

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Peran Immunoterapi Komplementer Daun Sambiloto (*Andrographolide paniculata*) sebagai Anti-Kanker Melalui Penghambatan Nuclear Factor-KappaB (NF- κ B) pada Jalur Toll-Like Receptor-4

Febyan, Johannes Hudyono

Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Dalam makalah ini dibahas peranan efek anti-kanker daun Sambiloto (*andrographolide*) sebagai immunoterapi pada penghambatan *nuclear transcription factor- κ B* (NF- κ B) melalui jalur *toll-like receptor-4*. *Toll-like receptors (TLRs)* adalah transmembran protein tipe 1 ekstraseluler yang penuh leusin, membantu proses penyampaian sinyal dari ekstraseluler menuju intraseluler. Penghambatan p 50 pada jalur TLR4 dapat menurunkan aktivasi NF- κ B, sehingga tidak terjadi transkripsi target gen sel kanker dan terjadi penghambatan pertumbuhan sel kanker. Aktivitas anti-kanker *andrographolide* memiliki potensi sebagai pengobatan komplementer immunoterapi pada penyakit kanker.

Kata kunci: *Andrographolide*, anti-kanker, jalur sinyal *toll-like receptor-4/NF- κ B*

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. In 2012, approximately 8.2 million deaths caused by cancer. This review will discuss the role of bitter leaf (*andrographolide*) as immunotherapy on nuclear inhibition of transcription factor- κ B (NF- κ B) via the toll-like receptor-4. Toll-like receptors (TLRs) are leucine-rich transmembrane proteins type 1, which assist signals delivery from the extracellular into the intracellular. Inhibition of p 50 on toll-like receptor-4 could reduce the NF- κ B, inhibiting cancer cell gene target transcription and cancer cell growth. *Andrographolide* with its anti-cancer activity has potential as a complimentary treatment for cancer immunotherapy. **Febyan, Johannes Hudyono. The Role of Sambiloto (*Andrographolide paniculata*) as Anti-cancer through Inhibition of Nuclear Factor-KappaB (NF- κ B) at Toll-Like Receptor-4**

Keywords: *Andrographolide*, anti-cancer, signal path toll-like receptor-4/ NF- κ B.

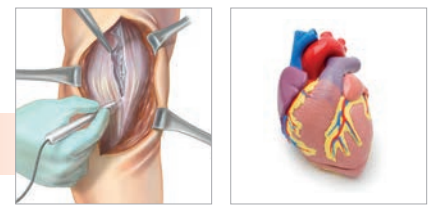
PENDAHULUAN

Kanker merupakan kumpulan sel abnormal yang tumbuh terus-menerus, tidak terbatas, tidak terkoordinasi dengan jaringan sekitarnya dan tidak berfungsi fisiologis. Kanker timbul karena adanya penyusupan ke jaringan sekitar (infiltratif) sambil merusak (destruktif), dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya, dan umumnya fatal jika dibiarkan.¹

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian

disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya.¹ Pada sebuah penelitian epidemiologik tentang penyakit kanker, diperkirakan akan terjadi peningkatan 99% penderita pada tahun 2010 di negara berkembang dibandingkan pada tahun 1985, sedangkan peningkatan jumlah penderita di negara maju diperkirakan hanya 38%.² Diperkirakan kasus kanker setiap tahunnya akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya

di Indonesia.¹ Prevalensi nasional penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang dari 34 provinsi.¹ Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi penyakit kanker, yaitu sebesar 4,1% dengan estimasi jumlah absolut 14.596 orang. Sedangkan Jawa Tengah dan Jawa Timur merupakan provinsi dengan estimasi penderita kanker kedua dan ketiga, yaitu sekitar 2,1% (68.638 orang) dan 1,6% (61.230 orang).¹ Penggunaan obat herbal sebagai obat komplementer dan alternatif



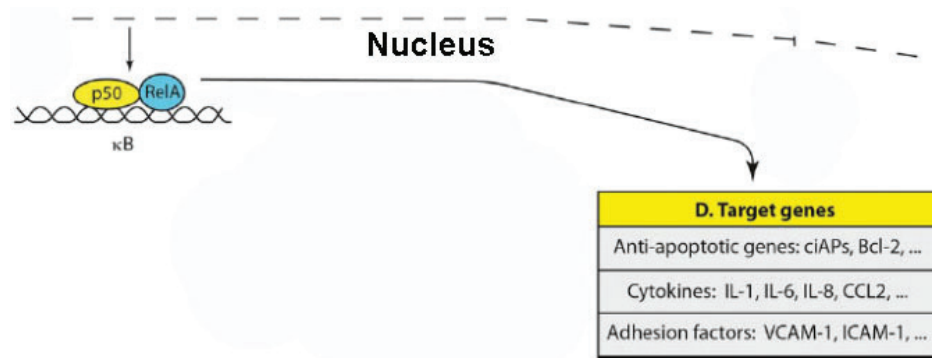
kanker telah dilaporkan pada pasien kanker payudara dan pasien kanker serviks.³ Di Indonesia, penggunaan obat herbal pada pasien kanker belum banyak diteliti dan belum terdokumentasi dengan baik.³ Dalam makalah ini dibahas peranan daun Sambiloto (*andrographolide*) sebagai imunoterapi kanker yang ternyata memiliki efek penghambatan *nuclear transcription factor-kappaB* (NF- κ B) melalui jalur *toll-like receptor-4*.

Toll-Like Receptor-4/NF- κ B

Kekebalan bawaan adalah lini pertama pertahanan terhadap mikroba infeksi. Sel imun bawaan mengenali patogen dan memicu respons imun yang tepat dengan bantuan *toll-like receptors* (TLRs).⁴ TLRs adalah transmembran protein tipe 1 ekstraseluler penuh leusin, yang membantu proses penyampaian sinyal ekstraseluler menuju intraseluler.⁵ Tipe TLR yang ada di permukaan sel, yaitu TLR 1, 2, 4, 5, 6; dan yang di dalam endosom, yaitu TLR 3, 7, 8, 9.⁴ TLR berperan sebagai respons imun tubuh terhadap inflamasi dan mikroorganisme patogen, pengenalan terhadap mikroorganisme patogen melalui berbagai jenis *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), salah satunya adalah *lipopolisakarida* (LPS). LPS adalah pengenalan spesifik yang dimiliki TLR4, aktivasi TLR4 oleh NF- κ B yang terdapat di dalam nukleus menghasilkan *interleukin* (IL-6, IL-8) dan *vascular epidermal growth factor* (VEGF) yang merupakan target gen pada perkembangan sel kanker.⁶

Mekanisme Aktivasi Jalur TLR4/NF- κ B

TLR4 akan menerima rangsangan yang berasal dari LPS; terbentuklah kompleks I κ B Kinase (IKK) berupa IKK α , β , γ melalui aktivasi protein *myeloid differentiation 88* (MyD88).⁷ Kompleks IKK kemudian mengalami fosforilasi, sehingga terbentuk I κ B α , yang merupakan NF- κ B belum aktif; ikatan NF- κ B ini akan aktif jika mengalami fosforilasi membentuk ikatan p 50 dan p 65 (RelA), setelah itu ikatan p 50 dan p 65 akan masuk ke nukleus - disebut NF- κ B aktif. NF- κ B yang teraktivasi ini akan melakukan proses translokasi dan kemudian melanjutkan proses transkripsi tingkat gen, hasilnya berupa gen anti-apoptosis: Bcl-2, ciAPs, CXCR4.⁸ Selain itu, juga menghasilkan sitokin berupa IL-1, IL-6, IL-8, dan menghasilkan faktor adhesi yang dibutuhkan oleh sel kanker dalam proses metastasis, yaitu VEGF, *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1 (Gambar 1 dan 2).

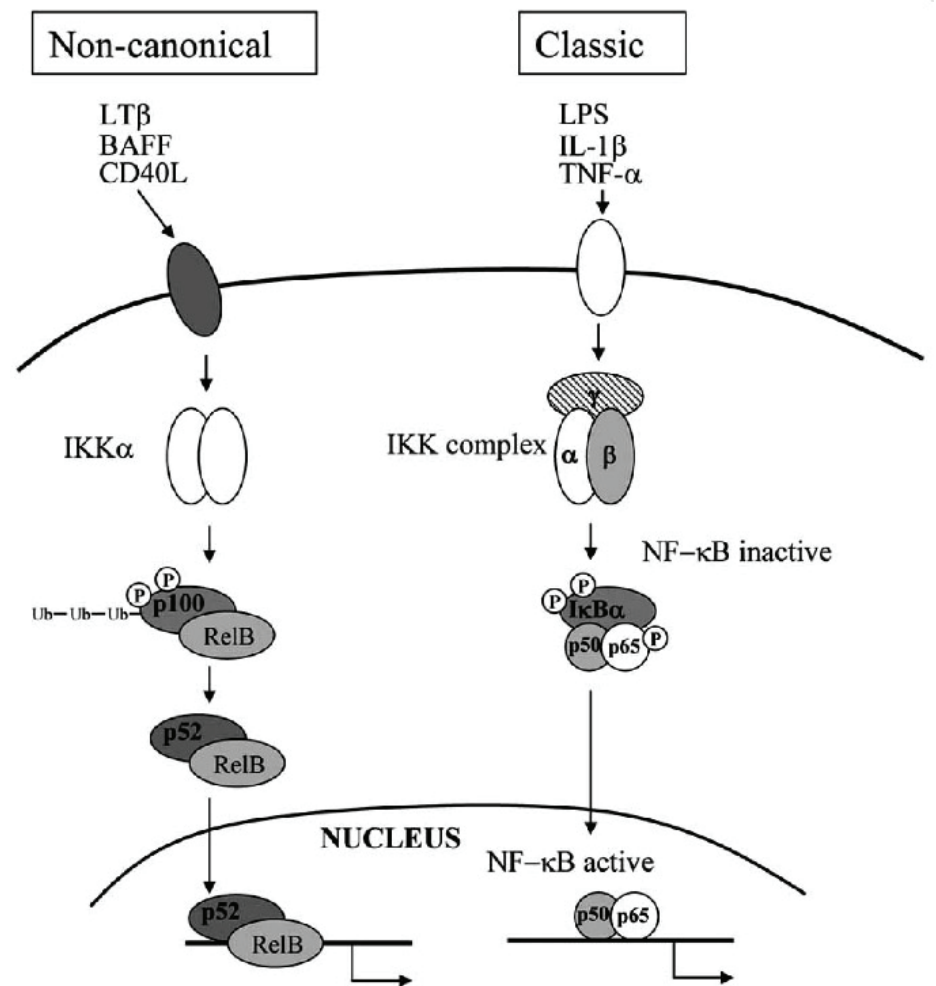


Gambar 1. Proses transkripsi NF- κ B di dalam nukleus yang menghasilkan gen target pada kanker.⁵

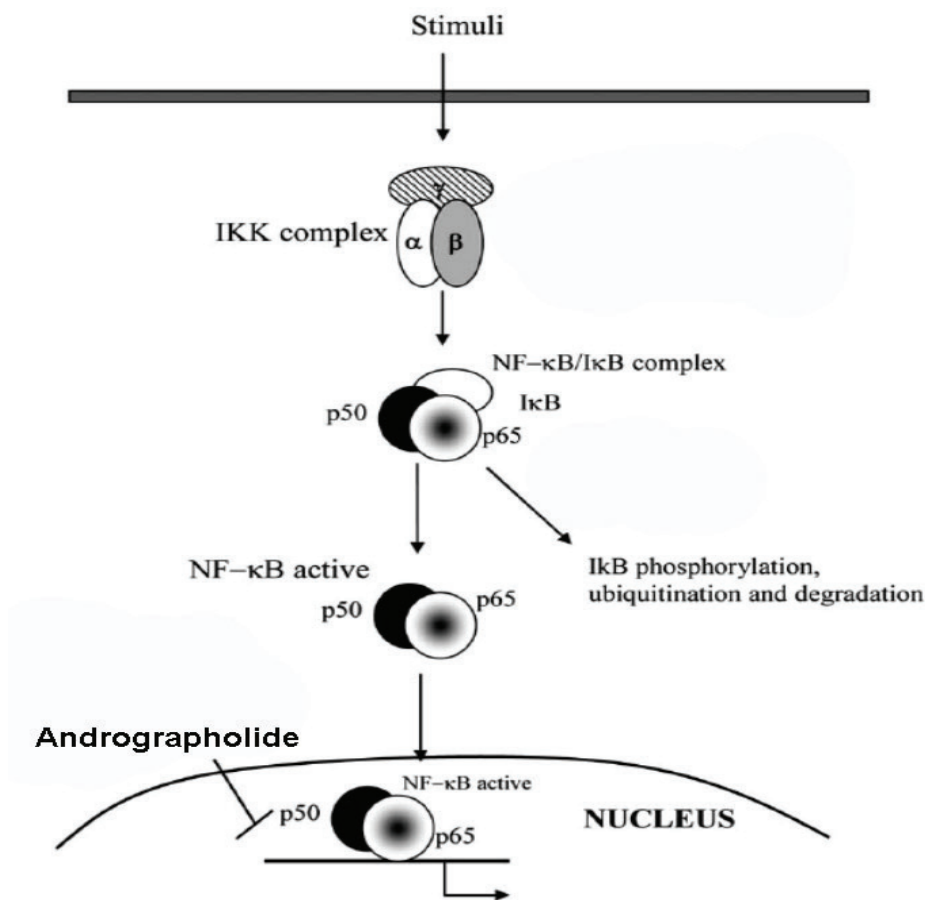
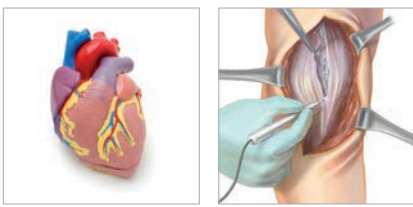
Gambaran Umum Sambiloto (*Andrographis paniculata*)

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) ialah tumbuhan semusim yang termasuk suku *Acanthaceae*.¹⁰ Sambiloto juga dikenal sebagai "King of Bitters"; sudah umum digunakan dalam pengobatan tradisional di Cina, India, dan Asia Tenggara termasuk Indonesia.^{11,12} Sambiloto termasuk salah satu tanaman

obat unggulan Indonesia selain temulawak, pegagan, mengkudu, lada, lidah buaya, dan kunyit. Tumbuhan sambiloto memiliki daya adaptasi pada lingkungan ekologi setempat. Tumbuhan tersebut terdapat di seluruh Nusantara karena dapat tumbuh dan berkembang baik pada berbagai topografi dan jenis tanah.¹⁰



Gambar 2. Patogenesis sel kanker melalui jalur aktivasi TLR4.⁹



Gambar 3. *Andrographolide* menghambat aktivasi NF-κB di dalam nukleus.¹⁴

Penggunaan sambiloto sebagai obat sudah terbukti efektif, aman, dan berkhasiat.¹³ Kandungan kimia Sambiloto, yaitu laktone, terdiri dari *deoxyandrographolide*, *andrographolide* (zat pahit), *neoandrographolid*, *14-deoxy-11, 12 didydroandrographolide*, dan *homoandrographolide*, juga terdapat flavonoid, *alkane*, keton aldehyd, mineral (kalium, kalsium, dan natrium), asam kersik, dan damar. Komponen aktif sambiloto, yaitu *andrographolide*.¹¹

Efek *Andrographolide* Terhadap Jalur Aktivasi TLR4/NF-κB

de las Heras, *et al*, menjelaskan bahwa *andrographolide* dapat menghambat produksi *tumor necrosis factor alfa* (TNFα) dan IL-12 (sebagai pro-inflamasi) pada LPS

yang menstimulasi TLR4. Penghambatan aktivasi NF-κB melalui penurunan p 50, dapat menghambat proses ikatan dengan p 65, sehingga tidak terbentuk NF-κB aktif.¹⁴ Zhang QQ, *et al*, menjelaskan bahwa peningkatan translokasi NF-κB ke inti sel mengikat sel target gen promotor daerah tersebut untuk mengaktifkan proses transkripsi dan menginduksi tumorigenesis, seperti di melanoma. Oleh karena itu, ia menyarankan bahwa sinyal TLR4/NF-κB bisa menjadi target terapi melanoma. *Andrographolide* juga secara signifikan menghambat sinyal jalur TLR4/NF-κB dengan cara menghambat ikatan p 50 dengan p 65. Inaktivasi sinyal TLR4/NF-κB akan menghambat proses transkripsi *messenger RNA* (mRNA) dan protein ekspresi gen antitumor CXCR4 dan Bcl-6, sehingga

pertumbuhan sel kanker dihambat¹⁵ (Gambar 3).

Dosis *andrographolide* 50 μM dapat menurunkan aktivitas fosforilasi IKKβ, IKKα, dan NF-κB p 65. Dosis 10 μM dapat menurunkan aktivitas LPS dengan TLR4 *in vitro* selama 12 jam (p<0,05).¹⁶ Jalur sinyal TLR4/NF-κB adalah target terapi *andrographolide*.^{15,17} *Andrographolide* secara signifikan dapat menghambat ekspresi TLR4, MyD88, dan p 65 pada hewan percobaan tikus menggunakan pewarnaan imunohistokimia.^{15,17} *Andrographolide* juga dapat menghambat proses fosforilasi p 50 pada insulinoma.^{15,17} Penghambatan TLR4, MyD88, p 65 merupakan upaya menghambat proliferasi sel tumor.^{15,17} *Andrographolide* dapat menghambat perkembangan *non-small-cell lung cancer* (NSCLC) melalui penghambatan *human liver dnaJ-like protein* (HLJ1),^{18,19} dapat menurunkan IL-6 yang merupakan faktor utama terhadap perkembangan sel kanker prostat.²⁰ *Andrographolide* merupakan anti-proliferatif pada kanker kolon, hepatoma, kanker serviks, leukemia, dan kanker prostat.²¹ *Andrographolide* merupakan salah satu herbal komplementer pada kanker karsinoma nasofaring melalui jalur NF-κB.²²

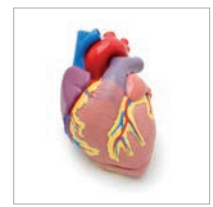
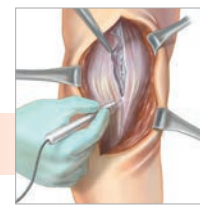
Andrographolide sebaiknya tidak diberikan pada ibu hamil, ibu menyusui, tidak dianjurkan pada penderita alergi, dan mempunyai efek sinergistik terhadap *isoniazid*.²³ Efek samping yang dijumpai adalah rasa tidak nyaman pada lambung, muntah, hilang nafsu makan.²⁴

SIMPULAN

Andrographolide merupakan komponen aktif daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*). Pada penelitian didapatkan bahwa *andrographolide* mempunyai peran sebagai anti-kanker dengan melibatkan penghambatan jalur TLR4 melalui p 50 terhadap pembentukan NF-κB, yang pada akhirnya menghambat pembentukan mediator target gen yang dibutuhkan oleh sel kanker, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker. *Andrographolide* dengan aktivitas anti-kanker memiliki potensi sebagai pengobatan komplementer imunoterapi.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Kementerian Kesehatan RI. Stop kanker. Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2015.
2. Christanti J, Prasetyo A. Tingkat ketahanan hidup penderita kanker nasofaring pada berbagai modalitas terapi studi kasus yang menjalani terapi konvensional dan pengobatan komplementer alternatif. M Med Indones. 2012;46(2):138-46.
3. Radji M, Aldrat H, Harahap Y, Irawan C. Penggunaan obat herbal pada pasien kanker serviks. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia 2010;8(1):33-9.



4. Oblak A, Jerala R. Toll-like receptor-4 activation in cancer progression and therapy. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:609579.
5. Sun Z, Luo Q, Ye D, Chen W. Role of toll-like receptor-4 on the immune escape human oral squamous cell carcinoma and resistance of cisplatin-induced apoptosis. *Molecular Cancer* 2012;11:33.
6. Tuting T. Neutrophilic inflammation and melanoma metastasis. *AACR.* 2015:53.
7. Aggarwal BB, Sethi G, Nair A, Ichikawa H. Nuclear factor- κ B: A holy grail in cancer prevention and therapy. *Current Signal Transduction Therapy* 2006;1:25-52.
8. Basith S, Manavalan B, Yoo TH, Kim SG, Choi S. Roles of toll-like receptors in cancer: A double-edged sword for defense and offense. *Arcg Phatm Res.* 2012;35(8):1297-316.
9. Kawai T, Akira S. Tlr signaling. *Cell Death and Differ.* 2006;13:816–25.
10. Pujiasmanto B, Moenandir J, Syamsulbahri, Kuswanto. Kajian agroekologi dan morfologi sambiloto (*andrographis paniculata* ness.) pada berbagai habitat. *Biodiversitas* 2007;8(4):326-9.
11. Widyawati T. Aspek farmakologi sambiloto (*Andrographis paniculata* ness). *Majalah Kedokteran Nusantara* 2007;40(3):216-22.
12. Sudarmi, Retnaningsih N, Tari AIN. Kajian jenis tanah dan naungan terhadap hasil dan analisis usaha tani sambiloto (*Andrographis paniculata* ness) [Program Studi Agribisnis Fakultas Pertanian]. Sukoharjo: Universitas Bantara; 2014. p. 1-10.
13. Suryawati S, Djunaedy A, Triemandari A. Respon tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* ness.) akibat naungan dan selang penyiraman air. *Embryo* 2007;4(2):146-55.
14. de las Heras B, Hortelano S. Molecular basis of the anti-inflammatory effects of terpenoids. *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 2009;8(1):28-39.
15. Zhang QQ, Zhou DL, Ding Y, Liu HY, Lei Y, Fang HY, et al. Andrographolide inhibits melanoma tumor growth by inactivating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Melanoma Res.* 2014;24(6):545-55.
16. Zhu T, Wang DX, Zhang W, Liao XQ, Guan X, Bo H, et al. Andrographolide protects against LPS-induced acute lung injury by inactivating of NF- κ B. *Plos One* 2013;8(2):56407.
17. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013;12:86.
18. Lai YH, Yu SL, Chen HY, Wang CC, Chen HW, Chen JJ. The HLJ1 targeting drug screening identified Chinese herb andrographolide that can suppress tumour growth and invasion in non-small-cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2013;34(5):1069-80.
19. Xia J, Chen J, Zhang Z, Song P, Tang W, Kokudo N. A map describing the association between effective components of traditional Chinese medicine and signaling pathways in cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Drug Discov Ther.* 2014;8(4):139-53.
20. Chun JY, Tummala R, Nadiminty N, Low W, Liu C, Yang J, et al. Andrographolide, an herbal medicine inhibits interleukin-6 expression and suppresses prostate cancer cell growth. *Genes Cancer* 2010;1(8):868-76.
21. Ahmad MS, Ahmad S, Arshad M, Afzal M. *Andrographia paniculata* a miracle herbs for cancer treatment: *In vivo* and *in vitro* studies against aflatoxin B1 toxicity. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2014;15:163-71.
22. Peng T, Hu M, Wu TT, Zhang C, Chen Z, Huang S, et al. Andrographolide suppresses proliferation of nasopharyngeal carcinoma cells via attenuating NF- κ B pathway. *Biomed Research International* 2015;2015:735056.
23. Sukardiman, Studiawan H, Rahman A, Santosa MH, Pratama FA. Ethyl acetate fraction of *andrographis paniculata* ness increases cytotoxic effect of 5-fluorouracil on human cancer cell lines. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014; 6(5):67-71.
24. Dey YN, Kumari S, Ota S, Srikanth N. Phytopharmacological review of *Andrographis paniculata* (Burm.f) Wall. ex Nees. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2013;3(1):3-10.