

## ABSTRACT

*Candida albicans* infections are a major global health issue. Typically a harmless commensal yeast, *C. albicans* can cause mild mucosal infections but it can also cause severe, life-threatening invasive infections in people with weakened immune systems. Drug resistance often arises from the overexpression of ATP-binding cassette (ABC) transporters Cdr1 and Cdr2 and the major facilitator superfamily (MFS) transporter Mdr1, which remove antifungal drugs from cells and lower their effectiveness. Natural marine sponge extracts have great potential for the discovery of novel antifungals and/or efflux pump inhibitors. This study screened extracts from marine sponges and their associated microorganisms collected from the Indonesian islands of Raja Ampat, Bitung/Lembeh, and Pari for novel antifungals and/or efflux pump inhibitors of *C. albicans* Cdr1, Cdr2, and Mdr1 overexpressed in the heterologous *Saccharomyces cerevisiae* ADA $\Delta$  host (ADA $\Delta$ /CaCDR1, ADA $\Delta$ /CaCDR2, and ADA $\Delta$ /CaMDR1). Disc diffusion, fluconazole chemosensitization, and whole cell liquid microdilution were employed. The results revealed extracts number 8 and 31 as possible novel antifungals and extract number 24 as a potential selective CaMdr1 efflux pump inhibitor. The MIC<sub>90</sub> values for extracts 8 and 31 against *S. cerevisiae* ADA $\Delta$ /CaCDR1 were 8  $\mu$ g/mL and 32  $\mu$ g/mL, respectively. They exhibited similarly low MIC<sub>90</sub> values of 4  $\mu$ g/mL and 32  $\mu$ g/mL, respectively, against the sensitive host *S. cerevisiae* ADA $\Delta$ . This study confirmed that marine sponge extracts have great potential as promising new sources of antifungals and/or efflux pump inhibitors that will be quite critical in combatting the growing threat of drug-resistant fungal pathogens, particularly *C. albicans* and related *Candida* species.

Keywords: Marine sponge extracts, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, ABC and MFS transporter, secondary metabolite

## ABSTRAK

Infeksi *Candida albicans* merupakan masalah kesehatan global yang signifikan. Meskipun umumnya merupakan jamur komensal yang tidak berbahaya, *C. albicans* tidak hanya menyebabkan infeksi mukosa ringan, tetapi juga mampu memicu infeksi invasif yang parah dan mengancam jiwa pada individu dengan sistem imun yang melemah. Resistansi terhadap antijamur seringkali muncul akibat peningkatan ekspresi *transporter ATP-binding cassette* (ABC) Cdr1 dan Cdr2, serta *transporter major facilitator superfamily* (MFS) Mdr1, yang berfungsi mengeluarkan antijamur dari dalam sel sehingga menurunkan efektivitasnya. Ekstrak spons laut memiliki potensi besar dalam penemuan senyawa antijamur dan/atau inhibitor pompa efluks yang baru. Penelitian ini melakukan skrining terhadap ekstrak spons laut dan mikroorganisme yang terasosiasi dengan spons, yang diperoleh dari kepulauan Raja Ampat, Bitung/Lembah, dan Pari di Indonesia, untuk menemukan antijamur dan/atau inhibitor pompa efluks terhadap *C. albicans* Cdr1, Cdr2, dan Mdr1 yang diekspresikan secara heterolog pada inang *Saccharomyces cerevisiae* AD $\Delta$  (AD $\Delta$ /CaCDR1, AD $\Delta$ /CaCDR2, dan AD $\Delta$ /CaMDR1). Metode yang digunakan meliputi difusi cakram, kemosensitisasi dengan flukonazol, dan mikrodilusi cair berbasis sel utuh. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak nomor 8 dan 31 berpotensi sebagai antijamur baru, sementara ekstrak nomor 24 berpotensi sebagai inhibitor selektif pompa efluks CaMdr1. Nilai MIC<sub>90</sub> ekstrak 8 dan 31 terhadap *S. cerevisiae* AD $\Delta$ /CaCDR1 masing-masing adalah 8  $\mu$ g/mL dan 32  $\mu$ g/mL. Kedua ekstrak tersebut juga menunjukkan nilai MIC<sub>90</sub> yang rendah terhadap inang sensitif *S. cerevisiae* AD $\Delta$ , yaitu masing-masing 4  $\mu$ g/mL dan 32  $\mu$ g/mL. Penelitian ini berkesimpulan bahwa ekstrak spons laut memiliki potensi besar sebagai sumber baru antijamur dan/atau inhibitor pompa efluks yang menjanjikan, yang sangat penting dalam menghadapi ancaman meningkatnya jamur patogen yang resisten obat, khususnya *C. albicans* dan spesies *Candida* lainnya.

**Kata kunci:** Ekstrak spons laut, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *transporter* ABC dan MFS, metabolit sekunder