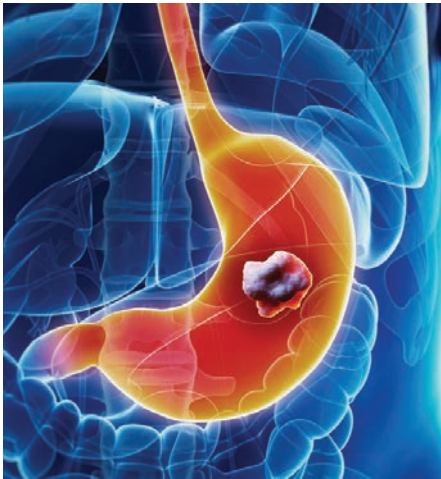


Potensi *Deferasirox* untuk Terapi Kanker Gaster



Besi termasuk elemen yang esensial untuk proliferasi, pertumbuhan, dan metabolisme sel. Namun, besi berlebihan dan perubahan metabolisme besi telah dikaitkan dengan permulaan tumor dan pertumbuhan tumor. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa asupan besi yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Banyak sel kanker yang mengubah metabolisme besi karena sel-sel maligna membutuhkan lebih banyak besi dibandingkan sel-sel normal. Untuk meningkatkan *pool* besi labil, sel-sel kanker *upregulate* ekspresi *transferrin receptor 1* (TFR1) dan *hepcidin*, selain *downregulate* ekspresi *ferroportin*.

Beberapa studi telah meneliti potensi *deferasirox* sebagai agen anti-neoplastik. *Deferasirox* dilaporkan menghambat aktivitas NF- κ B dalam sampel darah pasien sindrom mielodisplastik dan pada *cell line* leukemia. Namun, *deferasirox* juga menekan jalur mTOR dalam sel-sel leukemia mieloid. Laporan kasus menunjukkan bahwa terapi *deferasirox* mencapai remisi komplik pada pasien leukemia monositik akut refrakter kemoterapi. Hanya terdapat beberapa studi yang meneliti tumor solid. *Deferasirox* dikatakan

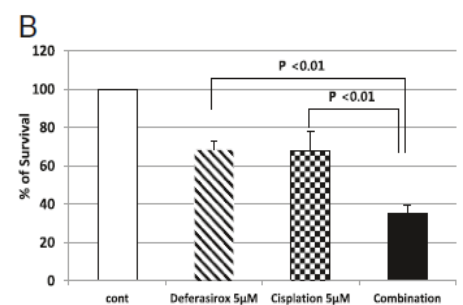
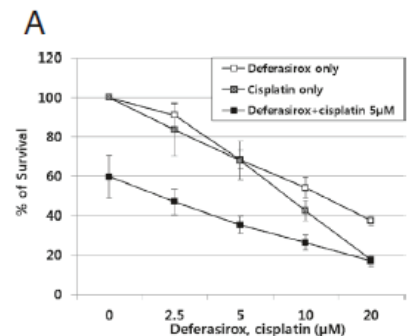
menghambat pertumbuhan sel-sel kanker paru dan esofagus secara *in vitro* dan *in vivo*. Namun, pengaruhnya terhadap kanker gaster belum diketahui.

Suatu studi dilakukan untuk mengetahui apakah *deferasirox* menghasilkan efek anti-tumor terhadap *cell line* kanker gaster dan juga apakah *deferasirox* bekerja sinergis dengan *cisplatin*. Empat *cell line* kanker gaster manusia (AGS, MKN-28, SNU-484, SNU-638) diperoleh dari the Korean Cell Line Bank dan diterapi dengan berbagai konsentrasi *deferasirox* untuk menentukan IC₅₀ setiap *cell line*. Pengaruh *deferasirox* terhadap siklus sel dievaluasi dengan *flow cytometry* dan pengaruh *deferasirox* terhadap metabolisme besi, siklus sel, dan apoptosis dinilai dengan *Western blot*. Sedangkan untuk menentukan apakah *deferasirox* meningkatkan efek *cisplatin*, sel AGS dikultur dengan atau tanpa *cisplatin*.

Hasil studi ini:

- *Deferasirox* menghambat semua *cell line* kanker gaster. Karena IC₅₀ *deferasirox* adalah yang paling rendah dalam sel AGS, eksperimen berikutnya dilakukan dengan *cell line* ini.
- *Deferasirox* menginduksi G1 arrest. Analisis protein terkait siklus sel menunjukkan *deferasirox* menginduksi *upregulation* p21, p27, dan p53, dan *downregulation* *cyclin D1*, *cyclin B*, dan CDK4. Hasil ini menunjukkan efek anti-proliferatif *deferasirox* karena hambatan siklus sel.
- *Deferasirox* menginduksi apoptosis, *upregulate* NDRG1 (penekan pertumbuhan dan metastasis sel), dan *downregulate* p-mTOR dan ekspresi c-myc. *Deferasirox* juga ditemukan bekerja sinergis dengan *cisplatin*. Hal ini terlihat dari penurunan viabilitas seluler pada sel AGS yang diterapi *deferasirox* dan *cisplatin* dibandingkan sel yang diterapi *deferasirox*

atau *cisplatin* saja. Selain itu, *deferasirox* potensiasi efek anti-kanker *cisplatin* melalui berbagai jalur.



Limitasi studi ini adalah terbatas pada *cell line* kanker gaster dan tidak dilakukan studi *in vivo*. Selain itu, pemeriksaan untuk melihat ekspresi protein terkait siklus sel hanya dinilai dengan *Western blot*.

Simpulan studi ini adalah *deferasirox* menginduksi efek anti-tumor pada sel-sel kanker melalui berbagai jalur. Secara spesifik, *deferasirox* *upregulate* NDRG1, menghambat progresivitas siklus sel, *downregulate* ekspresi mTOR dan c-myc, dan menginduksi apoptosis. Selain itu, *deferasirox* potensiasi efek anti-kanker *cisplatin*. Walaupun efikasinya masih harus dibuktikan dengan studi-studi, *deferasirox* merupakan agen yang menjanjikan dan mungkin efektif untuk sensitisasi kemoterapi. (HLI)

REFERENSI:

1. Choi JH, Kim JS, Won YW, Uhm J, Park BB, Lee YY. The potential of *deferasirox* as a novel therapeutic modality in gastric cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2016;14:77.
2. Lui GYL, Obeidy P, Ford SJ, Tselepis C, Sharp DM, Jansson PJ, et al. The iron chelator, *deferasirox*, as novel strategy for cancer treatment: Oral activity against human lung tumor xenografts and molecular mechanism of action. *Molecular Pharmacology* 2013;83(1):179-90.