

REVIEW ARTIKEL : DIAGNOSIS DAN TERAPI KANKER KOLOREKTAL DENGAN HSP90

Nalia El-Huda Ismail, Danni Ramadhani

Fakultas Farmasi Universitas Padjadajaran
Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363

naliaehi@gmail.com

Diserahkan 17/07/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Kanker kolorektal adalah penyakit neoplastik keempat yang paling umum di dunia, 90-95% kanker kolorektal merupakan jenis adenokarsinoma. HSP90 inhibitor tunggal memiliki aktivitas sebagai agen antikanker secara in vitro namun memiliki aktivitas yang lemah secara in vivo. HSP90 memiliki efek terapi yang signifikan bila dikombinasikan dengan obat-obatan antikanker lain, seperti kemoterapi dan imunoterapi. Serum HSP90 dapat digunakan sebagai biomarker untuk skrining awal kanker kolorektal, HSP90 plasma pada pasien kanker kolorektal secara signifikan memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat.

Kata Kunci: kanker kolorektal, Hsp90, Hsp90 inhibitor

ABSTRACT

Colorectal cancer is the fourth most common neoplastic disease in the world, 90-95% of colorectal cancer is a single type of adenocarcinoma. HSP90 inhibitor has activity as an anticancer agent in vitro but has a weak activity in vivo. HSP90 inhibitor has a significant therapeutic effect when combined with other anticancer drugs, such as chemotherapy and immunotherapy. Serum HSP90 can be used as a biomarker for early colorectal cancer screening, plasma HSP90 in colorectal cancer patients has significantly higher levels than healthy people.

Keyword: colorectal cancer, Hsp90, Hsp90 inhibitor

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (CRC) adalah kanker ketiga yang paling umum terjadi pada pria dan yang kedua pada wanita di seluruh dunia, dengan lebih dari 1,4 juta kasus kanker baru setiap tahun [1]. Kanker kolorektal merupakan jenis

kanker yang paling dominan, dengan peringkat keganasan ketiga yang paling sering terjadi dan penyebab kematian kanker yang paling umum keempat di dunia. Menurut proyeksi global, diperkirakan 2,2 juta kasus baru dan 1,1

juta kematian akibat CRC diperkirakan terjadi pada tahun 2030. ^[1]

Heat shock protein (HSP) adalah salah satu protein sitoplasmik yang terdapat paling banyak dalam sel normal, yang berfungsi untuk mengatur fungsi, aktivitas disposisi intraseluler dan pemasukan proteolitik dari berbagai protein di sekitar membran organel sitoplasma. Dalam sel eukariot, HSP ada dalam dua isoform (HSP90 α dan HSP90 β). HSP90 hanya ditemukan pada domain ekstraseluler. Keberadaan HSP90 α pada permukaan sel menandakan adanya pertumbuhan dan perkembangan tumor. HSP90 α dapat berfungsi sebagai biomarker independen untuk diagnosis dan prognosis tumor. Kadar HSP90 plasma yang tinggi (protein sekresi α) memiliki hubungan pada perkembangan kanker dan metastasis. Selain itu, sebuah penelitian terbaru menunjukkan relevansi diagnostik dan prognostik HSP90 α dalam diagnosis tumor. ^[2]

Heat shock protein (HSP90) memiliki peran yang penting pada vaskularisasi, metastasis tumor, proliferasi sel tumor, siklus sel, dan juga memiliki peran pada konformasi, stabilitas, dan menjaga fungsi dari beberapa protein karsinogenik melalui transduksi sinyal di jalur apoptosis sel. ^[6]

Lebih dari 20 protein telah diidentifikasi memiliki fungsi pada regulasi HSP90, protein-protein ini disebut co-chaperone. Co-chaperone akan meregulasi fungsi chaperone dari Hsp90 dengan cara mengaktivasi dan menghambat aktivitas Hsp90 ATPase. Protein yang diatur oleh HSP90 biasanya disebut "*Client*". ^[4]

HSP90 *client* meregulasi mekanisme yang berhubungan dengan pembentukan kanker, seperti angiogenesis metastasis, apoptosis, dan resisten obat. Terdapat 4 jalur umum dari oncogenic pathway yang bertanggung jawab pada pertumbuhan, proliferasi, dan invasive atau penyebaran kanker kolorektal. ^[5]

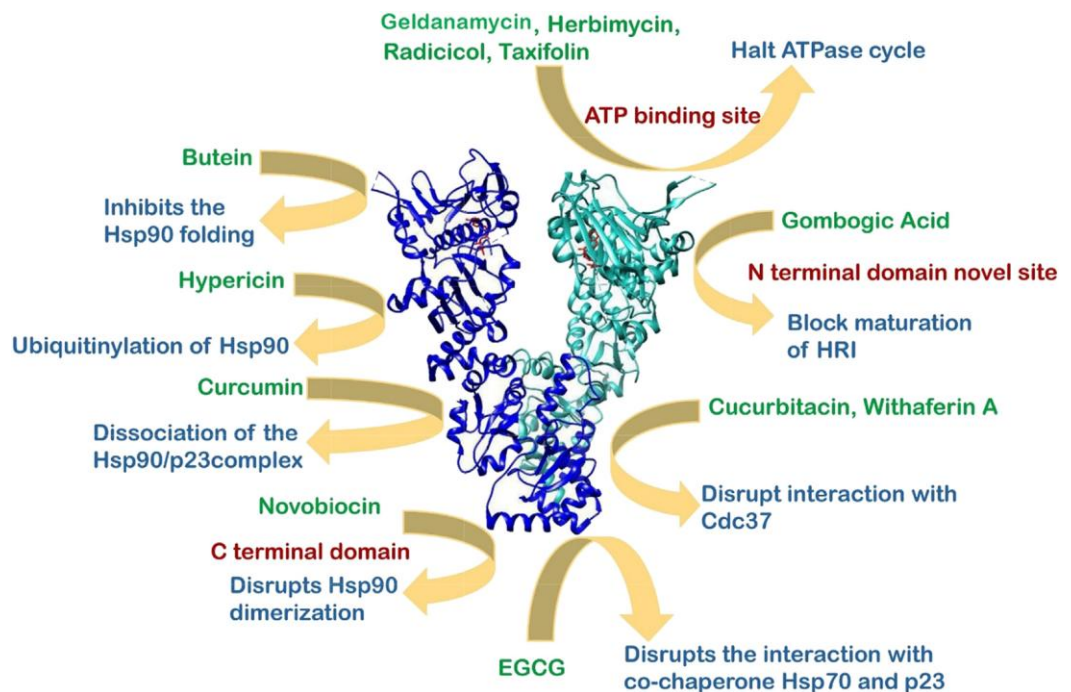
Beberapa jalur onkogenik yaitu transforming growth factor β (TGF- β), mitogen-activated protein kinases (MAPKs), AKT/PI3K, dan WNT, dipengaruhi oleh stabilisasi yang diperantarai oleh HSP90. Reseptor tirosin kinase (RTKs) dan beberapa transduser sinyal dipengaruhi oleh chaperone HSP90. Blokade reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) memiliki 241 manfaat klinis pada pasien kanker kolorektal yang telah mengalami metastasis (penyebaran). ^[5]

POKOK BAHASAN

Inhibisi dari HSP90 dapat mengaktivasi mekanisme yang akan mengubah *non-immunogenic tumors*, meningkatkan sensitifitas dari sistem imun dan merangsang *immune checkpoint blockade*.

Sebagian besar inhibitor HSP90 memiliki kerja memblokir kantung

reseptor dari N-terminal ATP dan mencegah perubahan konformasi atau bentuk, yang akan menghalangi pengikatan dengan co-chaperone dan protein *client*. Beberapa HSP90 inhibitor yang lain memiliki kerja mengganggu siklus dari chaperone dan tidak berikatan dengan kantung reseptor N terminal ATP.



Gambar 1. Macam-macam HSP90 inhibitor dan mekanisme kerjanya

Geldanamisin dan analognya memiliki kerja sebagai HSP90 inhibitor dengan cara menjaga HSP90 tetap berada di bentuk “tertutupnya” dan akan mencegah terjadinya siklus ATP. Protein *client* apabila tidak menerima fungsi normal dari HSP90 akan terdegradasi oleh proteasomik. Namun geldamisin

tidak memiliki potensi klinis yang besar dikarenakan geldamisin memiliki kelarutan yang rendah di air, stabilitas yang terbatas pada uji in-vivo, dan bersifat hepatotoksik.

Herbimycin A memiliki aktivitas sebagai inhibitor selektif dari enzim tirosin kinase dan menghambat

angiogenesis dan proliferasi kanker, Mekanisme antitumor yang terjadi berupa secara kompetitif akan mengikat ke domain N-terminal Hsp90 untuk menghalangi terjadinya siklus ATPase. Herbimycin memiliki kelarutan yang rendah dan hepatotoksi pada hewan

Gambogic acid menginduksi apoptosis pada sel kanker dengan cara berikatan dengan reseptor transferrin.

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) merupakan bagian dari polifenol teh hijau dan memiliki aktivitas antitumor yang sangat bagus. EGCG memiliki potensi untuk menghambat pengikatan reseptor aril hidrokarbon (AhR) dari Hsp90. EGCG dapat mengganggu interaksi Hsp90 dengan co-chaperone Hsp70 dan p23 dengan mengikat domain terminal-Hsp90 dan akan menyebabkan terjadinya degradasi protein *client*. EGCG dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan tumor secara in vitro dan in vivo dengan menekan ekspresi Hsp90.

Radicicol adalah antibiotik lakton makrosiklik yang diekstraksi dari jamur *Monosporium bonorden*. Radiciol memiliki efek menghambat proliferasi sel kanker dan angiogenesis in vitro dan in vivo melalui penipisan protein kinase p60 v-src dan mengganggu aktivasi Kras [168e170]. Radiciol juga secara kompetitif mengikat domain N-terminal

Hsp90 untuk mengganggu pembentukan kompleks Hsp90. Afinitas radicol ke Hsp90 N sekitar 50 kali lipat lebih besar dari geldanamycin. Radicol adalah agen antitumor yang lebih kuat daripada geldanamycin secara in vitro, tetapi memiliki aktivitas yang lebih lemah secara in vivo, karena radicol akan membentuk metabolit inaktif pada in vivo.

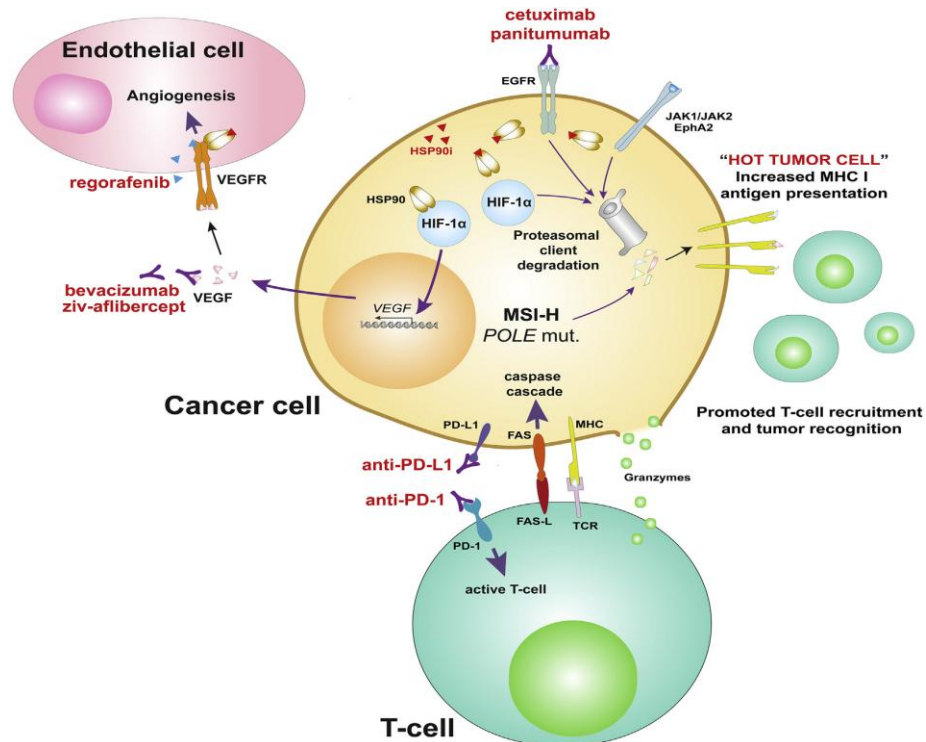
Taxifolin, ADP dan geldanamycin yang berikatan dengan Hsp90 N memiliki kesamaan yang signifikan pada struktur domain terminal N. Taxifolin mengganggu interaksi antarmuka kompleks Hsp90 dan Cdc37.

Cucurbitacin D, diisolasi dari *Cucurbita texana*, bekerja dengan mencegah perkembangan *client*. Selain mengganggu interaksi antara Hsp90 dan dua co-chaperone, Cdc37 dan p23. Pada konsentrasi tinggi, Cucurbitacin D benar-benar mengganggu interaksi Hsp90eCdc37 dan Hsp90ep23 dalam lisat sel MCF7.

Butein memiliki aktivitas antikanker terhadap beberapa kanker manusia, termasuk kanker payudara, kanker kolon, osteosarcoma, limfoma, melanoma, dan leukemia. Butein menginduksi degradasi yang signifikan dari protein *client* Hsp90 EGFR, Her2, Met, dan Akt dalam garis sel A2780cis dan H1975.

Novobiocin pada konsentrasi 700 mM menginduksi penipisan protein *client* Hsp90 dalam sel SKBr3. Novobiocin juga menyebabkan degradasi BCRABL melalui jalur proteasome-

ubiquitin di dalam sel K562 dengan menurunkan ikatan BCR-ABL ke Hsp90. Terlebih lagi novobiocin menurunkan kadar BCR-ABL dalam sel K562 yang resisten terhadap imatinib.



Gambar 2. terapi kombinasi inhibitor HSP90 dapat meningkatkan imunoterapi

Inhibitor HSP90 dapat memaksimalkan efek dari pengobatan anti neoplastik lainnya, termasuk agen yang ditargetkan (*targeted agent*), kemoterapi konvensional, radioterapi, dan imunoterapi.

Client HSP90 memiliki kerja sebagai penghambat terjadinya resistensi pada obat kanker kolorektal, sehingga penggunaannya sebagai terapi kombinasi bersama dengan *targeted agent* dan

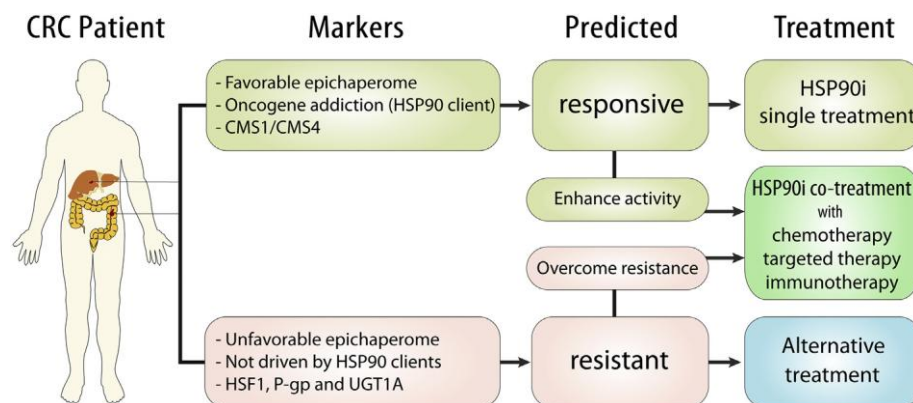
kemoterapi konvensional dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker kolorektal

Data pra-klinis menunjukkan bahwa inhibitor HSP90 dapat memaksimalkan efek dari semua kemoterapi yang digunakan dalam perawatan umum untuk kanker kolorektal, termasuk 5-fluorouracil (5 FU), irinotecan dan oxaliplatin, tetapi terapi kombinasi yang telah diuji secara

klinis hanya dengan dua obat yaitu 5 FU dan irinotecan. Inhibitor HSP90 menurunkan regulasi dari thymidylate synthase dan karenanya memiliki kerja yang sinergi dengan kemoterapi berbasis-pyrimidine.

Efikasi klinis inhibitor HSP90 untuk kanker kolorektal dapat ditingkatkan dengan terapi kombinasi

dan stratifikasi molekuler pasien. Efek kombinasi terapi standar kanker kolorektal telah ditunjukkan dalam uji klinis fase awal. Kombinasi imunoterapi dengan inhibitor HSP90, dapat menghalangi terjadinya penghambatan onkogen yang meningkatkan penekanan imun.



Gambar 3. Stratifikasi kanker kolorektal untuk HSP90 inhibitor.

HSP90 inhibitor memiliki efek yang bagus bila digunakan bersama obat-obatan lain (terapi kombinasi). Kombinasi HSP90 inhibitor dengan EGFR dan VEGF-*targeting agent* sudah diuji studi praklinis dan klinis untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal.

HSP90 selain digunakan sebagai target terapi, juga dapat digunakan sebagai biomarker pada diagnosis kanker kolorektal. HSP90 α plasma merupakan marker yang lebih spesifik dan sensitif dibandingkan dengan CEA dan CA 19-9

untuk membedakan kanker kolorektal stadium awal (I dan II) dengan stadium akhir (III dan IV). HSP90 α merupakan molekul *chaperone* yang bertanggung jawab pada pematangan dari berbagai *cancer-related protein* seperti ErbB2/Neu, Bcr-Abl, Raf-1, Akt, HIF-1 dan p53 yang telah bermutasi. HSP90 α akan terekspresi dan terakumulasi di sitoplasma dan di permukaan sel, HSP90 α juga di sekresikan oleh berbagai sel kanker. Overekspresi HSP90 α menandakan terjadinya penyebaran tumor, progresi dan metastasis.

Kombinasi dari HSP90 α dan CEA dapat digunakan sebagai biomarker untuk diagnosis kanker kolorektal. Kadar HSP90 plasma yang tinggi (protein sekresi α) memiliki hubungan pada perkembangan kanker dan metastasis.

SIMPULAN

Diagnosis awal kanker kolorektal dapat dilakukan dengan menggunakan Hsp90 plasma, kadar Hsp90 plasma yang tinggi menandakan adanya perkembangan kanker dan metastasis. Terapi kombinasi Hsp90 inhibitor memiliki efek yang signifikan sebagai antikanker, kombinasi imunoterapi dengan inhibitor HSP90, dapat menghalangi terjadinya penghambatan onkogen yang meningkatkan penekanan imun.

PUSTAKA

- [1] Pelosi E. 2016. Diagnostic Applications of Nuclear Medicine: Colorectal Cancer. *Nuclear Oncology*. 19-1
- [2] Kasangan M, et al. 2018. Serum Heat Shock Protein 90 α have an Advantage in Diagnosis of Colorectal Cancer at Early Stage. *Biomark Med*. ISSN 1752-0363
- [3] Lu YY, Chen JH, Chien CR, Chen WT, Tsai SC, Lin WY, Kao CH. 2013. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta analysis. *Int J Colorectal Dis*. 28(8):1039–47
- [4] Kryeziu K et al. 2019. Combination Therapies with HSP90 inhibitors against colorectal cancer. *Reviews on Cancer*. 1871 240-247
- [5] Sima S, and Rihter K. 2018. Regulation of the HSP90 system. *Molecular Cell Research*. 1865 887-897
- [6] Qiu RX, et al. 2014. Expression of HSP90 and HIF-1 α in human colorectal cancer tissue and its significance. *Asian pacific journal of tropical medicine*. 720-724
- [7] Sharad V, et al. 2016. HSP90: Friends, *clients* and natural foes. *Biochimie* 127 227-240