

MITOKONDRIA SEBAGAI TARGET TERAPI KANKER

Dwi Nur Ahsani*

Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

ABSTRAK

Sel kanker merupakan sel yang memiliki karakteristik yang khas, yang mampu bertahan terhadap induksi apoptosis sel. Mitokondria merupakan organela yang berperan penting dalam induksi apoptosis sel pada jalur endogen. Pelepasan sitokrom C dan berbagai protein proapoptosis dari mitokondria ke sitoplasma dihambat oleh sel kanker melalui mekanisme stabilisasi permeabilitas mitokondria dan *metabolic reprogramming*. Dewasa ini telah dikembangkan berbagai terapi sel kanker berdasarkan target spesifik. Mitokondria merupakan salah satu target yang poten dalam terapi sel kanker. Dengan mengetahui karakteristik alamiah sel kanker terhadap mitokondria, diharapkan dapat dikembangkan terapi sel kanker berbasis organela spesifik (mitokondria) yang mampu meningkatkan apoptosis sel kanker tanpa mengakibatkan apoptosis pada sel normal. Naskah ini bertujuan untuk memahami lebih jauh bagaimana mekanisme sel kanker dalam memodulasi aktivitas mitokondria untuk dapat menghindari respon apoptosis sel, serta untuk mempelajari mekanisme terapi sel kanker berbasis mitokondria.

Kata kunci : sel kanker, permeabilitas mitokondria, *metabolic reprogramming*, apoptosis sel, sitokrom C, protein proapoptosis.

ABSTRACT

Cancer cells have distinct characteristics from normal cells, which able to withstand to cell apoptosis induction. Mitochondria are organelles that play an important role in the endogenous pathway of cells apoptosis. Release of cytochrome C and other proapoptosis proteins from the mitochondria to the cytoplasm were inhibit by cancer cells through mitochondrial permeability stabilization mechanism and metabolic reprogramming. Today various cancer cell therapies were developed on a specific targets. Mitochondria is a potent target in the treatment of cancer cells. By knowing the natural characteristics of mitochondrial cancer cells, a development of cell based cancer therapies by specific organelles were expected to increase cancer cells apoptosis without causing normal cells apoptosis. Aims of this manuscriptare to further understand about cancer cells mechanism in modulating mitochondrial activity to avoid mitochondrial apoptotic cells response, as well as to study the mechanism of cell based cancer therapies by mitokondria.

Keywords : cancer cells, mitochondrial permeability, metabolic reprogramming, cells apoptosis, cytochrome C, proapoptotic cells

PENDAHULUAN

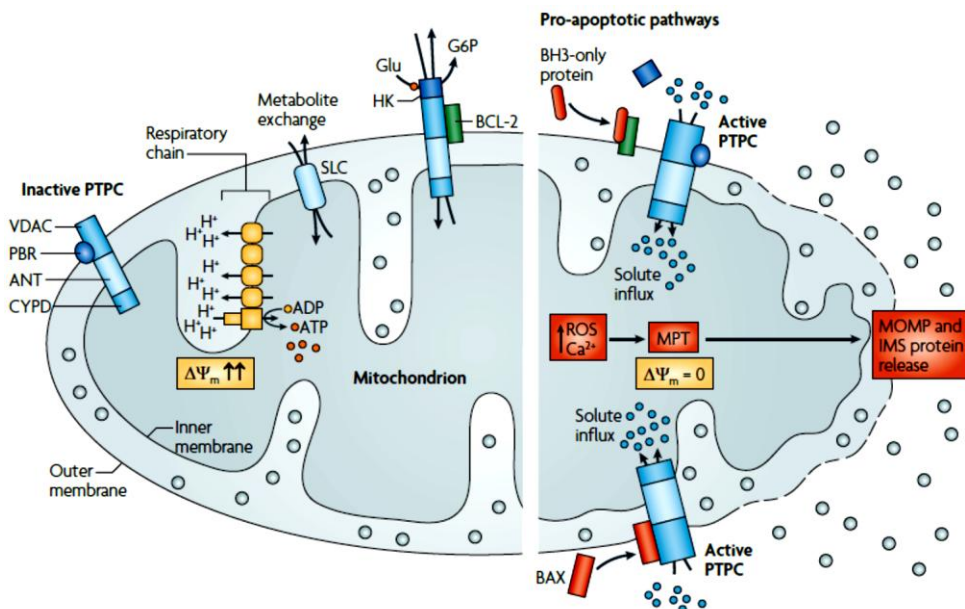
Kanker merupakan penyakit yang sampai sekarang penanganannya masih sulit dilakukan dengan tuntas. Salah satu penyebab dari keadaan tersebut adalah kemampuan sel kanker untuk meningkatkan respon *survival* sel dan menghindari respon apoptosis sel. Melalui mekanisme tersebut sel kanker mampu bertahan hidup, berproliferasi serta mampu meningkatkan angiogenesis yang pada akhirnya akan memfasilitasi terjadinya proses metastasis.^{1,2}

Mitokondria merupakan salah satu organella terpenting yang dipergunakan oleh sel kanker untuk menghindar dari respon apoptosis. Pada keadaan fisiologis,

mitokondria berperan penting dalam proses pembentukan energi (ATP), menghasilkan senyawa intermediet dan antioksidan, serta mampu merespon terhadap stimulus apoptosis melalui pelepasan sitokrom C ke sitosol. Pada sel kanker, respon apoptosis tersebut dihambat antara lain melalui stabilisasi permeabilitas membran luar mitokondria (*Mitochondrial Outer Membrane Permeability/ MOMPS*).^{1,2,3}

PTPC, MOMPS DAN APOPTOSIS SEL

Permeabilitas membran luar mitokondria yang rendah pada keadaan fisiologis dipertahankan oleh inaktifnya *Permeability Pore Complex* (PTPC). PTPC



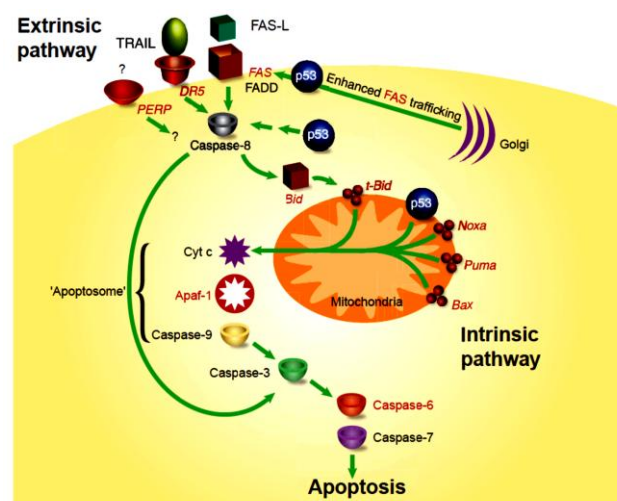
Gambar 1. Induksi MPT terhadap MOMPS. Aktivasi PTPC, menurunnya transmembran potensial mitokondria serta MPT akan mengakibatkan terjadinya *osmotic swelling*. *Osmotic swelling* dan meningkatnya ROS akan menginduksi peningkatan MOMPS dan keluarnya protein proapoptosis ke sitosol (MPT : *Mitochondrial Permeability Transition*, MOMPS : *Mitochondrial Outer Membrane Permeability*, PTPC : *Permeability Pore Complex*, ROS : *Reactive Oxygen Species*).²

berada dalam keadaan *low conductance* dalam keadaan fisiologis. Keadaan *low conductance* ini dipertahankan oleh tingginya transmembran potensial mitokondria yang disebabkan oleh kadar H^+ yang tinggi pada rantai respirasi. Hal inilah yang menyebabkan terbatasnya pertukaran metabolit antara mitokondria dan sitoplasma melalui *Mitochondrial Solute Carrier* (SLCs).^{1,2,3}

Stimulus apoptosis sel yang dipicu oleh meningkatnya kadar radikal bebas (*Reactive Oxygen Spesies*/ ROS) intramitokondrial serta aktivasi transduksi sinyal stress, akan menginduksi perubahan permeabilitas mitokondria (*Mitochondrial Permeability Transition*/ MPT) yang pada akhirnya akan berakhir dengan peningkatan MOMPS. MPT terjadi oleh karena aktivasi PTPC (*high conductance*) dan menurunnya transmembran

potensial mitokondria. Keadaan ini akan menginduksi influx zat terlarut dari sitoplasma ke dalam matriks mitokondria (*osmotic swelling*). Kondisi ini akan memfasilitasi keluarnya protein proapoptosis (Sitokrom C, DIABLO, *apoptosis inducing factor*, *endonuclease G*) dari ruang intermembran mitokondria ke dalam sitoplasma (Gambar 1).^{1,2,3}

Sitokrom C akan menginduksi apoptosis sel melalui aktivasi Caspase. Sitokrom C di sitoplasma akan bergabung dengan Caspase 9 dan Apaf-1 untuk membentuk kompleks apoptosom. Kompleks ini akan mengaktifkan efektor Caspase yaitu Caspase 3, yang akan mengaktifkan Caspase 6 dan 7 untuk menginduksi apoptosis sel (Gambar 2). Protein DIABLO pada sitoplasma berperan untuk mempertahankan aktivasi sistem



Gambar 2. Aktivasi sistem Caspase oleh sitokrom C. Fusi antara sitokrom C dan Apaf 1 di sitosol akan membentuk kompleks apoptosom yang akan mengaktifkan Caspase 3. Caspase ini akan mengaktifkan Caspase 6 dan 7 yang akan menginduksi terjadinya apoptosis sel.⁴

Caspase dengan cara menghambat inhibitor Caspase.⁴

INTERAKSI ANTARA STRUKTUR PTPC DENGAN AKTIVASI PTPC

PTPC merupakan kompleks yang tersusun oleh *Voltage Dependent Anion Channel* (VDAC), *Adenine Nucleotide Translocase* (ANT) dan *Cyclopiidine* (CYPD). Ketiganya struktur tersebut berada dalam kompartemen mitokondria yang berbeda. VDAC berada pada membran luar, ANT berada pada membran dalam, sedangkan CYPD berada pada matriks mitokondria.¹

VDAC memiliki peranan yang penting dalam aktivasi PTPC. VDAC pada bagian membran luar mitokondria berinteraksi dengan enzim *Heksokinase* (HK) dan *Peripheral Benzodiazepine Reseptor* (PBR). HK berperan dalam pemecahan glukosa menjadi Glukosa 6 fosfat. Pada sel normal, ikatan antara HK dengan VDAC akan terlepas setelah terjadinya pemecahan glukosa. Keadaan ini akan mengakibatkan aktivasi PTPC.¹

PTPC memiliki bermacam isoform ANT dengan fungsi yang berbeda-beda. ANT3 bersifat proapoptosis, sedangkan ANT2 bersifat antiapoptosis. Berbeda dengan kedua isoform tersebut ANT1 bersifat sebagai allosterik aktivator dan inhibitor. Hal ini

mungkin disebabkan oleh karena interaksi antara ANT1 tidak hanya dengan protein proapoptosis Bcl2 saja, tetapi juga dengan protein proapoptosis *Bcl2-associated X Protein* (Bax). Aktivasi PTPC terjadi jika terdapat interaksi antara ANT dengan protein pro-apoptosis Bax ataupun terdapatnya ANT ligan yang bersifat proapoptosis. Selain dari pada itu, terjadinya inhibisi kompetitif antara Bax dengan Bcl2 akan mencegah interaksi antara Bcl2 dengan ANT.¹

INAKTIVASI PTPC OLEH SEL KANKER

Sel kanker mempertahankan inaktivasi PTPC melalui berbagai mekanisme. Secara umum mekanisme tersebut terjadi melalui aktivasi gen onkogenik serta supresi gen supresor. Gen-gen onkogenik yang mengalami aktivasi tersebut antara lain gen yang terlibat dalam produksi HK, Bcl2, dan *Heat Stroke Protein* (HSP 90), sedangkan gen yang mengalami supresi adalah gen yang memproduksi protein pro-apoptosis seperti Bcl2.¹

Perlekatan HK pada VDAC akan mempertahankan inaktivasi PTPC. Salah satu mekanisme tersebut terjadi melalui pembentukan isoform HK dengan afinitas yang lebih kuat terhadap VDAC dibandingkan dengan sel normal. Hal ini

mengakibatkan stabilitas interaksi antara HK dengan VDAC, yang pada akhirnya akan mempertahankan inaktivasi PTPC.^{1,3}

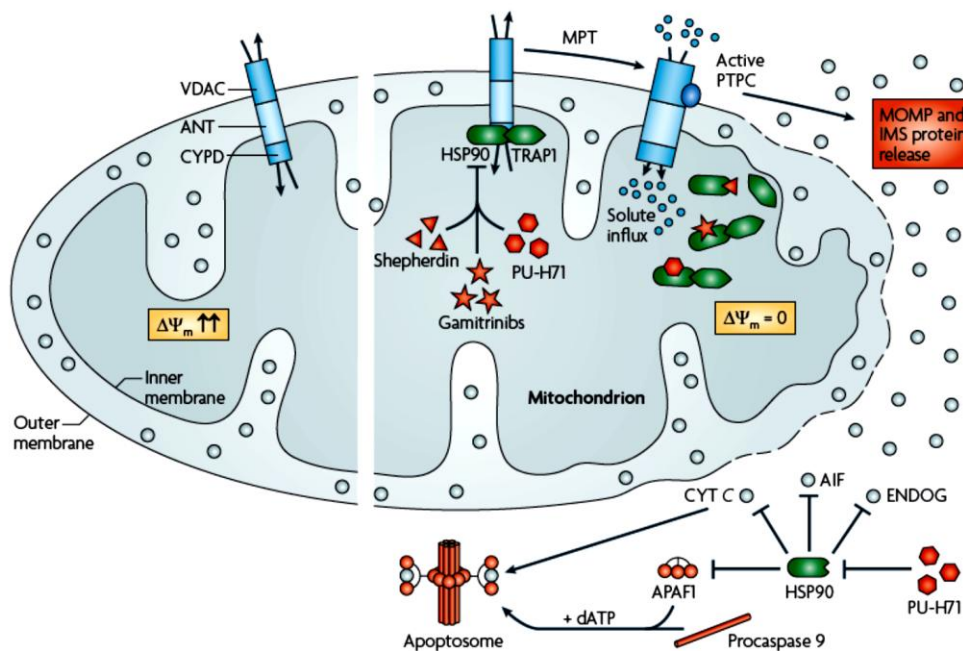
Protein pro-apoptosis Bcl2 menstabilisasi PTPC melalui interaksi dengan ANT. Pada sel kanker terjadi peningkatan produksi protein Bcl2 dan penekanan produksi protein Bax. Hal ini mengakibatkan Bax tidak mampu menginhibisi secara kompetitif interaksi antara ANT dengan Bcl2. Pada akhirnya ikatan antara Bcl2 dengan

interaksi antara HSP 90 dengan CYPD dan *Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Protein-1*(TRAP-1).

Mekanisme antiapoptosis HSP 90 terjadi melalui inhibisi protein proapoptosis AIF dan *endonuclease* G, serta menghambat fusi antara sitokrom C dan Apaf1 di sitosol (Gambar 3).¹

METABOLIC REPROGRAMMING DAN ANTI-APOPTOSIS SEL KANKER

Metabolic reprogramming merupakan salah satu mekanisme *survival* yang



Gambar 3. Inhibisi apoptosis sel oleh protein HSP 90. Inhibisi apoptosis sel oleh protein HSP 90 terjadi melalui inaktivasi PTPC melalui ikatan antara HSP90 dengan TRAP1 dan CYPD intramitokondrial serta inhibisi protein proapoptosis intrasitoplasmik (HSP : *Heat Stroke Protein*, TRAP : *Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Protein-1*, CYPD : *Cyclopidine*).¹

ANT akan mengakibatkan inaktivasi PTPC.¹

Protein HSP 90 berperan dalam inaktivasi PTPC dan mekanisme anti-apoptosis. Inaktivasi PTPC terjadi melalui

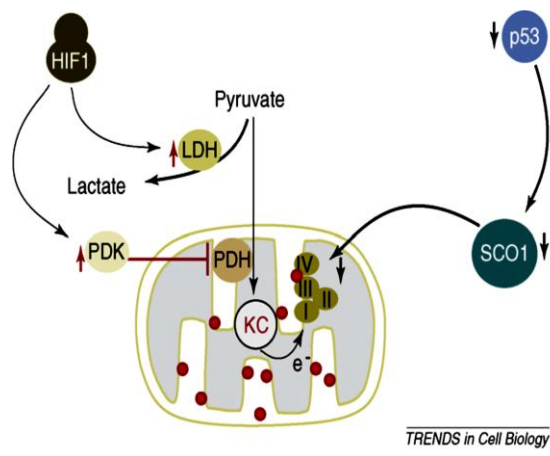
digunakan oleh sel kanker dalam memproduksi energi dan menghindari dari respon apoptosis sel. Pada keadaan ini, sel kanker mengarahkan metabolisme produksi

energidari fosforilasi oksidatif menjadi glikolisis anaerob. Fosforilasi oksidatif mampu menghasilkan banyak ATP dengan jumlah senyawa ROS yang rendah. Salah satu alasan sel kanker untuk menghindari fosforilasi oksidatif tersebut adalah terdapatnya ROS. Akumulasi ROS yang tinggi mampu menginduksi terjadinya apoptosis sel. Selain dari pada itu, terdapatnya kadar asam (H^+) yang tinggi pada glikolisis aerobik mampu mempertahankan transmembran potensial mitokondria agar tetap tinggi sehingga akan mempertahankan inaktivasi PTPC.^{1,2,3}

Salah satu faktor yang berperan penting

dalam *metabolic reprogramming* sel tumor adalah protein *Hipoxia Induced Factor1* (HIF1). Pada sel tumor HIF1 teraktivasi tidak hanya pada kondisi hipoksia (supresi pada proses fosforilasi oksidatif dan akumulasi substrat siklus krebs), tetapi juga dalam kondisi oksigen yang adekuat. HIF-1 akan meningkatkan aktivasi *LactateDehidrogenase* (LDH) dan *Piruvat Dehidrogenase Kinase* (PDK). LDH akan merubah piruvat menjadi laktat, sedangkan PDK akan menghambat *Piruvate Dehidrogenase* (PDH) sehingga terjadi supresi siklus krebs dan fosforilasi oksidatif (Gambar 4).³

TERAPI KANKER DENGAN TARGET MITOKONDRIA



Gambar 4. *Metabolic reprogramming* pada sel kanker. Aktivasi HIF1 akan meningkatkan glikolisis anaerobik (pembentukan laktat) serta menghambat proses pembentukan energi melalui jalur fosforilasi oksidatif.³

Dewasa ini, penelitian terapi kanker target spesifik yang banyak diteliti. Beberapa dikembangkan tidak hanya agar bersifat sel terapi tersebut tidak hanya dalam tahap uji spesifik saja, tetapi juga bersifat target preklinis saja, namun beberapa terapi telah spesifik. Mitokondria merupakan salah satu masuk dalam uji klinis tahap 3 (Tabel 1).⁵

Tabel 1. Terapi MOMPS *inducers* pada uji preklinis dan klinis.⁵

Agent	Stage	Antitumor activity	Notes
5-aminolevulinic acid	Currently used to treat several cutaneous diseases	Non-melanoma skin carcinoma. ^{55,56}	Associated with photodynamic therapy. Induces MOMP via the accumulation of ROS and cardiolipin oxidation. ^{57,58}
ABT-263	Phase II clinical trials	Non-Hodgkin lymphoma, CLL and SCLC. ⁵⁹	Small molecule inhibitor of Bcl-2, Bcl-X _L and Bcl-w. Closely related to ABT-737. ^{60,61}
ABT-737	Preclinical development	In vitro and in vivo, in models of ALL, myeloma and SCLC. ^{62,63}	Small molecule inhibitor of Bcl-2, Bcl-X _L and Bcl-w. ⁶¹
AT-101	Phase I/II clinical trials	Different hematologic and solid malignancies	(-)-gossypol derivative, inhibits Bcl-2 and Bcl-X _L . ^{64,65}
all- <i>trans</i> -retinoic acid	Currently in use	Promyelocytic leukemia. ⁶⁶	Can induce MOMP by binding to ANT, independently from nuclear receptors. ⁶⁷
Antimycin and its methoxy derivative	Preclinical development	In vitro and in vivo, in models of mesothelioma, NSCLC and esophageal cancer. ⁶⁸	BH3 mimetics, particularly toxic for cancer cells overexpressing Bcl-X _L . ^{69,70}
Arsenic trioxide	Currently in use	Promyelocytic leukemia. ⁶⁶	Able to induce MOMP in isolated mitochondria. ⁷¹
Betulinic acid	Phase I/II clinical trials	Dysplastic nevi syndrome	Steroid-like structure. Induces MOMP in isolated mitochondria. ⁷²
CD437	Preclinical development	In vitro and in vivo, in different models of human tumors. ^{73,75}	Synthetic retinoid (triterpenoid) able to promote MOMP independently from nuclear receptors. ⁷⁶⁻⁷⁸
CDDO	Phase I clinical trials	Metastatic or unresectable solid tumors and lymphoma	Synthetic retinoid (triterpenoid), induces MOMP in isolated mitochondria. ⁷⁹
Clodronate	Phase III clinical trials	Breast and prostate cancer, bone metastases. ⁸⁰	Adenosine metabolite, binds to and inhibits ANT. ⁸¹
FTY720	Phase III clinical studies for multiple sclerosis	In vitro and in vivo, in models of hepatoma, bladder and prostate cancer. ⁸²⁻⁸⁴	Immunosuppressive lipophilic agent, induces opening of the PTPC, MOMP and apoptosis. ⁸⁵
GSAO	Preclinical development	In vitro and in vivo, in models of pancreatic cancer. ⁸⁶	Angiogenesis inhibitor, exerts direct effects at mitochondria by promoting ANT thiols oxidation. ⁸⁷
HA14-1	Preclinical development	In vitro, in different human tumor cell lines. ⁸⁸⁻⁹⁰	Bcl-2 ligand, induces apoptosis via a ROS-dependent mechanism. ⁹¹⁻⁹³
Jasmonates	Preclinical development	In vitro and in vivo, in models of CLL, melanoma and other neoplastic diseases. ^{94,95}	Plant hormones, induce MOMP in isolated mitochondria. Disrupt the HK-VDAC interaction. ^{96,97}
Lonidamine (TH-070)	Phase II clinical trials	Glioblastoma and benign prostatic hyperplasia. ⁹⁸	Induces apoptosis via a direct, Bcl-2-inhibitable effect on the PTPC. ^{99,100}
Lovastatin	Currently used to treat cardiovascular diseases. Phase I/II clinical trials for cancer.	Several human tumors, including leukemia, melanoma, gastric, ovarian and breast cancer. ¹⁰¹⁻¹⁰³	Statin, induces p53-independent apoptosis, also by a direct action on mitochondria. ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶
Nimesulide	Currently in use as an NSAID	In vitro and in vivo, in models of hepatoma, neuroblastoma and NSCLC. ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹	COX-2 inhibitor, promotes MOMP also on isolated mitochondria. ^{107,110}
Obatoclax (GX15-070)	Phase I/II clinical trials	Hematological malignancies (e.g., non-Hodgkin lymphoma, advanced solid tumors and refractory SCLC). ⁵⁹	Broad spectrum inhibitor of BH1234 antiapoptotic proteins (e.g. Bcl-2, Bcl-X _L , Mcl-1, etc...). ¹¹¹
PK11195	Preclinical development	In vitro and in vivo, in models of cholangiocarcinoma and SCLC. ^{112,113}	PBR ligand, promotes MOMP and apoptosis by direct mitochondrial effects that do not depend on PBR. ¹¹⁴
Resveratrol	Phase I clinical trials	Chemoprevention. ^{115,116}	Polyphenolic compound found in grapes, induces apoptosis by directly targeting mitochondria. ^{117,118}
SAHB peptide	Preclinical development	In vitro and in vivo, in murine models of human leukemia. ¹¹⁹	Mimics the BH3 domain of proapoptotic Bcl-2 proteins. ^{119,120}
Trypticene synthetic analogs	Preclinical development	In vitro, in HL-60 and L1210 human leukemic cells. ^{121,122}	Induce MOMP via direct mitochondrial effect. ¹²³
Verteporfin	Phase I/II clinical trials	Advanced melanoma	Associated with photodynamic therapy. Induces apoptosis via a direct, ROS-mediated effect at mitochondria. ¹²⁴

Tabel 2. Mekanisme aksi terapi kanker dengan target mitokondria¹

Table 1 Examples of mitochondrially-targeted compounds		
Class	Compound	Target or mode of action
Modulators of the BCL-2 protein family	A-385358	BCL-X _L
	ABT-263, ABT-737	BCL-2, BCL-X _L , BCL-W
	AT-101	BCL-2, BCL-X _L , BCL-W, MCL1
	GX15-070 (obatoclax)	BCL-2, BCL-X _L , BCL-W, MCL1
	HA14-1	BCL-2
	Oblimersen	BCL-2 mRNA antisense
Metabolic inhibitors	2-Deoxy-D-glucose	HK
	3-Bromopyruvate	HK2-VDAC interaction
	Dichloroacetate	PDK inhibitor
	HK2 peptide	HK2-VDAC interaction
	LDH-A shRNA	LDH-A
	Methyl jasmonate	HK2-VDAC interaction
	Orlistat	Fatty acid synthase
	SB-204990	ATP citrate lyase
	Soraphen A	Acetyl-CoA carboxylase inhibitor
VDAC-targeting and/or ANT-targeting agents	Arsenite trioxide	ANT ligand, ROS production
	Clodronate	ANT inhibitor
	GSAO	ANT cross linker
	Lonidamine	ANT ligand
	PK11195	PBR ligand
ROS regulators	2-Methoxyestradiol	SOD inhibition
	ATN-224	SOD inhibition
	β-lapachone	ROS production
	Buthionine sulphoximine	GSH synthesis inhibitor
	Imexon	GSH depletion
	Mangafodipir	SOD mimic
	Menadione	ROS production
	Motexafin gadolinium	ROS production
	PEITCs	GSH depletion, GPX inhibition
STA-4783	ROS production	
Retinoids	All-trans-retinoic acid	ANT ligand
	CD437	Permeability transition pore complex
	ST1926	Perturbation of Ca ²⁺ homeostasis
HSP90 inhibitors	Gamitrinibs	Mitochondrial HSP90 ATPase inhibitors
	PU24FCI, PU-H58, PU-H71	HSP90 inhibitors
	Shepherdin	Inhibitor of the HSP90-surivin interaction
Natural compounds and derivatives	α-tocopheryl succinate	Ubiquinone-binding sites in respiratory complex II
	Betulinic acid	Permeability transition pore complex
	DMAPT	ROS production
	Parthenolide	ROS production
	Resveratrol	F ₁ -ATPase

pada terapi kanker dengan target mitokondria adalah melalui aktivasi MOMPS. Aktivasi ini dapat diinduksi oleh aktivasi PTPC melalui modulasi aktivitas protein proapoptosis Bcl2, modulasi VDAC dan ANT, serta inhibisi protein HSP 90. Selain itu aktivasi MOMPS juga dapat diinduksi melalui inhibisi glikolisis anaerob serta meregulasi produksi ROS dengan mengarahkan proses pembentukan energi melalui jalur fosforilasi oksidatif (Tabel 2).¹

TERAPI KANKER DENGAN DLCs

Mekanisme lain yang dipergunakan dalam terapi kanker dengan target mitokondria adalah dengan *Delocalized Lipophilic Cations* (DLCs). Prinsip yang digunakan pada metode ini adalah dengan menggunakan karakteristik alamiah tingginya muatan negatif pada matriks mitokondria sel kanker dibandingkan dengan sel normal. Oleh karena tingginya muatan negatif tersebut, maka pemberian substransi yang bersifat lipofilik yang bermuatan positif (kation) akan

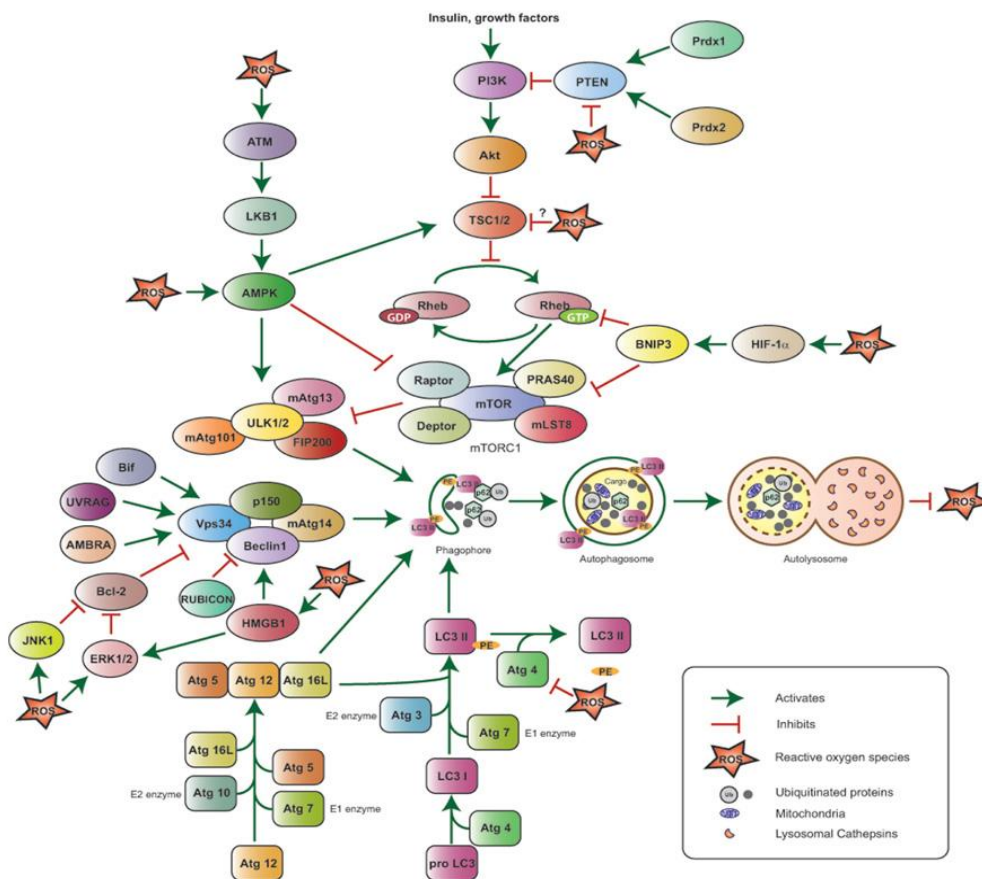
cepat terakumulasi pada mitokondria sel kanker.¹

Salah satu jenis DLCs yang poten pada terapi kanker adalah *Triphenylphosphonium* (TPP) kation. Konjugasi antara TPP kation dengan probe kimiawi ataupun dengan *drug delivery carier* seperti dendimers dan liposoms telah banyak digunakan untuk meningkatkan spesifitas terapi pada mitokondria. Penelitian menunjukkan bahwa TPP yang dilabel dengan analog vitamin E (Mito VES) mampu menginduksi apoptosis sel kanker serta menghambat terjadinya angiogenesis.⁶

Shabaik *et al.* (2013) mengatakan bahwa TP421 yang merupakan salah satu model *novel TPP salt* memiliki efek sitotoksitas sel kanker yang poten. Efek sitotoksitas TP421 bersifat selektif dengan onset yang singkat dan IC50 yang rendah. Senyawa ini juga mengakibatkan terjadinya *cell cycle arrest* pada fase G0 dan G1, sehingga menekan pertumbuhan koloni sel kanker.⁶

Mekanisme sitotoksitas TP421 terutama disebabkan oleh tingginya lokalisasi pada mitokondria. Pada mitokondria TP421 mengakibatkan gangguan pada fosforilasi oksidatif serta meningkatkan produksi ROS intramitokondrial maupun intrasitosol. Tingginya kadar ROS intramitokondrial akan

Akumulasi ROS pada sitoplasma akan mengakibatkan aktivasi jalur stress oksidatif dan inhibisi autofagi. Aktivasi jalur stress oksidatif terjadi melalui aktivasi jalur JNK, p-38 dan ERK. Aktivasi jalur tersebut akan mengakibatkan inhibisi autofagi melalui *down* regulasi *upstream pathway* autofagi.



Gambar 5. Inhibisi *autophagy* oleh aktivasi jalur stress oksidatif. Kadar ROS yang tinggi akan menginduksi JNK, ERK yang akan menghambat *upstream pathway autophagy*.⁷

meningkatkan MOMPS, menginduksi apoptosis dan kerusakan DNA melalui pelepasan protein pro-apoptosis intrasitosolik.⁶

Selain itu TP421 juga mengakibatkan inhibisi protein Beclin yang merupakan protein efektor autofagi (Gambar 5).^{6,7}

TP421 mampu menghambat terjadinya migrasi sel tumor. Mekanisme tersebut terjadi

melalui inhibisi jalur Src-FAK dan juga Smad. Selain memfasilitasi migrasi, jalur Src-FAK juga berperan penting dalam adhesi dan metastasis. Oleh potensi TP 421 yang poten pada sel kanker, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan senyawa ini baik dalam riset dasar maupun lanjut.⁶

KESIMPULAN

Sel kanker merupakan sel yang memiliki kemampuan *survival* yang tinggi. Salah satu mekanisme *survival* yang dilakukan oleh sel kanker adalah melalui modulasi mitokondria. Mekanisme modulasi mitokondria oleh sel kanker untuk menghindari respon apoptosis sel, terjadi melalui stabilisasi permeabilitas mitokondria serta melalui proses *metabolic reprogramming*. Konsekuensi lain dari kondisi ini adalah tingginya muatan negatif pada matriks mitokondria sel kanker dibandingkan dengan sel normal. Karakteristik unik ini dikembangkan sebagai salah satu prinsip terapi kanker

berdasarkan target spesifik (mitokondria). Melihat potensi unik tersebut, terapi sel kanker berdasarkan target spesifik merupakan upaya yang menjanjikan dengan efek yang minimal pada sel yang normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fulda S, Galuzzi L, Kroemer G. Targeting mitochondria for cancer therapy. *Nature Review*. 2010.9 : 447-461.
2. Gogvadze V. Targeting mitochondria in fighting cancer. *Current Pharmaceutical Design*. 2011.17 : 1-10.
3. Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria in cancer cells : what is so special about them?. *Elsevier*. 2008.18(4) : 165-175.
4. Haupt S, Berger M, Goldberg Z, Haupt Y. Apoptosis—the p53 network. *Cell Science*. 2003.116: 4077-4085.
5. Galuzzi L, Morselli E, Kepp O, Tajeddine, N, Kroemer G. Targeting p53 to mitochondria for cancer therapy. *Cell Cycle*. 2008.7(13) : 1949-1955.
6. Shabaik YH, Millard M, Neamati N. Mechanistic evaluation of a novel small molecule targeting mitochondria in pancreatic cancer cells. *Plos One*. 2013.8(1) : e54346.
7. Kongara S, Karantza V. The interplay between autophagy and ROS in tumorigenesis. *Frontier in Molecular and Cellular Oncology*. 2012.2 : 1-13.