

POTENSI HIF2 α -INHIBITOR (MK-6482) SEBAGAI TERAPI KURATIF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Herina Azzahra¹, Evi Kurniawaty², TA Larasati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Departemen Mata Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Departemen Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Renal cell carcinoma terdiri atas lebih dari 10 sub tipe histologis, dengan *clear cell renal cell carcinoma* (ccRCC) menjadi jenis yang paling banyak (80%), agresif, dan penyebab kematian paling umum. Tumor ccRCC hampir selalu mengalami mutasi inaktivasi salinan gen von Hippel-Lindau (VHL) dari ibu dan ayah. Produk gen VHL, pVHL, adalah bagian dari ligase ubiquitin E3 yang memiliki peran mendasar dalam penginderaan oksigen dengan menargetkan subunit dari faktor transkripsi heterodimerik *hypoxia-inducible factor* (HIF) untuk degradasi dalam kondisi normoksik. HIF2 α mengaktifkan berbagai gen yang mengkode molekul yang mungkin memiliki peran kausal dalam pengembangan ccRCC, termasuk faktor pertumbuhan angiogenik VEGFA dan PDGFB. Inhibitor HIF2 α (MK-6482) menghasilkan penurunan yang cepat dan nyata dalam ekspresi gen responsif HIF2 α yang mengkode EPO pada semua dosis, menunjukkan keterlibatan target dan aktivitas biologis.

Kata Kunci: HIF2 α -inhibitor, MK-6482, *Clear Cell Renal Cell Carcinoma*

POTENCY OF HIF2 α -INHIBITOR (MK-6482) AS CURATIVE THERAPY OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Abstract

Renal cell carcinoma consists of more than 10 histologic subtypes, with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) being the most common type (80%), aggressive, and the most common cause of death. ccRCC tumors almost always have an inactivating mutation of the maternal and paternal von Hippel-Lindau (VHL) gene copies. The VHL gene product, pVHL, is part of the E3 ubiquitin ligase that has a fundamental role in oxygen sensing by targeting the subunit of the heterodimeric transcription factor hypoxia-inducible factor (HIF) for degradation under normoxic conditions. HIF2 α activates various genes encoding molecules that may have a causal role in ccRCC development, including the angiogenic growth factors VEGFA and PDGFB. The HIF2 α inhibitor (MK-6482) resulted in a rapid and marked decrease in the expression of the HIF2 α -responsive gene encoding EPO at all doses, indicating target involvement and biologic activity.

Keywords: HIF2 α -inhibitor, MK-6482, *Clear Cell Renal Cell Carcinoma*

Korespondensi: Herina Azzahra, alamat: Jl. Kelapa No. 36 Sepang Jaya Bandar Lampung, hp: 082290234710, e-mail: herinaazzahra5@gmail.com

Pendahuluan

Renal cell carcinoma adalah neoplasma ganas yang berasal dari sel epitel ginjal dan mencakup lebih dari 90% neoplasma ganas di ginjal. Karsinoma ini terdiri atas lebih dari 10 sub tipe histologis, dengan *clear cell renal cell carcinoma* (ccRCC) menjadi jenis yang paling banyak (80%), agresif, dan penyebab kematian paling umum karena tingginya kecenderungan metastasis ke tulang, paru-paru, dan hati^{1, 2, 3, 4}. Sinonim neoplasma ini adalah tumor Grawitz atau hipernefroma^{2, 3}. Data GLOBOCAN pada tahun 2020 menunjukkan bahwa 323.091 orang per tahun terdiagnosis kanker ginjal di seluruh dunia, menempati urutan ke-14 kejadian kanker tersering di seluruh dunia dan urutan ke-10 terbanyak di negara maju. Pria

tercatat lebih banyak terdiagnosis kanker ginjal dibandingkan wanita dengan rasio sekitar 2:1⁴. Insiden puncak keganasan ini adalah usia 60--tahun⁴. Angka kejadian kanker ginjal secara keseluruhan di Indonesia sekitar 2,4--3 kasus pada 100.000 penduduk⁵.

Tumor ccRCC hampir selalu mengalami mutasi inaktivasi salinan gen von Hippel-Lindau (VHL) dari ibu dan ayah. Produk gen VHL, pVHL, adalah bagian dari ligase ubiquitin E3 yang memiliki peran mendasar dalam penginderaan oksigen dengan menargetkan subunit dari faktor transkripsi heterodimerik *hypoxia-inducible factor* (HIF) untuk degradasi dalam kondisi normoksik. Namun, ketika VHL hilang atau dibungkam, akumulasi HIF secara transkripsi meningkatkan regulasi gen

responsif hipoksia tumorigenic, termasuk VEGFA, yang mengkodekan *vascular endothelial growth factor* (VEGF)^{6,7}. VEGF adalah protein pensinyalan ekstraseluler yang diproduksi oleh sel yang merangsang pembentukan pembuluh darah. HIF2 α , salah satu dari tiga subunit HIF α , adalah hulu dari beberapa jalur onkogenik kritis, dan oleh karena itu dianggap sebagai target ideal untuk pengobatan ccRCC. Namun, mirip dengan penargetan sebagian besar faktor transkripsi lainnya, penargetan HIF2 α dengan obat-obatan telah lama dianggap tidak mungkin⁸.

Pemahaman yang meningkat secara keseluruhan tentang biologi ccRCC telah mengarah pada pengembangan beberapa terapi bertarget dan imunoterapi yang telah mengubah cakupan terapeutik penyakit ini⁹. Pilihan terapi baru ini telah meningkatkan hasil kelangsungan hidup di semua kelompok risiko model prognostik RCC meta statis yang divalidasi, seperti yang ada pada Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) dan International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)¹⁰.

Isi

HIF2 α secara transkripsi mengatur ratusan gen, meskipun kemampuannya untuk mengaktifkan gen tertentu dipengaruhi oleh berbagai faktor. Ekspresi ini terlihat paling baik pada eritropoietin (EPO), dengan HIF2 mendorong ekspresi EPO dalam hepatosit selama kehidupan janin dan dalam sel interstisial di ginjal selama kehidupan dewasa. Spesifitas tipe sel ini mungkin muncul dari faktor transkripsi cis-acting spesifik tipe sel dan perbedaan epigenetik spesifik tipe sel. Menariknya, beberapa tumor yang cacat VHL secara bebas mengekspresikan EPO, mungkin karena perubahan epigenetik yang terkait dengan transformasi, yang mengarah pada produksi sel darah merah yang berlebihan (eritrositosis paraneoplastik). Tampaknya juga beberapa gen target HIF (termasuk HIF2 α) membutuhkan tingkat HIF yang lebih tinggi daripada yang lain^{11,12}.

HIF2 α mengaktifkan berbagai gen yang mengkode molekul yang mungkin memiliki peran kausal dalam pengembangan ccRCC, termasuk faktor pertumbuhan angiogenik VEGFA dan PDGFB, faktor pertumbuhan

autokrin dan parakrin TGF α , pengatur siklus sel otonom sel cyclin D1, transporter glukosa GLUT1, dan kemokin SDF dan reseptornya CXCR4, yang terlibat dalam invasi dan metastasis¹¹. HIF2 α juga mempromosikan terjemahan EGFR, reseptor untuk TGF, serta pensinyalan oleh EGFR karena berkurangnya endositosis EGFR^{13,14}.

Menariknya, polimorfisme yang meningkatkan pengikatan HIF2 α ke elemen pengatur aksi cis dalam gen yang mengkode cyclin D1 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko ccRCC dan VHL tampaknya sangat bergantung pada mitra cyclin D1 Cdk4 dan Cdk6. Yang juga menarik adalah pengamatan bahwa HIF menginduksi cyclin D1 di ccRCC tetapi menekan cyclin D1 pada tipe sel lain yang diperiksa sejauh ini. Ini mungkin membantu menjelaskan mengapa kehilangan VHL jarang terlihat pada jenis tumor di luar yang diamati pada penyakit VHL^{15,16}.

Seperti yang disorot di atas, banyak bukti menominasikan HIF, dan khususnya HIF2 α , sebagai target terapi penting dalam ccRCC. PT2385 adalah inhibitor pertama HIF2 α yang diuji pada manusia. Uji coba eskalasi dosis fase 1 dari PT2385 mendaftarkan total 51 pasien pra-perawatan berat dengan metastatik ccRCC¹⁷. PT2385 tidak menyebabkan toksisitas yang membatasi dosis bila diberikan pada dosis hingga 1.800 mg secara oral dua kali sehari. Pengobatan menghasilkan penurunan yang cepat dan nyata dalam ekspresi gen responsif HIF2 α yang mengkode EPO pada semua dosis, menunjukkan keterlibatan target dan aktivitas biologis.

Profil farmakokinetik dan farmakodinamik menunjukkan paparan senyawa maksimum pada dosis 800 mg dua kali sehari, yang menetapkan ini sebagai dosis fase 2 yang direkomendasikan. Kebanyakan toksisitas adalah tingkat rendah dan berbeda dari yang diamati dengan inhibitor VEGF (misalnya, tidak ada hipertensi), tanpa pasien yang menghentikan terapi karena efek samping.

Anemia adalah efek samping yang paling umum; itu sebagian besar kelas rendah dan mungkin mencerminkan penurunan EPO sesuai target. Hipoksia terlihat pada 18% pasien, tetapi tanpa komplikasi jantung atau paru. Meskipun mekanisme hipoksia ini tidak

diketahui dengan pasti, HIF2 α memiliki peran penting dalam pembuluh darah paru dan badan karotis, sehingga memblokir HIF2 dapat memperburuk ketidaksesuaian ventilasi-perfusi dan sensitivitas ventilasi terhadap hipoksia¹⁸. Satu studi baru-baru ini menunjukkan efek yang besar dan cepat dari PT2385 pada kontrol ventilasi hipoksia. Meskipun efek ini seharusnya tidak terlalu mengganggu kontrol pernapasan pada sebagian besar keadaan, kehati-hatian dapat diambil untuk pasien dengan penyakit paru kronis atau mereka yang berada di dataran tinggi, yang mungkin mengandalkan peningkatan sensitivitas terhadap hipoksia untuk mempertahankan ventilasi yang memadai¹⁹.

Sementara hasil studi awal PT2385 menjanjikan, farmakokinetik yang sangat bervariasi yang diamati dengan agen ini berarti bahwa sebagian pasien kurang terpapar, yang dikaitkan dengan kemungkinan perkembangan penyakit yang lebih besar¹⁷. Selanjutnya, penghambat molekul kecil generasi kedua yang lebih kuat dan selektif dari HIF2 α , MK-6482 (PT2977), dikembangkan²⁰. MK-6482 hampir identik dengan PT2385, tetapi dengan modifikasi struktural utama: gugus difluoro geminal dalam senyawa induk diganti dengan gugus difluoro cis-vicinal. Hal ini menghasilkan perbaikan substansial dalam profil farmakokinetik MK-6482, termasuk yang berikut: lipofilisitas yang lebih rendah, yang menyebabkan berkurangnya ikatan pada protein serum dan selanjutnya paparan obat yang lebih besar dalam serum; afinitas yang lebih tinggi untuk kantong pengikat HIF2 α PAS-B, yang menghasilkan potensi yang lebih besar; dan, mungkin yang paling kritis, kerentanan yang lebih rendah dari gugus hidroksil kunci terhadap glukuronidasi (oleh UDP-glucuronosyltransferases), jalur metabolisme sekunder yang bertanggung jawab atas paparan variabel PT2385²¹.

Ringkasan

Seluruh bidang resepsi oksigen dan adaptasi terhadap hipoksia sangat penting untuk memahami patobiologi banyak keadaan penyakit. Pengenalan jalur yang memberi sinyal kadar oksigen dalam sel dan bagaimana pensinyalan HIF diatur oleh pVHL menyebabkan penemuan penting, beberapa

spesifik untuk etiologi kanker ginjal. Gelombang kemajuan berikutnya akan menangani mekanisme resistensi (melalui kombinasi empiris dan kombinasi rasional), biomarker potensial, dan target baru dalam jalur resepsi oksigen

Simpulan

MK-6482 memiliki potensi yang menjanjikan sebagai terapi kuratif *clear cell renal cell carcinoma*.

Daftar Pustaka

1. Hakimi, A. A., Reznik, E., Lee, C. H., Creighton, C. J., Brannon, A. R., Luna, A., ... & Hsieh, J. J. (2016). An integrated metabolic atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer cell*, 29(1), 104-116
2. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E., & Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*, 70(1), 93-105.
3. HsiehJJ, P., SignorettiS, S., AlbigesL, S., & HengDY, L. (2017). FicarraV.. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17009.
4. Padala, S. A., Barsouk, A., Thandra, K. C., Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., ... & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of renal cell carcinoma. *World journal of oncology*, 11(3), 79
5. Ferlay, J. S. E. M., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ... & Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1. 0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase, 11.
6. Gossage, L., Eisen, T. & Maher, E. R. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat. Rev. Cancer* 15, 55–64 (2015).
7. Ledford, H. & Callaway, E. Biologists who decoded how cells sense oxygen win medicine Nobel. *Nature* 574, 161–162 (2019).
8. Cho, H. & Kaelin, W. G. Targeting HIF2 in clear cell renal cell carcinoma. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 81, 113–121 (2016).
9. Mckay, R. R., Bossé, D. & Choueiri, T. K. Evolving systemic treatment landscape for patients with advanced renal cell

- carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 36, 3615–3623 (2018).
10. Graham, J., Dudani, S. & Heng, D.Y.C. Prognostication in kidney cancer: Recent advances and future directions. *J. Clin. Oncol.*
<https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0147> (2018).
11. Dengler, V. L., Galbraith, M. & Espinosa, J. M. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 49, 1–15 (2014).
12. Minamishima, Y. A. et al. A feedback loop involving the Phd3 prolyl hydroxylase tunes the mammalian hypoxic response in vivo. *Mol. Cell. Biol.* 29, 5729–5741 (2009).
13. Uniacke, J. et al. An oxygen-regulated switch in the protein synthesis machinery. *Nature* 486, 126–129 (2012).
14. Wang, Y. et al. Regulation of endocytosis via the oxygen-sensing pathway. *Nat. Med.* 15, 319–324 (2009).
15. Nicholson, H. E. et al. HIF-independent synthetic lethality between CDK4/6 inhibition and VHL loss across species. *Sci. Signal.* 12, eaay0482 (2019).
16. Bommi-Reddy, A. et al. Kinase requirements in human cells: III. Altered kinase requirements in VHL-/- cancer cells detected in a pilot synthetic lethal screen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 16484–16489 (2008).
17. Courtney, K. D. et al. Phase I dose-escalation trial of PT2385, a first-in-class hypoxia-inducible factor-2 α antagonist in patients with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 36, 867–874 (2018).
18. Smith, T. G. et al. Mutation of von Hippel-Lindau tumour suppressor and human cardiopulmonary physiology. *PLoS Med.* 3, e290 (2006).
19. Cheng, X. et al. Marked and rapid effects of pharmacological HIF-2 α antagonism on hypoxic ventilatory control. *J. Clin. Invest.* 130, 2237–2251 (2020).
20. Xu, R. et al. 3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonylindan-4-yl]oxy-5-fluorobenzonitrile (PT2977), a hypoxia-inducible factor 2 α (HIF-2 α) inhibitor for the treatment of clear cell renal cell carcinoma. *J. Med. Chem.* 62, 6876–6893 (2019).
21. Yang, G. et al. Glucuronidation: driving factors and their impact on glucuronide disposition. *Drug Metab. Rev.* 49, 105–138 (2017).