

KETERKAITAN *CYCLOOXYGENASE* (COX)-2 TERHADAP PERKEMBANGAN TERAPI KANKER

Fifteen Aprila Fajrin

Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRAK

The growth of tumors is caused by imbalances between the rates at which cells are produced through cell division and the rate at which they die through a natural cell death process known as programmed cell death (also referred to as apoptosis). Problems in apoptosis mechanisms also contribute to therapy resistance, making tumors more difficult to kill with radiation or chemotherapy. It is important therefore to understand why tumors become refractory to apoptosis and to devise strategies for restoring proper function to cell death pathways in tumor cells. Recently it has been discovered that cyclooxygenase-2 (COX-2) have a relationship with apoptosis pathway. Higher levels of COX-2 have been reported in some kinds of cancer. One of the roles of COX-2 in tumor development is its positive effect on the survival of tumor cells. The goal of this project is to provide review insights into the role of COX-2 in cancer. We will explore whether COX-2 inhibitors can shut off survival genes in cancer cells, and we will study how COX-2 affects the programmed cell death machinery of cancer cells. Understanding the mechanisms by which COX-2 contributes to cancer development will reveal to what extent this enzyme is an important target in the chemoprevention and treatment of cancer.

Keywords : Apoptosis, Cancer, COX-2, COX-2 inhibitor

Korespondensi (Correspondence): Fifteen Aprila Fajrin, Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Jember. Jl. Kalimantan 1 No 2 Jember 68121. Telp./Fax : 08563175010/0331-324736

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Saat ini terdapat 400.000 kasus kanker setiap tahun dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16 juta kasus baru pada tahun 2020. Angka kejadian dan mortalitas di Amerika Serikat meningkat terutama pada pria muda dan setidaknya terdapat 28260 kasus baru dengan 7230 diantaranya mengalami kematian pada tahun 2004.¹ Menurut WHO dan Bank Dunia, pada tahun 2005 diperkirakan 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia setiap tahun. Jika tidak dikendalikan, diperkirakan 26 juta orang akan menderita kanker dan 17 juta meninggal karena kanker pada tahun 2030. Ironisnya, kejadian ini akan terjadi lebih cepat di negara miskin dan berkembang.² Prevalensi kanker di Indonesia sendiri diperkirakan adalah 4,3 per 1000 penduduk. Kanker merupakan penyebab kematian nomor 7 (5,7%) setelah stroke, tuberculosis, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes melitus.³

Metabolisme asam arakidonat diperkirakan memegang peranan yang sangat penting pada terjadinya karsinogenesis.¹ Jalur metabolisme ini berhubungan dengan pembentukan prostanooid. Prostanooid termasuk ke dalam subklas eicosanoids yang mengalami konversi menjadi prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin.^{4,5} Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim kunci dalam konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin yang telah diidentifikasi pertama kali 20 tahun yang lalu.¹

Beberapa penelitian menyatakan adanya keterlibatan prostanooid pada patogenesis terjadinya kanker. Pada studi in vitro memperlihatkan bahwa faktor

pertumbuhan (*growth factor*), promoter tumor (*tumor promoters*) dan onkogen menginduksi sintesis prostanooid.⁶ Penelitian yang lain melalui studi in vivo memperlihatkan bahwa metabolisme asam arakidonat melalui jalur siklooksigenase meningkat pada beberapa kejadian tumor pada manusia dan diperkirakan diperantarai oleh induksi dari enzim COX-2.^{4,6} COX-2 terdapat dalam jumlah kecil pada jaringan namun dapat diinduksi oleh sitokin dan adanya stress pada berbagai jaringan.^{4,5,7} COX-2 mempunyai peranan yang penting dalam pembentukan dan pertumbuhan tumor dibandingkan dengan COX yang lain.⁶

Teori yang ada menjelaskan hubungan prostanooid dengan kejadian tumor melalui berbagai macam mekanisme, diantaranya meningkatkan angiogenesis, menginduksi proliferasi sel tumor, mensupresi respon imun dan memproteksi terhadap apoptosis.⁶ Peningkatan ekspresi COX-2 pada kejadian kanker dihubungkan dengan peningkatan divisi sel, penghambatan apoptosis, perubahan adhesi sel dan peningkatan metastase serta stimulasi neurovaskularisasi.⁴

Apoptosis atau yang seringkali kita kenal sebagai kematian sel secara terprogram (*programmed cell death*), merupakan salah satu cara yang terpenting untuk kelangsungan hidup organism.⁸ Apoptosis bertanggungjawab menjaga homeostasis jaringan yang berhubungan dengan keseimbangan antara proliferasi dan kematian sel.^{9,10} Keadaan dimana proses apoptosis tidak dapat berlangsung dengan normal akan menyebabkan timbulnya jaringan tumor yang akan mengarah pada

kanker.^{6,11} Oleh sebab itu peningkatan proses apoptosis ini merupakan salah satu target kerja yang penting pada obat-obat kanker.

Pada tahun 1980-an, obat anti inflamasi non steroid (*non steroidal antiinflammatory drugs* = NSAIDs) dapat menghambat perkembangan tumor berdasarkan sejumlah penelitian pada hewan. NSAIDs diketahui mempunyai efek langsung dan tidak langsung terhadap sintesis prostaglandin.¹ (Penggunaan NSAIDs atau inhibitor selektif COX-2 telah dilakukan untuk pencegahan dan pengobatan kasus neoplasia.⁶ Penghambatan terhadap COX-2 dihubungkan dengan induksi terjadinya apoptosis pada kanker. Inhibitor COX-2 seperti celecoxib, rofecoxib dan nimesulide dapat mengaktifkan jalur apoptosis utama dengan memicu sinyal melalui reseptor kematian dan mitokondria.⁵

Berdasarkan pendahuluan di atas, maka akan dibahas bagaimana hubungan antara ekspresi COX-2 dengan terjadinya apoptosis, terutama hubungannya dengan patogenesis kanker dan penggunaan obat inhibitor COX-2.

Cyclooxygenase (COX)-2

Cyclooxygenase, seringkali dikenal dengan istilah COX merupakan famili mieloperoksidase yang berada pada sisi luminal dari retikulum endoplasma dan membran nuclear.¹² Enzim ini mengkatalisa biosintesa prostaglandin dari asam arakidonat.^{1,12,13,14} Siklooksigenase bekerja melalui dua reaksi. Reaksi pertama adalah konversi dari asam arakidonat yang dirilis dari membran plasma oleh fosfolipase-A₂ menjadi prostaglandin(PG) G₂. Reaksi kedua adalah konversi PGG₂ menjadi PGH₂. Selanjutnya, dengan enzim sintetase yang berbeda mengkonversi PGH₂ menjadi prostaglandin D₂, F_{2 α} , E₂, I₂ dan tromboksan A₂.^{1,12} Prostanoid (prostaglandin dan tromboksan) dirilis dalam waktu singkat dari sel, dimana mereka beraksi lokal pada parakrin dan autokrin. Prostaglandin berperan penting dalam fungsi fisiologi seperti vasodilatasi (PGD₂, PGE₂, PGI₂), proteksi lambung (PGI₂), menjaga homeostasis renal dan agregasi platelet. Prostaglandin juga berperan dalam memediasi demam (PGE₂), sensitivitas nyeri dan inflamasi.¹²

Sampai saat ini terdapat tiga isoform dari COX yang telah diidentifikasi. COX-1 adalah glikoprotein dengan berat molekul 71kDa yang diekspresikan secara terus-menerus (konstitutif) pada jaringan yang berbeda. COX-1 dikode oleh gen pada kromosom 9 dan berperan dalam homeostasis jaringan dengan memodulasi beberapa proses seluler mulai dari proliferasi sel sampai angiogenesis atau agregasi platelet yang berhubungan dengan produksi tromboksan.^{5,10,14} Perbedaan dari COX-1 dan COX-2 adalah pada *splicing*, stabilitas dan efektifitas translasional mRNA. Selain itu COX-1

dan COX-2 memperlihatkan kemampuan yang menggunakan sumber substrat yang berbeda. Sebagai contoh, pada fibroblas dan sel imun, COX-2 mempunyai kemampuan dalam menggunakan asam arakidonat endogen dimana COX-1 tidak dapat melakukan hal tersebut. Pada sistem ini, COX-1 akan menggunakan substrat eksogen.¹ COX-2 merupakan isoform COX yang bersifat inducibel yang diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yang berbeda seperti IL_{1 β} , IL₆ atau TNF α dan akan mengalami peningkatan ekspresi selama inflamasi.^{5,10,14} Gen COX-2 terdapat pada kromosom 1. COX-2 memperlihatkan 60% homologi dengan COX-1. Sedangkan COX-3 telah diidentifikasi sebagai varian dari COX-1 dan terdapat pada otak dan tulang belakang. Mekanisme kerja dari COX-3 ini belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa kerja COX-3 berhubungan dengan pengaturan nyeri yang seringkali dikaitkan dengan aksi dari parasetamol.¹⁰

Hubungan antara COX-2 dan Apoptosis

Overekspresi dari COX-2 telah dideteksi pada beberapa kasus tumor, seperti pada payudara, pankreas, hati dan paru-paru.^{7,11,15} Overekspresi COX-2 pada kanker paru-paru dikarakterisasi oleh peningkatan aktivasi Ras. Aktivasi Ras menyebabkan peningkatan/upregulasi dari COX-2 sehingga meningkatkan produksi PGE₂. Selain itu, PGE₂ juga berperan penting dalam invasi tumor. Studi yang ada menyatakan, bahwa PGE₂ meningkatkan jumlah metastase. Hal ini memperlihatkan bahwa COX-2 kemungkinan memainkan peranan penting pada langkah yang berbeda terhadap progresi kanker dengan meningkatkan proliferasi atau mutasi sel.¹²

Keterlibatan COX-2 dalam Apoptosis Intrinsik

Pada saat sel mengalami kerusakan, baik oleh stress fisik maupun kimia, maka sel akan mengalami apoptosis yang diperantarai oleh jalur apoptosis intrinsik. Inflamasi memberikan kontribusi terhadap ketidakseimbangan sekresi sitokin yang akan menghambat terjadinya apoptosis pada sel kanker.¹² Berikut ini merupakan mekanisme bagaimana COX-2 mempengaruhi apoptosis intrinsik :

- 1) Induksi atau overekspresi dari COX-2 berhubungan dengan peningkatan produksi PGE₂ yang diketahui mempunyai peranan dalam memodulasi proliferasi sel, kematian sel dan invasi beberapa tipe tumor pada kolon, payudara dan paru-paru. Aktivasi PGE₂ akan menyebabkan peningkatan konsentrasi cAMP sehingga mengaktifkan PKA. Aktivasi dari PKA, PKB dan Bad terfosforilasi berperan dalam terjadinya proses apoptosis.⁴
- 2) PGE₂ bekerja melalui reseptor membran yang dikenal dengan reseptor EP (EP₁,

- EP₂, EP₃ dan EP₄). Reseptor EP terletak pada permukaan sel, dikarakterisasi oleh tujuh transmembran dan merupakan reseptor terikat protein G. Sinyal aksi dari EP₁ melalui fosfolipase C/inositol trifosfat menyebabkan mobilisasi kalsium intraseluler. Peningkatan kalsium intraseluler akan menyebabkan aktivitas dari Ras, Raf₁, MEK_{1/2} dan ERK_{1/2} yang berperan dalam proses angiogenesis dan metastasis. EP₂ dan EP₄ yang terikat pada protein G_s yang mengaktifkan adenilat siklase yang menyebabkan peningkatan cAMP intraseluler. cAMP kemudian mengaktifasi kinase seperti protein kinase A (PKA) atau P₁₃K dan juga meningkatkan GSK₃ untuk aktivasi β-katenin (Diederich, et al., 2010). Pengaktifan pada PKA akan menyebabkan aktivasi pada dua jalur. Jalur pertama, aktivasi PKA menyebabkan aktivasi dari Rap, B-Raf yang kemudian akan menginduksi MEK_{1/2} dan ERK_{1/2} sehingga menyebabkan aktivasi sistem angiogenesis dan metastasis. Jalur kedua, aktivasi dari PKA menginduksi fosforilasi dari Bad sehingga menjadi aktif. Aktivasi Bad akan memperantarai ikatan antara Bcl-2 dan Bcl-xL sehingga akan menginduksi rilis dari sitokrom c. Sitokrom c melalui Apaf-1 akan mengaktifasi caspase-9 sehingga menginduksi caspase-3, 6 dan 7. Pengaktifan caspase ini menyebabkan mekanisme apoptosis sel berjalan. Berbeda dengan EP₂ dan EP₄, EP₃ berikatan dengan protein G_i dan menyebabkan penghambatan adenilat siklase sehingga menyebabkan penurunan cAMP intraseluler.^{4,10}
- 3) Konsentrasi PGE₂ akan meningkat berhubungan dengan FAP (*familial adenomatous polyposis*), hal ini menunjukkan adanya korelasi antara pertumbuhan tumor dan biosintesa prostaglandin. PGE₂ mempunyai kemampuan dalam menghambat apoptosis kanker kolon pada manusia. PGE₂ dapat meningkatkan regulasi level protein antiapoptosis Bcl-2 pada HCA-7 (adenokarsinoma). PGE₂ dapat memediasi efek melalui reseptor EGF dan menyebabkan aktivasi MAPK. Kemampuan PGE₂ dalam memodulasi progresi sel kolorektal diperlihatkan pada model kanker kolon seperti sel HT-29. Pada tipe ini, PGE₂ berhubungan dengan meningkatnya cAMP melalui reseptor EP₄. PGE₂ menaktifasi transkripsi EGFR dengan memicu rilis amfiredulin yang dikenal sebagai ligan EGFR.¹⁰
 - 4) PGE₂ juga memodulasi pertumbuhan tumor pada kanker paru-paru. PGE₂ meaktifasi Src kinase pada sel A₅₄₉ yang menyebabkan peningkatan/induksi pertumbuhan sel. Aktivasi Src menyebabkan aktivasi dari STAT3, sebuah faktor transkripsi yang mengatur transkripsi *cyclin D1*. *Cyclin D1* merupakan regulator positif yang sangat penting dalam proliferasi sel. Proses apoptosis dapat dihambat akibat adanya regulasi STAT3 terhadap transkripsi dari Bcl-XL yang dikenal sebagai protein antiapoptosis. Selain itu Src memfosforilasi p27 yang merupakan protein penghambat progresi siklus sel terutama pada transisi G₁/S.¹⁰
 - 5) Akumulasi asam arakidonat yang distimulasi oleh peningkatan ekspresi COX-2 pada kanker menyebabkan peningkatan proapoptosis intraseluler cetamide. Peningkatan cetamide akan mengaktifasi sphingomyelinase. Aktivasi sphingomyelinase menghambat ERK, JNK dan p38 sehingga menghambat aktivasi caspase. Inaktivasi caspase akan mencegah terjadinya apoptosis.⁴
 - 6) COX-2 juga menurunkan konsentrasi proapoptosis NO (*nitric oxide*) pada sel kanker sebagai umpan balik negatif terhadap peningkatan PGE₂. PGE₂ mencegah apoptosis diinduksi oleh NGF (*nerve growth factor*) dengan meningkatkan konsentrasi *dynein light chain*, sebuah inhibitor sintesis NO sehingga menyebabkan penurunan konsentrasi NO.¹⁰

Keterlibatan COX-2 Dalam Apoptosis Ekstrinsik

Pada apoptosis ekstrinsik, overekspresi COX-2 pada sel kanker kolorektal manusia menghambat ekspresi DR₅ dan menyebabkan resistensi TRAIL. Resistensi TRAIL menyebabkan hambatan aktivitas FADD sehingga terjadi inaktivasi dari caspase-8. Hal ini akan menghambat aktivasi caspase-3 dan 7 sehingga proses apoptosis tidak berjalan. NS398, CAY10404 dan Meloksikam merupakan contoh obat yang bekerja pada jalur apoptosis ekstrinsik.^{4,10}

Semua data di atas memperlihatkan bahwa PGE₂, terutama COX-2 memegang peranan yang penting dalam progresi tumor melalui proliferasi sel, ketahanan sel dan invasi tumor. Sampai saat ini, beberapa jalur sinyal yang menyebabkan terjadinya proliferasi sel berkaitan dengan PGE₂ dan hal ini akan menjawab banyak pertanyaan mengenai mengapa obat-obat penghambat COX-2 merupakan strategi yang baik dalam terapi kanker.¹⁴

Hubungan Inhibitor COX-2 Dengan Apoptosis

Secara umum, senyawa inhibitor COX-2 diklasifikasikan menjadi tiga golongan berdasarkan kemampuan menghambat COX-2, diantaranya non selektif, selektif dan khusus (*preferential*). Golongan non selektif bekerja dengan menghambat COX-1 maupun COX-2, contohnya aspirin, ibuprofen, diklofenak, indometazin, piroksikam dan lain-lain. Golongan selektif bekerja dengan menghambat selektif pada COX-2 saja, contohnya celecoxib, rofecoxib, valdecoxib,

NS-398 dan lain-lain.¹⁰ Golongan khusus terdiri dari nimesulide dan meloxicam. Saat ini penelitian mengenai golongan selektif dan khusus terus dilakukan untuk mendapatkan efek terapi yang maksimal pada penghambatan COX-2 namun dengan efek samping seminimal mungkin.

Penghambatan terhadap COX-2 berhubungan dengan peningkatan apoptosis pada beberapa model kanker.^{7,14,16} Salah satu target dari inhibitor COX-2 selektif adalah PDK-1 atau substrat PKB/Akt.⁴ PKB menginduksi efek antiapoptosis dengan memfosforilasi dan menginaktivasi protein apoptosis BAD (Bcl-2 atau antagonis Bcl-X) melalui fosforilasi procaspase-9 untuk mencegah aktivasi caspase-9 atau fosforilasi regulasi sinyal apoptosis kinase 1.¹⁷

Penghambatan PKB oleh celecoxib akan mengurangi aktivitas dan menginduksi mekanisme apoptosis. Target lain dari celecoxib adalah melalui jalur sphingolipid. Pemberian celecoxib menyebabkan peningkatan konsentrasi ceramide pada sel tumor mamalia laut. Peningkatan konsentrasi ceramid dihubungkan dengan peningkatan apoptosis. Ceramide memegang peranan yang penting dalam regulasi apoptosis melalui induksi rilis protein proapoptosis dari mitokondria (ERK, JNK, p38). Protein proapoptosis ini akan mengaktifasi caspase sehingga menyebabkan apoptosis. Pemberian celecoxib juga menghambat aktivitas dari Ca²⁺ATPase yang terletak pada retikulum endoplasma sehingga mencegah ambilan kembali Ca²⁺ dari sitosol dan menyebabkan peningkatan konsentrasi Ca²⁺ intraseluler. Konsentrasi Ca²⁺ memainkan peranan penting dalam apoptosis karena berhubungan dengan aktivasi protease, endonuklease dan caspase yang sensitif terhadap Ca²⁺. Selain itu permeabilitas mitokondria yang berhubungan dengan rilis sitokrom c tergantung pada Ca²⁺. Celecoxib menghambat aktivitas karbonik anhidrase I, II, IV dan IX. Karbonik anhidrase merupakan enzim yang berperan dalam katabolisme karbon dioksida. Ekspresi karbonik anhidrase IX meningkat dengan adanya hipoksia dan berhubungan dengan asidifikasi pada tumor hipoksia. Karbonik anhidrase II dan IX berperan dalam adesi dan proliferasi sel. Celecoxib merubah aktivitas ikatan DNA pada transkripsi faktor NF- κ B (*nuclear factor κ B*). NF- κ B terinduksi atau terekspresi pada beberapa sel kanker. Aktivasi dari NF- κ B menyebabkan proliferasi dan transformasi atau diferensiasi dan apoptosis. Pada jalur apoptosis ekstrinsik, celecoxib bekerja dengan cara mengaktifasi reseptor kematian Fas atau TRAIL (DR4 dan DR5). Aktivasi ini akan mengaktifkan caspase-8 sehingga menginduksi caspase-3, 6 dan 7 untuk proses apoptosis.⁴

Rofecoxib berperan dalam meningkatkan ekspresi dari PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) serta protein apoptosis Bax dan caspase-3,

namun menurunkan ekspresi protein antiapoptosis yaitu Bcl-2 dan surviving.⁴ Inhibitor COX-2 selektif yang lain seperti NS398 dan CAY10404 menginduksi reseptor TRAIL (TRAIL-R2/DR5 dan TRAIL-R1/DR4) dan menurunkan konsentrasi antiapoptosis survivin sehingga menyebabkan aktivasi apoptosis.¹¹ NS-398 menurunkan ekspresi Bcl-2 terhadap peningkatan COX-2 pada kanker prostat (studi pada manusia). Hasil yang sama diperlihatkan pada sel kanker kolorektal manusia. Penghambatan COX-2 oleh meloxicam berkaitan dengan peningkatan regulasi Fas sehingga menginduksi apoptosis pada liver. Sulindak sulfat merupakan suatu metabolit sulindak yang bekerja dengan mengaktifasi sphingomyelinase. Aktivasi ini akan menginduksi peningkatan protein proapoptosis ceramide sehingga meningkatkan apoptosis pada sel kanker kolorektal manusia. Selain itu sulindak juga menghambat NF- κ B pada sel kanker kolon manusia. Hasil yang sama juga didapatkan pada percobaan menggunakan diklofenak.⁴

Inhibitor COX-2 dan Terapi Kanker

Sampai saat ini telah banyak dilakukan penelitian baik secara in vitro maupun in vivo (pada hewan dan manusia) mengenai aktivitas inhibitor COX-2 sebagai terapi kanker. Inhibitor COX-2 memainkan peranan yang sangat penting pada pencegahan dan terapi kanker. Sampai saat ini penggunaan inhibitor COX-2 masih terkendala pada terjadinya efek samping obat, namun faktanya banyak sekali penelitian yang memberikan hasil positif terhadap penggunaan inhibitor COX-2. Berikut ini merupakan beberapa penelitian yang terkait dengan penggunaan inhibitor COX-2 pada perkembangan terapi kanker.

a) Penggunaan Aspirin pada Sel Kanker Kolon SE480

Pemberian aspirin dapat menginduksi terjadinya apoptosis tergantung pada besarnya dosis. Morfologi sel SW480 mengalami perubahan dan menunjukkan terjadinya apoptosis atipikal setelah pemberian aspirin, diantaranya pengurangan volume, kondensasi kromatin, fragmentasi nuklear dan terbentuknya badan apoptosis. Perubahan morfologi ini bergantung pada besarnya dosis yang diberikan. Pada dosis 2,5mmol/L selama 72 jam akan menunjukkan adanya apoptosis awal pada sel SW480, meliputi terjadinya kehilangan mikrovili dan pembentukan kondensasi kromatin nuklear. Fase intermediet dan lanjut akan dikarakterisasi dengan kondensasi kromatin lebih lanjut, pengerutan sitoplasma dan membran nuklear, fragmentasi nukleus dan pembentukan badan apoptosis pada dosis 5mmol/L selama 72 jam. Pada pemberian dosis 10mmol/L selama 72 jam akan

menyebabkan nekrosis postapoptosis sekunder, dimana didefinisikan sebagai degenerasi organel subseluler dan pecahnya membran plasma. Pemberian aspirin juga dapat mempengaruhi ekspresi Bax dan Bcl-2. Pada dosis 5mmol/L selama 72 jam, aspirin dapat menghambat ekspresi Bcl-2 di kolon namun meningkatkan ekspresi dari Bax sehingga memberikan kontribusi terhadap terjadinya apoptosis.¹⁶

b) Penggunaan Celecoxib pada Sel Kanker Prostat

Berdasarkan penelitian Lokeshwar, *et al* (2005), celecoxib berperan dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker prostat manusia melalui aktivasi caspase-3 dan caspase-9. Penggunaan celecoxib menyebabkan sitotoksitas dan menurunkan rilis PGE2 (>50%) dan lebih efektif dibandingkan NS398, rofecoxib dan DuP697. Peningkatan sitotoksitas ini berhubungan dengan peningkatan aktivitas caspase-3, caspase-9 dan PARP.¹³

c) Penggunaan Celecoxib pada Karsinoma Hepatoseluler

Penggunaan celecoxib menginduksi terjadinya apoptosis melalui berbagai macam cara, diantaranya : (1) Meningkatkan aktivitas enzimatik dari caspase-3, caspase-8 dan caspase-9 di sel HepG2 dan Huh7; (2) Memicu jalur apoptosis ekstrinsik dengan aktivasi reseptor kematian, dimana terjadi peningkatan regulasi secara signifikan pada CD95, TNF-R1 dan TRAIL-R2 pada sel Huh7 dan peningkatan ekspresi dari antibodi spesifik dan beberapa ligan (agonis anti-APO1 antibody, TNF- α atau LZ-TRAIL pada sel HepG2 dan Huh7; dan (3) Menginduksi apoptosis mitokondria melalui peningkatan induksi caspase-9 yang diikuti dengan akumulasi sitokrom c pada sitoplasma sehingga terjadi peningkatan rilis sitokrom c dari mitokondria. Integritas mitokondria diregulasi oleh proapoptosis dan antiapoptosis yaitu famili Bcl-2 seperti Mcl-1 (antiapoptosis) atau Bax (proapoptosis). Mcl-1 memproteksi sel dari apoptosis yang diinduksi akibat blokade rilis sitokrom c dari mitokondria melalui interaksi dengan proapoptosis (Bim, Bak, NOXA). Pada pemberian celecoxib terjadi penurunan ekspresi dari Mcl-1 pada sel HepG2 dan Huh7.⁵

KESIMPULAN

COX-2 mempunyai peranan yang sangat penting pada karsinogenesis. Pada keadaan kanker terjadi peningkatan ekspresi COX-2 dimana akan menyebabkan hambatan terjadinya proses apoptosis, baik melalui jalur apoptosis intrinsik maupun ekstrinsik. Mekanisme ini berhubungan dengan hambatan aktivasi protein apoptosis

dan induksi aktivasi protein antiapoptosis. Hambatan proses apoptosis ini akan menyebabkan gangguan pada homeostasis sel yang menginduksi terjadinya kanker. Oleh sebab itu penghambatan pada COX-2 terutama inhibitor COX-2 selektif merupakan salah satu target terapi pilihan yang dikembangkan untuk pengobatan dan pencegahan kanker. Sampai saat ini penelitian yang berkaitan dengan penemuan senyawa-senyawa inhibitor COX-2 masih terus dikembangkan untuk mendapatkan efek penghambatan semaksimal mungkin namun dengan efek samping seminimal mungkin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pandev, HP., Shukla, HS., Prakash, K., Tewari, M., Pandey, A., and Singh, AK., A Discussion on Chemoprevention of oral cancer by Selective Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 2010, 5(2) : 285-295.
2. Mortara, I., *The International Union Against Cancer: Current Issues, US Oncological Disease* 2007, p. 22-23.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008. *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2007*, hal. 110-119.
4. Geisslinger, G., Schiffmann, S., Maier, T.J., and Grosh, S., Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Independent Anticarcinogenic Effect of selective COX-2 Inhibitor, *Journal of National Cancer Institute* 2006, 98(11): 736-747.
5. Kern, MA., Haugg, AM., Koch, AF., Schilling, T., Breuhahn, K., Walczak, H., Fleischer, B., Trautwein, C., Michalski, C., Schulze-Bergkamen, H., Friess, H., Stremmel, W., Kramer, PH., Schirmacher, P., and Muller, M., Cyclooxygenase-2 Inhibition Induces Apoptosis Signaling via Death Receptor and Mitochondria in Hepatocellular Carcinoma, *Cancer Research* 2006, 66(14) : 7059-7066.
6. Spisni, E., Tomasi, V., Lazzarini, G., Valerii, MC., Griffoni, C., and Strillacci, A., RNAi-Based Strategies for Cyclooxygenase-2 Inhibition in Cancer (Review Article), *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010, p. 1-11.
7. Steinberg, BM., Dannenberg, AJ., Shikowitz, MJ., Abramson, AL., and Wu, R., Epidermal Growth Factor-Induced Cyclooxygenase-2 Expression Is Mediated through Phosphatidylinositol-3 Kinase, Not Mitogen-Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase, in *Recurrent Respiratory*

- Papillomas, *Clinical Cancer Research* 2010, 11 : 6155-6161.
8. Sinha, RP., Richa, and Rastogi, RP., Apoptosis : Molecular Mechanism And Pathogenicity (Review Article), *EXCLI Journal* 2009, 8 : 155-181.
 9. Zong, WX., and Ricci, MC., 2006. Chemotherapeutic Approaches for Targeting Cell Death Pathways, *The Oncologist* 2006, 11 : 342-357.
 10. Diederich, M., Ghibelli, L., Dicato, M., Cerella, C., and Sobolewski, C., The Role of Cyclooxygenase-2 in Cell Proliferation and Cell Death in Human Malignancies (Review Article), *International Journal of Cell Biology* 2010, 10 : 1-21.
 11. Xu, L., Lawrence, TS., and Dai, Y., Overcoming Cancer Therapy Resistance by Targeting Inhibitor of Apoptosis Proteins and Nuclear Factor Kappa B (Review Article), *American Journal of Translational Research* 2009, 1(1) : 1-15.
 12. Diederich, M., Ghibelli, L., Dicato, M., Cerella, C., and Sobolewski, C., The Role of Cyclooxygenase-2 in Cell Proliferation and Cell Death in Human Malignancies (Review Article), *International Journal of Cell Biology* 2010, 10 : 1-21.
 13. Lokeshwar, BL., Carey, RI., Lopez, M., and Dandekar, DS., Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib Augments Chemotherapeutic Drug-induced Apoptosis by Enhancing Activation of caspase-3 and -9 in Prostate Cancer Cells, *International Journal of Cancer* 2005, 115 : 484-492.
 14. Miwa, K., Miyashita, T., Oyama, K., Ohta, T., and Fujimura, T., Role of Cyclooxygenase-2 in the Carcinogenesis of gastrointestinal Tract cancer : A Review and Report of personal Experience, *World Journal of Gastroenterology* 2006, 12(9) : 1336-1345.
 15. Hu, KQ., Tang, ZY., Hu, SX., and Cui, W., In Vivo Effect of Cyclooxygenase-2 Deletion on Cellular Signaling in Hepatoceluler Carcinoma Xenograft in Nude Mice, *Journal of Cancer Molecules* 2007, 3(2) : 49-54.
 16. Tang, GD., Jiang, HX., Liang, ZH., Huang JA., and Lai, MY., Mechanism Underlying Aspirin-Mediated Growth Inhibition and Apoptosis Induction of Cyclooxygenase-2 Negative Colon Cancer Cell Line SW 480, *World Journal of Gastroenterology* 2008, 14 (26) : 4227-4233.
 17. Schontal, AH. Induction of apoptosis by Celecoxib in Cell Culture : An Uncertain Role for Cyclooxygenase-2, *Cancer Research* 2007, 67(11) : 5575-5576.