

MAKALAH ILMIAH PENANGANAN KANKER
TERAPI SISTEMIK PADA KANKER: KEMOTERAPI SITOSTATIKA



Disusun Oleh:

Benedikta Diah Saraswati (199704162024062001)

FAKULTAS KEDOKTERAN
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR

2024

DAFTAR ISI

BAB I PENDAHULUAN.....	2
BAB II ISI	3
2.1. Regulasi Siklus Sel Normal	3
2.1.1. Interfase	3
2.1.2. Mitosis	5
2.2. Kelainan Siklus Sel pada Kanker.....	6
2.2.1. Aktivasi onkogen cyclin	6
2.2.1. Mutasi pada <i>tumor supressor gene</i>	8
2.3. Pengobatan Kemoterapi Sitostatika	10
2.3.1. Agen Alkilasi	10
2.3.2. Antimetabolit	11
2.3.3. Inhibitor Mitosis	12
2.3.4. Antibiotik.....	12
2.3.5. Inhibitor Topoisomerase	13
BAB III PENUTUP	15

BAB I

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit multifaktorial dengan kemampuan pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol. Proliferasi yang terjadi secara terus-menerus akan menyebabkan pembentukan suatu massa tumor dan muncul sebagai sebuah benjolan. Hanahan dan Weinberg mengemukakan setidaknya terdapat 10 karakteristik kanker, yang dikenal sebagai *Hallmarks of Cancer*. Beberapa karakteristik di antaranya adalah *sustaining proliferative signaling*, *enabling replicative immortality*, dan *resisting cell death*. Ketiga karakter tersebut menunjukkan bahwa kanker memiliki kemampuan pertumbuhan dan pembelahan diri yang berbeda dengan sel normal.¹ Karakter-karakter tersebut menjadi dasar pengembangan pengobatan kanker.

Pengobatan kanker dapat dilakukan melalui beberapa modalitas, salah satunya dengan pemberian terapi sistemik. Berbeda dengan terapi bedah dan terapi radiasi, terapi sistemik tidak bertindak pada area lokal, tetapi akan dihantarkan ke seluruh tubuh. Terdapat beberapa jenis terapi sistemik yang digunakan dalam pengobatan kanker, yaitu kemoterapi sitostatika, terapi hormonal, terapi target dan imunoterapi. Di antara keempat jenis terapi sistemik tersebut, kemoterapi sitostatika merupakan terapi sistemik yang paling awal ditemukan dan digunakan sebagai agen anti kanker.²

Pengembangan kemoterapi sitostatika dilakukan dengan menargetkan pertumbuhan dan pembelahan sel kanker yang diregulasi oleh siklus sel. Kelainan regulasi pada siklus sel merupakan faktor yang memengaruhi kemampuan proliferasi sel kanker. Obat-obat kemoterapi sitostatika bekerja mengganggu siklus sel pada fase-fase tertentu, sehingga proses pertumbuhan dan pembelahan sel kanker menjadi terhambat. Dalam mekanisme kerjanya, obat sitostatika tidak langsung menginduksi kematian sel. Akan tetapi, dalam dosis tertentu obat kemoterapi sitostatika juga dapat bersifat sitotoksik dan memicu apoptosis.³

Makalah ini akan membahas mengenai regulasi siklus sel pada sel normal, kelainan siklus sel pada kanker, dan jenis-jenis kemoterapi sitostatika. Setiap jenis obat kemoterapi sitostatika memiliki target fase siklus sel yang berbeda-beda.

BAB II

ISI

2.1. Regulasi Siklus Sel Normal

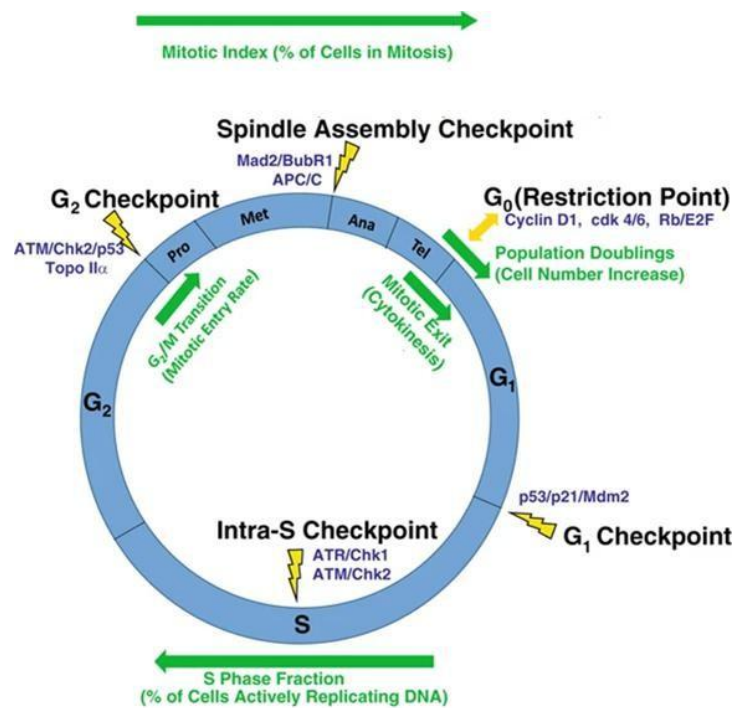
Siklus sel adalah serangkaian mekanisme pada sel yang berperan dalam pertumbuhan dan pembelahan sel. Regulasi siklus sel dibagi menjadi 2 tahap, yaitu interfase dan mitosis. Interfase merupakan tahap persiapan sel sebelum melakukan pembelahan. Tahap interfase dibagi menjadi 3 fase, yaitu fase G_1 (gap 1), S (sintesis), dan G_2 (gap 2). Sementara itu, mitosis merupakan tahap pembelahan sel yang meliputi beberapa fase, yaitu profase, prometafase, metafase, anafase, telofase, dan diakhiri oleh sitokinesis. Selama siklus sel berlangsung terdapat pula beberapa *checkpoint* antar fase yang bertujuan untuk mencegah terjadinya kesalahan regulasi yang dapat menyebabkan gangguan fungsi sel (Gambar 1). Serangkaian proses di dalam siklus sel diregulasi oleh protein cyclin dan cyclin-dependent kinase (CDK).⁴

2.1.1. Interfase

Interfase merupakan tahap terpanjang dalam siklus sel. Interfase diawali oleh fase G_1 yang diregulasi oleh cyclin D. Sintesis cyclin D akan terjadi apabila terdapat stimulasi faktor pertumbuhan. Cyclin D bekerja mengaktifasi CDK4/6 pada fase G_1 yang menyebabkan sel mengalami peningkatan ukuran, duplikasi organel, dan transkripsi gen-gen yang diperlukan selama siklus sel. Sel yang berada pada fase G_1 dapat memasuki fase G_0 (*resting state*) selama belum memasuki titik restriksi (R).^{4,5} Titik R dikontrol oleh persinyalan Rb/E2F. Disosiasi E2F dari Rb akan mengaktifasi transkripsi gen yang berperan dalam replikasi DNA dan transisi fase S.⁶ Setelah melewati titik R, sel tidak dapat lagi menghentikan siklus sel dan akan dipersiapkan masuk ke dalam fase S. Proses transisi dari fase G_1 menuju S diregulasi oleh cyclin E dan CDK2.⁴

Sebelum masuk ke dalam fase S, pada proses transisi G_1/S terdapat pemeriksaan G_1/S *checkpoint*. Pada tahap ini, terjadi pemeriksaan ukuran sel, kesiapan protein-protein yang diperlukan untuk tahapan selanjutnya, serta pemeriksaan kerusakan DNA. Kerusakan DNA pada fase G_1 akan mengaktifasi protein p53 yang bekerja menstimulasi ekspresi dari beberapa gen, seperti *p21*, *Mdm2*, dan *Bax*. Protein p21 merupakan inhibitor CDK (CKI) yang akan menghentikan siklus sel, sehingga sel tidak dapat masuk ke dalam fase S dan mereplikasi DNA yang rusak. Penghentian siklus sel bertujuan memberikan kesempatan kepada sel untuk memperbaiki kerusakan DNA. Apabila kerusakan DNA berhasil diatasi, maka siklus sel dapat dilanjutkan dan sel dapat memasukin fase S. Akan tetapi, jika kerusakan DNA yang terjadi sudah terlalu parah, maka protein p53 dapat mengaktifasi proses apoptosis yang akan menginduksi kematian sel.^{4,5}

Setelah memasuki fase S, sel akan melakukan duplikasi genom melalui mekanisme replikasi DNA. Proses ini diregulasi oleh cyclin A bersama dengan CDK2. Aktivasi kompleks tersebut akan meregulasi inisiasi replikasi DNA dengan memfosforilasi DNA polymerase alpha primase. Selama fase S berlangsung, terdapat titik pemeriksaan yang disebut *S-phase checkpoint*. Pemeriksaan ini dimediasi oleh protein kinase *ataxia and rad3 related* (ATR) dan Chk2 yang merespon terhadap adanya kerusakan DNA melalui stabilisasi garpu replikasi. Apabila fase S sudah selesai, maka sel akan memasuki fase G₂.^{6,7}

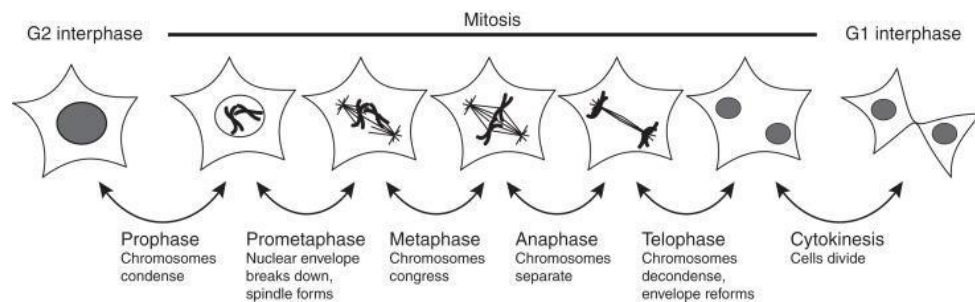


Gambar 1. Skema Siklus Sel dan Regulasi *Checkpoint*.⁶

Fase G₂ merupakan fase persiapan memasuki mitosis. Transisi fase G₂ menuju fase mitosis diregulasi oleh kompleks Cyclin A dengan CDK1. Sebelum memasuki tahap mitosis, sel akan melewati titik pemeriksaan *G₂/M checkpoint*. Pada titik pemeriksaan ini, ukuran sel dan hasil replikasi DNA akan diperiksa. Kerusakan DNA yang terjadi pada tahap ini akan terdeteksi oleh protein kinase *ataxia-telangiectasia-mutated* (ATM). Protein ATM bekerja mengaktivasi protein kinase Chk1 dan Chk2 yang selanjutnya memfosforilasi Cdc25. Fosforilasi ini menyebabkan inhibisi aktivitas Cdc25 dan mempromosikan sekuestrasinya dengan protein 14-3-3. Hasil sekuestrasi tersebut akan dibawa ke luar nukleus sehingga aktivasi CDK1-Cyclin B akan terhambat dan fase mitosis tidak dapat dimulai.⁴ Apabila kerusakan DNA sudah berhasil teratasi, maka sel dapat memasuki fase mitosis.

2.1.2. Mitosis

Mitosis merupakan tahap pembelahan sel yang diawali oleh fase profase (Gambar 2). Aktivasi fase profase distimulasi oleh kompleks Cyclin B-CDK 1 (*Maturation Promoting Factor/MPF*). Kompleks ini akan mempromosikan kondensasi kromosom membentuk sister kromatid dan pemisahan sentrosom untuk membentuk benang spindel. Fase profase akan diikuti oleh prometafase yang ditandai dengan meluruhnya membran nukleus dan terbentuknya benang-benang spindel pada dua kutub. Selanjutnya, spindel akan berinteraksi dengan kompleks kinetokor pada sentrosom. Interaksi tersebut akan menarik sister kromatid ke daerah tengah sel (lempeng metafase) dan sel akan memasuki fase metafase. Pada fase ini akan terbentuk konfigurasi “bi-oriented”. Apabila konfigurasi tersebut belum terbentuk sempurna, maka kinetokor yang tidak berikatan dengan spindel akan memproduksi sinyal *checkpoint* yang disebut *mitotic spindle checkpoint*. Sinyal tersebut akan menyebabkan terhambatnya transisi metafase ke anafase.⁸



Gambar 2. Tahapan Mitosis.⁸

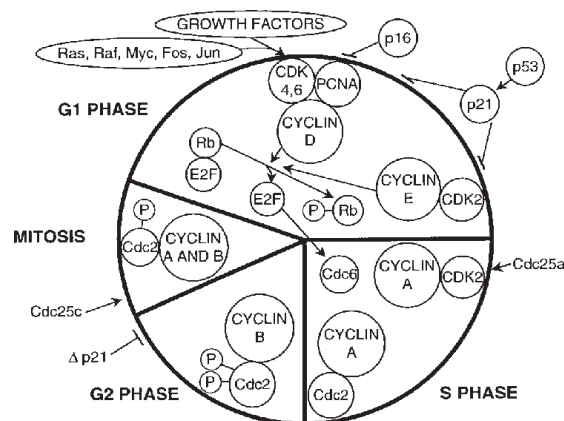
Proses anafase diregulasi oleh enzim ubiquitin ligase yang dikenal sebagai *anaphase-promoting complex/cyclosome* (APC/C). APC/C menargetkan Cyclin B yang akan terlepas dari kompleks Cyclin B-CDK1 dan degradasi protein securin yang akan terlepas dari kompleks securin-separase. Enzim separase yang bebas akan memecah kompleks kohesin antar sister kromatid pada bagian kinetokor. Setelah kohesin terpecah, spindel bersama dengan protein motor akan menarik sister kromatid ke dua kutub berlawanan.⁹

Kerja APC/C diregulasi oleh dua protein aksesori, Cdc20 dan Cdh1. Protein Cdc20 bekerja pada fase transisi metafase-anafase, sementara protein Cdh1 memfasilitasi kerja APC/C pada cyclin dan degradasi separase. Ketika terjadi terstimulasi sinyal *checkpoint* oleh kinetokor yang tidak terikat spindel, maka protein *spindle checkpoint* Mitotic Arrest Deficient (Mad2) akan menghambat aktivitas Cdc20 dengan membentuk kompleks *mitotic checkpoint*. Inaktivitas Cdc20 akan diikuti oleh inaktivasi APC/C, sehingga sel tidak dapat memasuki fase anafase.⁹

Setelah proses anafase berakhir dan kromosom selesai bersegregasi ke dua kutub berlawanan, inaktivasi CDK1 yang sebelumnya telah dimediasi oleh APC/C akan mereduksi aktivitas CDK1. Hal ini menyebabkan pembentukan kembali membran nukleus dan dekondensasi kromosom pada tahap telofase dan akan diikuti oleh sitokinesis.⁹ Sitokinesis dimediasi oleh cincin kontraktile yang terbentuk dari filamen aktin dan miosin pada daerah lempeng metafase. Kontraksi filamen aktin-miosin akan menarik membran plasma dan membagi sel menjadi dua sel anakan dengan ukuran yang sama.¹⁰

2.2. Kelainan Siklus Sel pada Kanker

Pada kanker, terdapat hubungan yang kuat antara siklus sel dan pembelahan tidak terbatas yang menjadi ciri khas kanker. Hampir semua kasus kanker ditandai dengan jumlah sel yang terlalu banyak.¹¹ Peningkatan jumlah di atas batas normal ini dihubungkan dengan suatu lingkaran setan dengan adanya penurunan sensitivitas terhadap sinyal yang pada keadaan normal bertugas memerintah sel untuk *adherent*, berdiferensiasi, dan mati. Genetika kanker sendiri ditandai dengan berbagai mutasi pada regulator siklus sel (Gambar 3). Mutasi yang memicu terjadinya kanker bukan merupakan mutasi tunggal saja, melainkan akumulasi dari berbagai macam mutasi mengikuti suatu tahapan yang disebut sebagai *multisteps carcinogenesis*. Gen yang sifatnya mempromosikan progresi siklus sel biasanya mengalami *upregulation* atau diubah menjadi aktif secara konstitutif, sedangkan gen yang berfungsi untuk memberhentikan siklus sel mengalami *downregulation*. Kedua kombinasi ini meningkatkan progresi dari siklus sel, menyebabkan sel tumor membelah tanpa batas.¹²



Gambar 3. Berbagai regulator siklus sel dan implikasinya pada kanker.¹²

2.2.1. Aktivasi onkogen cyclin

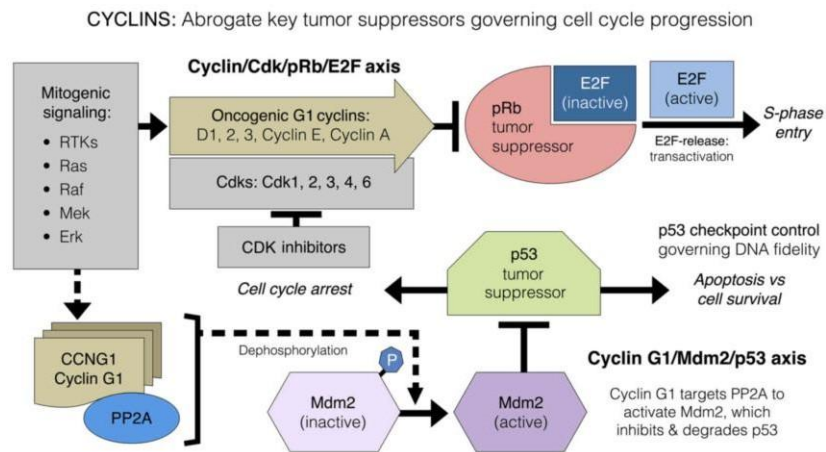
Salah satu perubahan genetik pertama yang diketahui berperan dalam perkembangan kanker adalah mutasi yang dapat menyebabkan penambahan fungsi dari suatu gen. Mutasi ini didefinisikan sebagai rangkaian onkogen yang merupakan versi mutan dari gen-gen seluler

normal protoonkogen yang pada keadaan normal terlibat dalam proliferasi sel. Transformasi yang terjadi dapat bersifat pleonastis (mutasi pada banyak gen yang menyebabkan transformasi) atau sel spesifik (mutasi yang menyebabkan transformasi pada beberapa sel tapi tidak memiliki efek pada sel lain). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat beberapa jalur dari perubahan genetik yang dapat menyebabkan kanker, tetapi tidak semua jalur tersebut memiliki peranan yang sama pada setiap jenis sel.¹¹

Identifikasi *cyclin* tipe D (D1,D2,dan D3) sebagai onkogen membuka jembatan yang menghubungkan transduksi sinyal yang sifatnya mitogenik dan tumorigenesis. Faktor pertumbuhan yang sensitif terhadap *cyclin D1* pada awalnya diidentifikasi sebagai *PRAD1/bcl-1 proto-oncogene* yang diketahui merupakan subjek dari amplifikasi gen dan atau *rearrangement* yang menyebabkan overekspresi dari *cyclin D1* yang memiliki spektrum luas di berbagai macam kanker manusia.¹³ *Cyclin D1* berinteraksi dengan enzim *cdk4* atau *cdk6* menyebabkan fosforilasi dari *pRb*, dan aktivitas dari *cyclin D1-cdk4/6* akan meningkat di akhir fase *G₁*. Saat *cyclin D1* diekspresikan secara berlebihan maka akan menjadi onkogenik dan hal ini dapat dilihat diberbagai jenis kanker.¹²

Walaupun *cyclin D1* merupakan jenis *cyclin* tipe D yang paling banyak dipelajari hubungannya dengan tumorigenesis, jenis D2 dan D3 juga diketahui memiliki andil tersendiri terhadap proses tumorigenesis di berbagai jenis kanker. *Cyclin D2* diidentifikasi sebagai situs terintegrasi dari *murine leukemia virus* dan gen dari *cyclin D2* dan D3 teramplifikasi dan mengalami overekspresi di berbagai macam kanker seperti leukimia, limfoma, glioblastoma, renal, dan kanker pankreas.¹⁴ Bersama dengan proto-onkogen lainnya yang bersifat mempromosikan pertumbuhan, ekspresi dari *cyclin G₁* secara berurutan (dimulai dari *cyclin D*, *E*, dan *A*) saat ini dipandang sebagai suatu activator terinduksi yang bersifat *C* untuk progresi fase *G₁* dan ketika terdapat suatu disregulasi dapat berpotensi untuk menjadi onkogenik.¹⁵

Perubahan pada fungsi enzim yang mengontrol keputusan untuk sel keluar dari *resting state* (*G₀*) dan masuk kembali ke siklus sel (transisi dari *G₀*-ke-*G₁*) dan atau progresi dari *G₁* ke fase S diketahui diregulasi oleh berbagai keluarga *cyclin* dan pasangan CDK-nya yang secara langsung terlibat dalam mekanisme tumorigenesis. Protein *cyclin* yang berpotensi onkogenik adalah *cyclin G₁* (*Cyclin* tipe D, E dan A) yang dapat bekerja dengan 2 mekanisme yaitu, 1) menyebabkan hyper-fosforilasi dan inaktivasi dari *pRb* sehingga E2F terlepas dalam bentuk aktif dan mendorong sel mengalami transisi dari fase *G₁* ke S tanpa memerlukan perintah dari sinyal faktor pertumbuhan mitogen dan 2) menonaktifkan fungsi *p53* dengan menargetkan protein phosphatase 2 (PP2A) untuk mengaktivasi *mouse double minute 2* (Mdm2) yang merupakan regulator negatif dari *p53* (Gambar 4).¹⁵



Gambar 4. Diagram G₁ onkogen dalam meregulasi progresi siklus sel.¹⁵

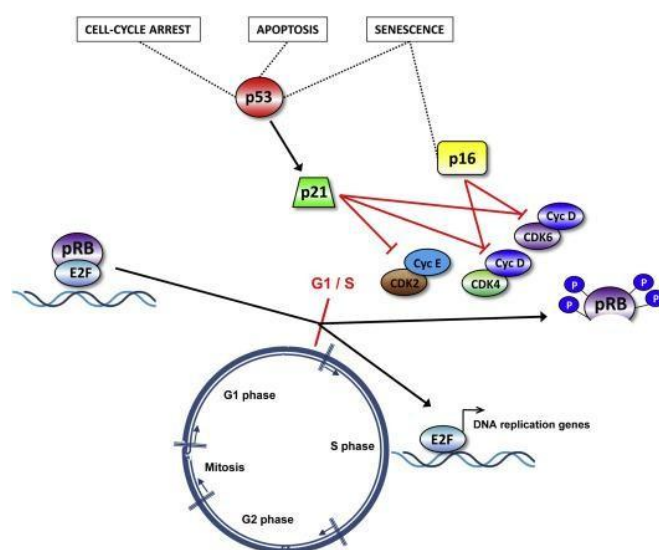
Eksresi *cyclin* G₁ memiliki peranan penting dalam mempromosikan proliferasi dan memiliki peranan dalam patogenesis neoplastik, *cyclin* A pertama kali diidentifikasi secara biokimia sebagai co-precipitate, Bersama dengan supresor tumor pRb, mampu mengikat oncoprotein *cell-transforming adenoviral* E1A dengan afinitas yang tinggi. Diketahui bahwa virus hepatitis B (HBV) mampu menyebabkan disregulasi dari *cyclin* A manusia dan bukan hanya menyebabkan overekspresi tetapi juga mutasi/truncated dari ujung N dari protein A, menghilangkan sekuen sinyal yang dibutuhkan untuk degradasi proteolitik dan memproduksi *hybrid HBV-cyclin* A transcript yang mengkodekan *cyclin* A yang stabil dan memiliki peranan dalam progresi dan perkembangan kanker darah atau *hepatocellular carcinoma* (HCC).¹⁶ (Wang *et al.* 1992). Transformasi yang disebabkan HBV ini menciptakan positif dominan mutan produk gen yang penting untuk mengontrol dan mempertahankan fungsi dari subunit *cyclin* (aktivasi kinase) sambil menghilangkan proses proteolisis alami yang umumnya berperan dalam mengeliminasi *cyclin* A setelah setiap siklus pembelahan sel selesai. Oleh karena itu *cyclin* A dapat dikategorikan sebagai target dari berbagai sinyal onkogenik.¹⁷

2.2.1. Mutasi pada *tumor suppressor gene*

Selain mutasi yang sifatnya mendapatkan fungsi seperti yang terjadi pada *cyclin* G₁, terdapat juga mutasi yang sifatnya kehilangan fungsi pada proses karsinogenesis. Mutasi ini umumnya terjadi pada gen supresor tumor. Karena terjadi inaktivasi di kedua kopi gen supresor tumor, maka kemampuan untuk menghambat pertumbuhan tumor menjadi hilang. Mutasi pada supresor tumor hampir ditemukan dan menjadi penyebab dari kanker yang sifatnya spontan juga diturunkan.¹¹ Dari sekian banyak mutasi genetik yang diketahui berkontribusi terhadap patogenesis kanker, mayoritas mutasi dapat ditemui pada gen yang meregulasi progresi pembelahan sel melalui fase G₁ yang umumnya berupa *cyclin* G₁. *Cyclin* G₁ dapat menghambat kerja dari supresor tumor pRb dan p53, dua jenis supresor tumor yang umum

mengalami perubahan fungsi di lebih dari 50% kanker manusia. Elemen supresor tumor utama (pRb dan p53) yang mengontrol perkembangan melalui siklus sel merupakan target untuk inaktivasi molekuler melalui ekspresi dan aktivitas pemicu pertumbuhan dari jenis cyclin onkogenik yang berbeda. Kehilangan fungsi dari pRb diketahui dapat melepaskan activator transkripsi E2F tanpa melalui mekanisme regulasi negative normal yang mengontrol masuknya siklus sel. Sedangkan kehilangan fungsi dari p53 diketahui dapat menghilangkan mekanisme respons terhadap *checkpoint sensing* untuk kerusakan DNA dan kromosom yang dapat memberhentikan siklus sel di berbagai titik. Oleh karena itu p53 memiliki julukan sebagai “*molecular guardian of DNA fidelity and an executioner*.”¹¹

Selain diregulasi oleh berbagai cyclin G1 yang memiliki potensi onkogenik, progresi dari G1 juga dikontrol oleh polipeptida inhibitor CDK (CDKI) yang ekspresinya sering dihubungkan dengan supresor tumor p53. Protein p53 diketahui merupakan suatu faktor transkripsi yang mampu menginduksi p21 (CDKI universal) sebagai mediator dari *cell cycle arrest* yang diinisiasi oleh p53. Diketahui terdapat 2 keluarga dari CDKI endogen yang memiliki fungsi operasional sebagai supresor tumor: 1) WAF1/CIP/KIP (p21, p27, p57) yang dapat menghambat aktivitas dari hampir semua CDK dan 2) INK4 (p16, p15, p18, p19) yang secara spesifik menginhibisi *cyclin D-dependent kinase* CDK4 dan CDK6 yang berperan dalam inaktivasi dari pRb pada awal G1 (Gambar 5).¹⁸ Berkaitan dengan adanya perubahan genetik, lokus p16 pada kromosom 9p21 diidentifikasi sebagai salah satu mutase germinal pada pasien yang rentan terhadap kanker kulit, dan pada lokus ini umum dijumpai delesi dan mutase di hampir semua jenis tumor meliputi tipe sarcoma, limfoma, leukemia, dan *squamous cell carcinoma*.¹⁹

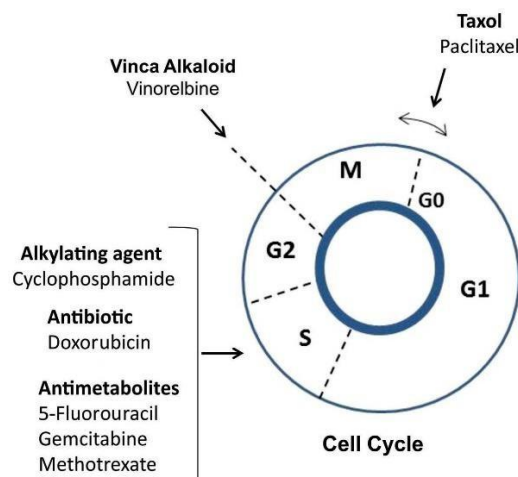


Gambar 5. Inaktivasi pRb oleh CDKI p21 dan p16

Karakteristik umum lainnya dari genetika kanker adalah terjadinya disregulasi molekuler dari elemen *checkpoint* siklus sel yang secara normal seharusnya memastikan perkembangan sel berjalan dengan semestinya yang dimulai dari sintesis DNA dan pembelahan mitosis sekaligus memastikan kelestarian genomik. Mekanisme *checkpoint* yang mengalami defek diantaranya dapat disebabkan karena mutasi pada jalur p53, baik pada G_1/S *checkpoint* maupun G_2/M *checkpoint*.²⁰

2.3. Pengobatan Kemoterapi Sitostatika

Kemoterapi sitostatika merupakan salah satu terapi sistemik dalam modalitas penanganan kanker. Agen sitostatika bekerja menghambat pertumbuhan sel tumor melalui penghambatan fase-fase siklus sel dan tidak secara langsung menginduksi kematian sel. Namun, agen sitostatika dapat pula bersifat sitotoksik bergantung pada target siklus sel dan dosis yang diberikan.³ Berdasarkan sumber dan mekanisme kerjanya terhadap siklus sel, agen kemoterapi sitostatik dapat dibagi menjadi agen alkilasi, antimetabolit, serta vinca alkaloid dan taxol sebagai inhibitor mitosis (Gambar 6).²¹ Selain itu terdapat juga agen sitostatika yang bekerja sebagai inhibitor topoisomerase.



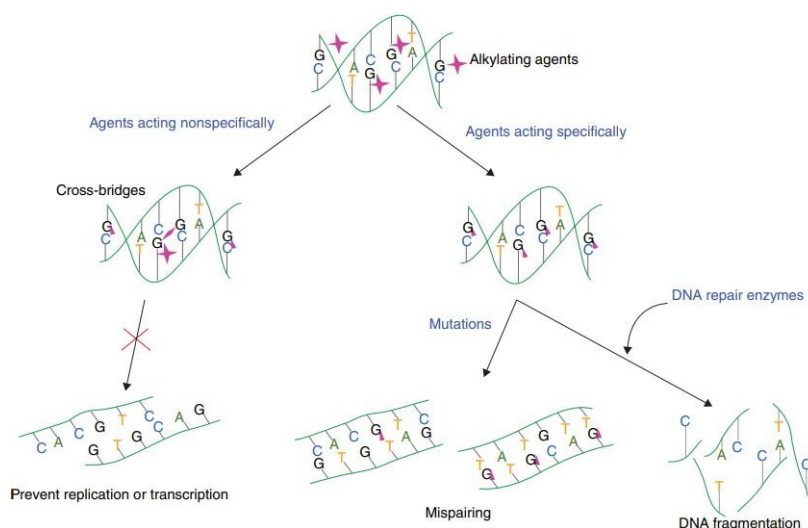
Gambar 6. Berbagai macam agen kemoterapi yang umum digunakan untuk mengobati kanker dan mekanisme kerjanya pada siklus sel.²¹

2.3.1. Agen Alkilasi

Agen alkilasi merupakan salah satu agen sitostatika yang paling tua dan paling umum digunakan sebagai obat anti kanker. Beberapa contoh agen alkilasi yang digunakan dalam kemoterapi sitostatika antara lain, Ifosfamide, Cyclophosphamide, Treosulfane, Carboplatin, dan Cisplatin. Target agen alkilasi adalah untai DNA dan mampu bereaksi dengan salah satu untai (monofungsi) atau kedua untainya (bifungsi). Agen alkilasi dapat bekerja pada *cycling cell* maupun *resting cell*, sehingga sifatnya tidak spesifik terhadap siklus sel. Akan tetapi, sel

yang sedang berproliferasi terutama yang berada pada fase G_1 dan S memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap agen alkilasi.²²

Agen alkilasi dapat bekerja melalui 3 mekanisme (Gambar 7). Mekanisme pertama terjadi melalui pembentukan *cross bridges* pada residu N-7- guanin antar 2 basa oleh agen alkilasi bifungsi. *Crosslinking* yang terjadi mencegah pemisahan untai DNA, sehingga sintesis DNA dan/atau transkripsi DNA tidak dapat berlangsung. Apabila 2 residu N-7-guanin berada pada untai DNA yang sama (monofungsi), maka agen alkilasi berperan dalam mencegah interaksi DNA dengan enzim-enzim yang penting untuk replikasi/sintesis DNA. Mekanisme kedua yang difasilitasi oleh agen alkilasi adalah pembentukan mutasi. Alkilasi menyebabkan terjadinya kesalahan dalam pemasangan basa-basa nukleotida. Sementara itu, mekanisme ketiga terjadi melalui proses perbaikan DNA. Basa nukleotida yang teralkilasi akan dikenali oleh enzim *DNA repair*. Perbaikan yang dilakukan oleh enzim tersebut akan menyebabkan DNA terfragmentasi.²²



Gambar 7. Mekanisme Kerja Agen Alkilasi.²²

2.3.2. Antimetabolit

Antimetabolit merupakan salah satu agen anti kanker dengan struktur yang menyerupai substrat alami di dalam sel dan secara spesifik bekerja pada fase S . Antimetabolit dapat dibedakan menjadi beberapa kelompok yaitu, antifolat (Methotrexate), inhibitor ribonukleotida reduktase (Hydroxyurea), antimetabolit purin (6-Mercaptopurine, Pentostatin, 6-Thioguanine), dan antimetabolit pirimidin (5-Fluorouracil, Cytarabine, Gemcitabine).²³

Senyawa antifolat merupakan senyawa dengan struktur analog terhadap asam folat. Asam folat merupakan donor karbon pada proses sintesis purin, pirimidin, asam amino serin dan metionin, sehingga perannya sangat krusial pada proses sintesis DNA. Antifolat yang masuk ke dalam sel akan dikonversi menjadi analog dihidrofolat, sehingga menghambat enzim

dihidrofolat reduktase dan proses *downstream* dari jalur biosintesis nukleotida akan terhenti.²⁴ Sementara itu, inhibitor ribonukleotida reduktase bekerja menghambat kerja dari enzim ribonukleotida reduktase (RNR). Enzim ini merupakan salah satu enzim pada jalur biosintesis nukleotida yang bekerja mengkatalisis reduksi ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida. Oleh karena itu, penghambatan pada enzim tersebut akan menyebabkan terganggunya jalur biosintesis nukleotida.²⁵

Antimetabolit purin dan pirimin memiliki mekanisme kerja dasar yang serupa. Kedua komponen tersebut berdifusi ke dalam sel melalui protein transporter yang berada di permukaan membran sel dan dikonversi menjadi analog purin/pirimidin. Hasil metabolisme tersebut dapat berperan menghambat kerja enzim pada jalur biosintesis purin/pirimidin, menggantikan substrat pada jalur biosintesis atau dapat berinkorporasi langsung ke dalam DNA dan RNA menggantikan metabolit alami. Hal tersebut berdampak pada terjadinya kerusakan DNA dan dalam dosis yang tinggi dapat menginduksi kematian sel melalui jalur apoptosis.^{23,26}

2.3.3. Inhibitor Mitosis

Inhibitor mitosis merupakan agen kemoterapi sitostatika yang berperan secara spesifik pada tahap mitosis. Tahapan mitosis yang dihambat adalah transisi metafase-anafase. Agen inhibitor mitosis dapat dikelompokkan menjadi vinca alkaloid (Vinblastine, Vinorelbine, Vincristine, Vindesine) dan Taxane (Docetaxel, Paclitaxel). Vinca alkaloid merupakan senyawa organik turunan alkaloid yang berasal dari tanaman. Dalam perannya sebagai agen sitostatika, vinca alkaloid berinteraksi dengan protein β -tubulin. Interaksi tersebut menghambat polimerisasi β -tubulin, sehingga terjadi disrupsi mikrotubulus, terutama benang-benang spindel yang menyebabkan mitosis tertahan pada fase metafase.²⁷ Sementara itu, kelompok taxane berperan dalam hiperstabilisasi mikrotubulus. Taxane berikatan dengan protein β -tubulin yang sudah dalam bentuk terpolimerisasi. Ikatan ini akan menstabilisasi mikrotubulus, sehingga polimerisasi mikrotubulus tidak dapat dilanjutkan dan mitosis berhenti pada fase metafase.²⁸

2.3.4. Antibiotik

Beberapa antibiotik diketahui memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi agen kemoterapi sitostatik dengan mekanisme dan target fase siklus sel yang beragam. Antibiotik dapat bekerja sebagai agen sitostatik maupun tidak tergantung siklus sel. Contoh antibiotik yang digunakan sebagai agen kemoterapi dan bekerja sebagai sitostatik adalah anthracycline dan bleomycin. Anthracycline dan Anthracenedione merupakan contoh agen kemoterapi sitostatik yang berasal dari *Streptomyces peucetius*. Jenis obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah *doxorubicin* dan *daunorubicin*. Daunorubicin umum digunakan untuk berbagai kasus

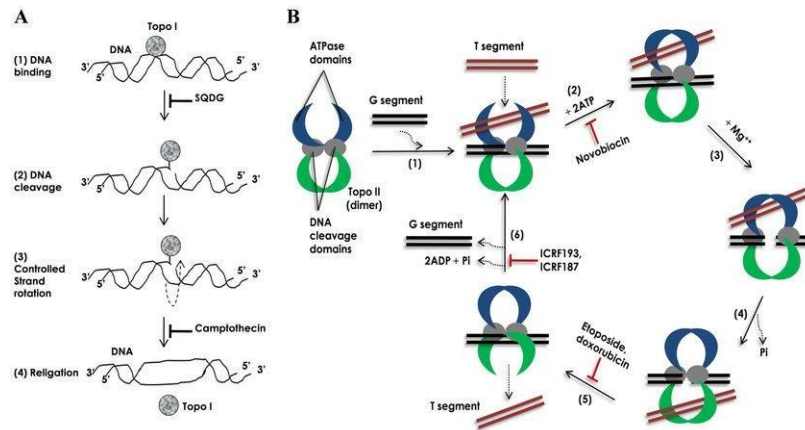
leukimia akut, sedangkan untuk kanker padat umumnya menggunakan jenis docorubicin. Mekanisme kerja dari kelompok obat ini diantaranya dengan berinterkelasi pada untai ganda DNA sehingga proses transkripsi dan replikasi tidak dapat berjalan. Selain itu kelompok antibiotik ini juga mampu menginduksi peroksidasi lipid, membentuk ROS, dan menghambat kerja topoisomerase II yang kemudian akan mencegah proses re-ligasi dari untai DNA yang putus sehingga DNA mengalami kerusakan yang berujung pada apoptosis. Berdasarkan mekanisme kerjanya kelompok antibiotik ini dapat dikategorikan memiliki aktivitas sitostatik yaitu dengan memblokir fase S dan mitosis.²⁹ Selain itu anthracycline diketahui juga dapat menyebabkan *cell arrest* pada titik *checkpoint* G₁ dan G₂ yang dimediasi melalui faktor transkripsi multifungsi p53.³⁰

Bleomycin merupakan kompleks antibiotik yang terdiri dari beberapa turunan glikopeptida yang berasal dari *Streptomyces verticillus*. Cara kerja sitostatik dari bleomycin adalah dengan kemampuannya memotong DNA dan memfragmentasi DNA dengan mekanisme inhibisi sistem perbaikan DNA. Bleomycin juga memiliki efek sitotoksik karena dapat menyebabkan *DNA break* akibat kerusakan oksidatif yang disebabkan dan efeknya dapat menyebabkan aberasi kromosom yang dapat diamati di fase G₂. RNA dan sintesis protein juga diinhibisi oleh bleomycin karena transkripsi dan translasi tidak dapat berjalan. Bleomycin ada di tubuh dalam waktu yang singkat dan kurang dari 24 jam sekitar 80% telah diekresikan melalui urin. Berdasarkan mekanisme kerjanya, bleomycin bersifat *cell phase specific* memiliki efek yang besar terhadap fase G₂ dan M dari siklus sel.³¹

2.3.5. Inhibitor Topoisomerase

Topoisomerase merupakan jenis enzim yang berperan dalam membuka untai ganda (*double helix*) DNA dalam proses replikasi dan transkripsi dari DNA. Mekanisme kerja dari enzim TOP 1 dan TOP 2: A) TOP1 bekerja dengan terlebih dahulu enzim mengikat situs pengikatan pada dsDNA. Enzim kemudian membelah salah satu utas tunggal dari DNA utas ganda dan menyebabkan *nucleophilic attack* dan membuat ikatan fosfotriosil 3'. Dengan merusak salah satu utas tunggal, utas tunggal lainnya dari DNA diteruskan secara terkontrol dan utas yang mengalami pemotongan direligasi. serta enzim dilepaskan kembali B) Mekanisme kerja dari TOP 2 dimulai dengan pembentukan homodimer dari enzim yang cenderung mengikat segmen DNA yang membentuk simpul, *supercoiled*, dan terhubung. Enzim mengikat segmen G (segmen G segmen dsDNA yang terbelah selama reaksi enzimatis) kemudian segmen T (segmen yang diteruskan melalui segmen G). 2 molekul ATP pada domain ATPase mengalami perubahan konformasi dari terbuka menjadi tertutup. Tahapan pengikatan DNA ini dapat diinhibisi oleh novobiocin. Ketika terdapat ion Mg ++, enzim akan membelah segmen

DNA dengan menciptakan *nucleophilic attack* dan membentuk 2 ikatan 5'*phosphotyrosyl* dengan *DNA backbone*. Segmen T kemudian diteruskan melalui segmen G yang terpotong. Segmen T kemudian dilepaskan dari enzim dan segmen G yang terpotong mengalami religasi kembali. Proses religasi ini dapat diinhibisi oleh doxorubicin sehingga antibiotik ini diketahui juga dapat dikategorikan sebagai inhibitor topoisomerase II. Setelah pelepasan segmen T enzim tetap dalam bentuk tertutup. Hidrolisis dari ATP menyebabkan terbukanya klem yang tertutup yang kemudian melepaskan segmen G dan membuat enzim siap untuk siklus reaksi enzimatik berikutnya (Gambar 8) .³²



Gambar 8 Mekanisme kerja dari enzim TOP1 dan TOP2 serta potensi pengembangan inhibitor TOP

Inhibitor topoisomerase meliputi dua kelas obat yang berasal dari sumber natural dan mampu memberikan efek sitotoksik dengan mengganggu DNA. Inhibitor topoisomerase umumnya menyerang topoisomerase II seperti doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, mitoxantrone, etoposide dan teniposide. Inhibisi topoisomerase II menyebabkan kerusakan DNA yang kemudian menyebabkan inhibisi dari siklus sel di fase G₁ dan G₂ dan berakhir pada proses apoptosis.³³ Pada fase G₂ ditemukan peningkatan akumulasi sel oleh doxorubicin yang disebabkan karena terganggunya aktivitas dari p34cdc2/cyclin B, sedangkan akumulasi sel pada fase G₂ umumnya disebabkan karena peningkatan aktivitas CDKI P16^{INK4A}.³⁴

BAB III

PENUTUP

Siklus sel merupakan suatu rangkaian penting yang meregulasi proliferasi sel. Pada siklus sel terdapat mekanisme *checkpoint* yang bertujuan untuk menjamin sel membelah dengan seharusnya. Pada kanker seringkali terdapat mutasi pada berbagai gen regulator siklus sel dan supresor tumor sehingga *checkpoint* tidak bekerja dan sel tidak mengalami *cell arrest* sehingga berbagai mutasi tersebut diturunkan ke generasi-generasi sel berikutnya. Oleh karena itu salah satu mekanisme pengobatan kanker adalah kemoterapi yang menargetkan pemberhentian siklus sel. Fase yang dihambat atau diinhibisi berbeda-beda tergantung dari jenis dan mekanisme obat yang digunakan yang dibagi menjadi jenis agen alkilasi, antimetabolit, inhibitor mitosis, antibiotik, dan inhibitor topoisomerase. Namun mekanisme utama dari jenis kemoterapi ini adalah menghambat pertumbuhan sel dengan mengintervensi fase siklus sel pada sel yang aktif membelah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [Internet]. Vol. 100, Cell. Elsevier; 2000 [cited 2021 Mar 2]. p. 57–70. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867400816839/fulltext>
2. Palumbo MO, Kavan P, Miller WH, Panasci L, Assouline S, Johnson N, et al. Systemic cancer therapy: Achievements and challenges that lie ahead [Internet]. Vol. 4 MAY, Frontiers in Pharmacology. Frontiers; 2013 [cited 2021 May 11]. p. 57. Available from: www.frontiersin.org
3. Rixe O, Fojo T. Is cell death a critical end point for anticancer therapies or is cytostasis sufficient? [Internet]. Vol. 13, Clinical Cancer Research. American Association for Cancer Research; 2007 [cited 2021 May 11]. p. 7280–7. Available from: www.aacrjournals.org
4. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. Vol. 36, Cell Proliferation. 2003. p. 131–49.
5. Tan EP, Duncan FE, Slawson C. The sweet side of the cell cycle [Internet]. Vol. 45, Biochemical Society Transactions. Portland Press Ltd; 2017 [cited 2021 May 11]. p. 313–22. Available from: [/biochemsoctrans/article/45/2/313/67133/The-sweet-side-of-the-cell-cycle](http://biochemsoctrans/article/45/2/313/67133/The-sweet-side-of-the-cell-cycle)
6. Bower JJ, Vance LD, Psioda M, Smith-Roe SL, Simpson DA, Ibrahim JG, et al. Patterns of cell cycle checkpoint deregulation associated with intrinsic molecular subtypes of human breast cancer cells. npj Breast Cancer [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 May 11];3(1):1–12. Available from: www.nature.com/NPJBCANCER
7. Segurado M, Tercero JA. The S-phase checkpoint: targeting the replication fork. Biol Cell [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 May 11];101(11):617–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19686094/>
8. Rhind N, Russell P. Signaling pathways that regulate cell division. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 May 11];4(10):a005942. Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/>
9. Barnum KJ, O’Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints. Methods Mol Biol [Internet]. 2014 [cited 2021 May 11];1170:29–40. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-0888-2_2
10. Cooper GM. The Events of M Phase. 2000 [cited 2021 May 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9958/>
11. Collins K, Jacks T, Pavletich NP. The cell cycle and cancer. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2021 May 9];94(7):2776–8. Available from: www.pnas.org.
12. Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. Vol. 161, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Lung Association; 2000. p. 1355–67.
13. Uchamaru K, Endo K, Fujinuma H, Zukerberg L, Arnold A, Motokura T. Oncogenic collaboration of the cyclin D1 (PRAD1, bcl-1) gene with a mutated p53 and an activated ras oncogene in neoplastic transformation. Japanese J Cancer Res [Internet]. 1996 [cited 2021 May 10];87(5):459–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8641982/>

14. Metcalf RA, Zhao S, Anderson MW, Lu ZS, Galperin I, Marinelli RJ, et al. Characterization of D-cyclin proteins in hematolymphoid neoplasms: lack of specificity of cyclin-D2 and D3 expression in lymphoma subtypes. *Mod Pathol* [Internet]. 2010 [cited 2021 May 10];23:420–33. Available from: www.stanford.edu/TMA/
15. Gordon E, Ravicz J, Liu S, Chawla S, Hall F. Cell cycle checkpoint control: The cyclin G1/Mdm2/p53 axis emerges as a strategic target for broad-spectrum cancer gene therapy - A review of molecular mechanisms for oncologists. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jun 14 [cited 2021 May 9];9(2):115–34. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2018.1657/abstract>
16. Pohl G, Ho CL, Kurman RJ, Bristow R, Wang TL, Shih IM. Inactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway as a potential target-based therapy in ovarian serous tumors with KRAS or BRAF mutations. *Cancer Res* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2020 Aug 24];65(5):1994–2000. Available from: http://www.sagenet.org/sage_protocol.htm
17. Pagano M, Pepperkok R, Verde F, Ansorge W, Draetta G. Cyclin A is required at two points in the human cell cycle. *EMBO J* [Internet]. 1992 [cited 2021 May 11];11(3):961–71. Available from: [/pmc/articles/PMC556537/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC556537/?report=abstract)
18. Besson A, Dowdy SF, Roberts JM. CDK Inhibitors: Cell Cycle Regulators and Beyond. Vol. 14, *Developmental Cell*. Cell Press; 2008. p. 159–69.
19. Riess C, Irmscher N, Salewski I, Strüder D, Classen CF, Große-Thie C, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitors in head and neck cancer and glioblastoma—backbone or add-on in immune-oncology? [Internet]. Vol. 40, *Cancer and Metastasis Reviews*. Springer; 2021 [cited 2021 May 10]. p. 153–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-020-09940-4>
20. Visconti R, Della Monica R, Grieco D. Cell cycle checkpoint in cancer: A therapeutically targetable double-edged sword [Internet]. Vol. 35, *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2021 May 10]. p. 1–8. Available from: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-016-0433-9>
21. HERTZ E, CADONÁ FC, MACHADO AK, AZZOLIN V, HOLMRICH S, ASSMANN C, et al. Effect of Paullinia cupana on MCF-7 breast cancer cell response to chemotherapeutic drugs. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 May 10];3(1):37–43. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2014.438/abstract>
22. Ralhan R, Kaur J. Alkylating agents and cancer therapy [Internet]. Vol. 17, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. Taylor & Francis; 2007 [cited 2021 May 11]. p. 1061–75. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543776.17.9.1061>
23. Scholar E. Antimetabolites. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier Inc.; 2007. p. 1–4.
24. Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: Targeting folic acid synthesis. *Cancer Manag Res*. 2010;2(1):293–301.
25. Crona M, Codó P, Jonna VR, Hofer A, Fernandes AP, Tholander F. A ribonucleotide reductase inhibitor with deoxyribonucleoside-reversible cytotoxicity. *Mol Oncol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 May 11];10(9):1375–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2016.07.008>
26. Parker WB. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev* [Internet]. 2009 Jul 8 [cited 2021 May 11];109(7):2880–93.

Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr900028p>

27. Moudi M, Go R, Yien CYS, Nazre M. Vinca alkaloids [Internet]. Vol. 4, International Journal of Preventive Medicine. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2013 [cited 2021 May 11]. p. 1131–5. Available from: [/pmc/articles/PMC3883245/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24538832/)
28. Abal M, Andreu J, Barasoain I. Taxanes: Microtubule and Centrosome Targets, and Cell Cycle Dependent Mechanisms of Action. *Curr Cancer Drug Targets*. 2005 Mar 25;3(3):193–203.
29. Tsuji W, Plock JA. Breast Cancer Metastasis. In: *Introduction to Cancer Metastasis*. Elsevier Inc.; 2017. p. 13–31.
30. Al-Aamri HM, Ku H, Irving HR, Tucci J, Meehan-Andrews T, Bradley C. Time dependent response of daunorubicin on cytotoxicity, cell cycle and DNA repair in acute lymphoblastic leukaemia. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Dec 27 [cited 2021 May 10];19(1):179. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5377-y>
31. Kwok KK, Vincent EC, Gibson JN. Antineoplastic Drugs. In: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry: Seventh Edition*. Elsevier; 2017. p. 530–62.
32. Jain C, Majumder H, Roychoudhury S. Natural Compounds as Anticancer Agents Targeting DNA Topoisomerases. *Curr Genomics*. 2016 Dec 19;18(1):75–92.
33. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Vol. 56, *Pharmacological Reviews*. 2004. p. 185–229.
34. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2021 May 10];57(7):727–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075079/>