

Potensi *Annonaceous acetogenins* dari Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Agen Kemoterapi melalui Induksi Apoptosis dan Inhibisi HIF-1

Arli Suryawinata¹, Asep Sukohar²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker merupakan penyebab kematian utama kedua di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Hal ini menjadi sangat penting untuk terus dilakukannya penelitian dan pengembangan senyawa antikanker. Salah satunya adalah dengan pemanfaatan bahan alam. Pemanfaatan bahan alam sebagai anti kanker merupakan sebuah terobosan yang sangat penting. *Annonaceous acetogenins* merupakan senyawa utama yang terkandung dalam sirsak (*Annona muricata*). *Annonaceous acetogenin* memiliki efek untuk menginduksi proses apoptosis melalui peningkatan pelepasan sitokrom c dari mitokondria menuju sitosol, peningkatan kadar Bax (*pro-apoptotic*), penurunan kadar Bcl-2 (*anti-apoptotic*), dan peningkatan aktivasi *executioner caspase-9* untuk melakukan *apoptosis*. Kegagalan terapi kanker juga berhubungan dengan tidak responsifnya sel kanker terhadap penggunaan kemoterapi ataupun radiasi. Hal ini disebabkan sel kanker sering mengalami keadaan hipoksia yang berkaitan erat dengan aktivasi *Hypoxia Inducible Factor-1* (HIF-1). Penghambatan HIF-1 dan gen targetnya seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Glucose Transport -1* (GLUT-1) terbukti efektif dapat menurunkan kejadian hipoksia pada sel kanker. Kemampuan *annonaceous acetogenins* dalam menginduksi proses apoptosis dan inhibisi aktivasi HIF-1 untuk meningkatkan responsifitas terapi menjadi dasar penggunaan *annonaceous acetogenins* sebagai agen kemoterapi.

Kata kunci: *Annonaceous acetogenin*, antikanker, apoptosis, *Hypoxia Inducible Factor-1* (HIF-1)

Potency of Isolated *Annonaceous acetogenins* from Sirsak (*Annona muricata*) as Chemotherapy agent by Induction Apoptosis and Inhibition of HIF-1

Abstract

Cancer is the second fatal diseases after cardiovascular diseases. It is be so important to development of anticancer compound.. The utilization of natural compound as anti-cancer is a concrete breakthrough. *Annonaceous acetogenins* is the main active compound from soursop (*Annona muricata*). *Annonaceous acetogenin* has the effect to induce apoptosis by increased release of cytochrome c from mitochondria to cytosol, upregulation of Bax (*pro-apoptotic*), downregulation of Bcl-2 (*anti-apoptotic*), and activate *executioner caspase-9* to process apoptosis. Failure of cancer therapy is correlate of unresponsive cell for chemotherapy or radiation. This is caused of the cancer cells often get hypoxia which induced by *Hypoxia Inducible factor-1* (HIF-1). Inhibition of HIF-1 and its target genes such as *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) and *Glucose Transport -1* (GLUT-1) proved to effectively reduce the incidence of hypoxia in cancer cells. The ability of *annonaceous acetogenins* to induce apoptosis and inhibition of HIF-1 to increase the responsiveness of cancer therapy is the basic acknowledgement of *annonaceous acetogenins* as chemotherapy agents.

Keywords: *Annonaceous acetogenin*, anticancer, apoptosis, *Hypoxia Inducible Factor-1* (HIF-1),

Korespondensi: Arli Suryawinata, Jalan Onta Gg. Angsa 1 no 17, HP 082183083445, Emailsuryawinataarli@gmail.com

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Sedangkan Di Indonesia, prevalensi kanker adalah sebesar 1,4 per 1.000 penduduk), serta merupakan penyebab kematian nomor 7 (5,7%) dari seluruh penyebab kematian.¹⁻²

Tingginya prevalensi kanker tersebut mendorong semakin berkembangnya ilmu pengetahuan terkait bagaimana tatalaksana kanker, baik menggunakan kemoterapi, hormonal, radiasi maupun pembedahan. Akan tetapi tatalaksana tersebut masih meninggalkan beberapa masalah yaitu efek samping yang ditimbulkan. Oleh karena itu sangat dibutuhkan pengembangan untuk menciptakan suatu antikanker baru yang memiliki aktivitas efektif dan selektif serta aman bagi tubuh.³

Proses terbentuknya neoplasma atau kanker disebut karsinogenesis. Karsinogenesis merupakan proses bertahap yang terjadi akibat akumulasi perubahan genetik yang multipel sehingga dapat mengakibatkan transformasi fenotipe. Kerusakan genetik non letal merupakan inti dari mekanisme karsinogenesis. Mutasi genetik tersebut dapat terjadi akibat agen lingkungan, seperti zat kimia, radiasi, dan virus.⁴

Pada keadaan normal sebuah sel yang mengalami kelainan genetik atau mutasi genetik akan memiliki kemampuan untuk menjalankan proses apoptosis untuk mencegah perkembangan mutasi tersebut.⁵

Akan tetapi salah satu kemampuan sel kanker adalah sel tersebut dapat meningkatkan resistensi terhadap induksi apoptosis. Perubahan dalam regulator apoptosis termasuk pada jalur intrinsik memberikan keuntungan sel neoplasma untuk tumbuh dan berkembang didalam lingkungan tumor host.⁶

Selain itu, sel kanker sering mengalami keadaan hipoksia dan menjadi tidak responsif terhadap terapi. Keadaan hipoksia pada sel tumor disebabkan tingginya konsumsi oksigen akibat tingkat proliferasi yang sangat cepat dari sel tersebut.⁷

Masyarakat Indonesia mewarisi berbagai kekayaan leluhur yang sangat bermanfaat bagi kesejahteraan masyarakat. Diantara warisan kekayaan itu adalah kekayaan tanaman dan pengetahuan tentang kasiat dari tanaman. Setidaknya terdapat 40.000 tanaman diseluruh dunia dengan 30.000 diantaranya terdapat di Indonesia. Tetapi hanya terdapat 940 jenis tumbuhan yang dapat digunakan untuk terapi tradisional.³

Penggunaan bahan alam sebagai agen antikanker memiliki sejarah yang panjang dimulai dari obat rakyat yang dikategorikan sebagai obat tradisional. Saat ini beberapa senyawa turunan dari tumbuhan telah berhasil digunakan sebagai terapi kanker seperti, vincristine dan vinblastine yang diisolasi dari *Catharanthus roseus*. Data penelitian menunjukkan bahwa fitokimia yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi dapat menghambat inisiasi, promosi, dan progresivitas dari tumor. Sehingga sangat

penting untuk melakukan penelitian terhadap kualitas standard, efikasi dan keamanan dari penggunaan tumbuhan herbal.^{3,8}

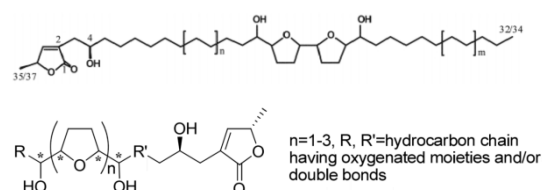
Annona muricata yang juga dikenal sebagai *soursop*, *graviola*, *guanabana*, dan sirsak merupakan anggota dari famili *Annonaceae*. Tanaman ini merupakan tipe tanaman subtropis dan tropis seperti India, Malaysia, dan Indonesia. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa *A. muricata* memiliki efek sebagai antiparasit, antikonvulsan, antimalaria, hepato-protective dan antikanker.⁸

Penelitian fitokimia menunjukkan bahwa *annonaceous acetogenins* merupakan kandungan utama dalam *A. muricata*. Lebih dari 100 *annonaceous acetogenin* telah berhasil diisolasi dari daun, batang, biji, akar dan buahnya.⁹

Annonaceous acetogenins compounds merupakan senyawa turunan dari asam lemak rantai panjang. Aktivitas biologi dari *acetogenin* menunjukkan sifat toksisitas terhadap sel kanker dan menghambat aktivitas *mitochondrial complex I*.⁹

Isi

Annonaceous acetogenins merupakan derivat asam lemak rantai panjang (C_{33} atau C_{34}) dengan karakterisasi struktur yang unik yaitu memiliki cincin tetrahidrofuran (THF) pada pusat yang diikat gugus hidroksil dan gugus α - β -unsaturated- γ -laktone. Cincin tetrahidrofuran berperan sebagai jangkar yang bersifat hidrofilik di dalam membran mitokondria. Sedangkan cincin γ -laktone berperan sebagai sisi interaksi *Annonaceous acetogenins* dengan sisi interaksi quinone di dalam mitokondria kompleks I.^{10,11}

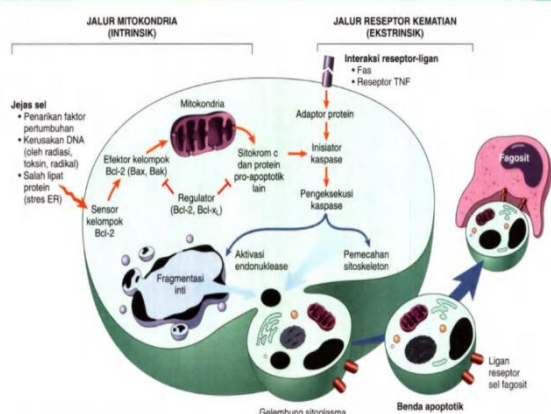


Gambar 1. Gambaran umum struktur *annonaceous acetogenins*^{10, 11}

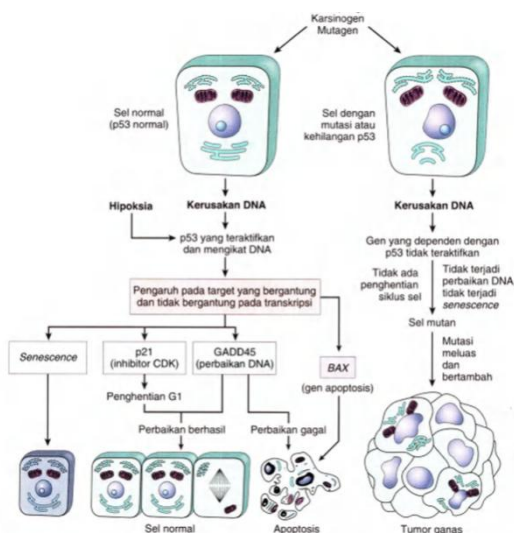
Apoptosis merupakan jalur kematian sel dengan mengaktifkan enzim yang merusak DNA inti sel itu sendiri dan protein pada inti

Arli Suryawinata | Potensi *Annonaceous acetogenins* dari Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Agen Kemoterapi melalui Induksi Apoptosis dan Inhibisi HIF-1

dan sitoplasma. Apoptosis terjadi pada keadaan normal dan berperan untuk menghilangkan sel yang berpotensi menjadi bahaya dan sel yang telah selesai masa fungsinya. Sedangkan pada keadaan patologi apoptosis berfungsi untuk mengeliminasi sel yang telah mengalami gangguan genetik atau kerusakan yang tidak dapat diperbaiki, tanpa menimbulkan reaksi berlebihan sehingga kerusakan jaringan yang terjadi dapat dibatasi serendah mungkin.⁵



Gambar 2. Proses terjadinya apoptosis melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik⁵



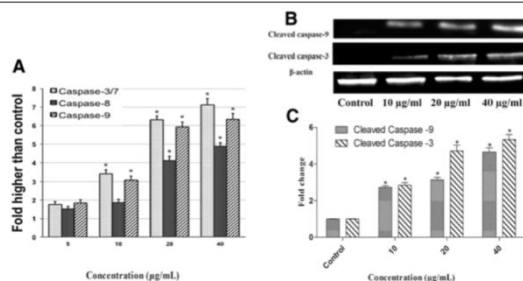
Gambar 3. Kegagalan apoptosis yg menyebabkan terbentuk neoplasma⁵

Annonaceous acetogenins memiliki efek biologis yang impresif dengan menjadi salah satu senyawa penting dalam perkembangan obat kanker. Kemampuan antikanker dari *annonaceous acetogenin* ditunjukkan dalam menghambat enzim NADH: ubiquinone oxidoreductase atau kompleks I pada rantai

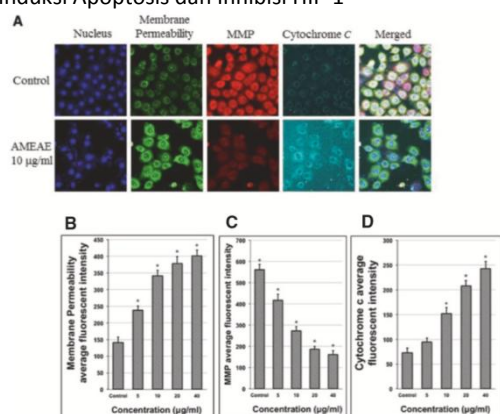
pernafasan mitokondria. Penghambatan produksi ATP, terutama untuk sel-sel kanker dengan tingkat metabolisme yang tinggi, akan menyebabkan apoptosis.¹⁰⁻¹¹

Mekanisme lain *annonaceous acetogenin* dalam menginduksi proses apoptosis adalah dengan mempengaruhi *Mitochondrial Membran Permeability* (MMP) sehingga terjadi peningkatan translasi *cytochrome c* dari mitokondria ke sitosol untuk mengaktifkan kaspase-9 sebagai *executioner caspase* pada proses apoptosis. Pro-apoptotic protein seperti Bax juga ikut meningkat sebagai efek keterlibatan dalam pelepasan sitokrom c melalui dimerisasi dan tranlokasi ke membran mitokondria bagian luar. Sementara itu protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 yang menekan translokasi sitokrom c akan mengalami penurunan regulasi.¹²

Peningkatan Bax sebagai faktor pro-apoptotic dan keluarnya sitokrom c dari mitokondria ke sitosol serta menurunnya regulasi protein anti-apoptotic seperti Bcl-2 akan menginduksi proses apoptosis untuk berjalan normal kembali.¹²



Gambar 4. Efektivitas *annonaceous acetogenin* dalam aktivasi kaspase¹²



Gambar 5. Efektivitas annonaceous terhadap permeabilitas membran sel dan pelepasan sitokrom c¹²

Permasalahan terapi pada sel kanker bukan hanya terbatas pada kegagalan kemoterapi atau radiasi untuk menginduksi proses apoptosis, tetapi juga karena tidak responsifnya sel kanker terhadap penggunaan kemoterapi ataupun radiasi tersebut.⁷

Hal ini disebabkan karena sel kanker sering mengalami keadaan hipoksia sehingga kadar oksigen pada sel rendah dan sel menjadi tidak responsif terhadap terapi. Keadaan hipoksia pada sel kanker ini perlu ditanggulangi untuk meningkatkan angka keberhasilan terapi.⁷

Pada keadaan hipoksia, protein Hypoxia Inducible Factor-1 (α) berperan penting mengendalikan respon selular dan akan mengalami dimerisasi dengan HIF-1 β , membentuk faktor transkripsi HIF-1. Dimana peran HIF-1 adalah untuk mengaktifkan transkripsi gen-gen yang sangat krusial dalam terbentuknya kanker, metabolisme glukosa, dan invasi sel-sel kanker.⁷

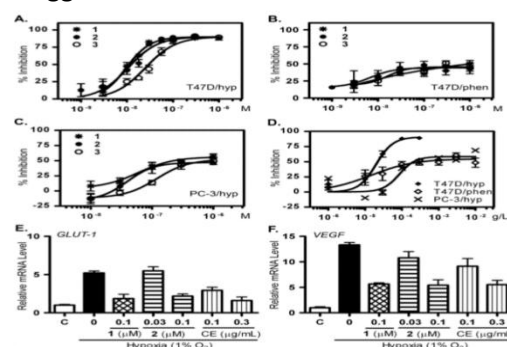
Hypoxia Inducible Factor-1 juga memicu angiogenesis tumor dengan meningkatkan produksi angiogenic factor. Oleh karena itu senyawa yang dapat menghambat HIF-1 sangat berpotensi untuk menjadi obat antikanker.¹³

Acetogenins menghambat aktivitas HIF-1 dengan memblokir induksi hipoksia oleh protein HIF-1 α . *Annonaceous acetogenins* dapat menekan produksi ROS pada

Daftar Pustaka

1. Mugi Wahidin. Deteksi Dini Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara di Indonesia

mitokondria kompleks III dengan memblokir aliran elektron. Penekanan produksi ROS akan mengakibatkan kegagalan induksi hipoksia sehingga aktivasi HIF-1 akan terhambat.¹³



Gambar 6. Acetogenins menghambat induksi hipoksia oleh HIF-1 dan gen targetnya¹³

Ringkasan

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Fakta ini mendorong untuk terus dilakukannya penelitian terhadap senyawa antikanker. Penggunaan bahan herbal dalam terapi antikanker sangat menjanjikan melihat bukti-bukti yang sudah ada. Salah satunya adalah pemanfaatan *annonaceous acetogenins*. *Annonaceous acetogenin* merupakan senyawa utama yang terkandung dalam *Annona muricata* yang memiliki efek sebagai antikanker.

Annonaceous acetogenins dapat menginduksi proses apoptosis melalui beberapa mekanisme yaitu, peningkatan pelepasan sitokrom c, peningkatan regulasi Bax, penurunan Bcl-2 dan aktivasi executioner caspase.

Simpulan

Penggunaan *annonaceous acetogenin* yang diisolasi dari buah sirsak (*Annona muricata*) sebagai agen antikanker terbukti dapat menginduksi terjadi apoptosis melalui supresi fungsi mitokondria kompleks 1 dan menghambat HIF-1 sehingga sel kanker menjadi lebih responsif terhadap terapi kanker.

2007-2014. Jakarta: Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. 2015:

2. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Tahun 2013. Jakarta: Badan Litbang Kemenkes RI; 2013
3. Asep Sukohar, Hening Herawati, Arief B. Witarto, Setiawan, Firman F. Wirakusumah, Herry S. Sastramihardja. Role Of Chlorogenic Acid From Lampung Robusta Coffee Against Gene Expression Of Mirna (Micro Rna) 146 A On Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 2013;2(6):776-84.
4. Rukmini R Mangunkusumo. editor. Neoplasia. Dalam: Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 9. Jakarta: EGC.
5. Rukmini R Mangunkusumo. editor. Jejas Sel, Kematian Sel dan Adaptasi. Dalam: Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 9. Jakarta: EGC.
6. VR Fantin, P Leder. Mitochondriotoxic compounds for cancer therapy. *Oncogene*. 2006;25:4787-97.
7. Masagus Zainuri, Lutfah Rif'ati. Role Of Manganese-Containing Super Oxide Dismutase (Mnsod) In Regulation Of Expression Hypoxia Inducible Factor-1 α (Hif-1 α) On Hypoxia. *Media Litbangkes*. 2013;23(4):143-8.
8. Sulaiman Hamizah, AH Roslida, O Fezah, KL Tan, YS Tor, CI Tan. Chemopreventive Potential of *Annona muricata* L Leaves on Chemically-Induced Skin Papillomagenesis in Mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13:2533-39.
9. Soheil Zorofchian Moghadamtousi, Mehran Fadaeinasab, Sonia Nikzad, Gokula Mohan, Hapipah Mohd Ali, Habsah Abdul Kadir. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16:15625-58.
10. Jeffry Julianus, Laurensius Widi Andhika Putra. Sintesis Laktogenin Dari Tetrahidrofuran-3-Karboksaldehida Dan 2-Asetil- β -Butirolakton Dengan Katalis Natrium Metoksida. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*. 2013;10(1):43-50.
11. Naoto Kojima, Tetsuaki Tanaka. Medicinal Chemistry of Annonaceous Acetogenins: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Analogues. *Molecules*. 2009;14:3621-61.
12. Soheil Zorofchian Moghadamtousi, Habsah Abdul Kadir, Mohammadjavad Paydar, Elham Rougollahi, Hamed Karimian. *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of Nf-KB. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14:299.
13. Veena Coothankandaswamy, Yang Liu, Shui-Chun Mao, J. Brian Morgan, Fakhri Mahdi, Mika B. Jekabsons, *et al.* The Alternative Medicine Pawpaw and Its Acetogenin Constituents Suppress Tumor Angiogenesis via the HIF-1/VEGF Pathway. *J Nat Prod*. 2010;73(5):956-61.