

Peranan Mikroba Endofit untuk Pengembangan Obat Anti Kanker

Siti Rofida

Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang

Jl. Bendungan Sutami 188 A Tlp +62 341 551149; +62 341 582060

email: ro_fida@yahoo.com

ABSTRAK

Obat anti kanker yang berasal dari alam merupakan senyawa metabolit yang diisolasi dari tanaman, tanaman laut dan mikroorganisme. Untuk menjaga tingkat produksinya, perlu diperhatikan budidaya tanaman yang berkhasiat sebagai obat. Tanaman memerlukan waktu untuk tumbuh dan menghasilkan senyawa metabolit yang akan diisolasi, sehingga produksi senyawa obat yang berasal dari tanaman sangat terbatas.

Tanaman yang terinfeksi oleh jamur endofit dapat tumbuh lebih cepat dibandingkan yang tidak terinfeksi jamur endofit. Jamur endofit juga dapat menghasilkan senyawa metabolit yang dihasilkan oleh tanaman inang.

Senyawa taxol, podophyllotoxin dan camptothecin merupakan senyawa yang telah terbukti berkhasiat sebagai obat anti kanker. Jamur endofit telah terbukti dapat meningkatkan hasil produksi senyawa tersebut.

Key words: Senyawa metabolit, Anti kanker, Jamur endofit.

ABSTRACT

Natural product that has developed as anticancer drugs are consists from secondary metabolites that has isolated from plant, ocean plant and microorganisms. To maintain its productivity, must be concerned to the cultivation of the medicinal plants. Medicinal plants need time to grow and producing secondary metabolites that would be isolated, so that the production of secondary metabolites compound from plant is very limited.

The plants that infected by endophytic fungi be able to grow faster than the normal plants. Endophytic fungi also have ability producing secondary metabolites compound that produced by the host plant. Taxol, podophyllotoxin and camptothecin are compounds that proved has anticancer activity. Endophytic fungi have also proved increasing the production of the compound.

Key Word: Metabolites Compound, anti cancer, endophytic fungi

Pendahuluan

Lebih dari 60 % obat antikanker berasal dari sumber daya alam. Senyawa yang berkhasiat sebagai obat anti kanker sebagian besar diisolasi dari senyawa metabolit yang dihasilkan oleh tanaman dan sebagian kecil oleh tanaman laut maupun mikroorganisme (Cragg & Newman, 2009). Permasalahannya adalah bagaimana menjaga tingkat produksi obat herbal tersebut dengan bahan baku obat herbal yang terbatas karena sebagian besar bahan baku obat herbal diambil dari tanaman induknya. Sehingga diawatirkan bahwa sumberdaya hayati ini akan musnah disebabkan karena adanya kendala dalam budidayanya (Radji, 2005). Selain itu degradasi lingkungan, hilangnya keanekaragaman hayati, dan pembusukan tanah dan air, juga menambah permasalahan.

Jamur Endofit

Tanaman yang terinfeksi oleh endofit dapat tumbuh lebih cepat dibandingkan yang tidak terinfeksi endofit. Hal ini disebabkan karena fitohormon yang dihasilkan oleh endofit seperti *indole-3-acetic acid* (IAA), sitokin dan bahan yang meningkatkan pertumbuhan tanaman. Endofit juga terbukti membantu tanaman inang untuk mengambil unsur-unsur nutrisi seperti nitrogen dan fosfor. Endofit tertentu dapat meningkatkan adaptasi ekologi dengan meningkatkan toleransi tanaman inang terhadap herbivora termasuk serangga dan nematoda serta bakteri dan jamur patogen. (Tan & Zou, 2001).

Endofit adalah mikroorganisme bakteri (termasuk actinomycetes) atau jamur yang menghabiskan seluruh atau sebagian dari siklus hidupnya untuk hidup bersama diluar dan / atau di dalam sel pada jaringan sehat dari tanaman inang (Tan & Zou, 2001). Endofit dapat diisolasi dari jaringan tanaman yang permukaan jaringannya telah

disterilkan dan dibidayakan pada *nutrient agar*. Hubungan antara endofit dan tanaman inang adalah *latent phytopathogenesis* sampai simbiosis mutualisme. Endofit yang bersifat *latent phytopathogenesis* dapat menjadi berbahaya ketika tanaman inang telah tua atau dalam kondisi stress (Aly *et al*, 2010).

Endofit menghasilkan hidrolisis ekstraselular sebagai mekanisme resistensi untuk mengatasi serangan dari tanaman inang atau untuk mendapatkan nutrisi. Enzim tersebut termasuk *pectinases, esterases, cellulases and lipases, proteinase, α -1,4 glucan lyase and phosphatases* (Tan & Zou, 2001). Kegiatan enzimatik ini terkait dengan hubungan tanaman inang dengan endofit, yang memungkinkan terjadi rekombinasi genetik sehingga endofit dapat menghasilkan beberapa *Phytochemical* (alkaloida, steroid, terpenoid, derivat isokumarin, quinon, flavonoid, fenol dan lain-lain) yang awalnya menjadi karakteristik dari tanaman inang (Huang *et al*, 2008). Senyawa metabolit yang dihasilkan oleh hubungan antara tanaman inang dan endofit disajikan pada tabel 1 (Tejesvi *et al*, 2007). Senyawa tersebut mempunyai aktivitas sebagai anti kanker, anti oksidan, anti jamur, anti bakteri, anti virus, anti insektisida dan immunosupresan.

Endofit diketahui terdapat pada banyak jenis tanaman, namun masih sedikit yang telah dipelajari. Selama ini, sekitar 310 jamur endofit telah diisolasi dari kulit kayu dan ranting dari tanaman *Terminalia arjuna*. W.&A., *Crataeva magna* (Lour.) DC., *Azadirachta indica* A. Juss, dan *Holarrhena antidysenterica* (L.) Wall.ex.DC. Tanaman ini dipilih berdasarkan studi *ethnopharmacological* untuk mendapatkan endotelin reseptor antagonis. Di antara endofit, jamur *Mitosporic*

Table 1. List of natural products characterized from endophytes

Sl. No	Plant host	Endophyte	Place of collection	Metabolite	Nature of metabolite	Bioactivity tested	Source
1	<i>Artemisia annua</i> L. (Chinese herb)	<i>Colletotrichum</i> spp.	Nanjing, China	6-isopropyl indole-3-carboxylic acid, 3 β , 5 α dihydroxy-4 β -oxo-ergosta-7,22-dione and 3 β , 3 α dihydroxy-4 β -phenyl acetyloxy-ergosta-7, 22-dione	UK*	Antimicrobial activity against human pathogenic fungi and bacteria, Fungitoxic to plant pathogenic fungi	[25]
2	<i>Artemisia mangshaka</i> Hook. et Benth	<i>Colletotrichum glaucosporoides</i>	Zijin mountain, Nanjing, China	Collocoic acid	Triterpene	Antibacterial and Antifungal (<i>Helicoverpa armigera</i> and <i>Asm.</i>)	[26]
3	<i>Bonania diploides</i> L.	<i>Nodulisporium</i> spp.	UK*	Nodaliposic acids	Indole diterpenes	Anti-insecticidal	[19]
4	<i>Camponotus rhytidicus</i> Naso (Crematogaster tree)	<i>Ascomorpha</i> spp.	Lososilla botanical garden, La Ocha, Honduras	Volufo antimicrobials (1-benzene, 3-methyl acetate)	Ferul	Antimicrobial (<i>Phytophthora solani</i> , <i>Ustilago hordei</i> and <i>F. solani</i> (basidiomycetes), <i>Curatopora botrytis</i> , <i>Clavaria</i> spp. and <i>A. fumigata</i> (human fungal pathogens), <i>Pythium ultimum</i> and <i>Phytophthora citricarpa</i> (Oomycetes), Antibacterial (<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Micrococcus luteus</i> and <i>B. subtilis</i>)	[22]
5	<i>Erythraea chlorosticta</i> (from wood)	<i>Ascomorpha</i> spp.	UK*	Volufo antimicrobials	UK*	Antibacterial and Antifungal	[23]
6	<i>Quercus parvifolia</i> Knight (oak leaf tree)	<i>Ascomorpha</i> spp.	Northern Territory of Australia	Volufo antimicrobials	UK*	Antibacterial and Antifungal	[24]
7	<i>Mangrovia speciosa</i> (N. F. Brown) Brown	<i>Strombosporium</i> sp.	Tropics of Venezuela-Guyana border in south west Venezuela	Taxol [®]	Diterpenoid	UK*	[52]
8	<i>Passiflora foetida</i> (Linn)	<i>Ascomorpha</i> spp.	UK*	Naphthalene	UK*	Insect repellent against citrus weevil	[20,21]
9	<i>Quercus imber</i> L. (oak)	<i>Diplazium</i> spp.	UK*	Diplazopyrone	Tetrahydropyran-3-one	Phytotoxic	[52]
10	<i>Sclerophthalma pallidum</i> (Fungal endophyte)	<i>Fusarium</i> spp.	Guatemala Conservation Area, Costa Rica	CRJ77	Pentaketide	Antifungal, C. albicans	[27]
12	<i>Taxus baccata</i> L.	<i>Ascomorpha</i> spp.	UK*	Leucostatin A	UK*	Anti-cancerous and immunosuppressive (melanoma CD41, HT-144, Leukemia cell lines HSB-2, K-562)	[15]
13	<i>Taxus brevifolia</i> Nutt. (Pacific Yew)	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	Bonanza, Montana, USA	Pestalotiopsin A and B	Cyclophellone sesquiterpenes, 2 α -hydroxy-dimethyl and benzene	Sesquiterpenes	[53,54,55]

Table 1. List of natural products characterized from endophytes (Continued)

Sl. No	Plant host	Endophyte	Place of collection	Metabolite	Nature of metabolite	Bioactivity tested	Source
14	<i>Taxus brevifolia</i> Nutt. (Pacific Yew)	<i>Taxospora andromeda</i>	UK*	Taxol [®]	Diterpenoid	Anti-cancerous (P-388, P-1534, p-1210 murine leukemia, Walker 256 sarcoma, sarcoma 180)	[51]
15	<i>Taxus mairei</i> (Chinese southern Yew)	<i>Taxospora</i> spp.	Fujian province of South eastern main land, China	Taxol [®]	Diterpenoid	Anticancerous (P388 cells, K562 cells)	[28]
16	<i>Taxus wallichiana</i> (Himalayan Yew)	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	Peechella of Himadaya	Taxol [®]	Diterpenoid	Anti-cancerous	[31]
17	<i>Taxus wallichiana</i> (Himalayan Yew)	<i>Phoma</i> spp.	Singha-To, Kathmandu, Nepal	Allerolone 1A, 3-hydroxy-6-methyl benzene acid		Antibacterial (<i>Bacillus subtilis</i>)	[29]
18	<i>Taxus wallichiana</i> (Himalayan Yew)	<i>Sporormium minus</i> , <i>Trichothecium</i> spp. and <i>diarrhiza</i> fungus (undisturbed)	Shivapuri, Kathmandu, Nepal	Psallidol	Diterpenoid	UK*	[37]
19	<i>Bravaisia macrodonata</i> Choisy	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	Sagih river drainage system, Papua, New Guinea	Isoprenoids	Isobornylformones	Antimicrobial, antifungal (<i>Pythium ultimum</i>)	[16]
20	<i>Bravaisia macrodonata</i> Choisy	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	Sagih river drainage system, Papua, New Guinea	Psallidol	1, 3, 4-dihydro isobornylforman	Antimicrobial, antifungal (<i>Pythium ultimum</i>)	[17]
21	<i>Borovya angulata</i> Ait.	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	UK*	Torreyanic acid	Quinone diester	Anticancerous and antibiotic	[30]
22	<i>Dryopteris wallichiana</i> Hook.f	<i>Cryptosporangium quercinus</i>	UK*	Cryptosporin	Tetraene acid	Anticancerous (<i>Pythium alysicum</i> and other plant pathogenic fungi)	[38]
23	<i>Dryopteris wallichiana</i> Hook.f	<i>Cryptosporangium quercinus</i>	UK*	Cryptosporin	Lipopeptide	Anticancerous (<i>Schistosoma schistosomum</i> , <i>Borovya citrata</i>) Against human pathogens (<i>Candida albicans</i> , <i>Trichophyton</i> spp.)	[30]
24	<i>Dryopteris wallichiana</i> Hook.f	<i>Phoma</i> spp.	UK*	22-oxo-(12)-Cytosololol	Alkaloid	Antitumor	[40]
25	<i>Wollemia nobilis</i> (Wollemi pine)	<i>Pestalotiopsis</i> spp.	Wollemi National Park near Sydney, Australia	Taxol [®]	Diterpenoid	UK*	[15]
26	<i>Phoradendron australe</i> (oak tree)	<i>Pestalotiopsis</i> spp.	Southern province, New Guinea	UK*		Anticancerous	[31]
27	<i>Borovya grandifolia</i>	<i>Phoma</i> spp.	Huangshan National Park, China	Taxol [®]	Diterpenoid	Anticancerous	[14]
28	<i>Rhus toxicaria</i> Rich	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	Swamp forest, South California	Taxol [®]	Diterpenoid	Anticancerous	[13]
29	<i>Dryopteris wallichiana</i> Hook.f	<i>Phoma</i> spp.	UK*	Subglutinols A and B		Immunosuppressive	[18]

UK* - Unknown

mewakili kelompok besar (82%) diikuti oleh Ascomycetes (15%) dan Zygomycetes (3%).

Ada beberapa hal yang harus diperhatikan ketika akan menentukan tanaman obat untuk mempelajari mikrofloranya dan senyawa metabolit yang dihasilkan, yaitu :

1. Spesies tanaman sudah diketahui menghasilkan satu atau lebih senyawa yang berkhasiat sebagai obat, dari studi *ethnobotanical* atau sudah digunakan dalam pengobatan tradisional.
2. Tanaman terletak di pengaturan ekologi yang menyarankan mikroorganisme memainkan peran dalam perlindungan terhadap mikroorganisme lainnya.
3. Tanaman yang tumbuh pada kondisi yang ekstrim, misalnya, tinggi atau rendah suhu, lingkungan perairan, atau paparan tinggi untuk radiasi atau konsentrasi garam yang tinggi (Tejesvi *et al*, 2007).

Di India, pengobatan tradisional yang dikenal dengan ayurveda, menggunakan tanaman yang telah terbukti berkhasiat secara farmakologi. Beberapa tanaman tersebut telah dipelajari mikroba endofitnya dan didokumentasikan mulai spesies tanaman, distribusi dan taksonominya, senyawa metabolit yang dihasilkan dan profil dari mikroba endofitnya. Untuk mendapatkan endofit yang dapat digunakan sebagai sumber terapi baru melalui studi *ethnopharmaceutically* dapat dilihat pada gambar 1 (Tejesvi *et al*, 2007).

Mikroba Endofit dan Senyawa Metabolit yang Mempunyai Aktivitas Anti Kanker

Meskipun endofit telah ditemukan sejak tahun 1904, namun tidak mendapat perhatian untuk dikembangkan. Namun keadaan ini telah berubah ketika diketemukannya paclitaxel (taksol®) yang terdapat dalam jamur endofit *Taxomyces andreanae* yang telah diisolasi dari *Taxus*

brevifolia yang mempunyai aktivitas sebagai anti kanker yang cukup luas seperti pada kanker payudara, rahim, paru dan lain-lain. (Aly *et al*, 2010). Munculnya Taxol®

sebagai agen antikanker yang efektif memunculkan permasalahan, karena

pohon ada tidak cukup untuk memasok permintaan, sehingga diperlukan sumber yang lain. Dari beberapa strategi telah dirancang, metode yang paling berhasil yaitu menggunakan budidaya kultur jaringan tanaman. Mikroba endofit yang hidup pada pohon *Taxus brevifolia* telah diisolasi dan telah didapatkan lebih dari 300 jamur dari kulit *Taxus brevifolia* tumbuh di Montana, Amerika Serikat. Dari 300 jamur diperiksa, *Taxomyces andreanae* mampu memproduksi 24 sampai 50 ng dari Taxol® per liter (Tejesvi *et al*, 2007). Beberapa jamur endofit seperti *Seimatoantlerium tepuiense*, *S. nepalense*, dan *Tubercularia sp.* strain TF5 telah dilaporkan dapat memproduksi paclitaxel. Pada penelitian yang lain jamur endofit yang terdapat pada *Taxus chinensis* yang berbeda genus juga dapat memproduksi paclitaxel. Penelitian selanjutnya menyatakan bahwa paclitaxel juga dapat diproduksi dari tanaman lain diluar spesies *Taxus*.

Podophyllotoxin disintesa dari *Podophyllum* spesies yang merupakan prekursor untuk obat anti kanker seperti etoposide dan teniposide. Jamur endofit strain *Trametes hirsute* dan *Phialocephala fortinii*, yang diisolasi dari *Podophyllum hexandrum* and *P. peltatum*, dilaporkan dapat memproduksi podophyllotoxin sebanyak 0.5-189 ig/L. Jamur endofit *Fusarium oxysporum* yang terdapat pada tanaman *Juniperus recurva* dapat memproduksi podophyllotoxin sebanyak 28 ig/g dihitung dari berat keringnya. Demikian pula desoxypodophyllotoxin (*pro drug*) juga dilaporkan dapat dihasilkan dari jamur endofit *Aspergillus fumigatus* pada tanaman *J. communis* sebanyak 4±2ig/ 100 g berat

kering dari *mycelia* dan $3 \pm 2 \mu\text{g/L}$ dari media cair yang digunakan (Aly *et al.*, 2010).

Camptothecin awalnya berasal dari tanaman *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae), namun juga dapat diperoleh dari tanaman yang secara sistematis tidak mempunyai hubungan seperti Icacinaceae (*Nothapodytes foetida*, *Pyrenacantha klaineana*, *Merrilliodendron megacrapum*), Apocynaceae (*Ervatamia heyneana*), Rubiaceae (*Ophiorrhiza pumila*, *O. mungos*) atau Gelsemiaceae (*Mostuea brunonis*). Saat ini camptothecin juga diidentifikasi dalam kultur jamur endofit *Entrophospora infrequens* yang diisolasi dari tanaman *Nothapodytes foetida* sebanyak 0.575 ± 0.031 dan 4.96 ± 0.73 mg/100 g dari berat kering sel yang masing-masing dikocok dalam labu dan didalam bioreactor (Aly *et al.*, 2010).

Li *et al.* (2005) telah melakukan isolasi 130 jamur endofit dari 12 tanaman tradisional Cina dan dilakukan skrining aktifitas antitumor pada sel tumor lambung manusia dengan metode *MTT assay*. Hasil menunjukkan bahwa 12 strain jamur endofit mempunyai aktifitas sitotoksik. Diantaranya 2 strain diisolasi dari *Calotropis gigantea*, 2 dari *Datura stramonium*, 3 dari *Jatropha curcas* dan 5 dari *Arisaema erubescens*, *Beaumontia breviflora*, *Rhoiptelea chiliantha*, *Ervatamia sp.* dan *Hedyotis diffusa*. Sedangkan jamur endofit yang diisolasi dari *Aconitum carmichaeli*, *Illicium macranthum*, *Paris polyphylla* and *Rehderodendron sp.* tidak memberikan aktivitas sitotoksik. Dari isolat yang telah terbukti aktif, jamur endofit yang mempunyai aktifitas paling tinggi adalah jamur yang berasal dari tanaman *Jatropha curcas*.

Dari 12 taxa yang terbukti aktif sebagai antitumor, diidentifikasi berasal dari genus *Alternaria* dan *Pestalotiopsis*. Kedua jamur endofit tersebut telah dilaporkan dapat menghasilkan senyawa yang mempunyai aktifitas sebagai antikanker yaitu taxol dan

brefeldin A. Selain itu juga diperoleh jamur endofit dari genus langka yaitu *Hainesia*, *Marssonina* dan *Torula*. Dari isolate yang aktif, jamur endofit dari genus *Alternaria* yang paling dominan yaitu 33,3%. Kekuatan aktifitas sebagai antitumor menunjukkan hasil yang berbeda-beda untuk isolat dari genus yang berbeda.

Huang *et al.* (2001) telah melakukan uji sitotoksik pada 3 jenis tanaman di Cina yaitu *Taxus mairei*, *Cephalataxus fortunei* dan *Torreya grandis* yang dikenal sebagai tanaman obat. *Taxus mairei* merupakan salah satu tanaman yang menghasilkan taxol. Tanaman *Cephalataxus fortunei* banyak tumbuh di Cina. Sampai sekarang telah dihasilkan 4 alkaloida yang diisolasi dari *Cephalataxus sinensis*, *Cephalataxus hainanensis* dan *Cephalataxus oliveri*, yaitu harringtonine, isoharringtonine, homoharringtonine dan dexoharringtonine yang digunakan dalam pengobatan leukemia. *T. grandis* digunakan untuk pengobatan *ancylostomiasis* pada jaman Cina kuno.

Skrining jamur endofit yang mempunyai aktifitas sitotoksik dari tanaman *Taxus mairei*, *Cephalataxus fortunei* dan *Torreya grandis* dengan metode *MTT assay* menggunakan 5 sel kanker pada manusia yaitu HL-60 cells, KB cells, Hela cells, SPC-A-1 cells dan MCF-7 cells. Telah berhasil diisolasi sebanyak 172 strain jamur endofit dimana 107 strain berasal dari *Taxus mairei*, 30 strain dari *Cephalataxus fortunei*, 35 dari *Torreya grandis*. Hasil menunjukkan bahwa 13,4% kultur jamur endofit mempunyai aktifitas pada HL-60 cells, 6,4% mempunyai aktifitas sitotoksik pada KB cells dan 5,2% mempunyai sitotoksik pada HL-60 cells dan KB cells.

Hasil isolasi strain jamur endofit yang aktif dari tanaman *Taxus mairei*, *Cephalataxus fortunei* dan *Torreya grandis* didapatkan 3 genus yaitu *Paecilomyces sp.*, *Cephalosporium sp.* dan *Tubercularia sp.* yang menunjukkan keanekaragaman jamur

endofit. Jamur endofit yang berasal dari strain yang berbeda akan menunjukkan aktifitas sitotoksik yang berbeda juga, bahkan beberapa strain yang berasal dari satu genus juga menunjukkan aktifitas sitotoksik yang berbeda. Keragaman jamur endofit dan sitotoksiknya adalah diperlukan untuk skrining senyawa baru yang mempunyai aktifitas antikanker Di antara jamur endofit yang telah diisolasi, beberapa endofit jamur berasal dari genus yang langka, seperti *Tubercularia sp.* strain TF5. Strain ini mempunyai toksisitas yang tinggi dan telah dikonfirmasi dapat diproduksi taxol. Sebaliknya, beberapa genus memiliki nilai praktis yang potensial, seperti *Paecilomyces sp.* Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *Paecilomyces sp.* didistribusikan secara luas di *T. mairei*, *T. Grandis* dan *C. fortunei*, beberapa dari mereka menunjukkan toksisitas yang tinggi.

Kesimpulan

Dampak dari penggunaan senyawa metabolit yang diisolasi dari tanaman sebagai obat anti kanker yaitu keterbatasan produksi dan kepunahan, dapat diatasi dengan memanfaatkan jamur endofit yang terdapat pada jaringan tanaman inang. Jamur endofit telah terbukti dapat meningkatkan hasil produksi senyawa metabolit pada tanaman inang.

Daftar Pustaka

- Aly, A.H., Debbab, A., Kjer, J., Proksch, P., 2010. Fungal endophytes from higher plants: a prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products, *Fungal Diversity*, 41:1-16.
- Cragg, G.,M., Newman, D., J., 2009. Nature: a vital source of leads for anticancer drug development, *Phytochem Rev*, 8:313-331.
- Huang, W.,Y., Cai, Y., Z., Hyde, K.,D., Corke, H., Sun M., 2008. Biodiversity of endophytic fungi associated with 29 tradisional Chinese medicinal plants, *Fungal Diversity*, 36:61-75.
- Huang Y., Wang J., Li G, Zheng Z., Su W.,2001. Anti tumor and antifungal activities in endophytic fungi isolated from pharmaceutical plants *Taxus mairei*, *Cephalataxus fortune* and *Torreya grandis*, *FEMS Immunology and Medicinal Microbiology*, 31:163-167
- Li, H., Qing, C., Zhang, Y., Zhao Z., 2005. Screening for endophytic fungi with antitumor and antifungal activities from Chinese medicinal plants, *World Journal of Mikrobiology & Biotechnology*, 21:1515-1519.
- Radji, M., 2005. Peranan Bioteknologi dan Mikroba Endofit Dalam Pengembangan Obat Herbal, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2(3):113-126.
- Tan, R.X., Zou, W.X., 2001. Endophytes: a rich source of functional metabolites, *Nat.Prod. Rep.*, 18:448-459.
- Tejesvi, M., V., Nalini, M., S., Mahesh, B., Prakash, H., S., Kini, K., R., Shetty, H., S., Subbiah, V., 2007. New hopes from endophytic fungal secondary metabolites, *Bol. Soc. Quim. Mex.*, 1(1):19-26.