

Review

by Yolanda Pertiwi

Submission date: 12-Jun-2020 01:09PM (UTC+0700)

Submission ID: 1342394052

File name: 260110160018_Yolanda_Pertiwi_Turnitin_Cek.docx (99.39K)

Word count: 3644

Character count: 23183

REVIEW ARTICLE : POTENSI JPH203 SEBAGAI INHIBITOR L-TYPE AMINO ACID TRANSPORTER 1 (LAT1) DALAM PENGEMBANGAN SENYAWA RADIOTERAGNOSTIK KANKER

Yolanda Pertiwi¹, Driyanti Rahayu¹, Maula Eka Sriyani², Raden Bayu Indradi³, **Holis Abdul Holik**¹

¹Departemen Ana¹³ Farmasi & Kimia Medisinal, Fakultas Farnasi Universitas Padjadjaran

²Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan(PSTNT) Batan, Bandung.

³Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Email: holis@unpad.ac.id

Abstract

Background: Cancer has become the leading cause of health problems in the world. Currently the latest research focuses on a cancer therapy approach involving specific target molecules only involved in the development of cancer cells using radioteragnostics. Radioteragnostic is a chemical compound that contains radioisotopes. The most commonly used radioisotopes are ^{11}C and ^{18}F with the imaging tool, positron emission tomography (PET). One specific target molecule in cancer therapy is L-type amino transporter 1 (LAT1) which is overexpressed in cancer cells, but slightly in normal cells. LAT1 functions to provide nutrition to cancer cells in order to proliferate massively, so that LAT1 inhibition can be an alternative cancer therapy. Several studies have shown that inhibitors that specifically inhibit LAT1 are JPH203. This compound has been developed for anticancer therapy which can inhibit LAT1 uptake, so that the absorption of amino acids into cancer cells can be reduced and inhibit the growth of cancer cells.

Method: In this literature review article summarized various studies regarding the development of JPH203 as a LAT1-targeting therapy and its potential as a candidate for radioteragnostic compounds.

Results: The results of the literature study conducted show that JPH203 as a selective LAT1 inhibitor is able to efficiently suppress the growth of cancer cells with low SI_{50} and IC_{50} results. So that JPH203 can be reconsidered as a condition for potential therapeutic targets that can be used in the development of new cancer radioteragnostic compounds.

Conclusion: Based on the results of the literature review shows that LAT1 as an amino acid transporter in cancer cells can produce imaging of several cancer cells accurately and effectively, such as kidney cancer, brain cancer, liver cancer, glioblastoma, and adenocarcinoma. LAT1 activity as a cancer cell amino acid transporter can be inhibited selectively by JPH203. JPH203 shows massive inhibitory activity of cancer cell proliferation in some cancer cells. So that the use of this JPH203 compound can be reconsidered as a potential therapeutic target that can be used in the development of new cancer radioteragnostic compounds.

Keywords: JPH203, radiotheragnostics, LAT1 inhibitor

Intisari

Latar belakang: Kanker telah menjadi penyebab masalah kesehatan utama di dunia. Saat ini penelitian terbaru berfokus pada pendekatan terapi kanker dengan melibatkan molekul target yang spesifik hanya terlibat dalam perkembangan sel kanker menggunakan radioteragnostik. Radioteragnostik merupakan senyawa kimia yang di dalamnya terkandung radioisotop. Radioisotop yang umumnya digunakan adalah ^{11}C dan ^{18}F dengan alat pencitraannya yaitu *positron emission tomography* (PET). Salah satu molekul target spesifik dalam terapi kanker adalah L-type amino transporter 1 (LAT1) yang terekspresi berlebih pada sel kanker, namun sedikit pada sel normal. LAT1 berfungsi memberikan asupan nutrisi kepada sel kanker agar dapat berproliferasi secara masif, sehingga inhibisi LAT1 dapat menjadi alternative terapi kanker. Beberapa penelitian menunjukkan inhibitor yang secara spesifik menghambat LAT1 adalah JPH203. Senyawa ini telah dikembangkan untuk terapi antikanker yang dapat menghambat uptake LAT1, sehingga penyerapan asam amino ke dalam sel kanker dapat berkurang dan menghambat pertumbuhan sel kanker.

Tujuan: Tujuan utama dari studi literatur ini adalah untuk mengetahui potensi JPH203 yang merupakan inhibitor LAT1 dalam perannya sebagai agen radioteragnostik kanker baru.

Metode: Pada artikel kajian pustaka ini dirangkum berbagai penelitian mengenai pengembangan JPH203 sebagai terapi pentarget-LAT1 dan potensinya sebagai kandidat senyawa radioteragnostik.

Hasil: Hasil studi literatur yang dilakukan menunjukkan bahwa JPH203 sebagai inhibitor selektif LAT1 mampu menekan pertumbuhan sel kanker secara efisien dengan didapatkan hasil SUV dan IC₅₀ yang rendah. Sehingga JPH203 dapat dipertimbangkan kembali sebagai syarat target terapi potensial yang dapat digunakan dalam pengembangan senyawa radioteragnostik kanker baru.

Kesimpulan: Berdasarkan hasil tinjauan pustaka menunjukkan bahwa LAT1 sebagai transporter asam amino pada sel kanker dapat menghasilkan pencitraan beberapa sel kanker secara akurat dan efektif, seperti pada kanker ginjal, kanker otak, kanker hati, glioblastoma, dan adenocarcinoma. Aktivitas LAT1 sebagai transporter asam amino sel kanker dapat dihambat secara selektif oleh JPH203. JPH203 menunjukkan aktivitas penghambatan proliferasi sel kanker secara masif pada beberapa sel kanker. Sehingga penggunaan senyawa JPH203 ini dapat dipertimbangkan kembali sebagai target terapi potensial yang dapat digunakan dalam pengembangan senyawa radioteragnostik kanker baru.

Kata kunci : JPH203, radioteragnostik, inhibitor LAT1

1. PENDAHULUAN

Penyakit tidak menular (PTM), sekarang ini bertanggung jawab atas sebagian besar kematian global dan kanker menempati peringkat atas sebagai penyebab utamanya. Kanker merupakan penyakit penyebab kematian nomor satu (atau nomor dua) pada populasi yang berusia dibawah 70 tahun hampir di seluruh negara di dunia dan menjadi salah satu penghalang untuk meningkatkan harapan hidup manusia di setiap negara di dunia sejak abad ke-21(1). Data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN)(2) pada tahun 2018, menunjukkan terjadinya 18,1 juta kasus kanker dan lebih dari setengah kasus mengalami kematian. Di Indonesia, prevalensi kanker meningkat dari 1,4 menjadi 1,79 per 1000 penduduk dari tahun 2013 ke tahun 2018, dengan kasus terbaru yang paling banyak adalah kanker payudara dan kasus penyebab kematian terbanyak adalah kanker paru(3). Jumlah kasus serta kematian yang tinggi pada penyakit kanker berhubungan dengan meningkatnya prevalensi faktor resiko seperti kelebihan berat badan, merokok, pertumbuhan populasi yang tinggi serta seiring dengan bertambahnya usia(4).

Saat ini, pengobatan kanker telah bergerak ke arah *personalized medicine*, dimana dikembangkan berbagai obat penarget baru secara klinis. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan sebagai terapi kanker. Operasi, terapi dengan radiofarmaka serta kemoterapi menjadi metode utama yang digunakan pada pengobatan kanker saat ini. Namun, hal ini belum sepenuhnya membuat diagnosis serta pengobatan kanker memberikan efek farmakologis sesuai dengan yang diharapkan (5). Dalam aspek diagnosis, kanker hampir selalu terdeteksi saat sel kanker sudah membentuk massa yang cukup besar, karena kurangnya kemampuan alat untuk mendeteksi lokasi dan ukuran kanker secara tepat pada fase awal (6). Sedangkan dalam aspek terapi, belum ditemukan obat yang benar-benar selektif hanya membunuh sel kanker tanpa membunuh sel normal di sekitarnya, seperti jaringan limfosit dan saluran cerna (7). Selain itu, penyebabnya adalah

heterogenitas sel kanker. Heterogenitas ini terjadi karena pertumbuhan sel kanker sangat cepat, sehingga saat sel belum matang, sel telah mengalami mitosis (pembelahan sel yang menghasilkan sel identik). Sebagai akibatnya, perkembangan sel kanker akan semakin bervariasi dan menyimpang jauh dari sel asal (8). Untuk meminimalisir terjadinya heterogenitas tersebut, maka dikembangkanlah pengobatan kanker berdasarkan pada *targeted therapy* yang berperan untuk menghambat proliferasi sel kanker dengan cara mengganggu molekul spesifiknya, terapi ini disebut juga sebagai *molecular targeted therapy*. Terapi tersebut diharapkan memiliki **efektivitas dan selektivitas yang tinggi terhadap sel kanker**, namun memiliki **efek samping yang rendah** (9).

Untuk mengefektifkan diagnosis serta terapi kanker, dibutuhkan molekul target yang tepat. Para peneliti di bidang onkologi telah memberikan atensi lebih kepada molekul target yang saat ini menjadi topik hangat pada diagnosis dan terapi kanker, dikarenakan kemampuan uniknya dalam ekspresi sel kanker. Molekul target ini adalah *L-type amino acid transporter 1* atau biasa disebut LAT1 (SLC7A5)(1,10).

Sel kanker membutuhkan nutrisi dan asam amino dalam jumlah yang cukup besar agar dapat tumbuh dengan cepat dan terus berproliferasi. Kebutuhan asam amino ini dipenuhi dengan mengangkut asam amino serta nutrisi yang dibutuhkan ke dalam sel melalui *transporter* yang selektif pada membran plasma, dalam hal ini yaitu LAT1(11,12). LAT1 merupakan *transporter* asam amino yang mempunyai kemampuan dalam ekspresi berlebih terhadap sel kanker, namun terdistribusi sedikit pada sel normal (13).

Salah satu terapi kanker yang umumnya digunakan di Indonesia adalah radiofarmaka. Radiofarmaka merupakan sediaan farmasi yang umumnya diberikan melalui intravena dalam bentuk senyawa kimia yang didalamnya mengandung radioisotop. Pengobatan penyakit kanker menggunakan radiofarmaka sudah dimulai sejak setengah abad yang lalu dan berkembang pesat mulai tahun 1980-an(23,24). Beberapa radioisotop yang sering digunakan dalam diagnosis serta pengobatan kanker dengan radiofarmaka adalah logam Carbon-11 (^{11}C), Fluoro-18 (^{18}F), Zirconium-89 (^{89}Zr), Gallium-68 (^{68}Ga) dan Copper-64 (^{64}Cu) (14,25,26).

Alat yang awalnya umum digunakan untuk mendeteksi eksistensi kanker di dalam tubuh adalah *Computed Tomography Scan* atau CT scan dengan mengandalkan sinar x. Namun aplikasi CT scan masih di anggap kurang efektif, sehingga dikembangkan teknologi yang lebih mutakhir untuk mendeteksi kanker yaitu dengan menggunakan alat *positron emission tomography* (PET). PET merupakan alat pencitraan yang dapat menyajikan data secara kuantitatif mengenai distribusi positron radiofarmaka yang dimasukkan di dalam tubuh (27).

Dalam penggunaan PET diperlukan 2 unsur agar dapat terjadinya pencitraan, yaitu 1) radioisotop yang akan memancarkan positron saat proses peluruhan sel, dan 2) radiofarmaka yang dapat menjadi *transport* bagi radioisotop agar dapat masuk ke dalam tubuh. Salah satu perpaduan radioisotop-radiofarmaka yang sering digunakan adalah ^{18}F -FDG (*fluorodeoxyglucose*) yang dapat terbentuk saat adanya glukosa. Sel kanker membutuhkan glukosa sebagai salah satu nutrisinya agar dapat berdiferensiasi secara masif, dengan sifat tersebut tempat yang terdapat banyak FDG secara berlebihan dapat dicitrakan dengan mudah dan diasumsikan sebagai lokasi penyeberan kanker (30). Hal tersebut berlaku juga untuk radiofarmaka lain seperti *methionine* (MET) yang biasa dipadukan dengan ^{11}C menjadi ^{11}C -MET yang dapat memberikan informasi mengenai metabolisme asam amino di dalam tumor otak(16). Selain itu, banyak juga digunakan, ^{18}F -L-4-bromo-2-fluorophenylalanine (^{18}F -FBPA) untuk membedakan antara tumor dan lesi inflamasi, dan ^{89}Zr -desferoxamine-anti-LAT1-antibody (^{89}Zr -DFO-Ab2) untuk mendiagnosis eksistensi kanker hati (14,31).

Peningkatan ekspresi LAT1 merupakan salah satu cara sel kanker memenuhi kebutuhan asam aminonya secara utuh. Semakin banyak asupan asam amino yang didapatkan oleh sel kanker, semakin mudah juga sel kanker berkembang di dalam tubuh. Untuk mencegah hal tersebut, diperlukan senyawa yang secara selektif menghambat pemberian asam amino oleh LAT1 kepada sel kanker(19). Beberapa studi klinis dan skrining secara biologis menunjukkan salah satu senyawa yang dapat berikatan dan menghambat LAT1 secara selektif yaitu JPH203(20,21).

JPH203 merupakan inhibitor selektif yang menjadikan LAT1 sebagai targetnya, artinya senyawa ini mempunyai aktivitas yang dapat menghambat fungsi LAT1. JPH203 telah dikembangkan untuk terapi antikanker yang dapat menghambat pengangkutan LAT1 sehingga penyerapan asam amino ke dalam sel tumor dapat berkurang(22).

Pada artikel review ini dirangkum berbagai penelitian mengenai pengembangan JPH203 sebagai terapi pentarget-LAT1 dan potensinya sebagai kandidat senyawa radioteragnostik.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Pada penulisan artikel *review* ini, metode yang digunakan adalah metode *studi literatur*. Tahapan yang dilakukan, yaitu : pengumpulan dan karakterisasi data yang diperoleh, analisis data, interpretasi hasil, dan pengkajian penelitian lebih lanjut.

Data dikumpulkan dari *website* yang sudah terverifikasi seperti <https://www.researchgate.net>, <https://www.sciencedirect.com>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, dan <http://www.jpharma.com/> yang memuat berbagai

penelitian yang telah dipublikasikan pada jurnal internasional yang sudah terakreditasi mencakup *J Pharmacol Sci*, *Journal of Pharmacological Sciences*, *Journal of Pharmaceutical Science*, *Placenta*, dan *Drug Metab. Pharmacokinet.*

7
Data-data yang diperoleh mencakup data kuantitatif dan data kualitatif. Pengolahan data kuantitatif dilakukan dengan mendeskripsikan variabel yang terdapat pada penelitian dari berbagai macam sumber studi dan menarasikannya menjadi bentuk paragraf, sehingga data yang diperoleh dapat dijelaskan. Sedangkan untuk pengolahan data kualitatif dilakukan melalui proses pemilihan serta simplifikasi data dengan penyajian dalam bentuk naratif deskriptif yang akan ditarik simpulannya secara bertahap. Dari kedua data tersebut didapatkan interpretasi hasil yang dapat digunakan untuk pertimbangan penelitian lebih lanjut.

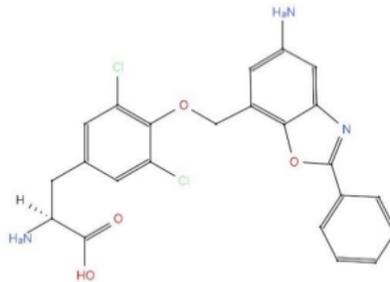
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Asam amino memainkan peran penting dalam beberapa jalur metabolisme dan sangat penting dalam melakukan fungsi khusus di dalam sel. Senyawa ini merupakan konstituen dasar dari struktur sel dan membutuhkan transporter khusus untuk menembus membran plasma. Pada kelompok transporter asam amino tipe-L (LAT) terdapat 4 tipe pengangkut, yaitu LAT1, LAT2, LAT3 dan LAT4. LAT memiliki fungsi sebagai rute penting untuk masuknya asam amino esensial (AAE) ke dalam sel. tetapi di antara ke empatnya, yang terkespresi secara berlebih pada sel kanker adalah LAT1 (40). Ekspresi LAT1 yang meningkat disebabkan karena sel kanker yang membutuhkan AAE secara masif (41).

Studi dasar dan klinis membuktikan bahwa LAT1 merupakan molekul target yang valid untuk radioteragnostik (radioterapi dan diagnostik) kanker. LAT1 dapat mengangkut AAE netral (misalnya leusin) ke dalam sel kanker dengan cara bergantung pada ion Natrium (Na^+) di dalam tubuh (15) dan selanjutnya akan membentuk kompleks heterodimer dengan glikoprotein *heavy chain 4F2 surface antigen* (4F2hc, CD98, SLC3A2). Pembentukan heterodimer ini bertujuan agar LAT1 dapat meng-*import* AAE netral dalam jumlah yang besar dan menukarnya dengan AAE intraselular (misalnya, glutamin), sehingga LAT1 dapat mengekspresikan sel kanker (16,17). LAT1 menunjukkan afinitas yang lebih tinggi pada AAE intraseluler dibandingkan AAE ekstraseluler, dan mengindikasikan bahwa jumlah asam amino yang diberikan kepada sel kanker bergantung pada konsentrasi substrat intraselulernya (18).

Beragam usaha dari kimia sintetik dan juga penapisan *in vitro* dilakukan untuk menciptakan berbagai senyawa baru dimana senyawa tersebut terdapat aktivitas penghambatan pada LAT-1, salah satunya adalah JPH203 (KYT-0353) dimana senyawa ini berfungsi sebagai analog tirosin yang

10 dapat berikatan dengan substrat LAT-1 dan memiliki efek menghambat yang lebih selektif pada LAT-1 secara *in vitro* dan *in vivo* pada tikus dengan tumor HT-29 (kanker usus besar). Senyawa JPH203 juga efektif dalam menghambat berbagai jenis kanker (15). Sehingga JPH203 dikatakan dapat menjadi agen anti kanker yang baru (49).



Gambar 1. Struktur kimia JPH203 (10)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa banyak tumor ganas yang mengekspresi LAT1 secara berlebihan diantaranya kasus kanker utama seperti glioma (26), Kanker payudara (43), kanker pankreas (21), kanker lidah (44), kanker hipofaring (45), kanker hepatoseluler (46), kanker ovarium (11), karsinoma laring (47), kanker esofagus (48).

Selanjutnya, dilakukan studi literature mengenai potensi JPH203 dalam menghambat LAT1 secara selektif dengan metode pengujian *in vitro* maupun *in vivo* (Tabel 1).

Tabel 1. Potensi JPH203 dalam penghambatan pada beberapa penyakit kanker

Referensi	Penyakit	Metode Pengujian	Cell line	Hasil IC ₅₀ (µM)	Mekanisme
(20)	Kanker mulut	Uji <i>in vitro</i>	YD-38	0,79±0,06	Induksi apoptosis sel YD-38 menggunakan JPH203 dengan menginduksi penipisan intraseluler AAE netral meningkat sebanyak 16,5%.
(34)	Kanker usus	Uji <i>in vitro</i>	HT-29 Lovo	30,0±6,4 2,3±0,3	JPH203 mereduksi secara signifikan viabilitas pada kanker usus, dengan cell line Lovo yang paling tinggi efek reduksinya.

(34)	Kanker lambung	Uji <i>in vitro</i>	MKN1 MKN45	41,7±2,3 4,6±1,0	JPH203 efektif dalam mereduksi sel kanker lambung, terutama pada <i>cell line</i> MKN45.
(10)	Osteosarcoma	Uji <i>in vitro</i>	Saos2 FOB	1,37±0,27 92,12±10,71	JPH203 menekan pertumbuhan dan proliferasi sel Saos2 lebih kuat dibandingkan sel FOB, serta meningkatkan apoptosis sel kanker.
(35)	Medulloblastoma (MB)	Uji <i>in vitro</i>	HD- MB03 DAOY		JPH203 menghambat homeostasis asam amino, migrasi dan proliferasi sel dengan toksisitas yang rendah.
(36)	Kanker tiroid anaplastic	Uji <i>in vivo</i>	8505c SW1736 Hth104	2,0 4,4 1,3	JPH203 menghambat proliferasi 5 dari 6 <i>cell line</i> pada kanker tiroid anaplastik.
(36)	Kanker tiroid papiler	Uji <i>in vivo</i>	K1 KTC1 TPC1	16,9 6,8 2,0	Peningkatan ekspresi LAT1 sejalan dengan semakin buruknya kondisi kanker yang diderita.

Dari berbagai penelitian tersebut, didapatkan hasil bahwa JPH203 menunjukkan aktivitasnya sebagai senyawa inhibitor selektif LAT1 yang menjanjikan sebagai senyawa anti kanker baru dengan metode pengujian baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Tabel 1).

Dalam beberapa penelitian, senyawa tersebut menunjukkan inhibisi yang kuat pada *leusin uptake* dan pertumbuhan sel dengan masing-masing nilai IC₅₀ adalah 0,06 µM dan 4,1 µM di dalam sel kanker usus (HT-29), sel kanker mulut (YD-38) (10,20).

Salah satunya, penelitian Yun, et al pada tahun 2014, dilakukan pemeriksaan efek JPH203 pada viabilitas sel YD-38 dan NHOKs. Pada sel YD-38 dan NHOKs ditambahkan JPH203 pada berbagai konsentrasi dan waktu inkubasi dan kemudian dianalisis menggunakan uji MTT dengan pereaksi MTT guna menguji aktivitas sitotoksik pada kedua sel tersebut. Saat sel di uji coba dengan pemberian 0,01-30 mM JPH203 selama 1-4 hari (Tabel 3), JPH203 sepenuhnya menghambat proliferasi sel YD-38 dalam dosis dan cara tergantung pada waktunya. Sebaliknya, JPH203 hanya menghambat sedikit

proliferasi NHOKs yang merupakan keratinosit oral normal, atau sel normal pada rongga mulut manusia (20).

Tabel 2. Efek anti-proliferasi JPH203 terhadap sel YD-38 dan NHOKs(20).

Hari ke-	IC ₅₀ YD-38 (μM)	IC ₅₀ NHOKs (μM)
1.	3,50 ± 0,42	>30
2.	0,69 ± 0,08	28,3 ± 5,9
3.	0,19 ± 0,02	15,8 ± 2,9
4.	0,069 ± 0,007	4,1 ± 0,7

Sejalan dengan semakin meningkatnya kasus kanker di Indonesia maupun secara global, diperlukan teknologi yang lebih canggih untuk medeteksi serta mengobati kanker secara efektif dan efisien sejak fase awal. Penggunaan PET dengan senyawa radiolabeling diharapkan memberikan informasi mengenai keberadaan sel kanker di dalam tubuh secara cepat dan akurat, sehingga penanganan kanker dapat dilakukan secara efektif dengan meminimalisir efek samping yang ditimbulkan.

Dari hasil penelusuran literatur, didapatkan potensi radiofarmaka sebagai pentarget LAT1 yang ditunjukkan pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Potensi senyawa radiofarmaka sebagai pentarget LAT1 menggunakan metode analisis *in vivo* dan *in vitro*

Referensi	Tracer	Penyakit	Cell line	SUV tumor (g/mL)	SUV lesi inflamasi (g/mL)	Hasil
	¹¹ C-Met-BCH	Tumor otak (glioma)		3,4 ± 0,43	1,6 ± 0,11	Sensitivitas dan spesifisitas pencitraan pada tumor otak naik sebesar 83% dan 73,9%, berurutan.
(26)	¹⁸ F-FDG-BCH	Kanker dan lesi inflamasi	HEK293	7,2 ± 2,1	4,6 ± 0,63	FDG-PET terdeteksi cukup tinggi pada tumor dan lesi inflamasi, sehingga cukup suit untuk memebedakan keduanya

menggunakan ^{18}F -FDG.

	^{18}F -FBPA-BCH	Kanker Ginjal		$3,2 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,19$	Pemeriksaan tumor spesifik dengan menggunakan LAT1 dengan akumulasi rendah pada lesi inflamasi. FBPA-PET berguna untuk membedakan tumor dan inflamasi .
(14)	^{89}Zr -DFO-Ab2	Kanker Hati	RH7777	$2,2 \pm 0,07$; setelah 3 hari naik menjadi $3,0 \pm 0,24$		Menunjukkan agent immunoPET yang potensial untuk pencitraan transporter asam amino spesifik .
(32)	^{18}F -FIMP-BCH	Glioblastoma	LNZ308	$2,32 \pm 0,09$	$0,96 \pm 0,04$	Dapat diimplementasikan untuk pencitraan PET pada glioblastoma dan monitoring fase awal hasil terapi kanker.
(33)	^{18}F -OMFD-T2	Adenocarcinoma (Karsinoma sel skuamosa)	FaDu			^{18}F -OMFD secara partikel akan stabil sebagai pelacak untuk <i>diagnostic imaging</i> pada karsinoma sel skuamosa kepala dan leher.

(34)	¹⁸ F-FET-BCH	Glioma dan metastase otak	2,3 ± 0,9	1,1 ± 0,2	Memberikan informasi diagnosis glioma dan metastase otak melalui pencitraan PET.
------	-------------------------	---------------------------	-----------	-----------	--

SUV merupakan marker yang digunakan untuk merefleksikan keagresifan suatu tumor dan merupakan faktor prognostik di beberapa kanker(35). Penggunaan SUV sudah umum digunakan untuk melihat hasil pencitraan onkologi secara klinis menggunakan PET(36). Semakin kecil nilai SUV, maka semakin jinak pula tumornya, umumnya tumor dianggap jinak jika hasil SUV nya kurang dari 2,0 (37).

SUV (satuan g/mL) didapatkan dari rasio konsentrasi radioaktivitas yang diperoleh pada hasil pencitraan (C_{img} , satuan MBq/mL) dan konsentrasi dari radioaktivitas yang di injeksikan ke seluruh tubuh(C_{inj} , satuan MBq/g) (38).

Nilai C_{nj} dihitung sebagai rasio dari dua pengukuran yang berbeda : 1) dosis radiofarmaka yang diinjeksikan (ID) dan 2) massa tubuh (BW) dari pasien. Dari persamaan tersebut dapat dbuat persamaan baru untuk menghitung SUV pada waktu t post injeksi.

$$\mathbf{a.} \quad SUV = \frac{C_{img}}{C_{inj}} \quad \mathbf{b.} \quad SUV(t) = \frac{C_{img}(t)}{\frac{ID}{BW}}$$

Keterangan a) Persamaan SUV; **b)** Persamaan SUV pada waktu t post injeksi dengan radioaktivitas yang diukur dari gambar yang diperoleh pada waktu t, peluruhan pada t=0 dikonversi dari volume ke unit berbasis massa melalui factor 1 g/mL dan ID t=0 serta BW pada hari dilakukan pencitraan (38).

Alat yang digunakan dalam pencitraan kanker adalah PET. Alat ini merupakan alat pencitraan yang dapat menyajikan data secara kuantitatif mengenai distribusi positron radiofarmaka yang dimasukkan di dalam tubuh (27). Positron (β^+) merupakan partikel beta yang bermuatan positif dan dapat dipancarkan ketika terdapat banyak proton di dalam suatu atom. Keberadaan sebuah positron hanya bersifat sementara saja. Setelah kehilangan semua energi kinetiknya, interaksinya dengan elektron akan berakhir (28). Prinsip kerja PET didasarkan pada *coincidence detection* yang terjadi antara kedua foton tersebut. *Coincidence detection* adalah metode yang secara ampuh dapat meningkatkan sensitivitas dan kemampuan pencitraan dinamis dari PET. Sistem kamera pada PET berisi cincin detector yang melingkari pasien. Data dikumpulkan dari berbagai sudut yang di dapatkan pada sekitaran poros tubuh pasien. Selanjutnya data tersebut di gunakan untuk

merekonstruksi gambar dari aktivitas distribusi foton yang disajikan dalam bentuk irisan atau tomografi (29)

Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, hasil *uptake* sel *in vitro* beberapa *tracer* yang memberikan hasil pencitraan PET pada sel kanker dan lesi inflamasi dengan spesifisitas dan sensitivitas yang cukup tinggi dibandingkan sel normal yang dibuktikan dengan hasil *Standardized uptake value* (SUV) yang rendah (**Tabel 3.**). Namun diperlukan *tracer* yang lebih selektif dalam pencitraan PET sehingga didapatkan hasil yang bisa membedakan antara pencitraan sel tumor dan lesi inflamasi.

Pada tahun 2016, Watabe melakukan penelitian mengenai perbandingan nilai SUV antara ^{18}F -FBPA, ^{18}F -FDG dan ^{11}C -MET pada sel kanker. Percobaan ini dilakukan baik secara *in vivo* maupun *in vitro* dengan dosis yang diinjeksikan sebesar 2,22 MBq/mmol kepada tikus yang sebelumnya diinjeksikan sel kanker ginjal (HEK293). Hasilnya sel HEK2933 terekspresi stabil di LAT1 maupun LAT2 saat dilakukan pencitraan oleh ^{18}F -FBPA. LAT2 merupakan salah satu bagian dari *L-type amino acid transporter* yang berperan dalam transportasi sel normal, berkebalikan dengan LAT1 yang mentransfer asam amino kepada sel kanker (20). Namun dari perbandingan SUV lesi inflamasi pada ketiganya, SUV ^{18}F -FDG menunjukkan nilai yang cukup tinggi. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa kemampuan ^{18}F -FDG kurang spesifik dalam membedakan antara tumor dan lesi inflamasi (31).

Pemeriksaan asam amino menggunakan PET, seperti pada ^{11}C -MET dikembangkan untuk mengatasi kekurangan ^{18}F -FDG yang spesifisitas antara tumor dan lesi inflamasinya rendah. Senyawa ini di prediksi memiliki spesifisitas tumor yang lebih tinggi dibandingkan ^{18}F -FDG, namun berdasarkan penyelidikan, selain pada sel kanker, senyawa ini juga ditemukan menumpuk pada jaringan normal di sekitarnya. Dalam rangka meningkatkan selektivitas dan spesifisitas pencitraan pada sel kanker, dikembangkan pemeriksaan PET dengan menggunakan molekul target yang spesifik (32).

Pada beberapa penelitian sebelumnya, penghambatan LAT1 direpresentasikan oleh senyawa *2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid* (BCH). Tetapi, BCH tidak memiliki selektivitas yang tinggi terhadap LAT1, karena BCH juga dapat menghambat fungsi LAT2 yang terekspresi pada sel normal. Sehingga pada tahun 2010, Oda, *et al*, memperkenalkan analog tirosin baru dengan selektivitas tinggi terhadap LAT1, yaitu JPH203 yang memiliki potensi aktivitas penghambatan secara selektif kepada LAT1 baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (42).

Dari uraian di atas, JPH203 menunjukkan kemampuan sebagai senyawa penghambat LAT1 yang spesifik dan mampu terakumulasi pada sel kanker sehingga potensial untuk digunakan pada

pemeriksaan PET yang akan meningkatkan selektivitas dan spesifisitas pencitraan sel kanker. Selain itu JPH203 mempunyai IC_{50} adalah 0,06 μ M dan 4,1 μ M di dalam sel kanker usus (HT-29), sel kanker mulut (YD-38), sehingga JPH203 berpotensi untuk dikembangkan sebagai senyawa radioteragnostik kanker.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan pustaka menunjukkan bahwa LAT1 sebagai *transporter* asam amino pada sel kanker dapat menghasilkan pencitraan beberapa sel kanker secara akurat dan efektif, seperti pada kanker ginjal, kanker otak, kanker hati, glioblastoma, dan adenocarcinoma. Aktivitas LAT1 sebagai *transporter* asam amino sel kanker dapat dihambat secara selektif oleh JPH203. JPH203 menunjukkan aktivitas penghambatan proliferasi sel kanker secara masif pada beberapa sel kanker. Sehingga penggunaan senyawa JPH203 ini dapat dipertimbangkan kembali sebagai target terapi potensial yang dapat digunakan dalam pengembangan senyawa radioteragnostik kanker baru.

5

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Padjadjaran atas dukungan dana melalui program Hibah Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi.

Review

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.jisikworld.com

Internet Source

1%

2

www.scribd.com

Internet Source

<1%

3

www.iklanbaris.biz

Internet Source

<1%

4

carlg.org

Internet Source

<1%

5

jurnal.ugm.ac.id

Internet Source

<1%

6

ajpendo.physiology.org

Internet Source

<1%

7

haniemmutz.wordpress.com

Internet Source

<1%

8

theconversation.com

Internet Source

<1%

9

www.ncbi.nlm.nih.gov

Internet Source

<1%

10	repository.ipb.ac.id Internet Source	<1%
11	www.kitabagi.com Internet Source	<1%
12	Submitted to Universitas Islam Indonesia Student Paper	<1%
13	repository.unpas.ac.id Internet Source	<1%
14	bandung4life.com Internet Source	<1%
15	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	<1%
16	a-research.upi.edu Internet Source	<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On