

ARTIKEL BULAN INI
IRES

Majalah Kedokteran Indonesia

(The Journal of the Indonesian Medical Association)



ISSN 0377 - 1121

PERANGKO BERLANGGANAN
KP. JAKARTA PUSAT 10 000
No. 09/PRKB/JKP/WILPOS IV/2010

Volum: 60, Nomor:
Juli 2010

www.idionline.org

7

Majalah Kedokteran Indonesia

(The Journal of the Indonesian Medical Association)

Penasehat:

Dr. Prijo Sidipratomo, Sp.Rad(K)
Dr. Zaenal Abidin, MH.Kes

Pemimpin Umum/Penanggung Jawab:

Dr. Yudisiani Eshaputra Kamal, SpM
Dr. Soetji Astuti Soekamto, SpP

Sekretaris:

Dr. Nurhidayat Pua Upa, MARS

Bendahara:

Dr. Lis Surachmiati Suseno, SpKK

Redaksi Senior:

Prof. DR. Dr. H. AA Subiyanto, MS
Prof. DR. Dr. Muhammad Amin, SpPar(K)
Prof. DR. Dr. H. Munar Lubis, SpA(K)
Prof. Dr. Saleha Sungkar, DAP&E, MS, SpPar(K)
Prof. DR. Dr. Suryani As'ad Armyn, MSc, SpGK

Pemimpin Redaksi:

DR. Dr. Dwiana Ocviyanti, SpOG(K)

Redaksi:

Dr. Eva Suarhana, MSc, PhD,
Dr. Ferius Soewito, Dr. Fatih Anfasa
Drs. Hadi Hartanto, MS, A.And
Dr. Herqutanto, MPH, MARS
DR. Dr. Hanifah Oswari, SpA(K)
Prof. DR. Dr. Retno Wahyuningsih, MS
Dr. Salma Oktaria
Prof. DR. Dr. Purwantiastuti, SpFK(K)

Redaksi Pelaksana:

Dr. Meilania Saraswati

Tim Redaksi P2KB-MKI

(Program Pengembangan Pendidikan
Keprofesian Berkelanjutan)

Ketua: Prof. Dr. Saleha Sungkar, DAP&E, MS, SpPar(K)

Wakil Ketua: Dr. Zunilda Djanun Sadikin, SpFK

Anggota: Dr. Meilania Saraswati, Dr. Ferius Soewito

Badan Usaha:

Mohamad Yusuf

Sekretaris Redaksi:

Evi Suprapti

Bagian Promosi:

Hj. Susilowati Abas (Kordinator)
Yos Rosada, Bambang Harmanto

Bagian Produksi:

Indra Bustomi

Distribusi:

M. Rodjali

Alamat Redaksi/Badan Usaha dan Sirkulasi MKI:

Yayasan Penerbitan IDI
Jl. Dr. Samratulangi No. 29, Jakarta 10350,
Telepon: (021) 31937910, Faksimili: (021) 3900465
E-mail: yapenidi@yahoo.com, http://www.idionline.org

Surat Izin Terbit (SIT):

Kep. Peleprada No.: Kep/956/IX/1995

Bank:

Bank Mandiri Cabang Kebon Sirih
Rekening No. 121.0072000247

ISSN: 0377-1121

Berkala Ilmiah Kedokteran Bulanan
Isi di luar tanggung jawab percetakan



MITRA BESTARI / PEER REVIEWER

1. Dr. Arman Adikusumo, SpKJ(K)
2. Dr. Adang Bachtiar, PhD
3. Prof. DR. Agus Firmansyah, SpA(K)
4. Prof. Dr. Ali Gufron Mukti, PhD
5. Dr. Alida Harahap, PhD, SpPK
6. Prof. Dr. Armen Muchtar, SpFK
7. Prof. Dr. Agus Purwadianto, SpF, SH
8. Dr. Averi Roezi, SpTHT
9. Prof. Dr. Agus Sjahrurachman, PhD, SpMK
10. Dr. A. Tenri A. Siswanto, SpR
11. Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K)
12. Prof. Dr. Anwar Yusuf, SpP
13. Prof. DR. Dr. Biran Affandi, SpOG(K)
14. Prof. Dr. Budhi Setianto, SpJP
15. Dr. Bambang Setiyohadi, SpPD
16. Prof. Dr. Djoko Rahardjo, SpB
17. Prof. Dr. Djoko Widodo, DTM&H, SpPD/KPPTI
18. Prof. Dr. Faisal Yunus, PhD, SpP(K)
19. Dr. H. Chudahman Manan, SpPD-KGEH
20. Prof. Dr. Harry Isbagio, SpPD, KR
21. Dr. H. Nur Asikin, PhD
22. Dr. Harun Rasyid Lubis, SpPD
23. Dr. Husniah R. Th. Akib
24. Prof. DR. Dr. H. Sudigdo Sastroasmoro, SpA(K)
25. Dr. Imam Subekti, SpPD-KEMD
26. Prof. Dr. K. M. Arsyad, SpAnd
27. Dr. L. A. Lesmana, PhD, FACP, FACC
28. Prof. Dr. Menaldi Rasmin, SpP(K), FCCP
29. Prof. Dr. M. Hakimi, PhD, SpOG
30. Prof. Dr. Mpu Kanoko, PhD, SpPA(K)
31. Dr. Muhammad Munawar, SpJP(K), FACC, FESC
32. Prof. Dr. Moersintowati B. Narendra, MSc, SpA(K)
33. Prof. DR. Dr. Nukman Moeloek, SpAnd
34. Dr. Nadjwa Zamalek Dalimoenthe, SpPK
35. Prof. Dr. Pratiwi Sudarmono, PhD, SpMK
36. DR. Dr. Partini Pudjiastuti Trihono, SpA(K), MMPaed
37. Dr. Endang Windiastuti, SpA(K), MMPaed
38. Prof. Dr. Ruswan Dachlan, SpAn(K)
39. DR. Dr. R. M. Nugroho Abikusno, MSc
40. Prof. Dr. R.H.H Nelwan, DTM&H, SpPD-KTI
41. Prof. DR. Dr. Rustadi Sosrosumaharjo, MSc
42. Prof. Dr. Rio Sofwanhadi, PAK
43. Prof. DR. Dr. Retno W. Soebaryo, SpKK
44. Prof. DR. Dr. Siti Aisah Budiardja, SpKK
45. Prof. Dr. Siti Budina Kresno
46. Dr. Shinta D. Sukandar
47. Dr. Sri Erni Istiawati, SpS
48. DR. rer. physiol. dr. Septelia Inawati Wanandi
49. Dr. Suharti K. Suherman, SpFK
50. Prof. Dr. Subroto Sapardan, SpBO
51. Prof. Dr. Suwandhi Widjaja, PhD, SpPD
52. DR. Dr. Siti Setiati, SpPD-KGEH
53. Dr. Sri Linuwih S. Menaldi, SpKK(K)
54. Dr. Tomi Hardjatno, MS
55. Dr. Toar JM Lalisang, SpB
56. Dr. Vidyapati W. Mangunkusumo, SpM(K)
57. Dr. Zakiah S. Syeban, SpS(K)
58. Dr. Sylvia D. Elvira, SpJP(K)
59. Dr. Ngatidjan MSc, SpFK59
60. Prof. DR. Dr. A. Samik Wahab, SpA(K)
61. Prof. Dr. Armis, SpB, SpBO, FICS
62. Dr. Daniel Makes, SpRad(K)
63. DR. Dr. Ismail, SpOT, FICS
64. Dr. Dalima A.W. Astrawinata, SpPK(K), MEpid
65. Prof. Dr. Marzuki Suryaatmadja, SpPK(K)
66. Prof. DR. Dr. Wimpie Pangkahila, SpAnd, FAACS
67. Dr. Marcellus Simadibrata, PhD, SpPD-KGEH, FACC, FINASIM
68. DR. Dr. Mardani Abdullah, SpPD-KGEH, FINASIM
69. Dr. Dyah Purnamasari Sulistianingsih, SpPD
70. DR. Dr. Idrus Awi, SpPD, K-KV, FINASIM, FACC, FESC
71. Prof. Dr. Lukman Hakim Waktumun, SpPD, K-KV, KGer
72. Prof. DR. Dr. Karmel L. Tambunan, SpPD-KHOM
73. Prof. Dr. dr. A Hamyanti Reksodiputro, SpPD-KHOM
74. Prof. Dr. Rahayuningsih Dhama Setiabudy, SpPK(K)
75. Prof. DR. Dr. Anggela Bini Tulzar, SpRM(K)
76. Dr. Teddy OH Prasetyono, SpBP(K)
77. Dr. Bisono, SpB, SpBP(K)
78. Prof. DR. Dr. med. Paul Tanalala, FCTS, FINACS
79. Dr. Nurjati Chaerani Singar, MS, PhD, SpPA(K)

Daftar Isi:

Halaman

Artikel Bulan ini: **IRES**

Pedoman bagi Penulis (*Instruction for Authors*)

Editorial

1. *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS) pada Anak 295
- *Nastiti Kaswandani*

Artikel Penelitian

2. Efikasi Pemberian Kombinasi Inhalasi Flutikosan dan Salmeterol Dosis 250/50µg per-Hari Dibandingkan Inhalasi Budesonid Dosis 800 µg per-Hari pada Asma Persisten Sedang 297
- *Megantara, Faisal Yunus, Wiwien Heru Wiyono*
3. Efektivitas Penambahan Magnesium sulfat terhadap Nebulisasi Salbutamol Penatalaksanaan Serangan Asma 304
- *Masdianto Musai, Muzakkir*
4. Sintesis dan Pengklonan Gen Ires *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan *Murine Leukemia Virus* (MLV) ke dalam Plasmid pBluescript KS(-) 311
- *E Ika Prawahju A, Silvia Tri W., Sylvia Sance, Budiman Bela, Fera Ibrahim*

Laporan Kasus

5. Comparison Between Operative and Conservative Therapy in Spondylitis Tuberculosis in Hasan Sadikin Hospital Bandung 318
- *Heda Melinda Nataprawira, Agus Hadian Rahim, Mia Milanti Dewi, Yulia Ismail*

Tinjauan Pustaka

6. Peran Otofagi dalam Terapi Kanker 323
- *Teresa Liliana Wargasetia*
7. Beberapa Prinsip Dasar Pemantapan Kualitas (Quality Assurance/QA) Petugas Mikroskopis Malaria 329
- *Sekar Tuti*

P2KB Bulan ini

8. The Importance of Risk Stratification for Coronary Heart Disease in Dyslipidemia Patients 337
- *Steven Sutanto Sihombing, Anwar Santoso*

Majalah Kedokteran Indonesia
TERAKREDITASI

Sesuai SK DIKTI Nomor: 51/DIKTI/Kep/2010
Masa berlaku tanggal, 5 Juli 2010 - 5 Juli 2013



Peran Otofagi dalam Terapi Kanker

Teresa Liliana Wargasetia

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung

Abstrak: Otofagi adalah sistem degradasi intrasel yang berperan penting dalam pengaturan homeostatis protein dan sangat diperlukan untuk kelangsungan hidup sel yang menghadapi stres metabolik. Otofagi merupakan salah satu kematian sel terprogram. Sejumlah penelitian menunjukkan peran otofagi sebagai penekan tumor, namun pengaruh otofagi dalam pertumbuhan tumor dan perannya dalam terapi kanker masih kontroversial. Studi lebih lanjut sangat diperlukan untuk dapat mengaplikasikan berbagai strategi terapi kanker dengan otofagi sebagai target.

Kata kunci: otofagi, kematian sel, tumor, terapi kanker

Role of Autophagy in Cancer Therapy

Teresa Liliana Wargasetia

Biology Department, Faculty of Medicine, Maranatha Christian University, Bandung

Abstract: Autophagy is an intracellular degradative system which plays important roles in regulating protein homeostasis and is essential for survival when cells are faced with metabolic stress. Autophagy is one of programmed cell deaths. Studies showed the role of autophagy as a tumor suppressor, but the effect of autophagy in tumor growth and its roles in cancer therapy remain controversial. Further studies are required for application of various autophagy-targeting therapeutic strategies.

Keywords: autophagy, cell death, tumor, cancer therapy

Pendahuluan

Tujuan terapi kanker saat ini adalah memicu kematian sel-sel tumor secara selektif. Kematian sel dapat dicapai tidak hanya oleh apoptosis, namun juga oleh nekrosis dan otofagi. Obat-obat yang menginduksi apoptosis tetap merupakan agen kemoterapi utama dalam onkologi medis. Namun sel-sel kanker dengan kemampuan bertahan hidup membajak proses di dalam sel, menghasilkan resistensi apoptosis yang tidak hanya mendasari tumorigenesis namun juga resistensi kanker tertentu terhadap radioterapi dan kemoterapi. Sejumlah kanker seperti leukemia, *small cell lung cancer*, dan seminoma berespons cepat terhadap terapi lini pertama. Respons yang cepat diduga merupakan hasil dari induksi apoptosis. Sebaliknya, tumor-tumor solid biasanya berespons lambat dan kurang efektif dengan karakterisasi kematian sel tidak hanya oleh apoptosis, tetapi juga nekrosis, *mitotic catastrophe*, dan otofagi.

Kematian sel dengan apoptosis berbeda dengan kematian sel otofagi. Kematian sel dengan apoptosis, merupakan proses bergantung kaspase yang dikarakterisasi oleh kondensasi dan fragmentasi inti. Sedangkan kematian sel otofagi adalah proses yang tidak bergantung kaspase dan dikarakterisasi oleh akumulasi vakuola otofagi di sitoplasma bersama degradasi aparatus Golgi, poliribosom, dan retikulum endoplasma yang dilanjutkan oleh kerusakan inti.¹

Otofagi adalah proses dinamis yang melibatkan struktur membran intrasel dalam pemisahan protein-protein dan organel-organel untuk didegradasi. Proses ini merupakan proses yang secara evolusi terkonservasi dan terjadi pada semua sel eukariot, dari ragi hingga mammalia. Pada awal otofagi, bagian dari sitoplasma dan organel-organel dipisahkan dalam struktur membran ganda yaitu otofagosom. Otofagosom-otofagosom kemudian berfusi dengan lisosom membentuk otolisosom, dan materi yang dipisahkan didegradasi oleh hidrolase lisosom dan didaur ulang.

Selain peran otofagi dalam *turnover* protein dan organel, otofagi mempunyai berbagai fungsi fisiologis dan patofisiologis. Ketika sel mengalami stres, seperti kekurangan nutrisi dan infeksi patogen, otofagi berperan untuk adaptasi, bertahan hidup, atau mati. Bukti-bukti menunjukkan bahwa otofagi berperan penting dalam kanker, namun pertanyaan mendasar yaitu – apakah otofagi membunuh sel-sel kanker atau melindungi dari kondisi tidak menguntungkan – belum dapat dijawab secara jelas.² Pada tulisan ini akan dibahas peran otofagi dalam kanker dan prospek yang menarik dalam manipulasi proses otofagi sebagai metode baru dalam terapi kanker.

Peran Otofagi dalam Tumorigenesis

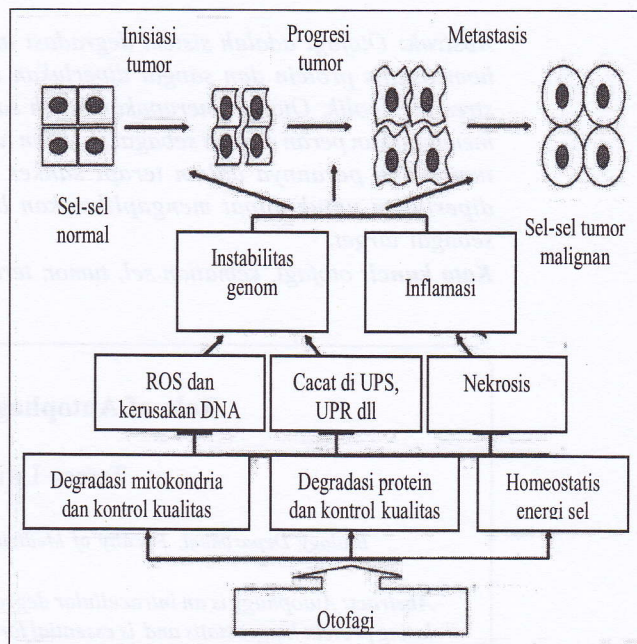
Petunjuk awal yang menghubungkan proses otofagi dengan kanker muncul pada akhir tahun 1970-an. Beberapa studi menunjukkan kecepatan proteolisis pada sel-sel yang

bertransformasi lebih rendah daripada sel-sel normal. Pada tahap awal perkembangan tumor, otofagi berfungsi sebagai penekan tumor. Penurunan degradasi protein oleh otofagi dapat mengubah keseimbangan antara sintesis dan degradasi protein sehingga meningkatkan jumlah protein intrasel dan menyokong pertumbuhan sel.²

Gen *Beclin 1* adalah gen kunci pengatur otofagi.³ Gen *Beclin 1* terdapat pada kromosom 17q21.⁴ Pada tikus, mutasi heterozigot gen *Beclin 1* meningkatkan proliferasi sel dan perkembangan kanker.^{4,5} Delesi monoalelik gen *Beclin 1* ditemukan pada 40- 75% kanker payudara sporadis, ovarium, dan prostat.⁴

Hilangnya ekspresi *Beclin 1* merupakan mekanisme hilangnya fungsi penekan tumor oleh *Beclin 1* pada kanker.³ Pada karsinoma sel skuamosa serviks, kanker ovarium, tumor otak, dan glioma gradasi tinggi terjadi penurunan imunoekspresi protein *Beclin 1*.⁶⁻⁹ Namun pada kanker kolorektal dan lambung, inaktivasi *Beclin 1* disertai hilangnya ekspresi *Beclin 1* tidak terjadi.^{3,10}

Otofagi menekan tumorigenesis pada berbagai tahapan dan melalui berbagai mekanisme (Gambar 1). Otofagi adalah proses protektif di dalam sel yang penting untuk degradasi dan kontrol kualitas mitokondria, degradasi dan kontrol kualitas protein, dan homeostatis energi sel. Fungsi otofagi penting untuk kondisi stres metabolik. Cacat pada otofagi mengarah pada berbagai peristiwa kerusakan sel dan kematian sel oleh nekrosis atau apoptosis yang terutama menyebabkan instabilitas genom dan inflamasi.¹¹



Gambar 1. Otofagi Menekan Tumorigenesis pada Berbagai Tahapan dan Melalui Mekanisme yang Beragam¹¹
 Keterangan gambar: UPS: Ubiquitin-dependent proteolysis system
 UPR: unfolded protein response

Berbagai studi tentang otofagi memunculkan suatu paradoks. Otofagi adalah mekanisme proteksi sel yang dalam kondisi stres metabolik mendorong sel untuk bertahan hidup, tetapi pada kondisi tertentu dapat berperan sebagai suatu program kematian sel (Gambar 2). Fungsi otofagi dan hubungannya dengan program kematian sel lainnya perlu dipelajari untuk mengetahui implikasinya dalam menekan atau mengaktifkan perkembangan tumor.¹²

Otofagi: Target Potensial untuk Terapi Kanker

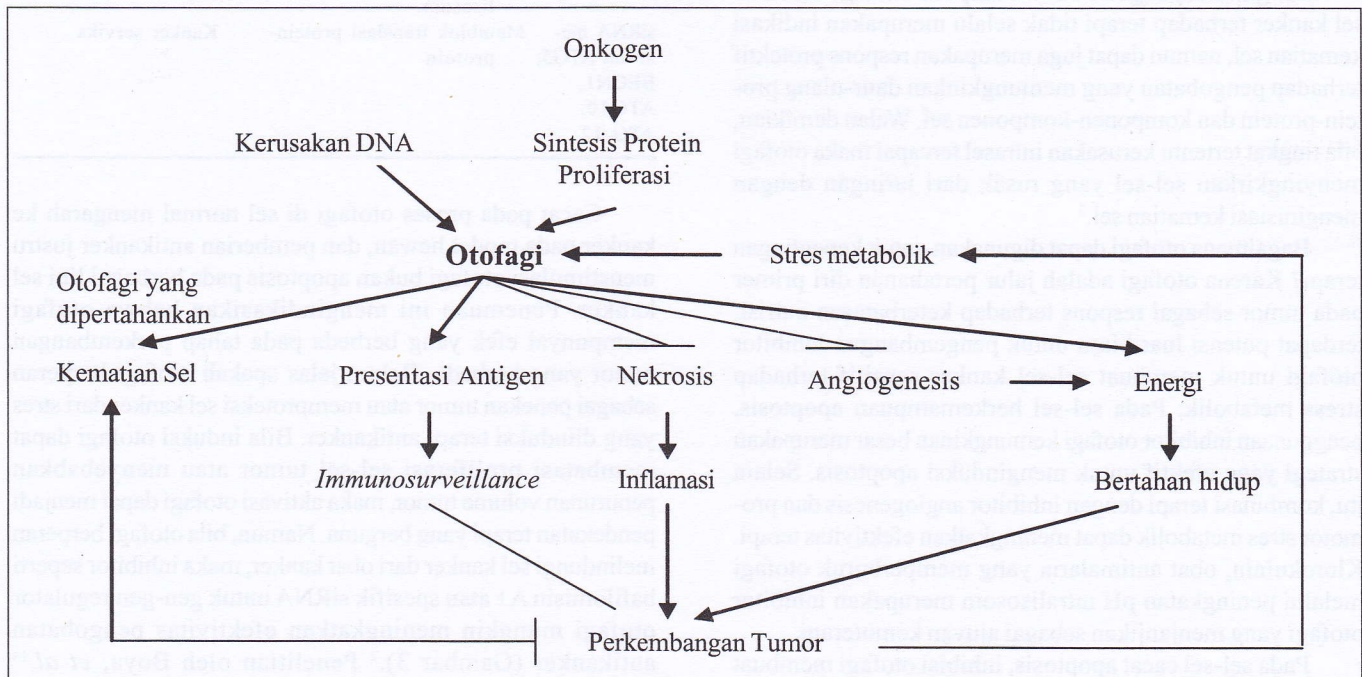
Kesulitan dalam pengobatan kanker karena adanya resistensi tumor terhadap terapi radiasi dan obat. Berbagai sel malignan mengalami mutasi dan/atau delesi pada gen-gen yang berperan menginduksi apoptosis sehingga sel-sel tersebut tidak mampu menjalankan kematian sel apoptosis.¹² Kemajuan dalam penelitian yang menunjukkan otofagi sebagai suatu kematian sel terprogram selain apoptosis memberikan kesempatan baru untuk pengembangan terapi antikanker.

Fungsi otofagi untuk memelihara metabolisme dan membatasi akumulasi kerusakan DNA mempunyai implikasi penting pada kemoprevensi kanker. Pada kanker payudara, ovarium, dan prostat yang cenderung mempunyai cacat otofagi, terapi otofagi dapat membatasi progresi tumor melalui minimalisasi stres oksidatif kronis.¹³

Sejumlah studi melaporkan bahwa otofagi diaktifkan pada sel-sel kanker yang berasal dari jaringan payudara, kolon, prostat, dan otak sebagai respons terhadap berbagai terapi antikanker (Tabel 1). Tamoxifen yang mempunyai target reseptor estrogen, menginduksi kematian sel otofagi pada sel-sel kanker payudara.²

Bukti kemoterapi prootofagi untuk mengatasi resistensi apoptosis pada sel-sel kanker adalah temozolomide, obat sitotoksik prootofagi yang memperlihatkan keuntungan terapi pada pasien glioblastoma dan pada uji klinik beberapa jenis kanker resisten apoptosis. Sejumlah target pada jalur otofagi dan resisten apoptosis yaitu *mammalian target of rapamycin* (mTOR), *phosphatidylinositol 3' kinase* (PI3K) dan Akt telah diidentifikasi. Inhibitor mTOR yaitu *rapamycin* adalah contoh obat yang juga merupakan aktivator otofagi, sekarang dicobakan dalam uji klinik fase 3 untuk glioma dan karsinoma ginjal.^{2,13} Keberhasilan melawan kanker diharapkan dapat dicapai melalui kombinasi obat prootofagi seperti temozolomide dengan mTOR, PI3K, inhibitor Akt atau inhibitor stres retikulum endoplasma sebagai kemoterapi ajuvan.¹

Antikanker lainnya yang menginduksi otofagi atau kematian sel otofagi termasuk iradiasi γ , yang menginduksi otofagi pada sel-sel kanker yang berasal dari epitel seperti kanker payudara, prostat, dan kolon, juga sel-sel glioma maligna. *Histone deacetylase inhibitors sodium butyrate and*



Gambar 2. Paradoks dari Otofagi¹²

Gambar memperlihatkan hubungan yang berbeda antara otofagi dan tumorigenesis. Otofagi dapat berperan dalam mekanisme *tumor-promoting* atau menekan tumor. Induksi dari otofagi melalui onkogen-onkogen dan stres metabolik memenuhi kebutuhan energi sel dan mempertahankan viabilitas dan induksi pembentukan tumor. Di lain pihak, otofagi menekan tumorigenesis dengan menghentikan angiogenesis dan inflamasi nekrosis, yang mendorong pertumbuhan tumor. Otofagi juga penting untuk menekan tumor melalui pertahanan imunologis dengan memperantarai presentasi antigen tumor. Akhirnya otofagi yang dipertahankan mengarah pada kematian sel. (The paradox of autophagy and its implication in cancer etiology and therapy).

suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) menginduksi apoptosis pada sel-sel parental kanker serviks HeLa, namun menginduksi kematian sel otofagi pada sel-sel HeLa yang mengekspresikan secara berlebih protein antiapoptosis BCL-X_L (Tabel 1).²

Tabel 1. Terapi yang Menginduksi Otofagi pada Sel-sel Kanker²

Pengobatan	Target	Tipe Kanker
Tamoxifen®	Reseptor estrogen	Kanker payudara
Temozolomide	DNA	Glioma malignan
γ-irradiation	DNA	Kanker payudara, prostat, kolon, glioma malignan
Sodium butirat dan SAHA	HDAC	Kanker serviks yang mengekspresikan BCL-X _L
Hiperthermia	Tidak diketahui	Glioma malignan
Arsenik trioxid	Banyak (misalnya mitokondria)	Glioma malignan
Resveratrol®	Banyak (misalnya reseptor estrogen dan mitokondria)	Kanker ovarium
Soybean B-group triterpenoid saponins	Tidak diketahui	Kanker kolon
Rapamisin	mTOR	Glioma maligna

Sangat disayangkan bahwa respons otofagi dari sel-sel kanker terhadap terapi tidak selalu merupakan indikasi kematian sel, namun dapat juga merupakan respons protektif terhadap pengobatan yang memungkinkan daur-ulang protein-protein dan komponen-komponen sel. Walau demikian, bila tingkat tertentu kerusakan intrasel tercapai maka otofagi menyingkirkan sel-sel yang rusak dari jaringan dengan menginisiasi kematian sel.²

Bagaimana otofagi dapat digunakan untuk kepentingan terapi? Karena otofagi adalah jalur pertahanan diri primer pada tumor sebagai respons terhadap keterbatasan nutrisi, terdapat potensi luar biasa untuk pengembangan inhibitor otofagi untuk membuat sel-sel kanker sensitif terhadap stress metabolik. Pada sel-sel berkemampuan apoptosis, penggunaan inhibitor otofagi kemungkinan besar merupakan strategi yang efektif untuk menginduksi apoptosis. Selain itu, kombinasi terapi dengan inhibitor angiogenesis dan promotor stress metabolik dapat meningkatkan efektivitas terapi. Klorokuinin, obat antimalaria yang memperburuk otofagi melalui peningkatan pH intralisosom merupakan inhibitor otofagi yang menjanjikan sebagai ajuvan kemoterapi.

Pada sel-sel cacat apoptosis, inhibisi otofagi membuat sel-sel kanker sensitif terhadap stress metabolik yang kemudian menginduksi kematian sel nekrotik. Meskipun demikian, efek inhibisi otofagi pada sel-sel normal perlu diteliti. Lebih jauh lagi, sifat inflamasi dan efek memicu tumor dari nekrosis perlu diteliti lebih lanjut. Bila kematian sel nekrosis kronik pada tumor dapat menstimulasi pertumbuhan

tumor, sebaliknya induksi dari kematian sel nekrosis akut melalui inhibisi otofagi di bawah kondisi stress metabolik pada sel-sel cacat apoptosis dapat memiliki keuntungan terapi.¹³

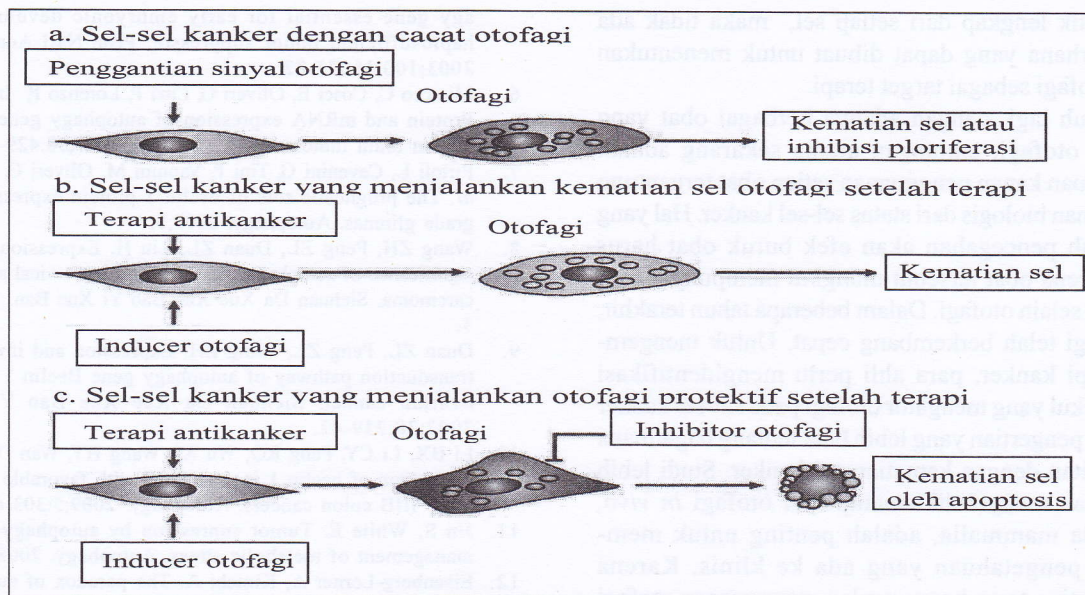
Faktanya, inhibitor dari otofagi (Tabel 2) dapat menghasilkan luaran yang berbeda, yaitu pertumbuhan sel atau kematian sel. Sangatlah penting bagi onkologis dan peneliti kanker untuk menentukan tipe sel kanker mana yang menjalankan otofagi sebagai respons terapi dan apakah peningkatan otofagi merupakan tanda responsif atau resisten terhadap obat.²

Tabel 2. Inhibitor Otofagi²

Senyawa	Modifikasi dari komponen seluler	Tipe kanker
3-MA	Inhibitor P13K, menghambat pembentukan struktur pre-otofagosom	Kanker payudara, prostat, kolon, serviks, dan glioma malignan
Bafilomisin A1	Inhibitor H ⁺ -ATPase. Memblok fusi otofagosom dan lisosom	Kanker payudara, prostat, kolon, serviks, dan glioma malignan
HCQ	Agen lisosomotropik. Memblok fusi otofagosom dan lisosom	Kanker serviks
Monensin	Penggantian proton untuk potasium atau sodium. Memblok fusi otofagosom dan lisosom	Kanker serviks
siRNA melawan ATG5, BECN1, ATG10, ATG 12	Memblok translasi protein-protein	Kanker serviks

Cacat pada proses otofagi di sel normal mengarah ke kanker pada model hewan, dan pemberian antikanker justru menstimulasi otofagi bukan apoptosis pada berbagai lini sel kanker. Penemuan ini mengindikasikan bahwa otofagi mempunyai efek yang berbeda pada tahap perkembangan tumor yang berbeda. Belum jelas apakah otofagi berperan sebagai penekan tumor atau memproteksi sel kanker dari stress yang diinduksi terapi antikanker. Bila induksi otofagi dapat membatasi proliferasi sel-sel tumor atau menyebabkan penurunan volume tumor, maka aktivasi otofagi dapat menjadi pendekatan terapi yang berguna. Namun, bila otofagi berperan melindungi sel kanker dari obat kanker, maka inhibitor seperti bafilomisin A1 atau spesifik siRNA untuk gen-gen regulator otofagi mungkin meningkatkan efektivitas pengobatan antikanker (Gambar 3).² Penelitian oleh Boya, *et al.*¹⁴ menunjukkan bahwa inhibisi makrotofagi dapat memicu apoptosis.

Peran otofagi dalam terapi kanker perlu terus dipelajari. Pada sel-sel kanker yang mengalami cacat otofagi maka penggantian sinyal otofagi akan menyebabkan kematian sel. Pada sel-sel kanker yang menjalankan otofagi setelah



Gambar 3. Strategi-strategi Potensial untuk Menangani Kanker dengan Memanipulasi Proses Otofagi¹²

- Sel-sel kanker yang memiliki cacat pada jalur otofagi ditangani dengan menggantikan sinyal otofagi melalui ekspresi Beclin 1 atau *phosphatase and tensin homologue* (PTEN) yang menghasilkan induksi otofagi dan kematian sel, atau inhibisi proliferasi.
- Sel-sel kanker yang dapat menjalankan otofagi sebagai respons terhadap terapi antikanker dapat diberi inducer otofagi, seperti rapamisin untuk mendorong kematian sel otofagi
- Sel-sel kanker yang dapat menjalankan otofagi untuk melindungi diri dari efek terapi antikanker, mungkin dapat ditangani dengan inhibitor otofagi, seperti bafilomisin A, atau *interfering RNA* pendek yang spesifik untuk gen-gen yang berkaitan dengan otofagi, untuk menginduksi apoptosis.

(Diadaptasi dari: The role of autophagy in cancer development and response to therapy)

pengobatan maka induksi otofagi akan mempercepat proses kematian sel-sel kanker, sedangkan untuk sel-sel kanker yang melakukan otofagi protektif setelah pengobatan, pemberian inhibitor otofagi akan memicu apoptosis (Gambar 3).²

Sebagai contoh, pada terapi untuk *Chronic myelogenous leukemia* (CML). CML adalah satu dari empat tipe leukemia pada orang dewasa yang paling umum. Penyebab CML adalah pembentukan kromosom Philadelphia akibat translokasi antara kromosom 9 dan 22. Translokasi ini menghasilkan produksi protein fusi BCR-ABL, suatu tirosin kinase yang mengontrol jalur sinyaling penting yang terlibat dalam perkembangan dan progresi CML.¹⁵

Pengobatan CML menggunakan *imatinib-mesylate*, agen target yang menghambat aktivitas tirosin kinase dari BCR-ABL. Para peneliti mendapatkan bahwa imatinib mengaktifkan otofagi pada sel mamalia. Induksi otofagi sepertinya merupakan mekanisme tambahan dari imatinib untuk menginduksi penghentian pertumbuhan sel, mendorong apoptosis pada sel kanker, dan regresi tumor.¹⁶

Imatinib sangat efektif untuk pasien-pasien CML terutama selama fase kronis, sebelum resistensi terhadap obat terjadi. Sejumlah faktor berperan dalam resistensi terhadap imatinib, termasuk ekspresi berlebih dari BCR-ABL dan amplifikasi gen dan/atau mutasi pada TP53. Meskipun demikian, penyebab utama resistensi obat adalah per-

kembangan mutasi *missense* pada BCR-ABL yang menghalangi adopsi konformasi non aktif dari kinase. Dua inhibitor kinase yang baru yaitu dasatinib dan nilotinib telah menunjukkan aktivitas klinis pada sejumlah pasien yang sulit diobati dengan imatinib. Namun sayang, pasien dengan mutasi T315I BCR-ABL tidak berespons terhadap obat-obat baru tersebut.

Para ahli menggunakan inhibisi otofagi sebagai strategi terapi untuk CML yang tidak mampu diobati dengan imatinib. Fokus utama dalam terapi CML adalah pengembangan strategi baru yang dapat menyembuhkan pasien T315I+ dengan efektif. Penggunaan agen klorokuinin yang menghambat otofagi ternyata dapat memperbesar aktivitas antikanker dari inhibitor *histone deacetylase* (HDAC) dan *alkylating agents*.¹⁵

Penutup

Eksploitasi otofagi untuk terapi kanker menampilkan keuntungan-keuntungan terapi yang baru. Walaupun demikian, sifat "*banyak wajah*" dari otofagi dan hubungannya dengan program kematian sel lainnya harus diperhatikan ketika menjadikan sistem otofagi sebagai target. Karena luaran dari induksi otofagi bervariasi dari memberikan keuntungan pertumbuhan hingga mendorong kematian sel, dan karena fungsi dari otofagi ditentukan oleh

susunan genetik lengkap dari setiap sel, maka tidak ada patokan sederhana yang dapat dibuat untuk menentukan luaran dari otofagi sebagai target terapi.

Lebih jauh lagi, dengan adanya berbagai obat yang menginduksi otofagi, tantangan utama sekarang adalah bahwa penentuan kapan penggunaan setiap obat tergantung pada pemahaman biologis dari status sel-sel kanker. Hal yang penting adalah pencegahan akan efek buruk obat harus dilakukan, karena obat tersebut mungkin mempunyai efek yang beragam selain otofagi. Dalam beberapa tahun terakhir, lingkup otofagi telah berkembang cepat. Untuk mengembangkan terapi kanker, para ahli perlu mengidentifikasi molekul-molekul yang mengatur otofagi pada sel-sel kanker dan mencapai pengertian yang lebih baik tentang bagaimana otofagi berkaitan dengan kematian sel kanker. Studi lebih jauh yang akan menyelidiki manipulasi otofagi *in vivo*, terutama pada mammalia, adalah penting untuk memproyeksikan pengetahuan yang ada ke klinis. Karena penemuan penting terus bermunculan, penggunaan otofagi untuk melawan tumorigenesis akan terus meningkat.

Daftar Pustaka

1. Lefranc F, Facchini V, Kiss R. Proautophagic drugs: a novel means to combat apoptosis-resistant cancers, with a special emphasis on glioblastomas. *The Oncologist*. 2007;12:1395-403.
2. Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, Kondo S. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:726-34.
3. Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, Kim MS, Kim SH, Kim SS, *et al*. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. *APMIS*. 2007;115:1344-9.
4. Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H, Troxel A, *et al*. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest*. 2003;112:1809-20.
5. Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:15077-82.
6. Miracco C, Cosci E, Oliveri G, Luzi P, Lorenzo P, Irene M, *et al*. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumors. *Int J of Oncol*. 2007;30:429-36.
7. Pirtoli L, Cevenini G, Tini P, Vannini M, Oliveri G, Marsili S, *et al*. The prognostic role of beclin 1 protein expression in high-grade gliomas. *Autophagy*. 2009;5.
8. Wang ZH, Peng ZL, Duan ZL, Liu H. Expression and clinical significance of autophagy gene Beclin 1 in cervical squamous cell carcinoma. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2006;37:860-3.
9. Duan ZL, Peng ZL, Wang ZH. Expression and involved signal transduction pathway of autophagy gene Beclin 1 in epithelial ovarian cancer. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;38:239-42.
10. Li BX, Li CY, Peng RQ, Wu XJ, Wang HY, Wan DS, *et al*. The expression of beclin 1 is associated with favorable prognosis in stage IIIB colon cancers. *Autophagy*. 2009;5:303-6.
11. Jin S, White E. Tumor suppression by autophagy through the management of metabolic stress. *Autophagy*. 2008;4:563-6.
12. Eisenberg-Lerner A, Kimchi A. The paradox of autophagy and its implication in cancer etiology and therapy. *Apoptosis*. 2009;14:376-91.
13. Mathew R, White E. Why sick cells produce tumors. *Autophagy*. 2007;3:502-5.
14. Boya P, Gonzales-Polo RA, Casares N, Perfettini JL, Dessen P, Larochette N, *et al*. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis. *Molecular and cellular biology*. 2005;25:1025-40.
15. Carew JS, Nawrocki ST, Giles FJ, Cleveland JL. Targeting autophagy: a novel anticancer strategy with therapeutic implications for imatinib resistance. *Biologics: Targets and Therapy*. 2008;2:201-4.
16. Ertmer A, Huber V, Gilch S, Yoshimori T, Erfle V, Duyster J, *et al*. The anticancer drug imatinib induces cellular autophagy. *Leukemia*. 2007;21:936-42.

