

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Pengaruh *Curcumin* sebagai *Inhibitor* Jalur Janus Kinase - STAT 3 pada Arthritis Reumatoid

Febyan,¹ Elisabeth Martha,¹ Johannes Hudyono,² Erly Furhana Furny,¹ Marshel Tandean³¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran, ²Staf Pengajar Departemen Kedokteran Okupasi,³Staf Pengajar Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran UKRIDA, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Arthritis Reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun kronik, yang ditandai dengan poliartritis yang bersifat destruktif biasanya di sendi perifer. RA mempengaruhi sekitar 0,5% populasi orang dewasa di seluruh dunia, insidensnya 20-50 kasus per 100.000 per tahun pada tahun 2010, terutama pada wanita setelah usia 40-an. Patofisiologi RA memiliki berbagai jalur autoimun, salah satunya jalur JAK-STAT 3 sebagai faktor pencetus. Jalur ini dapat diinhibisi oleh kunyit dengan bahan aktif *curcumin* sebagai *inhibitor* STAT 3. *Curcumin* dapat dikembangkan menjadi salah satu pilihan pengobatan RA.

Kata kunci: Arthritis reumatoid, *curcumin*, JAK-STAT 3

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, characterized by destructive polyarthritis usually in peripheral joints. RA affects 0.5% of the adult population worldwide. The incidence among adult was 20-50 cases per 100 000, mainly in premenopausal woman. Rheumatoid arthritis has several types of signaling pathways, i.e the JAK-STAT 3 pathway. This pathway can be inhibited by curcumin from turmeric. Curcumin could be further explored as an alternative treatment for RA. **Febyan, Elisabeth Martha, Johannes Hudyono, Erly Furhana Furny, Marshel Tandean. Curcumin as Janus Kinase - STAT 3 Pathway Inhibitor in Rheumatoid Arthritis**

Keywords: Curcumin, JAK-STAT 3, rheumatoid arthritis

PENDAHULUAN

Arthritis Reumatoid (*rheumatoid arthritis* - RA) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan inflamasi sistemik kronik dan progresif, dengan sendi sebagai target utama; menyebabkan nyeri, kaku, bengkak dan keterbatasan gerak terutama sendi-sendi kecil tangan dan kaki. Selain proses aktivasi dan proliferasi lapisan sinovial sendi, RA juga bisa mengenai organ-organ di luar persendian seperti otak, hati, paru-paru, kelenjar eksokrin, otot, tulang, dan sistem kardiovaskular yang diinduksi oleh aktivasi mediator inflamasi RA.¹⁻⁵

Arthritis Reumatoid (RA) mengenai 20-50 orang dewasa di antara 100.000 penduduk, terbanyak pada wanita di atas usia 40 tahun.² Insidens dan prevalensi RA pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. *Centers for Disease*

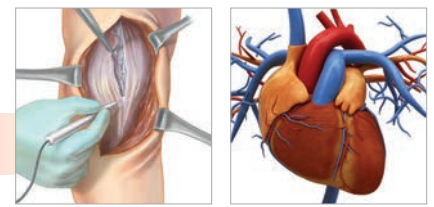
Control and Prevention (CDC) menganalisis data *National Health Interview Survey* (NHIS) tahun 2010-2012, dan menyimpulkan bahwa 52,5 juta (22,7%) usia dewasa ≥ 18 tahun menderita RA.^{2,6-7} Kasus baru RA di poliklinik Reumatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta, tahun 2000 yaitu 4,1%.⁸ Di divisi Reumatologi RSU Dr. Soetomo, prevalensi RA kedua terbanyak setelah osteoarthritis.⁹ Prevalensi RA di Semarang sebesar 46% dan 56% di Bali.⁹ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) 2013, prevalensi penyakit sendi berdasarkan wawancara dan diagnosis pada perempuan 13,4% dibanding pada laki-laki 10,3%, yang didiagnosis berdasarkan gejala pada perempuan (27,5%) lebih tinggi dibanding pada laki-laki (21,8%).¹⁰

Pada tahun 2003, penyakit radang sendi di

Amerika Serikat menghabiskan kurang lebih 128 juta dollar dari anggaran biaya perawatan medis.⁶

Arthritis Reumatoid

Arthritis Reumatoid (RA) adalah penyakit inflamasi sistemik yang ditandai dengan gejala poliartritis yang bersifat destruktif di sendi perifer.¹¹ *Synovial fibroblasts*, yang diaktivasi oleh sitokin dari monosit atau makrofag, merupakan bagian dari patogenesis RA. *Interleukin 6* (IL-6), *oncostatin M* (OSM) adalah hasil aktivasi oleh sel T yang umumnya meningkat dalam cairan sinovial penderita RA. IL-6 mRNA akan mengekspresikan protein pada *fibroblast-like synoviocytes* (FLS), hal ini dapat meningkatkan IL-6 mRNA yang belum aktif dan menginduksi lebih banyak sintesis protein IL-6, sehingga terjadi aktivasi jalur



sinyal JAK-STAT yang diperantarai IL-6 pada RA.^{3,12}

Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) adalah glikoprotein berukuran 26 kDa, semula diidentifikasi sebagai faktor diferensiasi dari sel B.¹³ IL-6 berperan meregulasi sistem imun, inflamasi, dan onkogenesis. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan sebagai kaskade penyakit inflamasi seperti RA, IL-6 menginduksi ekspresi gen *vascular endothelial growth factor (VEGF)* melalui aktivasi jalur *Janus Kinase (JAK)* dan *signal transducers and activators of transcription (STAT)* yang memegang peranan penting dalam patogenesis penyakit RA.¹⁴

Janus Kinase (JAK)

Janus Kinase (JAK) merupakan permulaan suatu transisi dari aktivasi perjalanan penyakit RA. Kinase adalah enzim yang memakai ATP untuk memfosforilasi protein STAT.¹⁵ Ada 4 macam kelompok JAK, yaitu JAK 1, JAK 2, JAK 3, dan *tyrosine kinase 2 (TYK2)*.^{16,17} JAK sangat penting dalam aktivasi STAT 3.^{17,13}

Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)

Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) adalah protein hasil transkripsi sitoplasmik, yang masing-masing terdiri dari 750-900 asam amino. Terdapat 7 jenis STAT, yaitu STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5a, STAT 5b, dan STAT 6.^{17,18} Protein STAT 3 adalah kelompok faktor transmisi dari permukaan sel ke nukleus yang diaktivasi oleh sitokin (IL-6). STAT 3 mengatur proses biologi dasar, meliputi proliferasi, pertahanan, dan perkembangan sel tingkat gen.^{15,19}

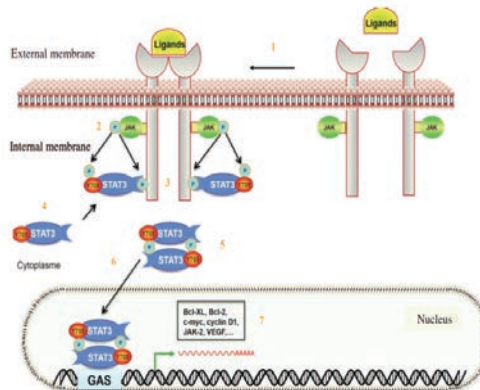
STAT berperan dalam proses dimerisasi (homodimer ataupun heterodimer), pengaktifannya bergantung dari proses fosforilasi melalui reseptor membran yang telah terstimulasi oleh faktor ekstraseluler, antara lain IL-6 dan ligan pada reseptor di permukaan sel.^{15,17}

Hubungan JAK-STAT terhadap Patofisiologi RA

Jalur aktivasi JAK dan STAT saling berpengaruh terhadap aktivasi IL-6.¹⁹ IL-6 yang berikatan dengan reseptor IL-6 akan menyebabkan fosforilasi JAK 1, JAK 2 dan STAT 3.²⁰ Aktivasi IL-6 dan STAT 3 merupakan kunci mediator utama proses inflamasi

yang berkesinambungan.^{21,15,12} IL-6 akan meningkatkan proses fosforilasi terhadap tirosin yang ada di dalam JAK 1 dan STAT 3.²² JAK akan teraktivasi dengan menggunakan ATP untuk memproses fosforilasi tirosin.¹⁵ Tirosin JAK yang telah terfosforilasi akan mengikatkan 2 protein STAT, sehingga menghasilkan ikatan STAT dengan tirosin STAT lainnya. Dua tirosin STAT yang telah mengalami fosforilasi menjadi homodimer atau heterodimer akan bergerak dari sitosol menuju nukleus, selanjutnya berikatan dengan elemen spesifik sebagai regulator untuk memulai proses aktivasi transkripsi tahap gen kaskade inflamasi.¹⁴

Bursch M, dkk. dalam studinya menunjukkan bahwa, penghambatan aktivasi STAT 3 berpengaruh besar untuk mencegah terjadinya destruksi berat pada sendi RA.²¹ STAT 3 yang terinhibisi akan mencegah proses transkripsi protein inflamasi tingkat gen (**Gambar 1**).



Gambar 1. Jalur Sinyal JAK/STAT. Sebuah ligan berikatan dengan reseptornya, terjadi proses dimerisasi (1) dan tirosin JAK juga terfosforilasi (2) dan berikatan dengan reseptornya (3) sehingga mempengaruhi tirosin STAT untuk mengalami fosforilasi juga (4). STAT yang telah mengalami fosforilasi akan mengalami dimerisasi dengan STAT lain (5) kemudian STAT homodimer atau heterodimer tersebut akan mengalami translokasi menuju nukleus (6) untuk berikatan dengan DNA spesifik yaitu GAS (*IFN-gamma-activated site*), kemudian akan memulai proses transkripsi tingkat gen (7) dan menghasilkan berbagai mediator inflamasi salah satunya IL-6.²³

Curcumin

Kunyit banyak digunakan sebagai bumbu dapur di Indonesia. Selain digunakan sebagai rempah-rempah, pengawet makanan dan pewarna, kunyit telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan *Ayurveda* untuk pengobatan berbagai penyakit seperti radang sendi.²⁴ Zat aktif pada kunyit adalah

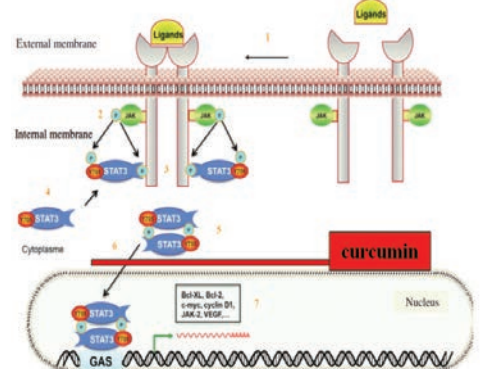
curcumin yang telah terbukti menjadi agen terapeutik yang kuat terhadap berbagai penyakit.²⁵ Aggarwal BB, dkk. melaporkan adanya efek *curcumin in vivo* pada pengobatan yang berhubungan dengan respons inflamasi, termasuk RA. Terdapat efek inhibisi *curcumin* pada jalur JAK - STAT.²⁶ Yang CL, dkk. menyatakan bahwa *curcumin* dapat menjadi terapi tambahan untuk pasien RA, dan efeknya signifikan jika dikombinasi dengan sodium diklofenak dibandingkan kelompok subjek yang hanya menerima sodium diklofenak, penilaian berdasarkan *Disease Activity Score (DAS)* dan *American College of Rheumatology (ACR)*.²⁷

Mekanisme Curcumin sebagai Inhibitor STAT 3

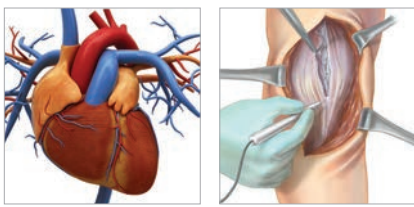
STAT 3 adalah protein bersifat laten dan berperan dalam proses transkripsi, yang dimulai dengan stimulasi permukaan sel oleh sitokin (IL-6) yang telah aktif. Ikatan ligan dengan reseptor di permukaan sel oleh IL-6 menyebabkan fosforilasi protein STAT 3 yang diperantarai oleh JAK yang telah terfosforilasi, dan akan mengalami translokasi ke dalam nukleus sehingga dapat meregulasi ekspresi gen inflamasi.¹³⁻¹⁴

Curcumin memiliki sifat inhibisi terhadap aktivasi fosforilasi STAT 3 yang berhubungan dengan proses inflamasi.²⁸ *Curcumin* juga dapat menghambat aktivasi JAK 1 dan STAT 3, sehingga dapat menurunkan proses translokasi pada STAT 3 yang teraktivasi dari sitoplasma menuju nukleus, dengan demikian aktivasi ekspresi gen inflamasi berkurang (**Gambar 2**).

Sebuah temuan baru, bahwa STAT 3 yang diaktivasi oleh stimulasi IL-6 bersama ligannya berikatan dengan reseptor di permukaan sel menjadi target terapi obat anti-inflamasi.²⁸

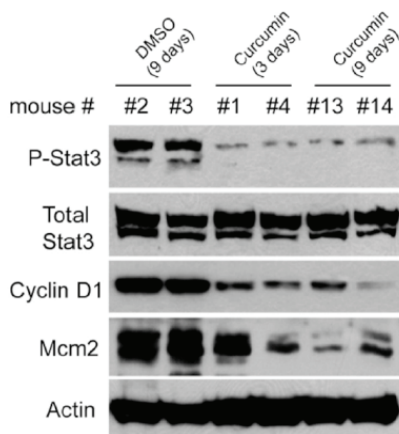


Gambar 2. JAK/STAT signaling pathway targeted



by different inhibitors. These inhibitors target the following points in the JAK/STAT signaling pathway: constitutive activation of JAK2, STAT3 phosphorylation, formation of the STAT dimer and binding activity of STAT3 to DNA. In contrast, the phosphatase SHP-1 can be activated.²³

Curcumin mampu menghambat reversibel STAT 3. Alexandrow MG, dkk. menemukan bahwa *curcumin* dapat menghambat STAT 3 *in vivo* dengan menggunakan marker proliferasi CycD1 dan Mcm2 pada jaringan paru hewan tikus pada hari ke-9 (Gambar 3).

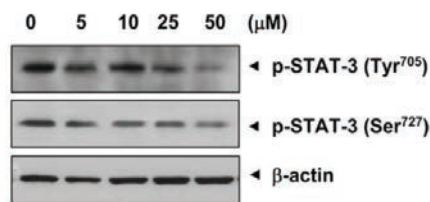


Gambar 3. Curcumin suppresses the proliferative capacity of normal lung tissue *in vivo* in mice. Curcumin (cur) in dimethyl sulfoxide (DMSO) (or DMSO as a control) was given to mice at 50 mg/2.5mL/kgBB daily by i.p. injection, for 3 or 9 days. 12 mice were randomly divided into 3 groups: (9d DMSO, 3d cur, 9d cur), and results from two mice for each condition are shown. Immunoblots were performed on total protein extracts using antibodies indicated, from mice sacrificed to obtain whole lung tissue for protein samples. Similar results were obtained in the remaining mice for each condition.²⁹

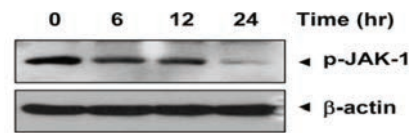
Dosis dan Efikasi Curcumin

Dosis 150 mg *curcumin* pada manusia dapat

menurunkan proinflamasi sitokin.²⁶ Kim, dkk. menyatakan bahwa dosis 15 mmol/L *curcumin* dapat menurunkan fosforilasi STAT 3.¹⁴ Aggarwal BB, dkk. melaporkan bahwa penggunaan *curcumin* dalam dosis 500 mg, dapat menurunkan kadar kolesterol serum total dan lipid peroksidase, selain itu juga dapat meningkatkan kadar *high density lipoprotein serum cholesterol* (HDL).²⁶ Prakobwong S, dkk. menyatakan bahwa *curcumin* memiliki efek inhibisi terhadap proses fosforilasi STAT 3, dengan kadar maksimum 50µM (Gambar 4) dan juga dapat menurunkan aktivasi JAK 1 dalam 24 jam pada dosis 50 µM (Gambar 5).



Gambar 4. Whole cell extracts were prepared and examined for STAT-3 phosphorylation by western blotting using an antibody that recognizes phosphorylation at Tyr⁷⁰⁵ and Ser⁷²⁷.³⁰



Gambar 5. Cells were treated with 50 µM curcumin for the indicated times, and whole cell extracts were prepared and analyzed for STAT-3 phosphorylation (at Tyr⁷⁰⁵ and Ser⁷²⁷) and JAK-1 phosphorylation. Data shown are representative of three independent experiments.³⁰

Bioavailabilitas Oral dan Farmakokinetik Curcumin

Curcumin akan dimetabolisme melalui proses konjugasi dan berkurang penyerapannya

di saluran pencernaan. Hasil metabolit *curcumin* berupa *tetrahydrocurcumin* dan *hexahydrocurcumin*, ditemukan dalam mikrosom usus, hati, dan sitosol.²⁴ *Curcumin* dapat berikatan dengan albumin serum, ditransport cepat dalam sel dan jaringan. Metabolit *curcumin* berupa *tetrahydrocurcumin* memiliki efek inhibisi terhadap klorokuin yang dapat hepatotoksik pada tikus.²⁶ Han, dkk. menyatakan bahwa jika mengonsumsi *curcumin* dalam kadar maksimum sebesar 8.000 mg per hari, dapat ditemukan dalam serum plasma selama 1-2 jam.²⁴

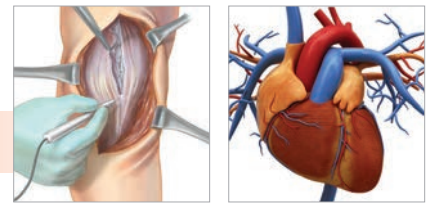
Curcumin tidak diekskresi melalui ginjal, sehingga tidak ditemukan kadar *curcumin* dalam urin.²⁴ Efek sampingnya mual dan diare setelah 1 bulan konsumsi 108 mg per hari.³¹ *Curcumin* juga dapat menyebabkan dermatitis alergi jika diberikan secara topikal. *Curcumin* memiliki waktu paruh (t_{1/2}) 10 menit di dalam plasma. Penggunaan *curcumin* tidak dianjurkan pada masa kehamilan, karena dapat menghambat agregasi faktor pembekuan darah.³²

SIMPULAN

Artritis Reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun yang menyebabkan rasa nyeri, kaku, bengkak, dan keterbatasan fungsi gerak sendi. Jalur JAK-STAT 3 berperan untuk aktivasi transkripsi tingkat gen inflamasi di nukleus, sehingga meningkatkan progresivitas penyakit RA pada sendi. *Curcumin* merupakan zat aktif di dalam kunyit yang mampu menghambat aktivasi jalur JAK-STAT 3. Dosis maksimum *curcumin* 50µM. Dosis 15 mmol / L dapat menghambat aktivasi STAT 3 selama 24 jam. *Curcumin* dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai salah satu pilihan pengobatan RA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ruderman E, Tambar S. Rheumatoid arthritis. ACR. 2012:1
2. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. Elsevier 2010;24:733-45. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.001
3. Migita K, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. CP690,550 inhibits oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid synoviocytes. BioMed Central Ltd. 2011;13(72):1
4. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. NEJM. 2010;365(23):2205-19.
5. Rheumatoid arthritis: Diagnosis, management and monitoring. BCMA 2012:1-7.
6. Centers for Diseases Control and Prevention. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation-United States, 2010-2012. Morbidity and Mortality Weekly Report 2013;62(44):869-73.
7. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of rheumatoid diseases. BioMed Central Ltd. 2009; 11:229:1.
8. Widiani W, Nuhonni SA, Mardana IN, Sumariyono, Bardosono S. Efek program latihan tangan di rumah terhadap deksteritas bimanual penderita arthritis rheumatoid. Maj Kedokt Indon. 2011;61(11):435-41.



9. Yulistiani, Zulkarnain BS, Soeroso J. Indikasi drug related problem pada kasus rheumatoid. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga; 2007. p. 43-5.
10. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013:94-6.
11. Ndosi M, Vinall K, Hale C, Bird H, Hill J. The effectiveness of nurse-led care in people with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2011;48(5):642-54. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.02.007.
12. Ganesan N, Pallintti V, Rajasekhar G. Signal transducer pathways in rheumatoid arthritis. *Sri Ramachandra J Med.* 2010;3(1): 1-21.
13. Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Hindawi* 2014;2014: 698313.
14. Kim NH, Lee MY, Park SJ, Choi JS, Oh MK, Kim IS. Auranofin blocks interleukin-6 signalling by inhibiting phosphorylation of JAK1 and STAT-3. *Blackwell Publishing Ltd* 2007;122:607-8. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02679.x
15. Sen M, Pollock NI, Black J, DeGrave KA, Wheeler S, Freilino ML, et al. Jak kinase inhibition abrogates stat3 activation and head and neck squamous cell carcinoma tumor growth. *NEOPLASIA* 2015;17(3):256-64. doi: 10.1016/j.neo.2015.01.003.
16. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. Mechanism of disease JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:161-70. DOI: 10.1056/NEJMra1202117
17. Fox DA. Kinase inhibition – a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *NEJM.* 2012;367(6):565.
18. Trécul A, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Dietary compounds as potent inhibitors of the signal transducers and activators of transcription (STAT) 3 regulatory network. *Genes Nutr.* 2012;7:111-25. doi: 10.1007/s12263-012-0281-y.
19. Li Y. IL-6 and high glucose synergistically upregulate MMP-1 expression by U937 mononuclear phagocytes via ERK 1/2 and JNK pathways and c-Jun. *J Cell Biochem.* 2010;110(1):248-59.
20. Malemud CJ. Suppression of autoimmune arthritis by small molecule inhibitors of the JAK/STAT pathway. *Pharmaceuticals* 2010:1446.
21. Bursch M, Dienstfertig MB, Sara GR. IL-4, JAK/STAT signalling and pain. *Landes Bioscience* 2013:3.
22. Suwito M, Handono K, Kalim H, Suryana BPP, Wahono CS. Correlation between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and the severity of clinical manifestation, laboratory manifestation, and radiological joint destruction in rheumatoid arthritis patients. *IJR.* 2010;2(1):14-7.
23. Zhou H, Beevers CS, Huang S. Targets of curcumin. *NIH.* 2011; 12(3):332-47
24. Han X, Xu B, Beevers CS, Odaka Y, Chen L, Liu L, et al. Curcumin inhibits protein phosphatases 2A and 5, leading to activation of mitogen-activated protein kinases and death in tumor cells. *Carcinogenesis.* 2012;33(4):868-75. doi: 10.1093/carcin/bgs029.
25. Guimarães MR, Leite FR, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C Jr. Curcumin abrogates LPS-induced proinflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. Evidence for novel mechanisms involving SOCS-1, -3 and p38 MAPK. *Arch Oral Biol.* 2013; 58(10):1309-17. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.07.005.
26. Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B. Curcumin: An orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *BJP.* 2013;169:1672–92. doi: 10.1111/bph.12131.
27. Yang CL, Liu YY, Ma YG, Xue YX, Liu DG, Ren Y, et al. Curcumin blocks small cell lung cancer cells migration, invasion, angiogenesis, cell cycle and neoplasia through janus kinase-STAT3 signalling pathway. *PlosOne* 2012;7(5):1-12.
28. Cul AT, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Dietary compounds as potent inhibitors of the signal transducers and activators of transcription (STAT 3) regulatory network. *Genes Nutr.* 2012;7:111–25
29. Alexandrow MG, Song LJ, Altiock S, Gray J, Haura EB, Kumar NB. Curcumin: A novel stat 3 pathway inhibitor for chemoprevention of lung cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21(5):407-12. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834ef194.
30. Prakobwong S, Gupta SC, Kim JH, Sung B, Pinlaor P, Hiraku Y, et al. Curcumin suppresses proliferation and induces apoptosis in human biliary cancer cells through modulation of multiple cell signaling pathways. *Carcinogenesis.* 2011;32(9):1372-80. doi: 10.1093/carcin/bgr032.
31. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as food additive. *EFSA.* 2010;8(9):1679.
32. Rombauts K, Dhooche L. Curcumin. *CAM-Cancer [Internet].* 2014;1-10. Available from: <http://www.cam-cancer.org/The-Summaries/Herbal-products/Curcumin>