

ARTIKEL KUPASAN : PENGARUH JPH203 SEBAGAI INHIBITOR LAT1 DALAM TERAPI KANKER

Yolanda Pertiwi, Holis Abdul Holik, Imam Adi Wicaksono

Program Studi Sarjana Farmasi

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jalan Raya Bandung Sumedang, Km. 21, Jatinangor, 45363

e-mail : yolandapertiwi22@gmail.com

Diserahkan 30/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Radiofarmaka adalah obat yang bisa digunakan untuk diagnosis maupun terapi. Didalam radiofarmaka biasanya terkandung radioisotope yang sifatnya sangat tidak stabil sehingga akan memancarkan energy radioaktif agar mencapai bentuk stabil. *Human L-type amino acid transporter 1* atau biasa disebut LAT1 merupakan asam amino esensial yang terekspresi pada sel normal, namun LAT1 ini terekspresi jauh lebih banyak pada sel kanker. Sedangkan JPH203 mempunyai kemampuan secara spesifik untuk menghambat LAT1 atau biasa disebut inhibitor, sehingga JPH203 ini biasanya digunakan dalam diagnosis maupun terapi pada kanker. Dalam beberapa penelitian membuktikan, pengobatan kanker dengan menggunakan JPH203 bisa dilakukan pada kanker mulut, kanker tiroid, *osteosarcoma*, dan *medulloblastoma*.

Kata Kunci : JPH203, LAT1 inhibitor, kanker

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are drugs that can be used for diagnosis or therapy. In radiopharmaceutical, usually contained radioisotopes which are very unstable, so the radiopharmaceuticals will emit the radioactive energy to reach its stable form. LAT1 is essential amino acid which is expressed in normal cells, but LAT1 is much more expressed in cancer cells. JPH203 has the specific ability to inhibit LAT1 or commonly called as inhibitor. It makes JPH203 usually used for the diagnosis and therapy of cancer. In several studies proving cancer treatment using JPH203 can be used for human oral cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, and medulloblastoma.

Keywords : JPH203, LAT1 inhibitor, cancer

PENDAHULUAN

Radioterapi telah ada selama lebih dari empat decade yang diawali dengan penggunaan radioiodine untuk pengobatan gangguan tiroid (Parks *et al.*, 2016). Hambatan utama untuk radioterapi yg diharapkan dapat berperan penting dalam praktik kesehatan adalah ketersediaan isotop terapeutik dan teknik untuk

mentransportnya secara spesifik ke organ target (Liu, 2008). Pengenalan DTPA-octreotide [¹¹¹In] untuk diagnosis tumor yang positif pada reseptor somatostatin telah menjadi awal pencarian untuk terapi radiofarmasi target baru berbasis target yang spesifik (Liu and Edwards, 2001).

Radiofarmaka adalah obat yang dibuat dengan formulasi khusus dengan kandungan

radioisotope didalamnya sehingga bisa digunakan untuk kepentingan diagnosis dan juga terapi (WHO, 2008).

Rute pemberian pada obat radiofarmaka sama seperti obat pada biasanya, namun yang umum digunakan adalah rute pemberian melalui jalur intravena. Sedangkan rute pemberian lainnya adalah baik itu melalui oral, subkutan, inhalasi atau bahkan disuntikan melewati sendi (Kimanius *et al.*, 2016; Islamiaty *et al.*, 2018)

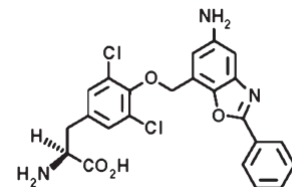
L-type amino acid transporter 1 (LAT1/SLC7A5) merupakan transport membran untuk AAE seperti *leucine* dan *phenylalanine* (Katada and Sakurai, 2019). LAT1 berfungsi dalam Na^+ -independent dan juga untuk pertukaran *glutamine* untuk substrat AAE. LAT1 melekat secara kovalen pada 4F2hc yang diperlukan untuk *trafficking* ke dalam membran (Yan *et al.*, 2019). LAT1 biasanya diekspresikan di organ seperti *endothelium* otak, plasenta dan juga limpa. Namun dalam beberapa penelitian, LAT1 juga telah terbukti mengekspresikan dirinya secara berlebih pada tubuh yang terdapat beberapa jenis tumor, seperti kanker prostat, payudara, lambung, paru-paru, hati dan juga pankreas (Patel *et al.*, 2013; Toyoshima *et al.*, 2013; Yothaisong *et al.*, 2017; Kaira *et al.*, 2019).

Mekanisme kerjanya yaitu dengan ASCT2/SLC1A5 yang memengaruhi *transport glutamine* sehingga berperan membangun *glutamine gradient* yang diperlukan untuk pengambilan kembali *leucine* yang memang bergantung pada LAT1 (Hayashi *et al.*, 2016).

Ciri utama pada kanker adalah persinyalan *proliferated* yang berkelanjutan, hal ini membuat sel kanker bisa membelah dengan

cepat dan tidak terkontrol sehingga merugikan bagi manusia. *Proliferasi* ini sangat menuntut energi dan tergantung pada ketersediaan nutrisi dalam lingkungan mikro pada tumor. Diantara nutrisi tersebut, asam amino esensial (AAE) membutuhkan transport aktif yang bisa melewati membran plasma sehingga bisa digunakan untuk sintesis protein (Taslimifar *et al.*, 2018).

LAT1 bisa terekspresi pada sel normal, namun jumlahnya sangat sedikit jika dibandingkan LAT1 yang terekspresi pada sel yang terkena kanker dan diduga mendukung peningkatan pertumbuhan dan proliferasinya. Lalu digunakan JPH203 yang berfungsi sebagai inhibitor LAT1 yang secara selektif bisa menekan pertumbuhan sel kanker (Yun *et al.*, 2014)



Gambar 1. Struktur JPH203 (Pubchem, 2019)

Dari beberapa artikel penelitian yang dikumpulkan, akan dilakukan pengumpulan data kanker apa saja yang bisa di diagnosis atau diobati berdasarkan penghambatan LAT1 oleh JPH203. JPH203 ini bisa membantu menekan pertumbuhan pada sel kanker mulut (Yun *et al.*, 2014), kanker tiroid (Häfliger *et al.*, 2018), *osteosarcoma* (Choi *et al.*, 2017), dan *medulloblastoma* (Cormerais *et al.*, 2019). Sehingga untuk selanjutnya bisa mencari penyakit lainnya yang bisa ditangani juga berdasarkan penghambatan LAT1 oleh JPH203.

METODE

Pada penulisan *review* artikel ini digunakan metode studi literature. Sumber literature yang digunakan untuk *review* artikel ini merupakan jurnal dan juga *website* yang terpercaya dan sudah terverifikasi. Seperti <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <http://www.j-pharma.com/>, <https://sciencedirect.com>, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dan <http://who.int/>. Dari *website* tersebut dimasukan kata kunci pencarian yaitu JPH203 dan juga LAT1, sehingga membuahkan hasil jurnal dan *website* yang tersedia hanya dalam Bahasa Inggris, dikarenakan penelitian tentang JPH203 dan LAT1 masih belum ada di Indonesia. Dari web <https://sciencedirect.com> di dapatkan total 23 jurnal dengan rincian 13 inklusi dan 10 eksklusi. Lalu pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> di dapatkan total 12 jurnal dengan rincian 5 inklusi dan 7 eksklusi. Sedangkan pada <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> di dapatkan total 12 jurnal dengan rincian 3 inklusi dan 9 eksklusi. Dari total 22 jurnal yang di eksklusi disebabkan karena jurnal tersebut ada yang tahun terbitnya melebihi 10 tahun terakhir dan juga isi dari jurnal tersebut mempunyai kesamaan dengan jurnal lain yang sudah didapatkan.

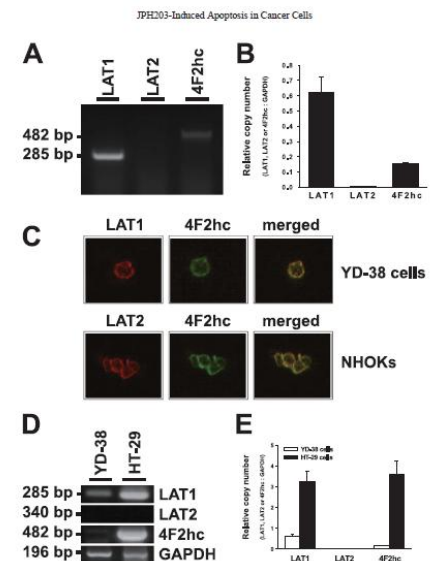
POKOK BAHASAN

Didapatkan hasil dari perminjauan berbagai literature yang digunakan mengenai JPH203 sebagai inhibitor LAT1 dalam diagnose maupun terapi pada kanker (Ueno *et al.*, 2016)

Terapi dan diagnosa pada kanker mulut

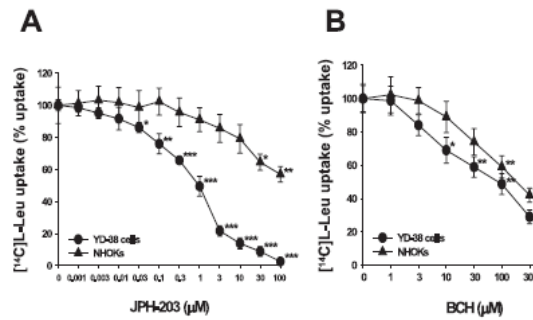
YD-38 merupakan sel yang terdapat pada kanker mulut pada manusia. YD-38 ini bisa digunakan dalam radioterapi karena bisa tereksprei oleh LAT1 dengan bekerjasama dengan protein 4F2hc, sehingga sel selanjutnya sel YD-38 tersebut akan di *apoptosis* oleh JPH203 (Yun *et al.*, 2014).

Untuk mengetahui *apoptosis* tersebut dilakukan deteksi LAT1, LAT2 dan 4F2hc menggunakan RT-PCR, real-time qRT-PCR dan analisis mikroskopis imunofluoresensi dalam sel YD-38, NHOKs dan sel HT-29 (Yun *et al.*, 2014).



Gambar 2. JPH203 menginduksi *apoptosis* pada sel kanker

Dari hasil yang ditunjukkan oleh **Gambar 2.** dapat dibuktikan bahwa pada RT-PCR maupun qRT-PCR, kehadiran 4F2hc dalam sel YD-38 terdapat lebih banyak pada LAT1 dibandingkan dengan LAT2. Sehingga dapat disimpulkan bahwa LAT1 lebih efektif untuk menginduksi *apoptosis* pada sel kanker (Yun *et al.*, 2014).



Gambar 3. Konsentrasi inhibisi dari $[^{14}\text{C}]_1$ -leucine uptake oleh JPH203 dan BCH dalam sel YD-38 dan NHOKs

Dari **Gambar 3.** dapat dijelaskan secara sederhana jika JPH203 bisa menghambat $[^{14}\text{C}]_1$ -leucine uptake lebih banyak dibandingkan NHOKs (Yun *et al.*, 2014).

Dari penelitian tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa penghambatan *transporter* asam amino LAT1 menggunakan JPH203 sebagai inhibitornya bisa menyebabkan kematian sel secara *apoptosis* pada sel kanker mulut manusia YD-38 AAE(*leucine*).

Terapi dan diagnosa pada kanker tiroid

LAT1 dihambat oleh JPH203 dalam garis sel anaplastic tiroid carcinoma (ATC) dan kanker tiroid papiler (KTP). Digunakan model tikus yang sudah direkayasa sehingga menderita ATC (Häfliger *et al.*, 2018).

Pada percobaan ini menilai tingkat transkripsi LAT1 oleh TaqMan qPCR dalam garis sel kanker tiroid yang berbeda, lalu digunakan garis sel kanker prostar LNCaP sebagai control negative dan garis sel kanker usus besar HT-29 sebagai control positif karena sangat terkespresi di *membran* plasma (Wempe *et al.*, 2011). Hasil menunjukan bahwa penyerapan ^3H -leucine

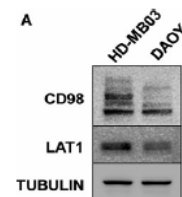
berkurang sebanyak 90% pada konsentrasi 1 μM JPH203 dalam dua garis sel ATC yang dianalisis menunjukan peran dominan penyerapan *leucine* tergantung pada LAT1 dalam sel-sel ini (Häfliger *et al.*, 2018).

Nicklin, *et al.* pada tahun 2009 menjelaskan ada hubungan antara serapan *leucine* yang bergantung pada LAT1 dan mTOR. Pada saat pembacaan, ditemukan penurunan tingkat Phospho-S6 dan Phospho-p70S6K di semua sel kanker tiroid yang diobati oleh JPH203. Sehingga bisa disimpulkan terjadi penghambatan LAT1 oleh JPH203 yang selanjutnya mengurangi aktivitas sel kanker dalam tubuh.

Terapi dan diagnosa pada osteosarcoma

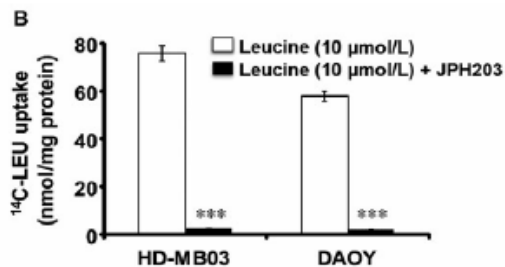
Kasus *medulloblastoma* biasanya terjadi pada anak kecil. Sementara tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan bisa relative tinggi. Perawatan yang diterima penderita *medulloblastoma* biasanya menggabungkan antara operasi, kemoterapi dan radioterapi yang mana sangat merusak kualitas hidup pasien.

Dalam penelitian ini diselidiki potensi terapi JPH203 sebagai penghambat spesifik LAT1 pada dua jalur sel MB independen milik HD-MB03 dan DAOY.



Gambar 4. Deteksi LAT1 dan CD98 dalam garis sel HD-MB03 dan DAOY

Pada **Gambar 4**. Menunjukkan bahwa LAT1 dan CD98 terekspresi di dalam garis sel HD-MB03 dan DAOY. Beberapa pita yang diamati pada CD98 blot terjadi karena modifikasi protein pasca-translasi, sehingga tidak bisa terdeteksi jika menggunakan protein *ekstrak* yang diperoleh dari sel *knock-out* CD98.



Gambar 5. Aktivitas fungsional LAT1

Aktivitas fungsional LAT1 diukur menggunakan tingkat pengangkutan *leucine* yang bergantung pada ada tidaknya ion Na⁺ di JPH203 sebagai penghambat spesifik LAT1 yang ditunjukkan pada **Gambar 5**. Pada gambar tersebut JPH203 benar benar menghapuskan pengambilan *leucine* yang menunjukkan bahwa LAT1 merupakan transporter *leucine independent*.

Selektivitas JPH203 terhadap sel kanker dapat dijelaskan oleh setidaknya dua mekanisme utama. Pertama, sel kanker berkembang biak dengan cepat dibandingkan dengan sel normal. Karena itu mereka sangat bergantung pada impor asam amino dibandingkan dengan sel normal. Ini bertanggung jawab atas gangguan kuat *proliferasi* sel kanker ketika LAT1 dihambat. Kedua, impor *leucine* dalam garis sel kanker yang digunakan dalam penelitian ini serta model lain sebagian besar bergantung pada LAT1.

Karena *leucine* adalah asam amino esensial, sel-sel ini tidak dapat tumbuh tanpa adanya aktivitas LAT1. Meskipun pada hasil penelitian menunjukkan toksisitas rendah JPH203 terhadap sel-sel normal, penting untuk menyebutkan bahwa gangguan transportasi asam amino rantai cabang pada penghalang darah-otak yang disebabkan oleh kekurangan LAT1 bisa menyebabkan gangguan spektrum autisme pada tikus. Oleh karena itu, JPH203 dapat menyebabkan gangguan psikologis pada pasien. Namun, menurut hasil dari uji klinis fase pertama JPH203 yang dilaporkan pada American Society of Clinical Oncology (Pertemuan Tahunan ASCO 2018), JPH203 sebenarnya ditoleransi dengan baik pada pasien dewasa. Selain itu, JPH203 adalah kompetisi non kovalen inhibitor, karena itu harus memiliki efek *reversibel*. Ini mungkin mewakili keuntungan penting dibandingkan dengan perawatan genotoksik tersebut. Akhirnya, efek ini harus ditimbang terhadap terapi saat ini untuk *medulloblastoma*, umumnya melibatkan kombinasi radio dan kemoterapi yang terbukti menyebabkan efek samping kognitif utama.

KESIMPULAN

LAT1 terkespresikan pada sel normal, namun lebih banyak terkespresikan pada sel kanker. JPH203 merupakan satu-satunya inhibitor LAT1 yang spesifik. JPH203 akan menekan pertumbuhan sel kanker pada tubuh dan juga proliferasinya. Sehingga pengobatan radioterapi dengan menggunakan JPH203 sangat memungkinkan untuk menurunkan sel kanker dalam tubuh. Beberapa penelitian pun telah

membuktikan pengobatan JPH203 bisa berhasil pada beberapa kanker, yaitu kanker mulut, kanker tiroid, dan *medulloblastoma*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tanpa mengurangi rasa hormat, penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada Bapak Imam Adi Wicaksono yang berperan sebagai dosen pembimbing sehingga penulis bisa menyelesaikan artikel kupasan ini dengan baik. Dan juga kepada Bapak Rizky Abdulah selaku dosen mata kuliah metode penelitian dan biostatistik. Terima kasih juga untuk kritik dan saran yang membangun sehingga memotivasi penulis untuk membuat artikel yang lebih baik lagi.

DAFTAR PUSTAKA

- Choi, D. W. *et al.* (2017) 'JPH203, a selective L-type amino acid transporter 1 inhibitor, induces mitochondria-dependent apoptosis in Saos2 human osteosarcoma cells', *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 21(6), pp. 599–607.
- Cormerais, Y. *et al.* (2019) 'Inhibition of the amino-acid transporter LAT1 demonstrates anti-neoplastic activity in *medulloblastoma*', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(4), pp. 2711–2718.
- Häfliger, P. *et al.* (2018) 'The LAT1 inhibitor JPH203 reduces growth of thyroid carcinoma in a fully immunocompetent mouse model', *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 37(1), pp. 1–15.
- Hayashi, K. *et al.* (2016) 'LAT1 acts as a crucial transporter of amino acids in human thymic carcinoma cells', *Journal of Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd, 132(3), pp. 201–204.
- Islamiaty, R. R. *et al.* (2018) 'Tinjauan Pustaka Mengenai Karakteristik Radioisotop Yang Digunakan Pada Pembuatan Radiofarmaka', *Farmaka*, 16, pp. 222–230.
- Kaira, K. *et al.* (2019) 'Expression of amino acid transporter (LAT1 and 4F2hc) in pulmonary pleomorphic carcinoma', *Human Pathology*. Elsevier Inc, 84, pp. 142–149.
- Katada, T. and Sakurai, H. (2019) 'Xenopus *slc7a5* is essential for notochord function and eye development', *Mechanisms of Development*. Elsevier B.V, 155, pp. 48–59.
- Kimanius, D. *et al.* (2016) 'Accelerated cryo-EM structure determination with parallelisation using GPUs in RELION-2', *eLife*, 5, pp. 1–21.
- Liu, S. (2008) 'Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(12), pp. 1347–1370.
- Liu, S. and Edwards, S. D. (2001) 'Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals', *Bioconjugate Chemistry*, 12(1), pp. 7–34.
- Parks, S. K. *et al.* (2016) 'Hypoxia optimises tumour growth by controlling nutrient import and acidic metabolite export', *Molecular Aspects of Medicine*. Elsevier Ltd, 47–48, pp. 3–14.
- Patel, M. *et al.* (2013) 'Functional characterization and molecular expression of large neutral amino acid transporter (LAT1) in human prostate cancer cells', *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 443(1–2), pp. 245–253.
- Pubchem (2019) *XNRZJPQTMQZBCE-SFHVURJKSA-N*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/jph203> (Accessed: 14 May 2019).
- Taslimifar, M. *et al.* (2018) 'Functional polarity of microvascular brain endothelial cells supported by neurovascular unit

- computational model of large neutral amino acid homeostasis', *Frontiers in Physiology*, 9(MAR).
- Toyoshima, J. *et al.* (2013) 'Investigation of the Role of Transporters on the Hepatic Elimination of an LAT1 Selective Inhibitor JPH203', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(9).
- Ueno, S. *et al.* (2016) 'Metformin enhances anti-tumor effect of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) inhibitor', *Journal of Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd, 131(2), pp. 110–117.
- Wempe, M. F. *et al.* (2011) 'Metabolism and Pharmacokinetic Studies of JPH203, an L-Amino Acid Transporter 1 (LAT1) Selective Compound', *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 27(1), pp. 155–161.
- WHO (2008) *Radiopharmaceutical*. Available at: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/Radgenmono.pdf> (Accessed: 14 May 2019).
- Yan, R. *et al.* (2019) 'Structure of the human LAT1–4F2hc heteromeric amino acid transporter complex', *Nature*. Springer US, 568(7750), pp. 127–130. doi: 10.1038/s41586-019-1011-z.
- Yothaisong, S. *et al.* (2017) 'Increase in L-type amino acid transporter 1 expression during cholangiocarcinogenesis caused by liver fluke infection and its prognostic significance', *Parasitology International*. Elsevier Ireland Ltd., 66(4), pp. 471–478.
- Yun, D.-W. *et al.* (2014) 'JPH203, an L-Type Amino Acid Transporter 1–Selective Compound, Induces Apoptosis of YD-38 Human Oral Cancer Cells', *Journal of Pharmacological Sciences*, 124(2), pp. 208–217.