

**PENGUNAAN HEAT SHOCK PROTEIN 90 (HSP90) DENGAN RADIONUKLIDA
⁶⁴CU, ¹⁸F, DAN ⁸⁹ZR UNTUK KANKER OVARIUM : REVIEW JURNAL**

Rusydina Sabila, Danni Ramdhani

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
rusydinas09@gmail.com

Diserahkan 09/07/2019, diterima 09/02/2020

ABSTRAK

Kanker ovarium adalah penyebab utama kelima kematian terkait kanker pada wanita. Pada sel-sel kanker terjadi peningkatan aktivitas HSP90, sehingga penargetan molekular dijadikan konsep utama dalam pengobatan kanker dan penghambat Hsp90 disarankan sebagai obat antikanker yang menjanjikan. Penargetan molekular dapat menggunakan radioisotop cuprum-64 ($t_{1/2} = 12,7$ jam), flourin-18 ($t_{1/2} = 110$ menit) dan zirkonium-89 ($t_{1/2} = 3,71$ hari). Tujuan dilakukannya review ini adalah untuk mengetahui radiotracers yang dapat digunakan untuk pencitraan kanker ovarium dengan inhibitor HSP90.

Kata Kunci: HSP90, Kanker Ovarium, PET

ABSTRACT

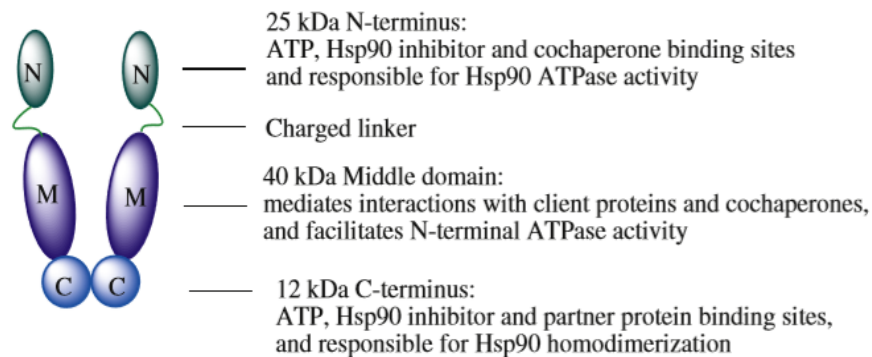
Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer-related deaths in women. In cancer cells there is an increase in HSP90 activity, so molecular targeting is used as the main concept in cancer treatment and Hsp90 inhibitors are suggested as promising anticancer drugs. Molecular targeting can use radioisotope copper-64 ($t_{1/2} = 12.7$ hours), flourin-18 ($t_{1/2} = 110$ minutes) and zirconium-89 ($t_{1/2} = 3.71$ days) using PET as its imaging. The purpose of this review is to find out radiotracers that can be used for imaging ovarian cancer with HSP90 inhibitors.

Keywords: HSP90, Ovarian Cancer, PET

PENDAHULUAN

Protein heat-shock 90 (Hsp90) baru-baru ini muncul sebagai target yang menjanjikan untuk terapi kanker (Jakob, *et al*, 1995). Karakteristik unik dari Hsp90

yaitu menargetkan sekumpulan protein klien tertentu yang terutama terlibat dalam jalur transduksi sinyal (Blagosklonny, *et al*, 1996).

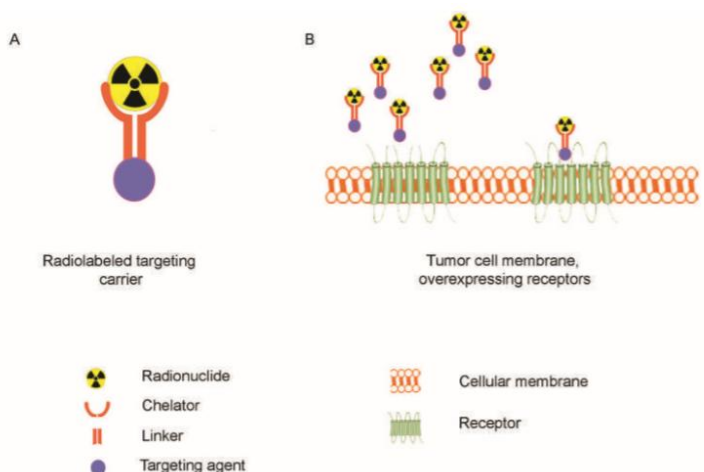


Gambar 1. Ilustrasi domain Hsp90 dan fungsi utamanya

Hsp90 telah dilaporkan memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit ganas, dan peningkatan kadar Hsp90 telah diamati dalam berbagai kanker, termasuk payudara, otak, usus besar, ovarium, dan paru-paru (Burrows, *et al*, 2004). Inhibitor Hsp90, seperti *benzoquinone ansamycin antibiotic geldanamycin* (GA), menghambat aktivitas Hsp90 dan selanjutnya mengganggu konformasi dari protein klien Hsp90, diantaranya *epidermal growth factor receptor 2* (HER-2), *epidermal growth factor receptor* (EGFR), Akt, dan *mutated androgen receptors* (AR) (Baso, *et al*, 2002; Solit, *et al*, 2002; Pratt and Toft, 2003).

HER-2 juga dikenal sebagai ErbB-2 (erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2), yaitu reseptor tyrosine kinase yang terikat pada permukaan membran sel. Ekspresi HER-2 yang berlebihan meningkatkan proliferasi sel, migrasi sel, dan *invasiveness*. Ekspresi HER-2 yang berlebihan terdeteksi hingga 30% pada kanker payudara dan kanker ovarium (Traish and Wotiz, 1987).

Pada kanker ovarium terjadi peningkatan aktivitas HSP90 sehingga berbagai metode dikembangkan untuk menekan aktivitas HSP90 dan untuk melihat penyebaran HSP90 dalam tubuh digunakan PET dengan *radiotracers*.



Gambar 2. Skema operator penargetan dan penargetan aktif. (A) Skema dari *radiolabeled peptide*. Operator penargetan diderivatisasi dengan chelator untuk pengikatan radionuklida/linker; (B) Penargetan pengikatan reseptor peptida yang *over-expressed* pada membran sel tumor.

METODE

Sumber yang digunakan dalam review jurnal ini diambil dari jurnal-jurnal penelitian tentang Hsp90 dari berbagai sumber internasional.

Pencarian data-data dilakukan melalui website pencari jurnal online dan melihat review jurnal yang sudah ada.

Kriteria inklusi pada review jurnal ini adalah jurnal - jurnal internasional tentang radiotracers yang

berhubungan dengan Hsp90 untuk kanker ovarium. Sedangkan kriteria eksklusinya meliputi kelompok lain dari *radiotracers* yang tidak berhubungan dengan Hsp90 serta jurnal yang bahasanya cukup rumit untuk dimengerti oleh penulis.

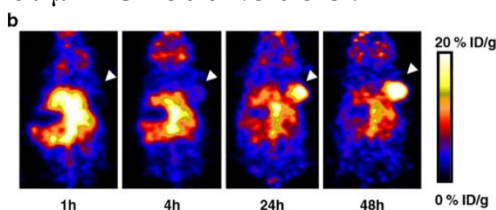
HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil studi literatur, didapatkan beberapa *radiotracers* yang digunakan untuk terapi kanker ovarium dengan menargetkan HSP90.

Radiotracer	HSP90	$t_{1/2}$	Referensi
^{64}Cu -DOTA-trastuzumab	17-DMAG	12.7 jam	(Niu, <i>et al</i> , 2009)
^{18}F -FDG	17-DMAG	110 menit	(Niu, <i>et al</i> , 2009)
^{89}Zr -Bevacizumab	NVP-AUY922	3,71 hari	(Nagengast, <i>et al</i> , 2010)
^{89}Zr -Trastuzumab	NVP-AUY922	3,71 hari	(Munnink, <i>et al</i> , 2009)

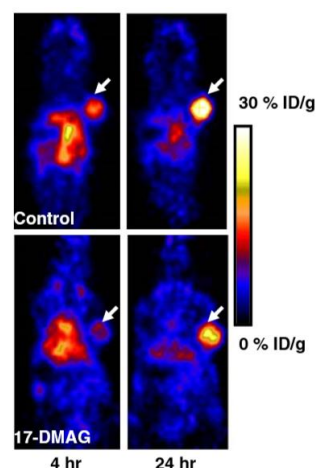
Radiotracers ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab dan ^{18}F -FDG digunakan untuk memonitoring respon terapi awal pada pengobatan kanker ovarium model SKOV-3 dengan menggunakan inhibitor HSP90, 17-DMAG. 17-DMAG digunakan karena 17-DMAG merupakan agen antikanker yang kuat.

Metode yang digunakan yaitu pertama tikus diinduksi tumor SKOV-3, lalu diinjeksikan 17-DMAG dengan dosis 50 mg/kg melalui vena ekor. Untuk kelompok kontrol, hanya disuntik dengan DMSO tanpa 17-DMAG. 24 jam setelah pemberian 17-DMAG, tikus disuntikkan secara intravena dengan ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab (7-8 MBq/tikus) kemudian dilihat penyebarannya menggunakan PET. Untuk pencitraan dengan FDG, tikus dipuasakan selama 6 jam lalu tikus diinjeksikan 3,7 MBq ^{18}F -FDG sebanyak 150 μl PBS melalui vena ekor.



Gambar 3. Gambar MicroPET dari tikus yang mengandung tumor SKOV-3 pada titik waktu yang berbeda setelah injeksi intravena ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab (n=4/kelompok). Sel tumor ditunjukkan oleh tanda panah putih.

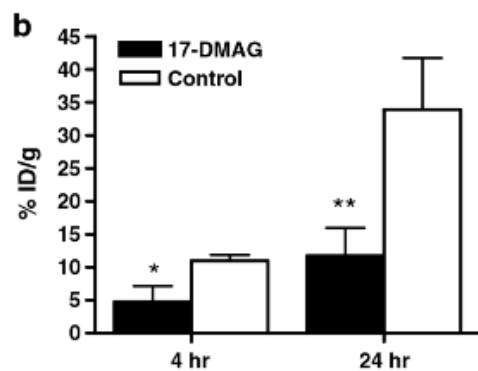
Pada gambar 3 didapatkan serapan tumor SKOV-3 dari ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab meningkat seiring dengan berjalannya waktu dan hampir mencapai keadaan stabil pada jam ke 24. ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab menunjukkan serapan yang tinggi pada jantung dan hati.



Gambar 4. Gambar MicroPET dari tikus yang mengandung tumor SKOV-3 pada tikus yang diberikan perlakuan dengan atau tanpa 17-DMAG ketika 4 dan 24 jam setelah pemberian injeksi intravena dari ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab (n=4/group). Sel tumor ditunjukkan oleh tanda panah putih.

Setelah hewan uji diinjeksikan dengan 150 mg/kg 17-DMAG selama 24 jam, didapatkan pencitraan tumor SKOV-3 dengan ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab yang jauh lebih rendah pada jam ke 4 dan ke 24 dibandingkan dengan kelompok yang tidak diinjeksikan 17-DMAG (Gambar 4). Selain melihat dari pencitraan PET, dilakukan

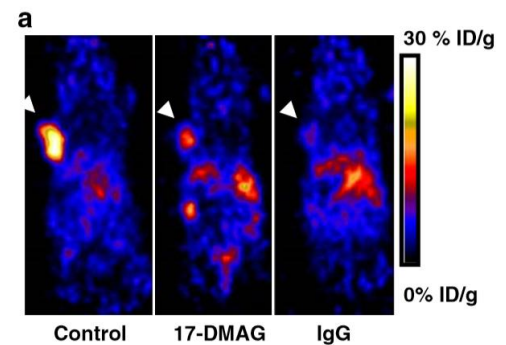
juga analisis ROI untuk melihat serapan dari tumor SKOV-3. Didapatkan serapan tumor SKOV-3 pada kelompok kontrol adalah $10,96 \pm 0,93\%$ ID /g (4 jam) dan $33,90 \pm 7,82\%$ ID/g (24 jam). Sedangkan pada kelompok yang diinjeksikan dengan 17-DMAG didapatkan serapan sebesar $4,75 \pm 2,41\%$ ID/g (4 jam) dan $11,74 \pm 4,23\%$ ID/g (24 jam) (Gambar 5).



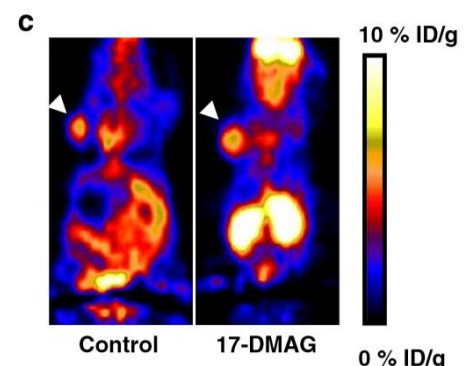
Gambar 5. SKOV-3 tumor uptake of ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab as quantified from microPET scans (n=4/group).

Untuk membandingkan penyerapan antara ^{18}F -FDG dan ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab dilakukan pencitraan pada hari ke 7 setelah pemberian dosis. Pada pencitraan menggunakan ^{18}F -FDG didapatkan serapan yang relatif tinggi namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok uji ($4,85 \pm 0,73\%$ ID/g) dan kelompok kontrol ($4,95 \pm 0,82\%$ ID g). Sedangkan pada pencitraan menggunakan

^{64}Cu -DOTA-trastuzumab didapatkan perbedaan serapan pada kelompok uji ($12,86 \pm 2,41\%$ ID/g) dan kelompok kontrol ($25,68 \pm 5,33\%$ ID/g).



Gambar 6. Gambar MicroPET dari tikus yang mengandung tumor SKOV-3 dengan ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab pada hari ke-5 setelah diberikan perlakuan dengan 17-DMAG (n=4-7/group). Sel tumor ditunjukkan oleh tanda panah putih.

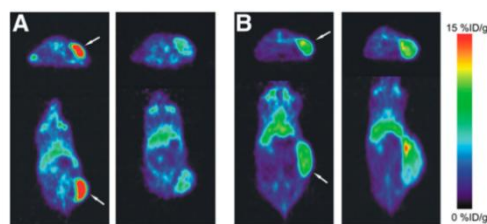


Gambar 7. Gambar MicroPET dari tikus yang mengandung tumor SKOV-3 dengan ^{18}F -FDG pada hari ke-5 setelah diberikan perlakuan dengan 17-DMAG (n=4-7/group). Sel tumor ditunjukkan oleh tanda panah putih.

Dari metode tersebut dapat disimpulkan bahwa pencitraan PET dengan ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab lebih baik dibandingkan dengan ^{18}F -FDG dan dapat menunjukkan penurunan ekspresi SKOV-3 dengan pemberian inhibitor HSP90 yaitu 17-DMAG.

Radiotracers ^{89}Zr -Bevacizumab digunakan untuk pencitraan kanker ovarium dengan inhibitor HSP90, NVP-AUY922. Metode yang digunakan yaitu model tikus in vivo dengan xenografts dari garis sel kanker ovarium A2780 dan subline *cisplatin resistant* (CP70). Pencitraan PET dengan ^{89}Zr -bevacizumab dilakukan sebelum dan sesudah penginjeksian NVP-AUY922.

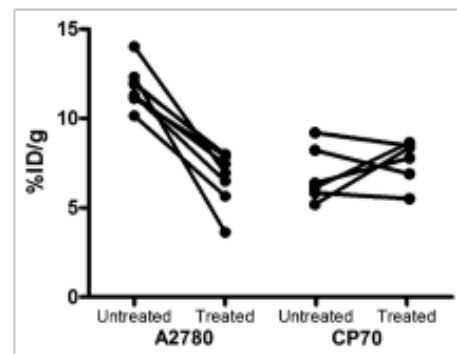
Hasil PET setelah 144 jam injeksi menunjukkan lokalisasi tumor yang jelas dari ^{89}Zr -bevacizumab dalam model xenograft A2780 dan CP70 (Gambar 8).



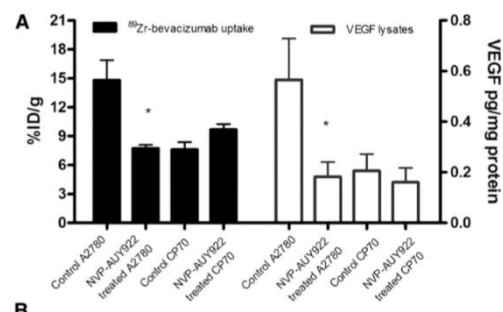
Gambar 8. Gambar PET ^{89}Zr -bevacizumab yang diperoleh sebelum pengobatan xenografts A2780 (A) dan CP70 (B) (kiri) dan setelah pengobatan NVP-AUY922 (kanan). Gambar diperoleh pada 144 jam setelah injeksi ^{89}Zr -bevacizumab. Sel

tumor ditunjukkan oleh tanda panah putih.

Sebelum tikus diinjeksi dengan NVP-AUY922, serapan tumor ^{89}Zr -bevacizumab dalam xenografts A2780 ($12,9 \pm 2,2\%$ ID/g, 144 jam setelah injeksi) lebih tinggi dibandingkan dengan pada xenografts CP70 ($6,9 \pm 1,0\%$ ID/g). Setelah dua kali penginjeksian NVP-AUY922 sebanyak 50mg/kgBB, didapatkan penurunan serapan ^{89}Zr -bevacizumab sebesar 44%.



Gambar 9. Individual small-animal PET quantification of A2780 and CP70 xenografts before and after NVP-AUY922 treatment.



Gambar 10. Biodistribusi tumor dari ^{89}Zr -bevacizumab dan tingkat lisat

tumor VEGF dalam kontrol dan Xenograft A2780 dan CP70 yang diinjeksi NVP-AUY922.

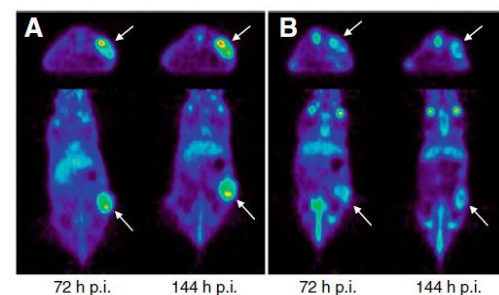
Dalam xenografts A2780, tingkat tumor VEGF 69% lebih rendah setelah penginjeksian NVP-AUY922, sedangkan pada CP70 tidak terdapat perubahan tingkat VEGF yang signifikan (Gambar 10).

Dari metode yang kedua ini dapat disimpulkan bahwa pencitraan PET dengan ^{89}Zr -bevacizumab menunjukkan penurunan ekspresi VEGF dengan pemberian inhibitor HSP90 yaitu NVP-AUY922.

Selain dapat menurunkan ekspresi VEGF, NVP-AUY922 juga dapat menurunkan ekspresi reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia-2 (HER2). Pada kanker ovarium, HER2 mengalami overekspresi, maka dari itu pencitraan PET dengan ^{89}Zr -trastuzumab terhadap HER2 dapat digunakan.

Metode yang digunakan dalam pencitraan menggunakan ^{89}Zr -trastuzumab untuk evaluasi in vivo yaitu pertama-tama tikus diinjeksikan NVP-AUY922 sebanyak 50 mg/kgBB secara intraperitoneal setiap hari. ^{89}Zr -trastuzumab disuntikkan secara intravena 6 hari sebelum penginjeksian NVP-AUY922

dan setelah 3 dosis NVP-AUY922. Pencitraan MicroPET dilakukan pada 24, 72 dan 144 jam pasca tracer injeksi. Setelah 24 jam penginjeksian NVP-AUY922, ekspresi membran HER2 menunjukkan penurunan dengan flow cytometry (80%) dan uji radio-immuno (75%). Kuantifikasi tumor PET, menunjukkan pengurangan rata-rata 41% ($p = 0,0001$) dalam penyerapan ^{89}Zr -trastuzumab pada 144 jam setelah penginjeksian NVP-AUY922.



Gambar 11. Gambar PET transversal dan koronal dari tikus yang dipindai dengan ^{89}Zr -trastuzumab sebelum (A) dan setelah (B) penginjeksian dengan NVP-AUY922. Sel tumor ditunjukkan oleh tanda panah putih.

Dari metode yang ketiga ini dapat disimpulkan bahwa pencitraan PET dengan ^{89}Zr -trastuzumab untuk pemantauan farmakodinamik non-invasif dari regulasi HER2 oleh regulator HSP90 inhibitor NVP-AUY922 menunjukkan hasil yang positif. Teknik ini berfungsi sebagai biomarker awal untuk inhibitor HSP90 pada pasien kanker ovarium.

SIMPULAN

Dari keempat *radiotracers* yang sudah dipaparkan diatas, dapat disimpulkan bahwa ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab, ^{89}Zr -bevacizumab, dan ^{89}Zr -trastuzumab dapat digunakan untuk pencitraan kanker ovarium dengan inhibitor Hsp90, tetapi untuk ^{18}F -FDG tidak dapat digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Basso, A.D., Solit D.B., Munster P.N., and Rosen N. 2002. Ansamycin Antibiotics Inhibit Akt Activation and Cyclin D Expression in Breast Cancer Cells that Overexpress HER2. *Oncogene*. 21: 1159–66
- Blagosklonny, M.V., Toretsky J., Bohen S., Neckers L. 1996 Mutant conformation of p53 Translated Invitro or Invivo Requires Functional HSP90. *Proc Natl Acad Sci*. 93: 8379–83.
- Burrows, F., Zhang H., Kamal A. 2004. Hsp90 Activation and Cell Cycle Regulation. *Cell Cycle*. Vol.3: 1530–6.
- Jakob U., Lilie H., Meyer I., Buchner J. 1995. Transient Interaction of Hsp90 with Early Unfolding Intermediates of Citrate Synthase. Implications for Heat Shock In vivo. *J Biol Chem*. 270:7288– 94.
- Munnink, T.H.O., Maarten A. de K., Wouter B. N., Hetty T.B., Carolina P. S., et al. 2009. ^{89}Zr -trastuzumab PET visualises HER2 downregulation by the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in a human tumour xenograft. *European Journal of Cancer*. Vol. 46: 678-684
- Nagengast, W.B., Maarten A.K., Thijs H.O.M., Hetty T.B., Wifred F.D. 2010. ^{89}Zr -Bevacizumab PET of Early Antiangiogenic Tumor Response to Treatment with HSP90 Inhibitor NVP-AUY922. *The Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 51(5).
- Niu, Gang, Zibo L., Qizhen C., and Xiaoyuan C. 2009. Monitoring Therapeutic Response of Human Ovarian Cancer to 17-DMAG by Noninvasive PET Imaging with ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Vol. 36: 1510–1519
- Pratt, W.B., and Toft D.O. 2003. Regulation of Signaling Protein Function and Trafficking by The Hsp90/Hsp70-based Chaperone Machinery. *Exp Biol Med* (Maywood). 228: 111–33.
- Solit, D.B., Zheng F.F., Drobnjak M., Münster P.N., Higgins B., Verbel D., et al. 2002. 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin Induces The Degradation of Androgen Receptor and HER-2/neu and Inhibits The Growth of Prostate Cancer Xenografts. *Clin Cancer Res*. 8:986–93.

- Traish, A.M., and Wotiz H.H. 1987.
Prostatic Epidermal Growth Factor
Receptors and Their Regulation by
Androgens. *Endocrinology*. 121:
1461–7.