15(1):357–364.
- Seca AML, Pinto DCGA. (2018). Plant Secondary Metabolites as Anticancer Agents: Successes in Clinical Trials and Therapeutic Application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19:3533.
- Sharifi-Rad J, Ozleyen A, Tumer TB, Adetunji CO, Omari NE, Balahbib A, Taheri Y, Bouyahya A, Martorell M, Martins N, Cho WC. (2019). Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. *Biomol. Eng.*, 1:679.

- Singh RP, Mallikarjuna GU, Sharma G, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Chan DCF, Agarwal C, Agarwal R. (2004). Oral Silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappa B-mediated inducible chemoresistance. *Clin. Cancer Res.*, 10:8641–8647.
- Song F, Bian YQ, Liu J, Li ZH, Zhao L, Fang JM, et al. (2021). Indole alkaloids, synthetic dimers and hybrids with potential in vivo anticancer activity. *Curr Topics Med Chem.*, 21(5):377–403.
- Suharsanti R, **Astuti P**, Yuniarti N, Wahyuono S. (2022). Review of Isolation Methods, Chemical Composition and Biological Activities of *Curcuma aeruginosa* Roxb Rizhome. *Trop J Nat Prod Res.*, 6(10):1538–1546.
- Sukamporn P, Rojanapanthu P, Silva G, Zhang X, Gritsanapan W, Baek SJ. (2016). Damnacanthal and its nanoformulation exhibit anti-cancer activity via cyclin D1 down-regulation. *Life Sciences*, 152:60–66.
- Suski JM, Braun M, Strmiska V, Sicinski P. (2021). Targeting cell-cycle machinery in cancer. *Cancer Cell*, 39(6):760–778.
- The Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. (2021). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>. Diakses pada 14 Mei 2023.
- Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. (2019). A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci.*, 20(5):1033.
- Wang YQ, Lu JL, Liang YR, Li QS. (2018). Suppressive Effects of EGCG on Cervical Cancer. *Molecules*, 23:2334.
- Wong FC, Tan ST, Chai TT. (2016). Phytochemical-mediated Protein Expression Profiling and the Potential Applications in Therapeutic Drug Target Identifications. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 56(1): S162–70.
- Yang L, Chai P, Yu J, Fan X. (2021). Effects of cancer on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 63,019 participants. *Cancer Biol Med.*, 18:298–307.

Zhang J, Hansen LG, Gudich O, Viehrig K, Lassen LMM, Schrübbbers L, Adhikari KB, Paulina Rubaszka¹, Carrasquer-Alvarez E, Chen L, D'Ambrosio V, Lehka B, Haidar AK, Nallapareddy S, Giannakou K, Laloux M, Arsovska D, Jørgensen MAK, Chan LJG, Kristensen M, Christensen HB, Sudarsan S, Stander EA, Baidoo E, Petzold CJ, Wulff T, O'Connor SE, Courdavault V, Jensen MK, Keasling JD. (2022). A microbial supply chain for production of the anti-cancer drug vinblastine. *Nature*, 609(7926):341–347.

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



Nama : Prof. Dr. apt. Puji Astuti, M.Sc.
 Jabatan Fungsional/
 Golongan : Guru Besar/ IVA
 NIP/NIDN : 197308281998032002/0028087306
 Tempat dan Tanggal Lahir : Wonogiri, 28 Agustus 1973
 Alamat Rumah : Perumahan Kavling UII, Jln. Merpati
 C27, Ngaglik, Sleman, DIY
 Nomor HP : 085729043445
 Alamat Kantor : Sekip Utara, Yogyakarta
 Nomor Telepon/Fax Kantor : (+62274) 543120
 Alamat e-mail : puji_astuti@ugm.ac.id

Data Keluarga

Suami : Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, M.Si.
 Anak : Mutiara Ramadhani Nugroho (19 thn)
 Aji Suryo Nugroho (12 thn)

Riwayat Pendidikan

1986 : Lulus dari SDN Wates V Magelang
 1989 : Lulus dari SMPN 2 Magelang

- 1992 : Lulus dari SMAN 1 Magelang
 1997 : Lulus S-1 Farmasi dari Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
 1998 : Lulus Profesi Apoteker dari Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
 2003 : Lulus S-2 Biotechnology, School of Biotechnology and Biomolecular Science, the University of New South Wales, Australia
 2010 : Lulus S-3 Medicinal Science, School of Medicine, the Diamantina Institute for Cancer, Immunology and Metabolic Medicine, the University of Queensland, Australia

Peneliti Utama (5 Tahun Terakhir, Terseleksi)

- 2023 : Eksplorasi Jamur Endofit Asal Tanaman Asli Indonesia Sebagai Penghasil Senyawa Sitotoksik
 2021 : Eksplorasi dan Optimasi Produksi Senyawa Antikanker dari Fungi Endofit Tanaman Obat Indonesia (*Phaleria Macrocarpa*, *Typhonium Flagelliforme*, *Catharanthus Roseus*)
 2021 : Penelusuran Senyawa Bioaktif Eceng Gondok (*Eichhornia Crassipes* (Mart) Solms): Studi Antioksidan dan Antikanker
 2018–2020 : Penelusuran Target Aksi Senyawa Bioaktif Dari Endofit Tanaman Jinten (*Coleus Amboinicus* Lour.) Terhadap Sel Kanker

Pengalaman Manajerial

- 2011–2013 : Sekretaris Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi UGM
 2011–2013 : Manajer RCE Yogyakarta, LPPM UGM
 2013–2016 : Sekretaris Komisi I Senat Fakultas Farmasi UGM
 2013–2015 : Kepala Bagian Pengelolaan Teknologi Tepat Guna, UMKM, dan RCE, LPPM UGM

- 2014–2016 : Editor in Chief, *Majalah Obat Tradisional*, Fakultas Farmasi UGM
- 2015–2017 : Kepala Subdirektorat Layanan Masyarakat, Direktorat Pengabdian Masyarakat UGM
- 2017–2021 : Sekretaris Direktorat, Direktorat Kemitraan, Alumni, dan Urusan Internasional UGM
- 2017–sekarang : Managing Editor, *Majalah Obat Tradisional*, Fakultas Farmasi UGM
- 2021–2023 : Direktur Direktorat Kemitraan, Alumni, dan Urusan Internasional UGM
- 2023–sekarang : Direktur Direktorat Kemitraan dan Relasi Global UGM

Penghargaan

- 2012 : Satyalancana Karya Satya X
- 2020 : Kesetiaan 15 Tahun UGM

Publikasi Ilmiah (Terbaru, Terseleksi)

- Aryantini D, **Astuti P**, Yuniarti N, Wahyuono S. (2023). Bioassay-guided isolation of the antioxidant constituent from *Kaempferia rotunda* L. *Biodiversitas*, 24(6):3641–3647.
- Aryantini D, **Astuti P**, Yuniarti N, Wahyuono S. (2022). Extraction and Isolation of Phytochemicals from *Kaempferia rotunda* Linn. (White Turmeric) for Pharmacological Application: A Review. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(9):1359–1366.
- Astuti P**. (2022). “Fitoterapi Kanker”. Dalam Fakhrudin dkk, *Herbal Untuk Terapi*, 1st Ed. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 99-140.
- Astuti P**, Januarti IB, Kiromah NZW, Fitri HA, Wahyono W, Wahyuono S. (2020). Pyrophen Isolated from the Endophytic Fungus *Aspergillus fumigatus* Strain KARSV04 Synergizes the Effect of Doxorubicin in Killing MCF7 but not T47D Cells. *Turkish Journal of Pharmaceutical Science*, 17(3):280–284.

- Astuti P**, Pratoko DK, Rollando, Nugroho GW, Wahyuono S, Hertiani T, Nurrochmad A. (2021). Bioactivities of A Major Compound from *Arthrinium rasikravindrae* An Endophytic Fungus of *Coleus amboinicus* Lour., *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(1):23–30.
- Astuti P**, Rollando, Wahyuono S, Nurrochmad A. (2020). Antimicrobial activities of isoprene compounds produced by an endophytic fungus isolated from the leaves of *Coleus amboinicus* Lour. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 8(4):280–289.
- Eltivitasari A, Rahmawati, Gemantari BM, Romadhonsyah F, Nurrochmad A, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). Effect of light exposure on secondary metabolites production of an endophytic fungus *Arthrinium rasikravindrae* and its antioxidant and anticancer activities. *Biodiversitas*, 22(6):3156–3163.
- Eltivitasari A, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). Jamur Endofit *Arthrinium* sp., Sumber Potensial Senyawa Obat: Review. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(3):228–241.
- Fadhilah K, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). A bioactive compound isolated from Duku (*Lansium domesticum* Corr) fruit peels exhibits cytotoxicity against T47D cell line. *F1000Res*, 9:3.
- Fadhilah K, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). A Sesquiterpene Aldehyde Isolated from Ethyl Acetate Extract of *Lansium Domesticum* Fruit Peel. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(3):394–398.
- Fadhilah K, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). Fractions and isolated compounds from *Lansium domesticum* fruit peel exhibited cytotoxic activity against T-47D and HepG2 cell lines. *Biodiversitas*, 22(9):3743–3748.
- Fadhilah K, Wahyuono S, **Astuti P**. (2022). Terpenoids isolated from *Lansium domesticum* fruit peel induce apoptosis and cell cycle arrest in T47D cell lines. *Biodiversitas*, 23(2):1167–1171.
- Gemantari GM, Romadhonsyah F, Nurrochmad A, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). Bioactivity Screening of Endophytic Fungus

- Eutypa linearis* Isolated from *Coleus amboinicus* (Lour.). *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(1):86–95.
- Lay CS, Agustina I, **Astuti P**, Hertiani T. (2023). Cytotoxic screening of endophytic fungi associated with *Catharanthus roseus*. *Biodiversitas*, 24:2716–2722.
- Rahmawati, **Astuti P**, Wahyuono S. (2021). Review: Profil Fitokimia dan Multipotensi dari *Coleus amboinicus* (Lour.). *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(2):158–188.
- Rahmawati, Eltivitasari A, Romadhonsyah F, Gemantari BM, Nurrochmad A, Wahyuono S, **Astuti P**. (2021). Effect of Light Exposure on Secondary Metabolite Production and Bioactivities of *Syncephalastrum racemosum* Endophyte. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 5(2):312–318.
- Romadhonsyah F, Gemantari GM, Nurrochmad A, Wahyuono S, **Astuti P**. (2022). Antioxidant, Cytotoxic Activities and Characterization of Secondary Metabolites of Endophytic Fungus *Schizophyllum commune* isolated from *Coleus amboinicus* (Lour.) Leaves. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15(1):357–364.
- Suharsanti R, **Astuti P**, Yuniarti N, Wahyuono S. (2022). Review of Isolation Methods, Chemical Composition and Biological Activities of *Curcuma aeruginosa* Roxb Rizhome. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(10):1538–1546.
- Suharsanti R, Wahyuono S, **Astuti P**. (2022). Physical and Chemical Fermentation Conditions Affect the Growth and Metabolite Production of Endophytic Fungi *Athelia rolfsii*. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 11(1):85–91.