



Jurnal Bioshell

ISSN: 2623-0321

Doi: 10.56013/bio.v14i1.3735
<http://ejurnal.ujj.ac.id/index.php/BIO>



Identifikasi Molekuler Bakteri Endofit: Peluang Penemuan Kandidat Antibiotik dan Antikanker Baru

Dadan Supardan¹, Yosi Yulizah², Sinta Putri Utami³

*Corresponding Author: Dadan Supardan

Email Corresponding Author: dadan.supardan@iaincurup.ac.id

Afiliasi Author: Institut Agama Islam Negeri Curup, Bengkulu, Indonesia

ABSTRAK

Article History

Revised: Januari 14, 2025

Accepted: Januari 17, 2025

Published: April 30, 2025

Corresponding Author*

DadanSupardan,

E-mail:

dadan.supardan@iaincurup.ac.id

No. HP/WA: 085669503707

Sekitar 700.000 orang meninggal setiap tahun karena infeksi MDR (*multi-drugs resistance*) dan jumlah ini dapat terus meningkat hingga 10 juta orang per tahun pada tahun 2050. Hal ini diperparah dengan menurunnya jumlah penemuan antibiotik baru. Bakteri endofit, yang berada di jaringan tanaman yang sehat, telah menarik perhatian yang signifikan karena kemampuannya dalam menghasilkan beragam senyawa bioaktif, di antaranya menunjukkan aktivitas antimikroba dan antikanker yang kuat. Tinjauan artikel ini bertujuan untuk mengeksplorasi keragaman bakteri endofit dari berbagai jenis *host* tumbuhan, dan senyawa yang dihasilkannya sehingga membuka peluang baru untuk pengembangan antibiotik dan antikanker baru. Masing-masing mikroba khususnya bakteri dari *host* tumbuhan yang berbeda ada memiliki aktifitas antimikroba pada beberapa mikroba ada juga yang memiliki aktifitas lebih luas dan lebih efektif. Begitu juga antikanker, dari masing-masing bakteri endofit memiliki aktifitas terhadap kanker yang beragam. Keragaman agen antimikroba dan antikanker yang berasal dari mikroorganisme endofit ini sangat menjanjikan dalam upaya melawan infeksi MDR dan meningkatkan penyakit kanker.

Kata kunci: Antibiotik, antimicrobial, antikanker, bakteri endofit, senyawa bioaktif.

ABSTRACT

Approximately 700,000 people die each year from multi-drug resistance (MDR) infections and this number could increase to 10 million per year by 2050. This is exacerbated by the decreasing number of new antibiotic discoveries. Endophytic bacteria, which reside in healthy plant tissues, have attracted significant attention due to their ability to produce a variety of bioactive compounds, some of which exhibit strong antimicrobial and anticancer activities. This review article aims to explore the diversity of endophytic bacteria from various types of plant hosts, and the compounds they produce, thus opening up new opportunities for the development of new antibiotics and anticancer agents. Each microbe, especially bacteria from different plant hosts, has antimicrobial activity on some microbes, some have broader and more effective activity. Likewise, anticancer, from each endophytic bacteria have diverse activities against cancer. The diversity of antimicrobial and anticancer agents derived from endophytic microorganisms is very promising in efforts to combat MDR infections and increase cancer disease.

Keywords: Antibiotiks, antimicrobial, anticancer, endophytic bacteria, bioactive compounds.

I. PENDAHULUAN

Kematian akibat infeksi bakteri dari waktu ke waktu terus meningkat, termasuk salah satunya oleh bakteri resisten antibiotik. Sekitar 700.000 orang meninggal setiap tahun karena infeksi *Multi-Drugs Resistance* (MDR) dan jumlah ini dapat terus meningkat hingga 10 juta orang per tahun pada tahun 2050 (WHO, 2019). Hal ini diperparah dengan menurunnya jumlah penemuan antibiotik baru yang resmi terdaftar. Pada tahun 2014 hanya ada 4 antibiotik baru yang resmi terdaftar (Abraham, 2015; Sandoval-Powers et al., 2021). Saat ini sekitar 60 produk baru (50 antibiotik dan 10 agen biologis) sedang dikembangkan, akan tetapi jumlah ini jauh lebih kecil dibandingkan dengan munculnya infeksi-infeksi baru yang disebabkan oleh bakteri (WHO, 2020). Peneliti dan kelompok terkait terus didorong untuk mengeksplor bahan alam yang berpotensi menjadi senyawa antibiotik (Alvarez et al., 2017; Goel et al., 2021; Jose et al., 2021; Joseph et al., 2021; PREVOT, 1961; Vela-Cano et al., 2019).

Sampai saat ini sebagian besar sumber senyawa antibiotik (antibakteri) yang beredar di pasaran secara komersil adalah senyawa aktif dari bakteri, khususnya kelompok bakteri aktinobakteria (Assad et al., 2021; Preda et al., 2019; Soulethone et al., 2021; Wang et al., 2021a). Bakteri ini merupakan kelompok bakteri gram positif dengan karakter genetik memiliki jumlah basa G-C lebih banyak dibanding dengan bakteri lain. Sebagian besar filum ini membentuk miselium aerial dan menghasilkan pigmen warna. Pada inangnya, bakteri ini berperan penting dalam daur ulang nutrisi dan berperan sebagai pertahanan (Bull dan Goodfellow, 2019; Colquhoun et al., 1998; Kaltenpoth, 2009; Muangham dkk., 2015; Trujillo et al., 2015). Aktinobakteria dapat ditemukan diberbagai habitat, baik teresterial maupun akuatik bahkan bersimbiosis dengan tumbuhan dan hewan (Chevrette et al., 2019; Wang et al., 2018b; Jose and Jha, 2017; Rey and Dumas, 2017; Mohammadipanah and Wink, 2016; Golinska et al., 2015; Stach and Bull, 2005; Flórez et al., 2015).

Aktinobakteria dikenal sebagai bakteri yang sangat berpotensi menghasilkan senyawa-senyawa aktif metabolit sekunder yang bermanfaat pada banyak bidang yaitu antibakteri, antifungi, antikanker, imunobooster, degradasi logam berat, degradasi pestisida, antivirus, biopestisida, dan antiserangga (Assad et al., 2021; Hussain et al., 2020; Kamil et al., 2014; Meena et al., 2021; Wang et al., 2021a). Habitat aktinobakteria sangat berpengaruh terhadap karakter dan jenis senyawa aktif yang dihasilkan oleh bakteri tersebut. Habitat ekstrim atau habitat unik memungkinkan didapatkannya spesies-spesies baru yang secara langsung berpengaruh pada jenis senyawa yang dihasilkan. Salah satu habitat unik tersebut adalah tumbuhan (endofit= hidup dalam jaringan), kemampuan menghasilkan senyawa aktifnya juga dipengaruhi oleh kondisi fisiologis tumbuhan tersebut, beda tumbuhan maka kemungkinan berbeda pula bakterinya (Bull et al., 2019; Cambroner et al., 2019).

Selama hampir 80 tahun penelitian berfokus pada golongan bakteri aktinomisetes, banyak senyawa obat yang telah ditemukan dan berhasil menyelamatkan banyak orang dari bahaya infeksi bakteri dan bahaya kanker. Akan tetapi, munculnya bakteri-bakteri resisten antibiotik dan kanker-kanker yang sulit untuk diobati menyebabkan obat-obat yang tersedia menjadi tidak efektif dan dibutuhkan obat-obat baru yang mampu menghambat bahkan membunuh bakteri resisten dan penyebab kanker tersebut. Sehingga upaya skrining dan penemuan obat baru terus dilakukan dan menjadi salah satu penelitian yang sangat penting untuk dilakukan (Gong et al., 2018; Jose et al., 2021; Mawang et al., 2021; Sandoval-Powers et al., 2021; Soulethone et al., 2021; Świecimska et al., 2021; Wang et al., 2021b).

Salah satu habitat aktinobakteria adalah tumbuhan, bakteri ini berasosiasi dengan jaringan tumbuhan. Menurut WHO, Gold standar identifikasi spesies baru adalah dengan cara identifikasi berbasis molekuler. Sehingga penting dilakukan kajian eksplorasi aktinobakteria yang bersimbiosis dengan berbagai jenis tumbuhan yang berpotensi sebagai antibiotik dan antikanker.

II. METODOLOGI PENELITIAN

Telaah artikel ini menggunakan sumber dari Google Scholar, Scencedirect, Scopus, dan PubMed dengan kata kunci *Endophytic bacteria*, *Antibacterial endophytic bacteria*, *Antimicrobial endophytic bacteria*, *Medicinal plant endophytic microbe*, *Anticancer* dan *Endophytic bacteria*. Telaah utama pada artikel ini adalah menggali potensi senyawa bioaktif bakteri endofit dari berbagai *host* tumbuhan yang berpotensi sebagai antibakteri/antibiotik dan antikanker.

Kriteria artikel yang digunakan yakni jurnal yang diterbitkan pada rentang waktu 10 tahun terakhir yakni 2014–2024, dengan jenis penelitian eksperimental tentang bakteri endofit, *host* bakteri endofit, antibakteri dari ekstrak bakteri endofit, dan antikanker dari ekstrak bakteri endofit.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Bakteri Endofit

Bakteri endofit (BE) merupakan organisme yang terdapat di dalam jaringan hidup dan bagian tumbuhan seperti daun, akar, batang, bunga, dan buah. BE membentuk koloni dan tetap terkonsentrasi pada titik tertentu. Hampir semua tumbuhan bersimbiosis dengan bakteri endofit. Bakteri endofit hidup berdampingan dalam jaringan tanaman secara harmonis dengan inangnya tanpa

menimbulkan kerugian dan efek negatif yang nyata bagi tanaman (White *et al.* 2019). Secara bertahap diketahui bahwa endofit kemungkinan besar merupakan faktor kunci yang berhubungan dengan kesehatan tanaman dan mendorong atau menginduksi akumulasi metabolit obat atau senyawa bermanfaat lainnya pada tanaman (Ek-Ramos *et al.* 2019). Dalam satu tumbuhan terdapat lebih dari satu spesies endofit, ada yang dapat dibudidayakan (*culturable*) dan ada pula yang tidak/belum dapat dibudidayakan (*unculturable*). Keanekaragaman dan komposisi komunitas endofit dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain musim (Adhikary and Mandal 2022; Ou *et al.* 2019), ketinggian (Fu *et al.* 2022), hormon inang (Shao *et al.* 2022), kondisi geografis (Wu *et al.*, 2021), dan lingkungan tanah (Yue *et al.* 2022).

Bakteri endofit juga dapat menyesuaikan dengan kondisi tumbuhan inangnya, bahkan ada beberapa bakteri yang mampu berevolusi bersama dengan inangnya yaitu tumbuhan dan berperan penting untuk kelangsungan hidup serta kesehatan inangnya. Bakteri endofit melakukan fungsi penting bagi tumbuhan inang, seperti: perolehan nutrisi. Modulasi perkembangan tanaman, peningkatan pertumbuhan, dan toleransi terhadap stres. Bakteri endofit mendorong pertumbuhan tanaman dengan memfasilitasi perolehan nutrisi yang umumnya meliputi nitrogen, fosfor, dan besi.

Selain menyerap unsur hara penting bagi tanaman, bakteri endofit juga mampu memproduksi atau mengatur fitohormon, seperti: Asam indole-3 asetat (IAA), Asam absisat (ABA), Sitokinin, Etilen, dan Jasmonat atau Asam salisilat, yang mendorong pertumbuhan baik secara langsung maupun tidak langsung (Faria 2020). Misalnya, bakteri endofit *Bacillus* dan *Brevibacillus spp.* diisolasi dari dua

tanaman gurun, meningkatkan pertumbuhan ketika diinokulasikan pada jagung. Isolat tersebut dapat menghasilkan IAA dalam jumlah tinggi dan membantu tanaman dalam penyerapan unsur hara, sehingga berat kering akar/pucuk, kandungan fosfor, dan nitrogen lebih tinggi pada tanaman yang diinokulasi dibandingkan dengan tanaman kontrol yang tidak diinokulasi (AL-Kahtani 2020).

B. Metode Isolasi dan Identifikasi Bakteri Endofit

Metode isolasi dan identifikasi bakteri endofit menjadi salah satu faktor penting dalam menunjang keberhasilan mendapatkan bakteri atau senyawa baru yang terkandung pada bakteri tersebut. Sampai saat ini ada berbagai metode yang digunakan dalam mengisolasi bakteri endofit dari berbagai macam *host*, termasuk tumbuhan. Masing-masing metode memiliki keunggulan dan kelemahan, tergantung tujuan akhir dari isolasi tersebut. Ada yang menggunakan metode kultivasi konvensional, seperti pada umumnya diisolasi dari tanaman inang dengan media tumbuh tertentu, akan tetapi keberhasilan cara ini bergantung pada bakteri endofit yang ada pada *host* (bakteri *culturable*, *unculturable*/yet *culturable*).

Berdasarkan banyak penelitian menyebutkan bahwa sampai saat ini bakteri endofit yang berhasil diisolasi dengan cara kultur/kultivasi konvensional hanya 0,001 - 1% dari total bakteri endofit (Eevers *et al.*, 2015). Selain metode tersebut peneliti juga mengidentifikasi bakteri endofit tanpa harus mengisolasi terlebih dahulu, yaitu dengan pendekatan Omics. Pengetahuan tentang mikroba endofit terus berkembang karena penggunaan metode/cara isolasi yang tidak bergantung pada metode kultur. Pada saat ini metode isolasi dan identifikasi berbasis molekuler semakin banyak digunakan, akan tetapi

metode kultur masih menjadi cara yang dianggap penting digunakan. Salah satu contoh metode yang berkembang saat ini yaitu, *high-throughput sequencing* (Verma et al., 2017; Durand et al., 2021), selain itu metode multiomik (genomik, transkriptomik dan proteomik) telah meningkatkan pemahaman mengenai peran mikroba endofit secara signifikan.

Beberapa penelitian menyebutkan mikroba endofit benih tanaman yang diisolasi sebagian besar adalah *Proteobacteria*, terutama γ -*Proteobacteria*, diikuti oleh filum *Actinobacteria*, *Firmicutes*, dan *Bacteroidetes*. Secara umum, genus *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Paenibacillus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Pantoea*, dan *Acinetobacter* merupakan genus yang paling sering terdeteksi dalam benih tanaman. Bakteri Endofit benih dapat diwariskan ke generasi berikutnya; benih padi menjadi inang bagi bakteri yang terdeteksi di akar dan batang setelah perkecambahan dan juga mikroba yang terdeteksi pada benih *Crotalaria pumila* tetap ditemukan pada keturunannya selama selama tiga tahun (SánchezLópez et al., 2018).

Peneliti telah meninjau ulang berbagai metode isolasi endofit bakteri secara ekstensif. Metode isolasi mikroba endofit harus efektif dan sensitif untuk memulihkan/menunjang kehidupan bakteri endofit pada media tumbuh yang digunakan, dan harus efektif dalam menghilangkan mikroba epifit yang hidup di permukaan dan bakteri kontaminan dari jaringan tanaman yang diproses. Sterilisasi permukaan organ tumbuhan merupakan langkah utama dan wajib untuk menghilangkan semua mikroba epifit, kontaminan, dan bahan asing dari tumbuhan target, hal ini biasanya dilakukan dengan berbagai jenis bahan/agen sterilisasi atau kombinasi dari bahan-bahan tersebut dengan beberapa tahap. Jumlah pertumbuhan bakteri endofit

yang tinggi pada media agar setelah sterilisasi permukaan menunjukkan kerusakan minimum pada populasi endofit oleh prosedur sterilisasi (Eevers et al., 2015).

Secara teoritis, agen sterilisasi harus menghancurkan mikroba epifit tanpa membahayakan jaringan inang dan endofit. Bakteri endofit yang dapat dikultur ini kemudian diidentifikasi menggunakan pendekatan morfologi, fisiologi, biokimia, dan molekuler (identitas sekuens gen 16 S rRNA), dan identifikasi dengan cara molekuler merupakan metode yang paling akurat dari semuanya. Akhir-akhir ini, aplikasi *Next Generation Sequencing* (NGS) semakin banyak digunakan dalam analisis data mikroba untuk mengidentifikasi keragaman bakteri endofit.

Akinsanya et al. (2015) menerapkan teknologi NGS untuk studi metagenomik endofit bakteri di *Aloe vera*, dengan cara mengevaluasi amplicon PCR dari sekuens 16 SrDNA (V3-V4) menggunakan teknologi metagenomik *Illumina*. Metode NGS memungkinkan pengurutan nukleotida yang lebih cepat dan lebih murah daripada metode tradisional Sanger, membuka era baru dalam metode genomik dan biologi molekuler. Metode NGS merupakan metode yang tidak bergantung pada hasil keberhasilan dari kultur bakteri secara konvensional, analisis dengan cara ini didasarkan pada hasil isolasi DNA genom dari seluruh sampel yang digunakan. Saat ini, teknologi NGS dianggap efisien dan modern digunakan dalam studi mengenai endofit karena presisi, sensitif, dan spesifik. Adanya perkembangan alat dan metode analisis memungkinkan untuk memprediksi senyawa bioaktif yang berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai obat antibiotik dan antikanker yang dihasilkan oleh bakteri endofit tanpa harus mengkulturkan bakteri tersebut. Dengan didapatkannya urutan

DNA dari bakteri tersebut dan bantuan analisis bioinformatik dengan berbagai aplikasi maka akan mempermudah penemuan obat yang tepat dan efisien.

C. Perbedaan Bahan Sterilisasi Permukaan Tanaman dan Senyawa Ekstraksi

Bakteri endofit merupakan bakteri yang dapat hidup atau bersimbiosis dengan jaringan tumbuhan dan tidak menimbulkan efek negatif pada tumbuhan tersebut. Bakteri ini sangat bergantung pada inangnya, termasuk lokasi inang tersebut tumbuh, tumbuhan yang sama dengan lokasi tumbuh yang berbeda memiliki diversitas bakteri endofit yang berbeda. Oleh karena itu, tantangan paling sulit dalam mengisolasi bakteri endofit adalah menemukan metode yang tepat dalam mengisolasi bakteri tersebut. Keberhasilan dalam mengisolasi bakteri endofit sangat bergantung pada banyak faktor di antaranya adalah metode isolasi dan kandungan medium isolasi yang digunakan serta waktu inkubasi yang digunakan. Selain itu, hal yang mungkin terlihat sederhana akan tetapi juga dapat berpengaruh besar pada tingkat keberhasilan isolasi tersebut yaitu bagaimana dan bahan apa yang digunakan dalam sterilisasi permukaan bagian tumbuhan yang akan diisolasi bakteri endofitnya.

Beberapa penelitian terkini menyebutkan berbagai variasi cara dalam sterilisasi permukaan bagian tumbuhan sebelum isolasi bakteri endofit dari dalam jaringan tumbuhan salah satunya di jelaskan oleh Maela et al. (2022) menyebutkan bahwa proses sterilisasi permukaan hanya menggunakan air mengalir, aquadest, dan etanol 75% dan air cucian terakhir sebagai kontrolnya. Selanjutnya penelitian lain mengemukakan bahwa menggunakan 5% Tween-20, 1%

sodium hypochlorite, Aquadest, etanol 70% sebagai bahan untuk sterilisasi permukaan (Sebola et al., 2020). Kemudian penelitian baru-baru ini dalam eksplorasi antikanker dari senyawa bioaktif bakteri endofit tumbuhan dijelaskan bahwa penggunaan beberapa bahan seperti 1% sodium hypochlorite, 70% etanol dan aquadest juga berhasil dalam mengisolasi bakteri endofit yang memiliki efek antikanker (Romero-Arguelles et al., 2022). Sebola et al. (2020) mengisolasi bakteri endofit dari tumbuhan berbeda yaitu *Crinum macowanii* dengan menggunakan bahan 5% tween, 1% sodium hypochlorite, 70% etanol dan aquadest sebagai bahan yang digunakan untuk sterilisasi permukaan. Sehingga keberagaman cara sterilisasi permukaan bagian tumbuhan juga dapat menjadi factor penting dalam menghasilkan isolate bakteri endofit tersebut.

Selain metode isolasi, sterilisasi permukaan, dan medium yang digunakan, pelarut dalam proses ekstraksi juga sangat mempengaruhi keragaman senyawa kimia yang didapatkan sehingga ini juga akan berpengaruh pada aktifitas antikanker dari ekstrak tersebut. Senyawa yang terekstraksi akan bergantung pada pelarut yang digunakan, misalnya jika pelarut yang digunakan adalah senyawa polar maka yang terekstrak juga akan bersifat polar, serta Tingkat polaritas masing-masing senyawa pengekstrak juga akan berbeda. Beberapa penelitian yang terbukti hasil ekstraknya berpengaruh pada penghambatan atau aktifitas sitotoksik terhadap kanker menggunakan beberapa pelarut yaitu: etil asetat, methanol : diklorometan (50:50), dan methanol. Selanjutnya cell lines yang digunakan pada beberapa penelitian ini yaitu A549 (kanker paru-paru), HeLa (kanker serviks), and Hek 293 (kanker ginjal), L5178Y-R lymphoma (kanker tikus), T47D (kanker payudara), MCF7 (Kanker Payudara),

U87MG (glioblastoma), Hep3B2 (*Human hepatocellular carcinoma cell*) dan H1299 (kanker paru-paru).

D. Potensi Bakteri Endofit Sebagai Antibiotik

Penelitian eksplorasi senyawa antibiotik dan antikanker yang berasal dari senyawa bioaktif mikroba semakin berkembang, terutama bakteri. Trend saat ini juga banyak dipelajari keterkaitan antara senyawa bioaktif tumbuhan dan bakteri yang bersimbiosis di dalam jaringan tumbuhan yang disebutkan memiliki kemiripan struktur bahkan fungsi/manfaatnya. Karena keterbatasan jumlah “sumber” senyawa bioaktif dari tumbuhan dan kendala dalam menumbuhkan tumbuhan tersebut (membutuhkan waktu yang lebih lama jika dibandingkan dengan bakteri), sehingga banyak peneliti lebih focus pada bakteri endofitnya. Selain itu, banyak penelitian yang membuktikan bahwa bakteri endofit memiliki banyak manfaat diberbagai bidang terutama Kesehatan. Sebagai contoh, senyawa antimikroba, antivirus, antikanker, antidiabetik yang diisolasi dari berbagai bakteri aktinomisetes endofit (Tanvir et al., 2018). Hal ini memberikan wawasan terperinci tentang bioaktivitas dan aplikasi potensial senyawa-senyawa ini, yang menyoroti signifikansinya dalam berbagai bidang penelitian dan pengembangan obat.

Tinjauan ini difokuskan pada senyawa antimikroba yang telah diisolasi dari aktinomisetes endofit akhir-akhir ini. Studi saat ini mencakup pemeriksaan komprehensif aktivitas antimikroba in-vitro yang berasal dari berbagai ekstrak kasar kultur aktinomisetes endofit. Tabel 1 merangkum karakteristik utama dan sifat antimikroba dari ekstrak beberapa aktinomisetes endofit dariberbagai jenis tanaman *host*, dan menunjukkan secara

singkat tentang bioaktivitasnya. Sebagian besar senyawa bioaktif tersebut memiliki aktifitas antibiofilm dari berbagai bakteri pathogen yang menyebabkan infeksi pada manusia.

Tabel 1. Potensi ekstrak kasar bakteri endofit terhadap berbagai jenis mikroba

Tumbuhan Inang (<i>host</i>)	Bakteri Endofit	Ekstrak	Aktif terhadap Mikroba
<i>Camellia sinensis</i>	<i>Streptomyces</i> sp.	Metanol	<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. oryzae</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. oxysporum</i>
<i>Litsea cubeba</i>	<i>Streptomyces griseorubens</i>	Etil asetat	<i>S. aureus</i> (MRSA), <i>S. epidermidis</i> (MRSE), <i>E. coli</i>
<i>Citrullus colocynthis</i> (L.)	<i>Nocardia</i> sp. KUMS-C2 <i>Streptomyces</i> sp. KUMS-C3, KUMSC	Etil asetat dan metanol	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>
<i>Aloe ferox</i>	<i>Streptomyces olivaceus</i>	DMSO	<i>B. cereus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
<i>Turbinaria ornate</i> <i>Polygonum cuspidatum</i>	<i>Streptomyces coeruleorubidus</i> <i>Streptomyces</i> sp.	Metanol Etil Asetat	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. typhi</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i>
<i>Alpinia galanga</i> (L.)	<i>Microbispora</i> sp.	Etil Asetat	<i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , MRSA, <i>P. aeruginosa</i>
<i>Arnica montana</i> (L.)	<i>Streptomyces</i> sp.	Metanol	<i>S. aureus</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>F. verticillioides</i>
<i>Madhuca insignis</i>	<i>Streptomyces misionensis</i>	Etil Asetat	<i>S. aureus</i> (MRSA), <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. albicans</i>

(Sumber: Diterjemahkan dan dimodifikasi dari (Anavadiya et al., 2024)

E. Potensi Bakteri Endofit Sebagai Anti-Kanker

Banyak bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa bakteri endofit merupakan sumber kumpulan zat bioaktif unik seperti alkaloid, metoksifenol, xanton, depsipectida, lakton bisiklik, butenolida, butirolakton, turunan benzopiran, senyawa terkait sitokalsin, diketopiperazin, depsipectina, ergosterol, isofuranonaphthalenone, senyawa yang mengandung maleimida, dan pentapeptida siklik. Senyawa yang dikenal ini memiliki sifat terapeutik yang baik seperti antioksidan antidiabetik, antimikroba, antiinflamasi, antivirus, antikanker, neuroprotektif, dan hepatoprotektif, yang penting untuk layanan kesehatan berkelanjutan dan gaya hidup sehat (Kumar *et al.* 2022).

Pada table 2 menunjukkan bahwa bakteri endofit berfungsi sebagai gudang zat bioaktif baru dengan aplikasi terapeutik prospektif khususnya antikanker. Berbagai bakteri endofit telah menghasilkan berbagai senyawa bioaktif yang telah diidentifikasi dan dimurnikan. Senyawa bioaktif yang dihasilkan bakteri secara umum dan bakteri endofit ada yang memiliki kemiripan dan ada juga yang lebih mirip pada senyawa bioaktif yang ada pada tumbuhan inang. Sel-sel yang tumbuh tidak terkontrol di dalam tubuh dikenal sebagai tumor atau dalam masa perkembangannya disebut kanker. Penyakit kanker tidak hanya terjadi pada manusia atau hewan tetapi juga dapat terjadi pada organisme hidup lainnya. Kanker paru-paru, prostat, otak, payudara, merupakan jenis kanker yang umum terjadi pada manusia. Kanker merupakan penyebab utama kematian secara global, yang menyebabkan lebih dari 9 juta kematian. Menurut WHO (2022), kematian akibat penyakit kronis akan meningkat 70% lebih banyak pada tahun 2030.

Tabel 2. Potensi ekstrak kasar bakteri endofit terhadap berbagai jenis kanker

Bakteri Endofit	Tumbuhan Inang	Aktifitas
<i>Lysinibacillus sp.</i> strain AS_1,	<i>Alectra sessiliflora</i>	Antibakteri dan antikanker
<i>Peribacillus sp.</i> strain AS_2, dan <i>Bacillus sp.</i> Strain AS_3		paru-paru serta kanker serviks
<i>Micromonospora echinospora</i> isolat ISS-A16 & <i>Bacillus subtilis</i>	<i>Ibervillea sonora</i>	Antitumor
<i>Staphylococcus</i>	<i>Catharanthus roseus</i>	Antikanker payudara
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Artemisia absinthium</i>	Antikanker payudara dan kanker paru-paru
<i>Acinetobacter guillouiae</i>	<i>C. macowanii</i>	Antitumor otak
<i>Streptomyces sp.</i> SH-1.2-R 15	<i>Dendrobium officinale</i>	Antikanker hati dan kanker paru-paru
<i>Pseudomonas cichorii</i> and <i>Bacillus safensis</i>	<i>Crinum macowanii</i>	Antibakteri dan antikanker
<i>Paenibacillus polymyxa</i>	<i>Ephedra foliata</i>	Antikanker
<i>Agrobacterium sp.</i>	<i>Panax ginseng</i>	Antikanker

Senyawa alami yang diperoleh dari bakteri endofit merupakan senyawa bioaktif potensial terhadap berbagai penyakit khususnya kanker (CarolinaVieira-Porto *et al.*, 2024; Damavandi *et al.*, 2023; Fitri *et al.*, 2023; Maela *et al.*, 2022; Mahdi *et al.*, 2022; Romero-Arguelles *et al.*, 2022; Sebola *et al.*, 2019, 2020; Zhang *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2020). Polisakarida ekstraseluler anti-tumor pertama kali diidentifikasi pada bakteri *Bacillus*, merupakan senyawa alami yang memiliki efek terapi yang sangat baik untuk mengobati kanker (Chen *et al.* 2013). Ekstrak bakteri endofit merupakan salah satu pilihan yang lebih baik dibandingkan agen kemoterapi karena toksisitasnya lebih rendah pada sel non-tumor dan Sebagian memiliki aktivitas dalam melawan mikroba yang resistan terhadap suatu antibiotik tertentu. Karena memiliki efektifitas yang tinggi sebagai agen antikanker dengan efek samping yang rendah, senyawa metabolit

alami yang berasal dari bakteri endofit dianggap sebagai obat antikanker yang potensial untuk dikembangkan.

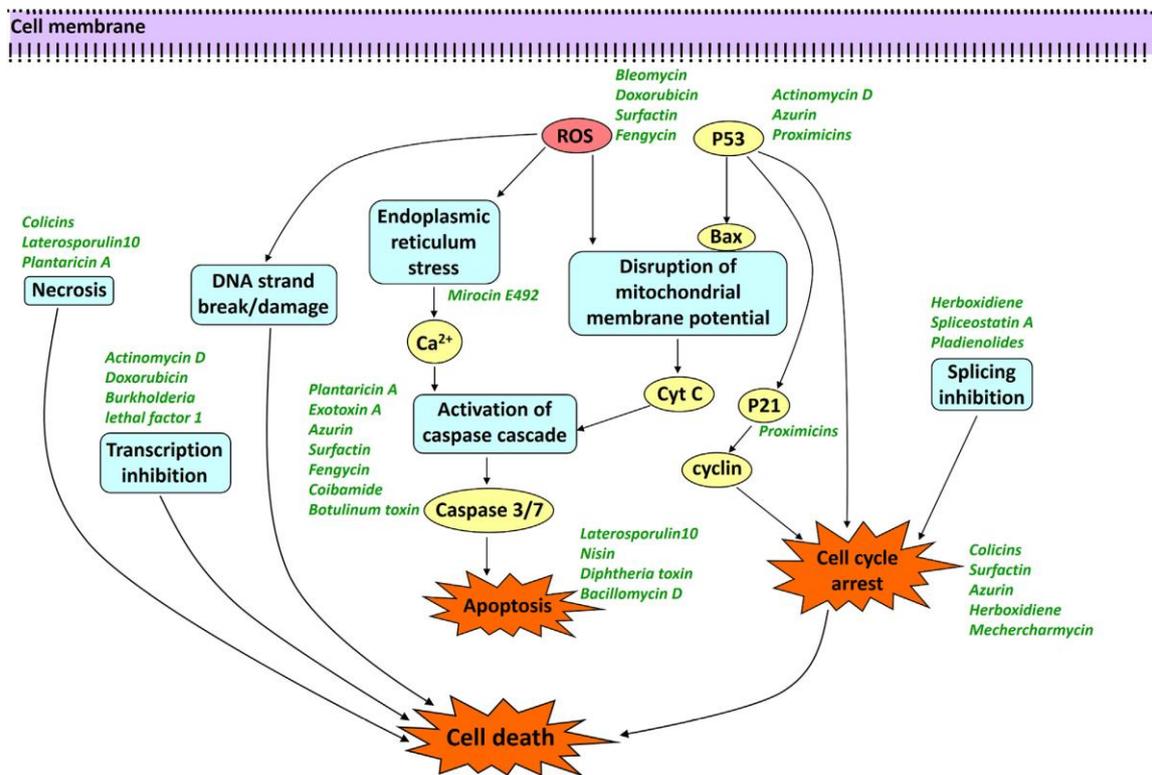
Penelitian lain menyebutkan bahwa metabolit sekunder ekstrak kasar bakteri endofit yang berasal dari *Lysinibacillus sp.* strain AS_1, *Peribacillus sp.* strain AS_2, dan *Bacillus sp.* Strain AS_3 menunjukkan aktifitas antikanker terhadap *cell line* kanker paru-paru dan kanker serviks bahkan menunjukkan aktifitas penghambatan sampai dengan 90% dengan konsentrasi 1000 µg/ml. Selain sebagai antikanker senyawa bioaktif tersebut efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Bakteri endofit yang diisolasi dari tanaman obat telah menarik banyak perhatian para peneliti karena terbukti memiliki aktivitas biologis termasuk antioksidan, antimalaria, antidiabetes, antimikroba, antiinflamasi, dan sitotoksik (Abdalla *et al.* 2020). Penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak *Acinetobacter guillouiae* menunjukkan potensi senyawa bioaktif yang tinggi terhadap *cell line* glioblastoma U87MG (tumor otak) dengan menurunkan aktifitas pertumbuhannya sebesar 50% pada konsentrasi 12,5, 6,25, dan 3,13 µg/ml. Ekstrak kasar yang diisolasi dari umbi *C. macowanii* menunjukkan potensi yang sangat baik dalam melawan ganasnya pertumbuhan tumor/kanker otak.

Selanjutnya Isolat *Micromonospora echinospora* rhizosfer ISS-A16 menunjukkan persentase penghambatan pertumbuhan sel limfoma dan SI (selectivity index) tertinggi (19,1) terhadap PBMC, sedangkan isolat *Bacillus subtilis* ISE-B26 memberikan penghambatan pertumbuhan yang

signifikan ($p < 0,01$) (84,32%) dan SI 5,2. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini membuktikan efek antitumor dari ekstrak kultur bakteri endofit dan rhizosfer *I. sonora* (Romero-Arguelles *et al.*, 2022).

Penelitian lain terhadap sel kanker payudara menunjukkan hasil yang positif bahwa ekstrak bakteri endofit genus *Staphylococcus* menghasilkan aktivitas sitotoksitas IC_{50} sebesar 14,28 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak bakteri endofit BETD5 mempunyai sitotoksitas sedang terhadap *cell line* kanker payudara T47D. Metabolit sekunder tertinggi pada bakteri endofit isolat BETD5 adalah cis-Ocimene (24,31%) berdasarkan analisis GCMS. Sehingga dugaan sementara aktifitas metabolit cis-Ocimene tersebut yang memiliki efek toksisitas terhadap kanker payudara (Fitri *et al.*, 2023). Selanjutnya ekstrak kasar etil asetat *P. aeruginosa* SD01 menunjukkan MIC masing-masing sebesar 32 dan 128 µg/mL untuk *S. aureus* dan MRSA. Pemeriksaan SEM menunjukkan lisis sel bakteri MRSA, peningkatan pori-pori pada dinding sel, dan kebocoran intraseluler. Studi ini mengungkapkan bahwa metabolit sekunder senyawa bioaktif SD01 memiliki aktifitas antikanker yang kuat terhadap kanker payudara dan kanker paru-paru (Damavandi *et al.*, 2023).

Pada tumbuhan lain yaitu tumbuhan bunga *Dendrobium officinale* didapatkan bakteri endofit *Streptomyces sp.* 1.2-R-15 yang menunjukkan sitotoksitas yang kuat terhadap *cell line* kanker hati Hep3B2.1-7 ($IC_{50} = 18,19 \mu M$) dan H1299 ($IC_{50} = 19,74 \mu M$), dan aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* ($IC_{50} = 23,25 \mu M$).

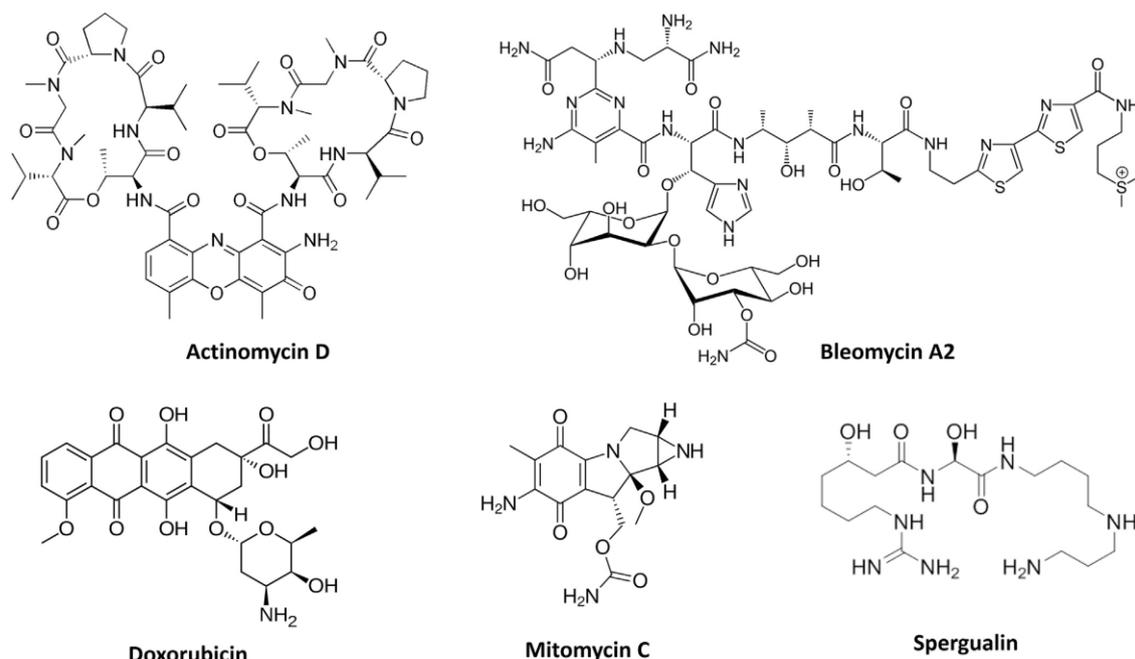


Gambar 1. Mekanisme kerja agen antikanker yang berasal dari bakteri. Nama agen antikanker ditunjukkan dengan huruf miring berwarna hijau (Baindara dan Mandal 2020).

Bakteri merupakan mikroorganisme yang dapat menghasilkan senyawa bioaktif yang sangat beragam yang bermanfaat mengobati berbagai penyakit dan salah satunya adalah kanker. Golongan senyawa antikanker yang banyak dikenal berasal dari bakteri yaitu actinomycin D, Bleomycin, Doxorubicin, Mytomycin c, dan Spergualin (Gambar 2). Senyawa-senyawa tersebut diperkirakan memiliki mekanisme yang berbeda dalam menghambat sel kanker/ sel tumor. Selain itu golongan bakteriosin dan toksin yang berupa peptide atau protein juga banyak dilaporkan berpotensi baik dalam mengendalikan kanker (Gambar 1).

Beberapa contoh bakteriosin tersebut yaitu Survivin, Colay's toxin,

Cytotoxic necrotizing factor-1 (CNF-1), Diphtheria toxin, *C. perfringens* enterotoxin (CPE), Botulinum toxin, dan Interleukin 4 Pseudomonas exotoxin (IL4-PE) (Baindara & Mandal, 2020). Beberapa contoh senyawa dan peptide tersebut merupakan produk yang dihasilkan bakteri secara umum, akan tetapi senyawa bioaktif yang dilaporkan dihasilkan oleh bakteri endofit yang memiliki aktifitas antikanker masih sedikit dilaporkan. Sebagai contoh yaitu Chartreusin yang dihasilkan oleh *Streptomyces sp.* 1.2-R-15 menunjukkan sitotoksitas yang kuat terhadap sel kanker hati Hep3B2.1-7 ($IC_{50} = 18,19 \mu M$) dan sel kanker paru-paru H1299 ($IC_{50} = 19,74 \mu M$), serta memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* ($IC_{50} = 23,25 \mu M$) (Zhao et al., 2020).



Gambar 2. Struktur kimia antibiotik antikanker yang berasal dari bakteri (Baindara & Mandal, 2020)

F. Peluang Penelitian Masa Depan

Berdasarkan temuan yang dirangkum pada paper ini, faktor yang mempengaruhi struktur komunitas mikroba endofit sangatlah besar. Sampai saat ini bakteri endofit *unculturable* masih lebih banyak dibandingkan dengan yang *culturable*, hal tersebut salah satunya dipengaruhi oleh metode dan media isolasi yang digunakan. Sehingga modifikasi dan keragaman media yang digunakan untuk isolasi masih menjadi peluang besar untuk mendapatkan bakteri endofit baru dan juga senyawa baru. Selain itu, penelitian mengenai bakteri endofit di masa depan harus lebih fokus pada uji *in-vivo* dan aplikasi praktis tanpa mengesampingkan uji *in-vitro*, untuk menghasilkan senyawa bioaktif yang memiliki manfaat yang luas. Sebagian besar penelitian mengenai uji ekstrak bakteri endofit masih terbatas pada ekstrak kasar, belum sampai pada senyawa bioaktif yang spesifik sehingga masih banyak penelitian yang bisa dikembangkan dari hal tersebut. Selain itu, masih sedikit yang diketahui tentang proses dibalik interaksi endofit dan tanaman obat serta

pengaruh terhadap pembentukan senyawa bioaktifnya. Selain itu, eksplorasi senyawa bioaktif yang berasal dari bakteri endofit dalam pemanfaatannya sebagai antibiotik dan antikanker masih terbatas dibebberapa jenis kanker tertentu dan bakteri tertentu. Ada beberapa jenis kanker yang masih belum banyak dijadikan uji yaitu kanker kulit, leukemia, kanker prostat, dan kanker kolon. Selanjutnya, pengembangan dan strategi dalam mengisolasi dan produksi senyawa bioaktif dari bakteri endofit masih terbatas, sehingga perlu adanya pengembangan metode yang tepat karena sampai saat ini masih banyak bakteri endofit yang *unculturable*. Pembahasan pada *review* ini dapat menjadi dasar untuk mengembangkan penelitian-penelitian lanjutan khususnya yang berkaitan dengan antibiotik dan antikanker.

IV. KESIMPULAN

Faktor biotik dan abiotik merupakan kunci utama yang mempengaruhi keragaman bakteri endofit. Oleh karena itu, setiap tanaman mempunyai bakteri endofit atau komunitas bakteri yang unik, yang dapat menghuni jaringan tanaman tertentu tergantung pada peran atau relung yang

disukainya. Sehingga masing-masing tumbuhan memiliki keragaman dan kelimpahan berbeda dan unik. Metode isolasi, ekstraksi, medium yang digunakan merupakan faktor utama penentu keberhasilan dalam mengisolasi bakteri endofit dan ini akan berpengaruh pada senyawa bioaktif yang dihasilkan dan secara langsung akan berefek pada aktifitas antibiotik dan antikankernya. Berdasarkan hasil *review* didapatkan beberapa kelompok bakteri endofit yang potensial terhadap berbagai jenis kanker yaitu kanker paru-paru, serviks, dan payudara serta antimikroba.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhikary R, Mandal S. 2022. V. Mandal. Seasonal variation imparts the shift in endophytic bacterial community between mango and its hemiparasites. *Curr. Microbiol.*79 (287).
- AL-Kahtani MD, Fouda A, Attia KA, *et al.* 2020. Isolation and characterization of plant growth promoting endophytic bacteria from desert plants and their application as bioinoculants for sustainable agriculture. *Agronomy.* 10(9):1325.
- Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, De Falco V, Upadhyay A, Kandimalla R, Chaudhary A, *et al.* 2023. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* 10(4):1367–1401. doi:10.1016/j.gendis.2022.02.007.
- Baindara P, Mandal SM. 2020. Bacteria and bacterial anticancer agents as a promising alternative for cancer therapeutics. *Biochimie.* 177:164–189. doi:10.1016/j.biochi.2020.07.020.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- CarolinaVieira-Porto A, Cunha SC, Rosa EC, DePaula J, Cruz AG, Freitas-Silva O, Fernandes JO, Farah A. 2024. Chemical composition and sensory profiling of coffees treated with asparaginase to decrease acrylamide formation during roasting. *Food Research International.* 186. doi:10.1016/j.foodres.2024.114333.
- Damavandi MS, Shojaei H, Esfahani BN. 2023. The anticancer and antibacterial potential of bioactive secondary metabolites derived From bacterial endophytes in association with *Artemisia absinthium*. *Sci Rep.* 13(1). doi:10.1038/s41598-023-45910-w.
- Durand, A., Leglize, P., and Benizri, E. (2021). Are endophytes essential partners for plants and what are the prospects for metal phytoremediation? *Plant Soil* 460, 1–30. doi: 10.1007/s11104-020-04820-w
- Eevers, N., Gielen, M., Sánchez-López, A., Jaspers, S., White, J. C., Vangronsveld, J., *et al.* (2015). Optimization of isolation and cultivation of bacterial endophytes through addition of plant extract to nutrient media. *Microb. Biotechnol.* 8, 707–715. doi: 10.1111/1751-7915.12291
- Faria PSA, de Oliveira Marques V, Selari PJRG, *et al.* 2020. Multifunctional potential of endophytic bacteria from *Anacardium othonianum* Rizzini in promoting in vitro and ex vitro plant growth. *Microbiol Res.* 242: 126600.

- Fitri L, Fauziah F, Dini F, Ayu Mauludin S, Farach Dita S. 2023. The Potential of Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) Leaves Endophytic Bacteria BETD5 as Antioxidant and Anticancer Against T47D Breast Cancer Cells. Volume ke-34. Taman Kota.
- Fu, S., Deng, Y., Zou, K., Zhang, S., Liu, X., 2022. Y. Liang. Flavonoids affect the endophytic bacterial community in *Ginkgo biloba* leaves with increasing altitude. *Front Plant Sci.* 13, 982771.
- Ghiasvand M, Makhdoumi A, Matin MM, and Vaezi J. 2019. Exploring the bioactive compounds from endophytic bacteria of a medicinal plant: *Ephedra foliata* (Ephedrales: Ephedraceae). *Adv. Tradit. Med.* 20:61–70. doi: 10.1007/s13596-019-00410-z
- Khan M, Shah SH, Hayat F, Akbar S. 2023. Endophytic Microbial Community and its Potential Applications: A Review. *BioScientific Review.* 5(3):82–98. doi:10.32350/bsr.53.08.
- Kumar, A., Banjara, R.A., Aneshwari, R.K., Chandrawanshi, N.K., 2022. *Microbial endophytes of medicinal plants as an emerging bioresource for novel therapeutic compounds.* first ed. CRC Press, <https://doi.org/10.1201/978100330693>.
- Kusari, S., Lamsh`oft, M., Kusari, P., Gottfried, S., Zühlke, S., Louven, K., Hentschel, U., Kayser, O., 2014. M. Spiteller. Endophytes are hidden producers of maytansine in *Putterlickia* roots. *J. Nat. Prod.* 77, 2577–2584.
- Maela MP, van der Walt H, Serepa-Dlamini MH. 2022. The Antibacterial, Antitumor Activities, and Bioactive Constituents' Identification of *Alectra* sessiliflora Bacterial Endophytes. *Front Microbiol.* 13. doi:10.3389/fmicb.2022.870821.
- Mahdi RA, Bahrami Y, Kakaei E. 2022. Identification and antibacterial evaluation of endophytic actinobacteria from *Luffa cylindrica*. *Sci Rep.* 12(1). doi:10.1038/s41598-022-23073-4.
- Marchut-Mikołajczyk O, Chlebicz M, Kawecka M, Michalak A, Prucnal F, Nielipinski M, Filipek J, Jankowska M, Perek Z, Drożdżyński P, et al. 2023. Endophytic bacteria isolated from *Urtica dioica* L.- preliminary screening for enzyme and polyphenols production. *Microb Cell Fact.* 22(1). doi:10.1186/s12934-023-02167-2.
- Romero-Arguelles R, Romo-Sáenz CI, Morán-Santibáñez K, Tamez-Guerra P, Quintanilla-Licea R, Orozco-Flores AA, Ramírez-Villalobos JM, Tamez-Guerra R, Rodríguez-Padilla C, Gomez-Flores R. 2022. In Vitro Antitumor Activity of Endophytic and Rhizosphere Gram-Positive Bacteria from *Ibervillea sonora* (S. Watson) Greene against L5178Y-R Lymphoma Cells. *Int J Environ Res Public Health.* 19(2). doi:10.3390/ijerph19020894.
- Sebola TE, Uche-Okereafor NC, Mekuto L, Makatini MM, Green E, Mavumengwana V. 2020. Antibacterial and Anticancer Activity and Untargeted Secondary Metabolite Profiling of Crude Bacterial Endophyte Extracts from *Crinum macowanii* Baker Leaves. *Int J Microbiol.* 2020. doi:10.1155/2020/8839490.
- Sebola TE, Uche-Okereafor NC, Tapfuma KI, Mekuto L, Green E, Mavumengwana V. 2019. Evaluating antibacterial and anticancer activity of

- crude extracts of bacterial endophytes from *Crinum macowanii* Baker bulbs. *Microbiologyopen*. 8(12). doi:10.1002/mbo3.914.
- Shao, Q.Y., Ran, Q.S., Li, X., Dong, C.B., Huang, J.Z., Han, Y.F., 2023. Deciphering the effect of phytohormones on the phyllosphere microbiota of *Eucommia ulmoides*. *Microbiol. Res.* 278, 127513.
- Sugrani A, Ahmad A, Djide MN, Natsir H. 2020. Two novel antimicrobial and anticancer peptides prediction from *Vibrio* sp. strain ES25. *J Appl Pharm Sci.* 10(8):058–066. doi:10.7324/JAPS.2020.10807.
- Tsipinana S, Husseiny S, Alayande KA, Raslan M, Amoo S, Adeleke R. 2023. Contribution of endophytes towards improving plant bioactive metabolites: a rescue option against red-taping of medicinal plants. *Front Plant Sci.* 14. doi:10.3389/fpls.2023.1248319.
- Twaij BM, Hasan MN. 2022. Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. *International Journal of Plant Biology.* 13(1):4–14. doi:10.3390/ijpb13010003.
- Verma, S. K., Kingsley, K., Irizarry, I., Bergen, M., Kharwar, R. N., and White, J. F. Jr. (2017). Seed-vectored endophytic bacteria modulate development of rice seedlings. *J. Appl. Microbiol.* 122, 1680–1691. doi:10.1111/jam.13463
- Wu W, Chen W, Liu S, Wu J, Zhu Y, Qin L, Zhu B. 2021. Beneficial Relationships Between Endophytic Bacteria and Medicinal Plants. *Front Plant Sci.* 12. doi:10.3389/fpls.2021.646146.
- Yan H, Jin H, Fu Y, Yin Z, and Yin C. 2019. Production of rare Ginsenosides Rg3 and Rh2 by endophytic bacteria from *Panax ginseng*. *J. Agric. Food Chem.* 67:8493–8499. doi:10.1021/acs.jafc.9b03159
- Yue, H., Zhao, L., Yang, D., Zhang, M., Wu, J., Zhao, Z., Xing, X., Zhang, L., Qin, Y., Guo, F., Yang, J., Aili, T. 2022. Comparative analysis of the endophytic bacterial diversity of *populus euphratica* oliv. in environments of different salinity intensities. *Microbiol Spectr.* 10, e0050022.
- Zhang L, Wang X, Manickavasagan A, Lim LT. 2022. Extraction and physicochemical characteristics of high pressure-assisted cold brew coffee. *Future Foods.* 5. doi:10.1016/j.fufo.2022.100113.
- Zhao H, Chen Xiabin, Chen Xiaoling, Zhu Y, Kong Y, Zhang S, Deng X, Ouyang P, Zhang W, Hou S, *et al.* 2020. New peptidendrocins and anticancer chartreusin from an endophytic bacterium of *Dendrobium officinale*. *Ann Transl Med.* 8(7):455–455. doi:10.21037/atm.2020.03.227.