

## Review: Potensi Metabolit Sekunder dari *Phaleria macrocarpa* dan Fungi Endofitnya sebagai Antikanker

Review: Potential Secondary Metabolites of *Phaleria macrocarpa* and its Endophytic Fungi as Anticancer

Ikra Agustina<sup>1</sup>, Caterina Siskadewi Lay<sup>1</sup>, Triana Hertiani<sup>2</sup>, Puji Astuti<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Puji Astuti: Email: puji\_astuti@ugm.ac.id

Submitted: 21-06-2023

Revised: 10-07-2023

Accepted: 10-07-2023

### ABSTRAK

*Phaleria macrocarpa* merupakan tanaman obat Indonesia yang telah digunakan secara empiris untuk pengobatan berbagai penyakit, termasuk kanker. Beberapa metabolit aktif dari *Phaleria macrocarpa* yang diketahui memiliki aktivitas antikanker diantaranya phalerin, asam galat, fevicordin, dan kaempferol-3-O- $\beta$ -D-glukosida. Kanker adalah salah satu penyakit yang menjadi masalah global dengan prevalensi dan angka kematian yang tinggi. Terapi pada penderita kanker masih mengalami beberapa keterbatasan seperti aspek biaya yang tinggi, banyaknya efek samping obat sintesis pada kemoterapi, dan adanya resistensi obat kemoterapi. Sumber bahan baku pengobatan kanker di Indonesia juga kebanyakan masih bergantung pada impor. Pencarian senyawa aktif dari bahan alam sangat diperlukan untuk pengembangan bahan baku obat antikanker. Namun, seringkali metabolit aktif yang berasal dari tumbuhan memiliki kelimpahan yang rendah. Penggunaan mikroba endofit dapat menjadi salah satu strategi untuk produksi senyawa metabolit aktif tanpa memerlukan bahan baku dalam jumlah besar. Mikroba endofit dapat bersimbiosis dalam inangnya dan menghasilkan metabolit sekunder yang kemungkinan mirip dengan tanaman inangnya. Artikel ini bertujuan mengkaji metabolit sekunder dari *Phaleria macrocarpa* dan potensi penggunaan mikroba endofitnya sebagai sumber senyawa antikanker yang berasal dari alam. Metode yang digunakan berupa studi pustaka melalui penelusuran berbagai studi, artikel ilmiah dan penelitian dari database elektronik (Elsevier, Google Scholar, PubMed, Science Direct dan Springer Link). Artikel ini diharapkan menjadi sumber informasi untuk acuan para peneliti di masa mendatang dalam pengembangan riset obat antikanker yang berasal dari alam.

**Kata Kunci:** Antikanker; Fungi Endofit; Metabolit Sekunder; *Phaleria macrocarpa*

### ABSTRACT

*Phaleria macrocarpa* is an Indonesian medicinal plant used empirically to treat various diseases, including cancer. Several active *Phaleria macrocarpa* metabolites known to have anticancer activity include phalerin, gallic acid, fevicordin, and kaempferol-3-O- $\beta$ -D-glukosida. Cancer is a disease that is a global problem with a high prevalence and mortality rate. Therapy for cancer patients still experiences several limitations, such as high costs, many side effects of synthetic drugs in chemotherapy, and the presence of chemotherapy drug resistance. Sources of raw materials for cancer treatment in Indonesia depend mainly on imports. The search for active compounds from natural ingredients is necessary to develop anticancer drug raw materials. However, often active metabolites of plant origin have low abundances. Endophytic microbes can be a strategy for producing active metabolite compounds without the need for large amounts of raw materials. Endophytic microbes can be symbiotic in their hosts and produce secondary metabolites similar to their host plants. This article examines the secondary metabolites of *Phaleria macrocarpa* and the potential use of endophytic microbes as a source of natural anticancer compounds. The method used is in the form of a literature study through searching various studies, scientific articles, and research from electronic databases (Elsevier, Google Scholar, PubMed, Science Direct, and Springer Link). It is hoped that this article will become a source of information for reference for future researchers in the development of research on anticancer drugs derived from nature.

**Keywords:** Anticancer; Endophytic Fungi; Secondary Metabolites; *Phaleria macrocarpa*

## PENDAHULUAN

Kanker menempati penyebab kematian nomor dua di dunia dengan prevalensi yang diperkirakan akan terus meningkat. Kanker prostat dan kanker payudara memiliki jumlah kasus kanker terbanyak pada pria dan wanita (Siegel dkk., 2016). Berdasarkan data Globocan (2021), kanker menjadi penyebab kematian nomor tiga terbanyak setelah jantung dan stroke di Indonesia. Kasus kanker payudara menempati posisi pertama dengan jumlah kasus paling banyak pada tahun 2020, yaitu sekitar 16,6% dari total 396.194 kasus baru. Posisi kedua dengan kasus terbanyak adalah kanker serviks 9,2%, kemudian kanker paru-paru 8,85%, kolorektum 8,6%, dan liver 5,4%. Karakteristik sel kanker terus mengalami pertumbuhan dan pembelahan yang tidak terkendali hingga dapat menyebar ke organ di sekitarnya. Sumber bahan baku pengobatan kanker di Indonesia kebanyakan masih bergantung pada impor. Sehingga diperlukan pencarian senyawa aktif dari bahan alam untuk pengembangan bahan baku obat antikanker.

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang melimpah dan telah banyak digunakan dalam pengobatan. *Phaleria macrocarpa* telah digunakan secara empiris dalam pengobatan kanker, ambeien, diabetes melitus, alergi, gangguan ginjal, radang sendi, stroke, tekanan darah tinggi, berbagai penyakit kulit, kolesterol, penyakit hati dan jantung (Harmanto, 2005). Banyak peneliti telah menemukan beberapa metabolit sekunder dari *P. macrocarpa* yang memiliki aktivitas antikanker, seperti phalerin (Sumarawati dkk., 2020), asam galat (He dkk., 2016), kaempferol-3-O- $\beta$ -D-glukosida (Zhang dkk., 2006), fevicordin A dan glukosida fevicordin A (Lay dkk., 2014a).

Pengembangan senyawa alam sebagai kandidat obat seringkali terkendala oleh beberapa tantangan. Beberapa tantangan utama dalam mengembangkan senyawa alam sebagai kandidat obat adalah identifikasi sumber yang tepat, kelimpahan rendah dari senyawa aktif, kesulitan dalam ekstraksi karena degradasi berlebihan oleh enzim metabolisme, dan hambatan dalam produksi skala besar karena kompleksitas senyawa. Oleh karena itu, diperlukan strategi baru dan inovatif untuk penemuan obat (Cragg dkk., 2013; Dzobo, 2022). Strategi yang dapat dilakukan seperti penggunaan kultur jaringan, pendekatan sintetik maupun semisintetik, dan penggunaan mikroba yang dapat menghasilkan metabolit aktif. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji metabolit sekunder dari *P. macrocarpa* sebagai antikanker dan potensi penggunaan fungsi endofitnya berdasarkan data ilmiah.

## METODE

Metode yang dilakukan adalah studi literatur yang berasal dari berbagai penelitian relevan. Review ini dilakukan dengan mengumpulkan data penelitian dan artikel ilmiah secara online. Data penelitian yang diperoleh berasal dari database Elsevier, Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan Springer Link. Tidak ada batasan daerah pengambilan sampel dan waktu publikasi yang disitasi. Data yang diperoleh kemudian disusun secara sistematis sesuai dengan ketentuan penulisan dan format penulisan yang diberikan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl, dikenal luas sebagai Mahkota Dewa, merupakan tanaman asli dari Papua, Indonesia. Tanaman ini termasuk famili dalam Hymelaeaceae yang tumbuh di daerah tropis. Tinggi pohon  $\pm$ 1-18 meter, daunnya berwarna hijau dan meruncing dengan panjang  $\pm$ 7-10 cm dan lebar  $\pm$ 3-5 cm. Bunganya berwarna hijau atau merah marun. Buah berbentuk retakan yang berubah dari hijau menjadi merah saat matang. Buah tumbuh pada batang dan cabang pohon dengan diameter  $\pm$ 3 cm. Setiap buah memiliki 1-2 biji yang berwarna coklat (Andreas dkk., 2014).

*P. macrocarpa* telah digunakan secara tradisional sebagai minuman herbal untuk mengobati berbagai jenis penyakit (Alataf dkk., 2013; Abdullah dkk., 2014). Tanaman ini juga digunakan sebagai bahan utama untuk beberapa minuman kesehatan, teh, kosmetik, dan obat-obatan (Zhang dkk., 2012). Bagian dari tanaman yang banyak digunakan dalam pengobatan diantaranya batang, daun, kulit telur dari biji dan buah (Ali dkk., 2012; Govindappa, 2015). Terdapat berbagai senyawa bioaktif yang terkandung dalam *P. macrocarpa* memiliki efek farmakologis, seperti benzofenon, fenolat, lignan, terpenoid, dan xanton (Othman dkk., 2014).

### Metabolit Sekunder *P. macrocarpa* sebagai Antikanker

Kanker merupakan penyakit dengan karakteristik pertumbuhan sel abnormal yang berpotensi untuk menyerang dan menyebar ke bagian lain pada tubuh. Ekstrak dari tanaman *P. macrocarpa* yang memiliki aktivitas sitotoksik telah banyak diteliti. Sebagai contoh, ekstrak etil asetat *P. macrocarpa* memiliki efek sitotoksitas terhadap sel leukemia L1210 (Katrin dkk., 2011). Ekstrak etanol kulit batang *P. macrocarpa* memiliki aktivitas antikanker dengan menghambat pertumbuhan sel kanker kolorektal HCT116 (Hanifah dkk., 2019). Ekstrak etanol daging buah *P. macrocarpa* telah menunjukkan aktivitas antikanker pada tumor mammae mencit C3H (Rahmawati dkk., 2006). Ekstrak dari daun *P. macrocarpa* dapat menghambat proliferasi sel T47D dan memicu apoptosis melalui aktivasi caspase-3 dan regulasi Bax/Bcl (Christina dkk., 2022). Beberapa penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak *P. macrocarpa* dapat menjadi kandidat pencarian senyawa aktif untuk pengobatan berbagai jenis kanker.

*P. macrocarpa* kaya akan mangiferin, mahkosida A, mahkosida B, ikarisida C3, polifenol, fenol, saponin, phalerin, alkaloid, flavonoid, lignan, tanin, dan asam galat (Zhang dkk., 2006; Zhang dkk., 2012). Terdapat dua konstituen utama dalam *P. macrocarpa* yang berkontribusi besar pada sifat sitotoksiknya, yaitu phalerin dan asam galat (Sumarawati dkk., 2020; Agung dkk., 2008). Selain itu, metabolit sekunder lain yang memiliki aktivitas antikanker dari *P. macrocarpa* dapat dilihat pada Tabel I, Gambar 1.

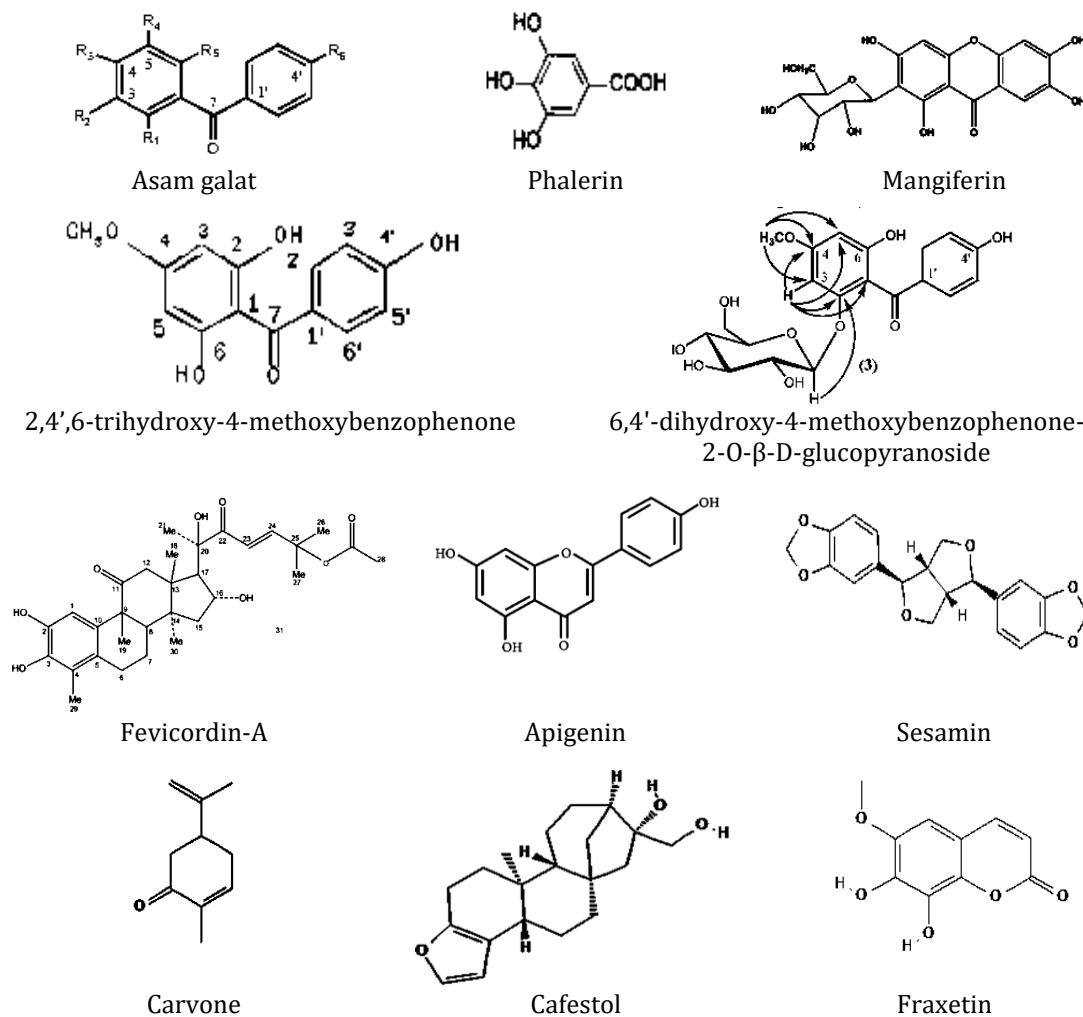
Phalerin dapat menginduksi apoptosis melalui fragmentasi DNA, aktivasi caspase-9 dan dengan regulasi protein Bcl-2 dan BAX pada tingkat mRNA (Tjandrawinata dkk., 2010). Asam galat dapat memerikan efek penurunan regulasi gen BAX dan Bcl-2, juga bekerja pada jalur target rapamycin (mTOR) PI3K/Akt (Lu dkk., 2010). Selain itu, asam galat juga dilaporkan meningkatkan spesies oksigen reaktif pada sel HeLa secara in vitro (You dkk., 2010). Mangiferin dapat menghambat aktivitas telomerase sel K562, dan mekanisme efeknya mungkin terkait dengan menginduksi apoptosis dan ekspresi protein Fas (Cheng dkk., 2007). 2,4',6-trihidroksi-4-metoksibenzofenon dapat menghambat proliferasi sel pada sel HT-29 dan menginduksi apoptosis dengan meningkatkan regulasi protein Bcl-2, PUMA, Mcl-1, dan Bak (Lay dkk., 2014). Senyawa Fevicordin-A ditemukan sebagai antagonis terhadap hER $\alpha$  pada kanker payudara (Muchtaridi dkk., 2014).

Berdasarkan studi in silico, senyawa apigenin, carvone, cafestol, dan fraxetin dari ekstrak etanol daun *P. macrocarpa* terlibat dalam jalur pensinyalan p53 dan PI3K/Akt pada kanker (Christina dkk., 2021). Apigenin dapat menghambat transduksi sinyal PI3K/Akt pada sel kanker payudara SKBR3 (Seo dkk., 2015). Sesamin dapat mengaktifkan caspase 3, yang memiliki peran penting dalam langkah terakhir apoptosis sel. Kompleks sesamin dan caspase 3 dapat membentuk dua ikatan hidrogen, elektrostatik, dan tiga interaksi hidrofobik (Siao dkk., 2015; Christina dkk., 2021). Diperlukan penelitian untuk uji farmakokinetik dan toksikologinya pada manusia untuk potensinya sebagai obat antikanker.

### Fungi Endofit sebagai Penghasil Senyawa Antikanker

Endofit dapat berupa bakteri atau fungi yang hidup di dalam jaringan tanaman inang pada kurun waktu tertentu dan tidak menimbulkan kerugian bagi tanaman inangnya (Strobel dkk., 2004). Mikroba endofit dapat hidup bersimbiosis dalam inangnya dan menghasilkan metabolit sekunder dengan berbagai aktivitas seperti antimikroba, antifungi, antivirus dan antikanker. Mikroba endofit ini dapat ditumbuhkan pada medium fermentasi dan dapat menghasilkan berbagai jenis senyawa diduga mirip dengan inangnya (Radji, 2005; Kumala dan Pratiwi, 2014). Fungi endofit penghasil senyawa antikanker mirip dengan yang dihasilkan tanaman inangnya adalah fungi endofit diisolasi dari *Camptotheca acuminata* menghasilkan senyawa camptotecin (Kusari dkk., 2009).

Fungi endofit memiliki potensi besar sebagai penghasil senyawa antikanker. Beberapa senyawa antikanker yang telah digunakan secara komersial juga dapat dihasilkan oleh fungi endofit, seperti taxol, camptotecin, dan vincristin. Fungi endofit *T. brevifolia* yang diisolasi dari *Taxomyces andreanae* dilaporkan dapat menghasilkan taxol (Stierle dkk., 1993). Fungi endofit *Entrophospora infrequens* diisolasi dari kulit bagian dalam *N. foetida* dapat menghasilkan senyawa camptothecin (Puri dkk., 2005). Fungi endofit *F. solani* dari tanaman *C. roseus* menghasilkan vincristine dan vinblastine (Kumar dkk., 2013). Fungi endofit *Talaromyces radicus* dari *C. roseus* juga menghasilkan vinblastine dalam media PDB (Palem dkk., 2016).



Gambar 1. Struktur senyawa *P. macrocarpa* sebagai antikanker

### Potensi Fungi Endofit dari *P. macrocarpa* penghasil Senyawa Antikanker

Beberapa fungi endofit dari *P. macrocarpa* penghasil senyawa yang berpotensi sebagai antikanker dapat dilihat pada Tabel II. Belum banyak penelitian yang mengkaji isolat senyawa yang dihasilkan oleh fungi endofit dari tanaman obat Indonesia yang memiliki aktivitas antikanker. Sehingga menjadi peluang besar untuk mengeksplorasi berbagai senyawa yang dihasilkan oleh fungi endofit tanaman, mengingat besarnya kelimpahan tanaman obat yang tersebar di berbagai wilayah Indonesia.

Fungi *C. Gloeosporioides* termasuk famili Glomerellaceae, berhasil diisolasi dari tumbuhan *P. macrocarpa*. Media fermentasi PDB (*Potato Dextrose Broth*) dan MEB (*Malt extract broth*) digunakan untuk memproduksi senyawa E2.2 (2,4',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone). Kandungan senyawa E2.2 pada media PDB lebih besar, karena memiliki kandungan pati lebih tinggi dibandingkan MEB. Senyawa E2.2 memiliki aktivitas sitotoksik pada lini sel kanker payudara MDA-MC-231 dengan nilai IC<sub>50</sub> 36,91 µg/mL. Efek apoptosis senyawa E2.2 dapat memicu terbentuknya fragmen DNA, penurunan ekspresi mRNA Bcl-2 dan peningkatan ekspresi mRNA Bax (Gasong dkk., 2016; Aripin dkk., 2016).

Senyawa 2,4',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone juga diisolasi dari ekstrak etil asetat buah *P. macrocarpa* (Lay dkk., 2014b). Hal ini menunjukkan bahwa fungi endofit juga dapat memproduksi senyawa metabolit sekunder yang mirip dengan inangnya. Oleh karena itu, fungi endofit *P. macrocarpa* dapat menjadi alternatif untuk memproduksi senyawa antikanker.

**Tabel I. Metabolit Sekunder dari *Phaleria Macrocarpa* sebagai Antikanker**

| Metabolit Sekunder   | Bagian tanaman | Studi     | Aktivitas Antikaker           | Referensi  |
|--|----------------|-----------|-------------------------------|--|
| Phalerin   | Daun, Buah     | In vitro  | MDA-MB-231                    | Tjandrawinata dkk., 2010                                 |
| Asam Galat   | Buah           | In vitro  | MCF-7<br>TE-2                 | Faried dkk., 2007  |
| Mangiferin   | Buah           | In vitro  | K562                          | Cheng dkk., 2007   |
| 2,4',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone                              | Buah           | In vitro  | HT-29                         | Lay dkk., 2014b  |
| 6,4'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone-2-O- $\beta$ -D-glucopyranoside | Kulit Kayu     | In vitro  | MCF-7                         | Othman dkk., 2013  |
| Fevicordin-A   | Biji           | In Vivo   | L1210                         | Winarno, 2009  |
|  |                | In Vitro  | MCF-7<br>T47D<br>P388<br>HeLa | Muchtaridi dkk., 2014<br>Diantini dkk., 2012             |
| Apigenin   | Daun           | In Silico | p53,<br>PI3K/Akt              | Christina dkk., 2021;<br>Choi dkk., 2009; Seo dkk., 2014 |
|  |                | In Vitro  | MDA-MB-453<br>SKBR3           |  |
| Sesamin  | Daun           | In Silico | induksi caspase 3;            | Christina dkk., 2021;<br>Siao dkk., 2015                 |
|  |                | In vitro  | MCF-7                         |  |
| Carvone  | Daun           | In Silico | p53,<br>PI3K/Akt;             | Christina dkk., 2021;<br>Aydin dkk., 2015                |
|  |                | In vivo   |                               |  |
| Cafestol   | Daun           | In Silico | NB Cell<br>p53,<br>PI3K/Akt   | Christina dkk., 2021                                     |
| Fraxetin   | Daun           | In Silico | p53,<br>PI3K/Akt              | Christina dkk., 2021                                     |

**Tabel II. Fungi endofit dari *P. macrocarpa* penghasil senyawa antikanker**

| Strain Fungi Endofit                  | Jaringan <i>P. macrocarpa</i> | Senyawa   | Cell Line  | Referensi                            |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|------------|--------------------------------------|
| Fungi kode KVM/a dan KVM/b            | buah                          | (Fraksi etil asetat)                              | MCF-7      | Syarmalina dkk., 2009                |
| <i>Colletotrichum gloeosporioides</i> | Akar, batang, daun            | E2.2<br>(2,4',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone) | MDA-MB-231 | Gasong dkk., 2016; Aripin dkk., 2016 |

**KESIMPULAN**

*P. macrocarpa* memiliki metabolit sekunder sebagai antikanker, diantaranya phalerin, asam galat, mangiferin, 6,4'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone-2-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, 2,4',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone, fevicordin-A, apigenin, sesamin, carvone, cafestol, dan fraxetin. Metabolit sekunder ini tidak hanya diperoleh dari ekstrak tanaman *P. macrocarpa*. Fungi

endofit dari *P. macrocarpa* juga dapat memproduksi metabolit sekunder yang mirip dengan inangnya sebagai antikanker. Fungi *Colletotrichum gloeosporioides* diisolasi dari *P. macrocarpa* juga dapat menghasilkan senyawa 2,4',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone yang memiliki aktivitas sitotoksik pada lini sel kanker payudara.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, N., Hassan, N.H., Rahman, S.S.A., Ismail, H., Khalid, R. and Yahya, M.F., 2014. In vitro propagation of *Phaleria macrocarpa*, God's Crown. *J. Biotechnol. Pharma. Res*, 5(2), pp.18-23.
- Agung BS, Faried A, Arifin MZ, Wiriadisastira K, Ohta T. 2008. Herbal Medicine Isolation, *Phaleria macrocarpa* for primary glioblastoma multiforme cells. *Ann Epidemiol*, 18:708-41.
- Ali RB, Atangwho IJ, Kuar N, Mohamed EAH, Mohamed AJ, et al. 2012. Hypoglycemic and anti-hyperglycemic study of *Phaleria macrocarpa* fruits pericarp. *Journal of Medicinal Plants Research* 6: 1982-1990.
- Altaf, R., Asmawi, M., Dewa, A., Sadikun, A. and Umar, M., 2013. Phytochemistry and medicinal properties of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. extracts. *Pharmacognosy reviews*, 7(13), p.73.
- Andreas D, Prasetyo S, Kristijarti AP, Hudaya T. 2014. The Extraction and Activity Test of Bioactive Compounds in *Phaleria macrocarpa* as Antioxidants. *Procedia Chem* 9: 94-101.
- Aripin, A., Arifin, P.F. and Tjandrawinata, R.R., Dexa Medica PT, 2013. *Isolated compounds from Phaleria macrocarpa as anti-cancer agents*. U.S. Patent 8,569,382.
- Aydın, E., Türkez, H. and Keleş, M.S., 2015. Potential anticancer activity of carvone in N2a neuroblastoma cell line. *Toxicology and industrial health*, 31(8), pp.764-772.
- Cheng, P., Peng, Z.G., Yang, J. and Song, S.J., 2007. The effect of mangiferin on telomerase activity and apoptosis in leukemic K562 cells. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese Medicinal Materials*, 30(3), pp.306-309.
- Choi EJ, Kim G-H., 2009. Apigenin induces apoptosis through a mitochondria/caspase-pathway in human breast cancer MDA-MB-453 cells. *J Clin Biochem Nutr* 44(3): 260-265.
- Christina, Y.I., Nafisah, W., Atho'illah, M. F., Rifa'i, M., Widodo, N., and Djati, S., 2021. Anti-breast cancer potential activity of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. leaf extract through in silico studies. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 9(6), pp.824-845.
- Christina, Y.I., Rifa'i, M., Widodo, N. and Djati, M.S., 2022. Comparative Study of Antiproliferative Activity in Different Plant Parts of *Phaleria macrocarpa* and the Underlying Mechanism of Action. *The Scientific World Journal*.
- Cragg, G.M. and Newman, D.J., 2013. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(6), pp.3670-3695.
- Diantini, A., Subarnas, A., Supriyatna, L.J., Abdulah, R., Achmad, T.H., Faried, A., Faried, L.S., Julaeha, E., Kurnia, D., Wardhani, S.R. and Koyama, H., 2012. Cytotoxicity of fevicordin-A from *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. on P388, HeLa, Caski, TE-2, TE-8 and Prepuce's Fibroblast cells. *J Med Res*, 1, pp.1-5.
- Dzobo, K., 2022. The role of natural products as sources of therapeutic agents for innovative drug discovery. *Comprehensive Pharmacology*, p.408.
- Faried, A., Kurnia, D., Faried, L.S., Usman, N., Miyazaki, T., Kato, H. and Kuwano, H., 2007. Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesian herbal medicine, *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines. *International journal of oncology*, 30(3), pp.605-613.
- Gasong, B. T., & Tjandrawinata, R. R. 2016. Production of secondary metabolite E2. 2 from *Phaleria macrocarpa endophytic* fungus. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(10), 881-885.
- Globocan, 2021, The Global Cancer Obsevatory; Indonesia 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
- Govindappa M. 2015. Diabetes and metabolism: A review on role of plant(s) extracts and its phytochemicals for the management of Diabetes. *Jour of Diab and Metab* 6: 565.
- Hanifah, R.S., Novitarani, N.A., Harmen, F., Tedjo, A., Azizah, N.N., Putrianingsih, R., Fachri, W. and Kusmardi, K., 2019. The inhibition of ethanol extract of *Phaleria macrocarpa* stem bark on COX-2 expression of HCT116 colorectal cancer cell line. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(6), pp.2902-2906.

- Harmanto, N., 2005. Mahkota Dewa Obat Pusaka Para Dewa [A Medicine the Legacy of the Gods (6th Edition)], Agro Media Pustaka, Jakarta.
- He, Z., Chen, A.Y., Rojanasakul, Y., Rankin, G.O. and Chen, Y.C., 2016. Gallic acid, a phenolic compound, exerts anti-angiogenic effects via the PTEN/AKT/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway in ovarian cancer cells. *Oncology reports*, 35(1), pp.291-297.
- Katrin, E., Selvie, S. and Winarno, H., 2011. Chromatogram profiles and cytotoxic activity of irradiated Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) leaves. *Atom Indonesia*, 37(1), pp.17-23.
- Kumala, S. and Pratiwi, A.A., 2014. Efek antimikroba dari kapang endofit ranting tanaman biduri. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 7(2), p.112.
- Kumar, A., Patil D., Rajamohanam, P.R., dan Ahmad, A., 2013. Isolation, purification and characterization of vinblastine and vincristine from endophytic fungus *Fusarium oxysporum* isolated from *Catharanthus roseus*, *PLoS One*, 8(9), 71805.
- Kusari, S., Zühlke, S., & Spiteller, M. 2009. An Endophytic Fungus from *Camptotheca acuminata* That Produces Camptothecin and Analogues. *Journal of Natural Products*, 72(1), 2-7. doi:10.1021/np800455b
- Lay, M.M., Karsani, S.A. and Abd Malek, S.N., 2014b. Induction of apoptosis of 2, 4', 6-trihydroxybenzophenone in HT-29 colon carcinoma cell line. *BioMed research international*, 2014.
- Lay, M.M., Karsani, S.A., Banisalam, B., Mohajer, S. and Abd Malek, S.N., 2014a. Antioxidants, phytochemicals, and cytotoxicity studies on *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl seeds. *BioMed research international*.
- Lu, Y., Jiang, F., Jiang, H., Wu, K., Zheng, X., Cai, Y., Katakowski, M., Chopp, M. and To, S.S.T., 2010. Gallic acid suppresses cell viability, proliferation, invasion and angiogenesis in human glioma cells. *European journal of pharmacology*, 641(2-3), pp.102-107.
- Muchtaridi, M., Yusuf, M., Diantini, A., Choi, S.B., Al-Najjar, B.O., Manurung, J.V., Subarnas, A., Achmad, T.H., Wardhani, S.R. and Wahab, H.A., 2014. Potential activity of fevicordin-A from *Phaleria macrocarpa* (Scheff) boerl. Seeds as estrogen receptor antagonist based on cytotoxicity and molecular modelling studies. *International journal of molecular sciences*, 15(5), pp.7225-7249.
- Othman, S.N.A.M., Bohari, S.P.M. and Basar, N., 2013, March. Chemical Constituents and Cytotoxicity Activity of *Phaleria Macrocarpa* (SCHEFF) Boerl. Fruits on MCF-7 Cell Line. In *The Open Conference Proceedings Journal* (Vol. 4, No. 1).
- Othman, S.N.A.M., Sarker, S.D., Nahar, L. and Basar, N., 2014. The ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological properties of *Phaleria macrocarpa* (Scheff). Boerl. *CELLMED*, 4(4), pp.22-1.
- Palem, P.P.C., Kuriakose, G.C., dan Jayabaskaran, C., 2015. An Endophytic Fungus *Talaromyces radicus*, isolated from *Catharanthus roseus*, produces vincristine and vinblastine, which induce apoptotic cell death, *PLoS One*, 10 (12), 0144476
- Puri, S.C., Nazir, A., Chawla, R., & Arora, R. 2006. The endophytic fungus *Trametes hirsuta* as a novel alternative source of podophyllotoxin and related aryl tetralin lignans. *Journal of Biotechnology*, 122(4), pp.494-510.
- Radji, M., 2005. Peranan bioteknologi dan mikroba endofit dalam pengembangan obat herbal. *Majalah ilmu kefarmasian*, 2(3), p.1.
- Rahmawati, E., Dewoto, H.R. and Wuyung, P.E., 2006. Anticancer activity study of ethanol extract of Mahkota dewa fruit pulp (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) in C3H mouse mammary tumor induced by transplantation. *Medical Journal of Indonesia*, 15(4), pp.217-22.
- Seo H-S, Ku JM, Choi H-S, Woo J-K, Jang B-H, Go H, Shin YC, Ko S-G., 2015. Apigenin induces caspase-dependent apoptosis by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling in HER2-overexpressing SKBR3 breast cancer cells. *Mol Med Rep* 12(2): 2977-2984.
- Siao A, Hou CWR, Kao Y-H, Jeng KC., 2015. Effect of sesamin on apoptosis and cell cycle arrest in human breast cancer MCF-7 cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 16(9): 3779-3783.
- Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A., 2016. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(1), pp.5-29.
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. 2019. Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*, 18(3), 121. [https://doi.org/10.4103/aam.aam\\_56\\_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18)

- Stierle, A., Strobel, G. and Stierle, D., 1993. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew. *Science*, 260(5105), pp.214-216.
- Strobel, G.A., 2004, Natural Products from Endophytic microorganism. *Journal of natural products*, 67; 67:257-268.
- Sumarwati, T., Riwanto, I., Hadisaputro, S., Dharmana, E., & Nasihun, T. 2020. Effect of *Phaleria macrocarpa* on Atrophy and Apoptosis of Intestinal Mucous Cell and Phalerin Concentration at Portal Vein and Systemic Circulation in Adenocarcinoma Mice following Adriamycine and Cyclophosphamide Treatment. *Pharmacognosy Journal*, 12(3).
- Syarmalina, S., Lely, W. and Laupa, N., 2007. Uji Sitotoksik Hasil Fermentasi Kapang Endofit Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Sel MCF-7. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5(1), pp.23-30.
- Tjandrawinata, R.R., Arifin, P.F., Tandrasasmita, O.M., Rahmi, D. and Aripin, A., 2010. DLBS1425, a *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. extract confers anti proliferative and proapoptosis effects via eicosanoid pathway. *J Exp Ther Oncol*, 8(3), pp.187-201.
- Winarno, H., 2009. Benzophenone glucoside isolated from the ethyl acetate extract of the bark of mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.] and its inhibitory activity on leukemia L1210 cell line. *Indonesian Journal of Chemistry*, 9(1), pp.142-145.
- You, B.R., Moon, H.J., Han, Y.H. and Park, W.H., 2010. Gallic acid inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via apoptosis and/or necrosis. *Food and Chemical Toxicology*, 48(5), pp.1334-1340.
- Zhang, S.Y., Zhang, Q.H., Zhao, W., Zhang, X., Zhang, Q., Bi, Y.F. and Zhang, Y.B., 2012. Isolation, characterization and cytotoxic activity of benzophenone glucopyranosides from Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(22), pp.6862-6866.
- Zhang, Y.B., Xu, X.J. and Liu, H.M., 2006. Chemical constituents from Mahkota dewa. *Journal of Asian natural products research*, 8(1-2), pp.119-123.