

KHẢ NĂNG KHÁNG ĐÒNG TẾ BÀO UNG THƯ PHỔI CỦA *Streptomyces flavofungini* 2E41 NỘI SINH CÂY BÀN *Sonneratia apetala*

Dương Minh Lam và Chu Thị Hoa

Khoa Sinh học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Tóm tắt. Nghiên cứu tìm kiếm chất ức chế ung thư từ các môi trường cực trị, vi sinh vật nội sinh là hướng nghiên cứu được quan tâm trong những năm gần đây. Vi sinh vật nội sinh cây rừng ngập mặn đã thể hiện những đặc điểm vượt trội trong khả năng kháng khuẩn, nấm, kháng ung thư, chống oxy hóa và tăng cường miễn dịch. Chủng *Streptomyces flavofungini* 2E41, nội sinh cây bàn (*Sonneratia apetala*), đã được phân lập và đánh giá có khả năng kháng dòng tế bào ung thư phổi. Cao chiết etylacetate của dịch nuôi cấy *S. flavofungini* 2E41 kháng dòng tế bào LU với IC_{50} thấp nhất là 0,32 $\mu\text{g/ml}$ và an toàn với tế bào thường ($IC_{50} > 256 \mu\text{g/ml}$ với dòng tế bào NIH/3T3). Thời gian nuôi cấy để thu cao chiết có hoạt tính phù hợp nhất tại 96 giờ nuôi cấy, nhiệt độ 30°C trong môi trường Gause II. Chất có hoạt tính ổn định trong suốt quá trình nuôi cấy. Đặc điểm của chủng hứa hẹn các điều kiện thuận lợi cho công nghệ sản xuất, tinh sạch chất có hoạt tính ức chế tế bào ung thư.

Từ khóa: chất có hoạt tính, rừng ngập mặn, *Streptomyces flavofungini*, ức chế ung thư, xạ khuẩn nội sinh.

1. Mở đầu

Ung thư là một trong những căn bệnh phổ biến và chưa có thuốc trị đặc hiệu. Ngày nay, số người mắc bệnh ung thư ngày càng tăng, với hơn 18 triệu ca bệnh mới, hơn 9 triệu người chết mỗi năm trên toàn thế giới [1]. Năm 2018 ở Việt Nam đã có 164 671 ca ung thư mới, trong đó ung thư gan (25 335), ung thư phổi (23 667), ung thư dạ dày (17 527), ung thư vú (15 229), ung thư trực tràng (8 815), và số người chết do ung thư là 114 871. Số bệnh nhân đang được điều trị trong vòng 5 năm vừa qua là 300033 người [2]. Mặc dù ung thư có tác động nghiêm trọng đến con người, nhưng những hiểu biết của người dân Việt Nam về ung thư nói chung và các dấu hiệu ung thư còn hạn chế [3]. Do vậy đa số các trường hợp (70%) đến bệnh viện để điều trị ung thư là ở giai đoạn tiến triển muộn của bệnh. Lúc này, các biện pháp sử dụng thuốc và phẫu thuật cần phải được can thiệp [4].

Hiện nay, có nhiều nghiên cứu về thuốc điều trị ung thư và có nhiều thành quả được áp dụng thành công. Tuy nhiên, nghiên cứu nhằm tìm ra các hợp chất mới có tác dụng kháng ung thư luôn là hướng nghiên cứu được ưu tiên và thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học trên thế giới. Từ năm 2014 - 2018, đã có 61 thuốc trị ung thư được áp dụng trên toàn thế giới cho 23 dạng ung thư khác nhau, trong đó năm 2017 có 14 loại thuốc mới [5], nhưng chỉ có 01 loại trong đó đến được với Việt Nam. Sự khan hiếm này đòi hỏi các nhà nghiên cứu của Việt Nam cần nỗ lực hơn nữa và chính phủ Việt Nam cần quan đầu tư cho hướng nghiên cứu này [6].

Vi sinh vật rừng ngập mặn có nhiều tiềm năng ứng dụng trong công nghệ sinh học, đặc biệt

là trong việc tìm ra các hợp chất mới có hoạt tính kháng ung thư. Đã có hơn 2000 xạ khuẩn được phân lập từ rừng ngập mặn bao gồm nhiều xạ khuẩn nội sinh, trong đó *Streptomyces* là chi chiếm ưu thế cả về số lượng loài và số lượng hoạt chất sinh học được phát hiện. Các chất chuyển hóa thứ sinh của chúng bao gồm alkaloids, các dẫn xuất benzen, dẫn xuất cyclopentenone, dilactones, macrolide, 2-pyranone và sesquiterpenes đã được tách chiết, nghiên cứu và chứng minh là có nhiều hoạt tính sinh học quý giá như: kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus, chống oxy hóa và chống ung thư. Antimycin A18 được chứng minh là có khả năng ức chế sự tăng trưởng của tế bào ung thư gan ($IC_{50} = 0,12$) và ung thư biểu mô (0,92 $\mu\text{g/ml}$) [7]. Divergolide A có khả năng gây độc đối với các dòng tế bào ung thư phổi (LXFA 629L), ung thư tuyến tụy (PANC- 1), ung thư thận (RXF 486L) và sarcome xương [8].

Trong một vài năm trở lại đây, một vài nghiên cứu đã chứng tỏ các xạ khuẩn rừng ngập mặn có khả năng kháng ung thư, kháng nấm tương đối cao [9, 10]. Xạ khuẩn *Streptomyces flavofungini* 2E41 được xác định có hoạt tính kháng nấm tương đối mạnh. Bài báo này trình bày kết quả kháng ung thư của cao chiết dịch nuôi cấy chủng xạ khuẩn *S. flavofungini* 2E41.

2. Nội dung nghiên cứu

2.1. Vật liệu nghiên cứu

Chủng *Streptomyces flavofungini* 2E41 nội sinh cây bản *Sonneratia apetala*, được phân lập từ năm 2014 và có khả năng kháng nấm *Candidas albicans* và *Aspergillus niger* [9, 10], đang được lưu giữ tại Bộ môn CNSH-Vi sinh, trường ĐHSP Hà Nội. Các dòng tế bào thử nghiệm: dòng tế bào ung thư phổi (Lu), dòng tế bào lành - nguyên bào sợi của gốc phổi chuột (NIH/3T3). Các dòng tế bào được lưu giữ và thử nghiệm tại Viện Hóa học Các hợp chất thiên nhiên và Viện Hóa học, Viện Hàn Lâm khoa học và Công nghệ Việt Nam. Môi trường sử dụng trong nghiên cứu (g/l): Gause I: Tinh bột tan 20, K_2HPO_4 , 0,5, $MgSO_4$ 0,5, $FeSO_4$ 0,01, KNO_3 0,5, Nước biển 1000 ml, pH 7 - 7,2; Starch-Casein: Tinh bột tan 10, Casein 0,3, KNO_3 2, K_2HPO_4 2, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,05, $CaCO_3$ 0,02, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,01, NaCl 2, Nystatin 50 ppm, Benzyl penicillin 0,8 mg, pH 7; Gause II: Cao thịt 3, Pepton 5, Glucose 10, NaCl 5, pH 7 - 7,2; A₄: Glucose 10, Bột đậu tương 10, $CaCO_3$ 1, Nước biển 1000 ml, pH 7; BĐT: Bột đậu tương 15, Glucose 15, Pepton 5, $CaCO_3$ 1, Glycerin 2,5, Nước biển 1000 ml, pH 7.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* *Xác định sinh khối khô*

Một lượng dịch nuôi cấy (02 ml) được hút vào mỗi eppendorf đã được sấy khô ở 105 °C trong 24 giờ và xác định khối lượng (M_0). Các ống chứa sinh khối được li tâm 10000 v/p trong 5 phút. Phần kết tủa được giữ lại và được rửa bằng nước cất, sau đó được sấy khô ở 105 °C đến khối lượng không đổi (M_1). Sinh khối khô (CDW) được tính theo công thức: $CDW (g/l) = (M_1 - M_0) * 1000 : 2$

* *Xác định ảnh hưởng của nhiệt độ nuôi cấy*

Chủng xạ khuẩn được nuôi cấy trong môi trường Gause II ở 25, 30, 35 và 40 °C, với tốc độ khuấy 150 v/p, trong 120 giờ. Dịch nuôi cấy được sử dụng để chiết cao và đánh giá hoạt tính.

* *Phương pháp thu cao chiết [11]*

Chủng xạ khuẩn được nuôi cấy trong các môi trường nuôi cấy khác nhau, ở 30 °C, với tốc độ khuấy 150 v/p, trong 120 giờ. Dịch nuôi cấy được li tâm ở 6000 v/p trong 10 phút. Phần dịch được giữ lại và được trộn với dung môi ethylacetate theo tỉ 1:4 (v/v). Hỗn hợp dịch và dung môi được lắc 50 v/p trong 4 giờ, sau đó phần dung môi ethylacetate phía trên được tách ra và cô đặc trên máy cất quay chân không. Phần cặn còn lại trong ống cất quay là cao chiết thô chứa kháng sinh và được sử dụng để đánh giá hoạt tính kháng tế bào ung thư.

*** Khảo sát khả năng ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư [12]**

Các dòng tế bào ung thư nghiên cứu được nuôi cấy trong các môi trường phù hợp có bổ sung thêm 10% huyết thanh phôi bò (FBS) và các thành phần cần thiết khác ở điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂, 37 °C, độ ẩm 98%, vô trùng tuyệt đối). Tùy thuộc vào đặc tính của từng dòng tế bào khác nhau, thời gian cấy chuyển cũng khác nhau. Tế bào phát triển ở pha log sẽ được sử dụng để thử độc tính.

Thử độc tế bào: 200 µl dung dịch dòng tế bào ở pha log nồng độ 3×10^4 tế bào/ml được cho vào mỗi giếng trên đĩa 96 giếng. Chất thử được pha loãng trong dung dịch DMSO 1% đến các nồng độ cuối cùng là 128 µg/ml; 32 µg/ml; 8 µg/ml; 2 µg/ml; 0,5 µg/ml. Giếng đối chứng âm có bổ sung lượng tương ứng DMSO (1%), đối chứng dương Ellipticine (Sigma). Đĩa 96 giếng được ủ 48 giờ, sau đó được bổ sung MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, 1-tetrazol) 0,2 mg/ml ở 37 °C và ủ tiếp trong 4 giờ. Kết thúc quá trình ủ, môi trường nuôi cấy được loại bỏ, 100 µl DMSO 1% được bổ sung và lắc đều và cố định bằng Trichloroacetic acid – TCA . Giếng không có chất thử được sử dụng làm đối chứng ngày 0. Sau 1 giờ, giếng đối chứng ngày 0 tế bào sẽ được cố định bằng TCA. Sau đó, các tế bào được nhuộm với Sulforhodamine B. Kết quả ức chế tế bào được xác định trên máy Microplate Reader TECAN Genios ở bước sóng 540 nm. Khả năng ức chế sinh trưởng của dòng tế bào được tính theo công thức:

$$\% \text{ Ức chế} = 100 - \frac{[\text{OD}_{\text{mẫu thử}} - \text{OD}_{(\text{ngày } 0)}] \times 100}{\text{OD}_{\text{control(-)}} - \text{OD}_{(\text{ngày } 0)}} \quad (\%)$$

2.3. Kết quả và thảo luận

2.3.1. Lựa chọn môi trường phù hợp sinh kháng sinh

Lựa chọn được môi trường phù hợp cho xạ khuẩn ỉnh chất có hoạt tính là rất quan trọng. Trong nghiên cứu này, 08 môi trường được sử dụng để đánh giá khả năng sinh kháng sinh ức chế ung thư. Kết quả được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. Khả năng sinh chất ức chế ung thư phổi của chủng xạ khuẩn *S. flavofungini* 2E41 trong các môi trường khác nhau

Stt	Môi trường	Cao chiết thô (mg/L)	Giá trị IC50 (µg/ml) Lu	Giá trị IC50 (µg/ ml) NIH 3T3
1	Gause I	38	67,04	> 256
2	A ₄	40,5	3,44	> 256
3	Starch – Casein	45,5	63,46	> 256
4	Gause II	66	2.07	> 256
5	Bột đậu tương	76	81,73	> 256

Kết quả trên cho thấy, khối lượng cao chiết ở các môi trường khác nhau là rất khác nhau. Cao chiết thu được ít nhất từ môi trường Gause I và nhiều nhất ở môi trường Bột đậu tương. Tuy nhiên, khi đánh giá khả năng ức chế dòng tế bào ung thư phổi, kết quả chỉ ra rằng, không có mối liên quan giữa lượng cao chiết và hoạt tính. Trong môi trường Gause I, mặc dù lượng cao chiết thu được ít nhất, nhưng hoạt tính ức chế yếu, IC₅₀ đạt 67,04 µg/ml. Trái lại, lượng cao chiết trong môi trường bột đậu tương là 76 mg/L, có hoạt tính thấp với IC₅₀ là 81,73 µg/ml. Trong khi đó, cao chiết từ môi trường A₄ và Gause II có hoạt tính mạnh lần lượt là 3,44 và 2,07 µg/ml. Chủng nghiên cứu sinh kháng sinh ức chế dòng tế bào ung thư phổi (Lu) ở tất cả các môi trường nghiên cứu và hoạt chất này không gây độc cho dòng tế bào lành NIH 3T3. Tuy nhiên, dễ dàng nhận thấy rằng thành phần môi trường là rất quan trọng và quyết định hàm lượng của

hoạt chất được sinh ra. Theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI), cao chiết được coi có hoạt tính tốt với $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/ml}$, trong khi chất tinh khiết được coi có hoạt tính tốt khi $IC_{50} \leq 5 \mu\text{M}$ [13]. Kết quả nghiên cứu trên đây cho thấy, trong môi trường Gause II và A4, hoạt tính của chủng là rất mạnh. Môi trường Gause II được sử dụng cho các nghiên cứu tiếp theo.

2.3.2. Khả năng kháng dòng tế bào LU của *S. flavofungini* 2E41 theo thời gian nuôi cấy

Chủng *S. flavofungini* 2E41 được nuôi cấy trong môi trường Gause II và được đánh giá khả năng ức chế dòng tế bào ung thư Lu cứ mỗi 24 giờ. Kết quả nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của thời gian nuôi cấy đến khả năng sinh trưởng và khả năng ức chế tế bào ung thư dòng Lu

Thời gian (giờ)	Sinh khối khô (g/l)	Cao chiết thô (mg/l)	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) Lu	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) NIH/3T3
48	2,89	32	1,19	> 256
72	3,27	51	0,36	> 256
96	2,71	65	0,42	> 256
120	2,53	47	1,32	> 256
144	1,68	44	0,7	> 256
168	1,26	41	0,51	> 256

Kết quả nghiên cứu cho thấy *S. flavofungini* 2E41 sinh trưởng tốt và đạt sinh khối cực đại sau 72 giờ. Sau đó, lượng sinh khối giảm dần và giảm đáng kể sau 144 giờ. Lượng cao chiết thô thu được tăng dần, đạt giá trị cực đại (65mg/l) tại thời điểm 96h và giảm dần ở các thời điểm tiếp theo. Trong khi đó, giá trị IC_{50} trên dòng tế bào ung thư Lu ít thay đổi theo thời gian, dao độ từ 0,36 đến 1,32 ($\mu\text{g/ml}$). Điều này chứng tỏ chất ức chế tế bào ung thư ít bị biến đổi theo thời gian, hoạt tính duy trì ổn định trong quá trình nuôi cấy, rất thuận lợi cho các quy trình công nghệ sản xuất sử dụng chủng này. Dựa trên lượng cao chiết thu được và hoạt tính biểu hiện, thời điểm 96 giờ là phù hợp và cho hiệu suất thu hoạt chất cao nhất. Thời gian nuôi cấy 96 giờ cũng là thời gian phù hợp nhất khi nuôi cấy Actinomycetes YJ1 kháng nấm *Sclerotinia sclerotiorum* của [14].

2.3.3. Khả năng kháng dòng tế bào LU của *S. flavofungini* 2E41 theo nhiệt độ nuôi cấy

Nhiệt độ của môi trường là nhân tố có tác động trực tiếp đến tốc độ của các phản ứng hóa sinh diễn ra trong tế bào, quyết định khả năng sinh trưởng và phát triển, qua đó ảnh hưởng tới khả năng sinh tổng hợp chất kháng ung thư của vi sinh vật nói chung và của chủng nghiên cứu nói riêng. Kết quả nghiên cứu khả năng ức chế tế bào của *S. flavofungini* 2E41 ở các nhiệt độ khác nhau được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Khả năng kháng dòng tế bào LU của *S. flavofungini* 2E41 theo nhiệt độ nuôi cấy

Stt	Nhiệt độ nuôi cấy ($^{\circ}\text{C}$)	Cao chiết thô (mg/l)	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) LU	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) NIH/3T3
1	25	46	> 64	> 256
2	30	66,7	0,68	> 256
3	35	58,7	> 64	> 256
4	40	54	40,72	> 256

Kết quả trên cho thấy, nhiệt độ có ảnh hưởng rõ rệt tới khả năng sinh tổng hợp chất chống ung thư của chủng xạ khuẩn tuyển chọn. Khối lượng và hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào ung thư của cao chiết thô thu được có sự chênh lệch lớn giữa các nhiệt độ nghiên cứu. Tại 30 °C, lượng cao chiết thô thu được là lớn nhất (66,7mg), IC₅₀ đạt giá trị nhỏ nhất (0,68 µg/ml). Như vậy 30 °C là nhiệt độ tối ưu cho sự sinh tổng hợp chất chống ung thư của chủng nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu cũng đã cho thấy 30 °C phù hợp với nhiều xạ khuẩn sinh hoạt tính như *Streptomyces* sp. KGG32 [15], *Streptomyces violatus* [16].

3. Kết luận

Chủng xạ khuẩn *Streptomyces flavofungini* 2E41 nội sinh trong cây bản *Sonneratia apetala* có biểu hiện hoạt tính kháng ung thư dòng tế bào LU và an toàn với dòng tế bào lành NIH/2T3. Cao chiết dịch nuôi cấy *S. flavofungini* 2E41 trong môi trường Gause II cho hiệu quả biểu hiện hoạt tính mạnh (0,42 µg/ml) và lượng cao chiết đạt 65 mg/l sau 96 giờ nuôi cấy. Kết quả nghiên cứu động thái ức chế ung thư dòng LU theo thời gian đến 168 giờ nuôi cấy chứng tỏ chất ức chế dòng tế bào ung thư LU của *S. flavofungini* 2E41 được sinh ra sớm và khá ổn định trong canh trường. Điều này thuận lợi cho công nghệ thu hồi và tách chiết, tinh sạch về sau.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được hỗ trợ kinh phí từ nhiệm vụ Quỹ gen cấp Bộ Giáo dục và Đào tạo mã số B2017-SPH-07-QG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal ACA. 2018. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J. Clin.*, 68(6):394-424.
- [2] International Agency for Research on Cancer (IARC). 2018. *Global Cancer Observatory-Vietnam Population fact sheets*. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
- [3] Nguyen Ba Duc. 2011. Knowledge of cancer early detection in community. *Viet Nam J. Oncol.*, 2011:3-4:43-52.
- [4] Bui Dieu, Nguyen Thị Hoài Nga, Nguyễn Ba Duc, Trần Văn Thuận, Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng. 2015. Cancer Challenges and National Cancer Control Programs to 2020. *Viet Nam J. Oncol.*, 2015; 4:13–18.
- [5] The IQVIA Institute for Human Data Science, 2018. *Global Oncology Trends 2018. Innovation, Expansion and Disruption*. https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2018.pdf?_=1586658883861
- [6] Quintiles IMS Institute, 2017. *Global Oncology Trends*. https://www.communityoncolog.org/wp-content/uploads/2017/06/QIIHI_Oncology_Trend_Report_2017_Advances_Complexity_Cost.pdf
- [7] Xu DB, Ye WW, Han Y, Deng ZX, Hong K. 2014. Natural Products from Mangrove Actinomycetes. *Mar Drugs*, 12(5): 2590–2613.
- [8] Ding L, Maier A, Fiebig HH, Gorls H, Lin WH, Peschel G, Hertweck C. 2011. Divergolides A-D from a mangrove endophyte reveal an unparalleled plasticity in ansamcrolide biosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 50:1630–1634.
- [9] Duong Minh Lam, Phung Thi Ngọc Quyên and Tong Thi Mo. 2016. Antifungal ability of some mangrove endophytic actinomycetes in Vietnam. *Journal of Science of HNUE, Natural Sci.* 61(9): 145-151. DOI: 10.18173/2354-1059.2016-0067.

- [10] Duong Minh Lam, Nguyen Dinh Viet and Tong Thi Mo. 2014. Screening for anticancer producing endophytic actinomycetes in three mangrove plant species in nam dinh province. *Journal of Science of HNUE, Chemical and Biological Sci.*, 59(9): 3-12.
- [11] Blinov NO, Khokhov AS. 1970. *Antibiotics: Chemistry and mode of action*. Febs letters, 11: 1.
- [12] Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigro-Wolff A, Gray-Goodrich M. 1991. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83(11):757-766.
- [13] Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. 2011. Principles of early drug discovery. *Br. J. Pharmacol.*, 162(6):1239-1249.
- [14] Song Q, Huang Y, Yang H. 2012. Optimization of fermentation conditions for antibiotic production by actinomycetes YJ1 strain against *Sclerotinia sclerotiorum*. *J. Agr. Sci.*, 4: 7.
- [15] Oskay M. 2011. Effects of Some Environmental Conditions on Biomass and Antimicrobial Metabolite Production by *Streptomyces* sp., KGG32. *Int. J. Agric. Biol.*, 13: 317-324.
- [16] Hassan MA, El-Naggar MY, Said WY. 2004. Physiological factors affecting the production of an antimicrobial substance by *Streptomyces violatus* in batch cultures. *Egypt. J. Biol.*, 3: 1-10.

ABSTRACT

Lung cancer cell line inhibition capacity of *Sonneratia apetala* endophytic *Streptomyces flavofungini* 2E41

Duong Minh Lam and Chu Thi Hoa

Faculty of Biology, Hanoi National University of Education

Extremophiles and endophytic microorganisms have recently become targets in the search for new and interesting compounds. Endophytic microorganisms have shown a remarkable capacity for antibacterial, antifungal, anticancer, antioxidant and immunity fostering activity. The strain *Streptomyces flavofungini* 2E41, endophytic in *Sonneratia apetala*, was isolated and found to possess anticancer activities. The ethylacetate extract of culture broth of the strain showed high inhibition activity against the Lu cell line with IC_{50} 0.32 $\mu\text{g/ml}$ and to be nontoxic to fibroblast cell line NIH/3T3 ($IC_{50} > 256 \mu\text{g/ml}$). The most suitable cultivation time and temperature of the strain was 96 hours at 30 °C. The active compound was stable during the cultivation. The characteristics of the strain and the compounds showed benefits and potential in production and purification of the compounds.

Keywords: anticancer, bioactive compounds, endophytic actinomycetes, mangroves, *Streptomyces flavofungini*.