

Mer Tirosin Kinase sebagai Situs Target Baru Pengobatan Leukemia

Nursalam Hamzah

Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

ABSTRAK

Leukemia merupakan penyakit yang jarang terjadi, tetapi memiliki tingkat kematian yang sangat besar. Terapi leukemia dengan menggunakan kemoterapi memiliki efektivitas yang tinggi, tetapi memiliki toksisitas yang tinggi dan efek samping yang buruk. Metode alternatif dibutuhkan untuk menghasilkan terapi leukemia yang aman. Mer merupakan salah satu target baru pengobatan leukemia LLA. Kombinasi pengobatan inhibitor Mer dengan kemoterapi efektif menurunkan regimen dosis sehingga menurunkan efek samping.

Kata kunci : Mer, Leukemia

PENDAHULUAN

Leukemia merupakan penyakit yang jarang terjadi, tetapi memiliki tingkat kematian yang sangat besar. Pada tahun 2008, insiden leukemia untuk setiap 100.000 penduduk pada negara maju adalah 9,1 untuk pria dan 6,0 pada wanita dengan kematian pada pria 53% dan wanita 48% dari total pasien. Sedangkan untuk negara kurang maju adalah 4,5 untuk pria dan 3,6 pada wanita dengan kematian pada pria 82% dan wanita 80% dari total pasien. Terdapat 5,8 (2,8%) insiden leukemia dari 206 pasien kanker untuk setiap 100.000 penduduk (Jemal, 2008).

Umumnya leukemia terbagi atas dua yaitu akut dan kronik. Hal ini

didasarkan pada perbedaan dalam sel-sel dan pematangan sel, presentasi

klinis, cepatnya perkembangan penyakit yang tidak diobati, dan respon terhadap terapi. Empat leukemia utama yang diakui: leukemia limfositik (atau limfoblastik) akut (Acute Lymphoblastic Leukemia/ALL), leukemia mieloid akut (Acute Myeloid Leukemia/AML), leukemia limfositik kronis (Chronic Lymphocytic Leukemia/CLL), dan leukemia mieloid kronis (Chronic Myeloid Leukemia/CML). Leukemia akut adalah kanker yang paling umum pada anak-anak dan penyebab utama kematian terkait kanker pada pasien yang lebih muda dari usia 35 tahun (Dipiro, 2008).

Mer adalah anggota dari keluarga reseptor tirosinkinase, disebut sebagai keluarga (Tyro3/Axl/Mer) TAM. Keluarga ini memiliki urutan kinase domain unik dan tentunya memiliki potensi untuk menjadi sasaran selektif sehubungan dengan berbeda keluarga kinase lainnya. Mer tidak ditemukan dalam tikus dan sel T dan B manusia pada setiap tahap perkembangan limfosit, tetapi ditemukan dalam sebagian besar sampel sel T ALL dan sel B ALL dengan translokasi E2A-PBX1 yang secara drastis menghasilkan MerRNA. Ekspresi topik reseptor tirosin kinase Mer telah diidentifikasi sebagai produk kelangsungan hidup gen sel tumor pada sel ALL dan penyebab potensi resistensi kimia ALL.

Mer Tirosin Kinase (MERTK) termasuk dalam salah satu dari keluarga/famili reseptor TAM, selain Axl dan Tyro3 (Linger dkk, 2008). Sebagaimana umumnya kelompok reseptor tirosin kinase (RTK), MERTK terdapat pada membran sel (trans membran) yang menghubungkan antara lingkungan ekstraselular ke sitoplasma dan nucleus. Reseptor TAM berfungsi sebagai reseptor *signaling* (persinyalan) dalam regulasi pembersihan (clearance) makrofag sel apoptosis, agregasi platelet dan diferensiasi sel NK (natural killer cells) (Linger dkk, 2008).

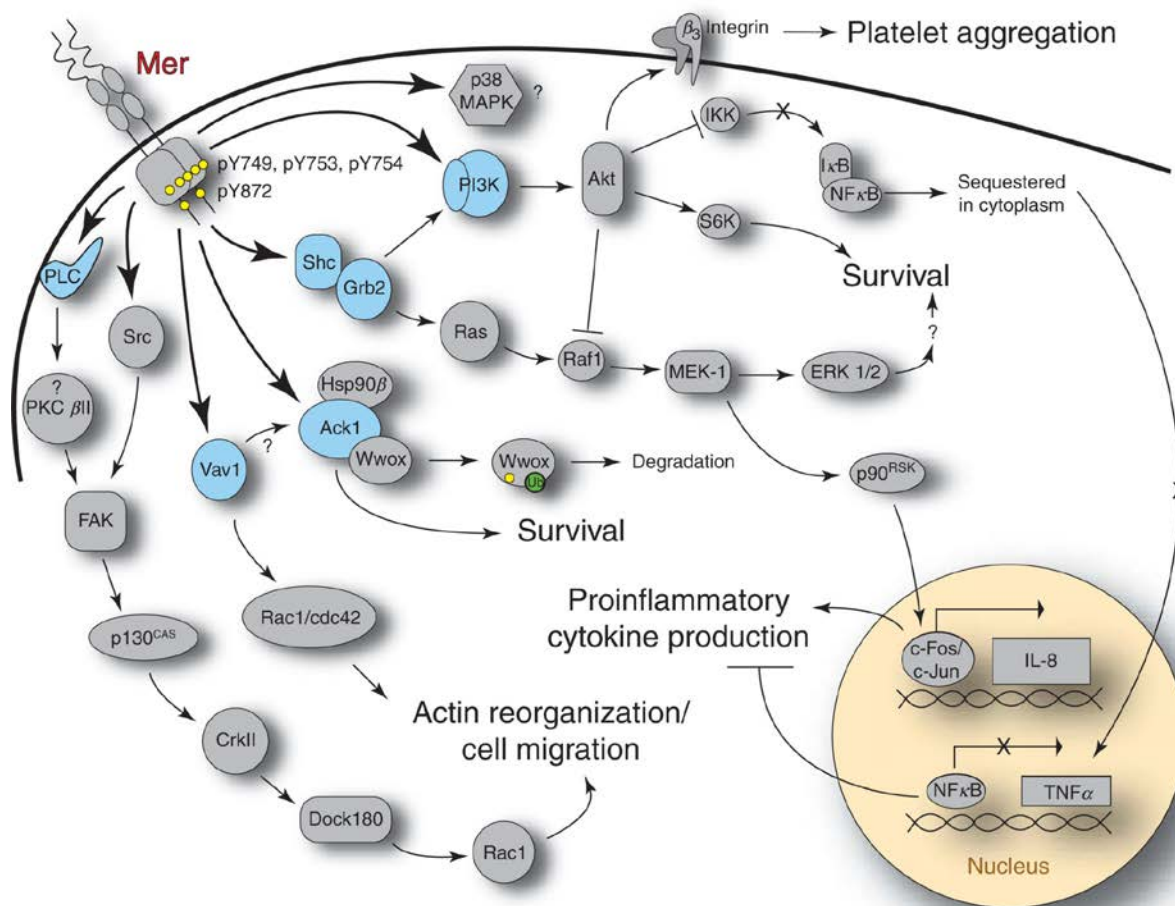
ALL merupakan salah satu kanker ganas yang paling umum pada anak-anak. Pengobatan menggunakan kemoterapi saat ini masih menimbulkan masalah yang berhubungan dengan toksisitas jangka pendek dan jangka panjang. Oleh karena itu, senyawa baru dengan toksisitas yang rendah yang diperlukan. Reseptor Mer tirosin kinase yang diekspresikan secara ektopik dalam sampel sel ALL. Penghambatan ekspresi Mer mengurangi sinyal pro-hidup (*pro-survival signal*), khemosensitivitas meningkat, dan penundaan pengembangan sel leukemia. Inhibitor Mer tirosin kinase adalah kandidat yang sangat baik sebagai target pengobatan leukemia. Pengembangan senyawa pyrazolo pyrimidin menunjukkan keberhasilan sebagai strategi baru dalam pengobatan ALL.

Aktivitas MERTK

Mer termasuk ke dalam Famili Reseptor TAM yang terdiri atas Tyro-3, Axl, dan Mer. Reseptor-reseptor ini diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker, termasuk pada leukemia mieloid dan limfoblastik, melanoma, payudara, paru-paru, usus, hati, lambung, ginjal, ovarium, rahim, dan kanker otak. Namun, terdapat pola yang berbeda untuk setiap anggota keluarga reseptor, misalnya Mer ditemukan pada leukemia limfoid sementara Axl tidak (Graham et al, 2006). Sebagai contoh,

dalam sel-sel leukemia, ligan-tergantung aktivasi dari reseptor khimerik EGFR-Mer dirangsang dengan fosforilasi Akt, ERK1/2, dan p38 MAPK mengakibatkan apoptosis

berkurang tanpa perubahan dalam proliferasi (Guttridge et al., 2002). Kehadiran beberapa sinyal jalur Mer yang menghasilkan keberlangsungan kehidupan sel tersebut, memberikan keuntungan yang dapat digunakan dalam terapi.



Gambar 1. proses persinyalan setelah Mer diaktivasi

Resistensi terhadap terapi konvensional, seperti glukokortikoid, pada leukemia positif Mer juga dapat menunjukkan prognosis buruk. Pada penelitian yang menggunakan model Mertikus transgenik T-sel leukemia limfoblastik akut (T-ALL) menunjukkan

bahwa reseptor Mer dapat memberikan target baru untuk pengembangan terapi masa depan. Penelitian lanjutan dibutuhkan untuk memperoleh senyawa yang dapat menginduksi keberlangsungan kehidupan sel normal, kanker dan tumor oleh reseptor TAM. Mer sebagai Target

Pengobatan Leukemia B-LLA Kanker adalah penyakit penyebab utama kematian kalangan anak-anak, dan leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan kanker pada anak yang paling umum. B-prekursor LLA (B-LLA), subtipe yang paling umum pada pediatrik LLA, dapat lebih diklasifikasikan oleh kromosom translokasi. Salah satu kromosom B-ALL yang umum mengalami penataan ulang adalah t (1;19), perpaduan dari E2A dan faktor transkripsi PBX1, yang mempromosikan onkogenesis melalui perubahan pengaturan ekspresi gen. Saat ini, kemoterapi telah secara drastis meningkatkan tingkat kesembuhan, menahan risiko toksisitas secara signifikan jangka pendek dan jangka panjang (gejala neuro kognitif, disfungsi kardiovaskular, kanker sekunder, infertilitas). Kejadian efek yang parah mendekati 25%. Tetapi, tingkat kelangsungan hidup untuk anak-anak yang mengalami kambuh LLA tetap rendah. Pendekatan baru diperlukan untuk meningkatkan efikasi serta menurunkan toksisitasnya. Beberapa molekul yang akan digunakan untuk pengobatan LLA anak tertentu telah diajukan. Penggunaan inhibitor BCR-ABL tirosin kinase pada Kromosom Philadelphia positif LLA telah berhasil meningkatkan secara drastis kelangsungan hidup dari 35% hingga 80%. Inhibitor tirosin kinase FLT-3 telah menjalani uji coba pada anak dengan LLA pengaturan ulang MLL.

Keberhasilan awal yang menargetkan ekspresi protein oleh sel-sel kanker atau jalur sinyal intra seluler menyimpang mendukung pengembangan calon obat dalam pengobatan leukemia anak untuk lebih meningkatkan efikasi terapi.

Dalam garis keturunan hematopoietik, reseptor Mer tirosin kinase diekspresikan pada sel dendritik, makrofag, sel pembunuh alami (*natural killer cells*), dan megakaryosit/trombosit. Mer tidak diekspresikan dalam limfosit yang normal tetapi sel dengan gen E 2A-PBX1 pra-B-LLA yang mengekspresikan. Ekspresi ektopik terlihat dalam sel-T anak yang mengalami LLA. Ekspresi transgenik Mer pada tikus dihasilkan dalam pengembangansel T dan limfoblastik dan limfoma *biphenotypic leukemia*. Mer mengaktifkan protein sinyal anti apoptotik, termasuk AKT dan ERK1/2, dan mempromosikan fenotip tumorigenik pada beberapa jenis tumor lainnya, termasuk kanker kanker *non-small-cell*, melanoma dan leukemia mieloid akut.

Linger dkk telah meneliti bagaimana meningkatnya protein Mer di E2A-PBX1 dan sub kelompok sitogenetik lainnya dari B-ALL. Dengan menggunakan model in vitro dan in vivo, mereka menyimpulkan bahwa penghambatan Mer melemahkan sinyal bertahan hidup dan proliferasi sel, meningkatkan apoptosis dalam menanggapi kemoterapi, dan

secara signifikan menunda timbulnya leukemia pada model tikus xenograft. Penelitian tersebut memvalidasi Mer sebagai target terapi baru untuk B-LLA, menunjukkan bahwa terapi penargetan

Farmakofor

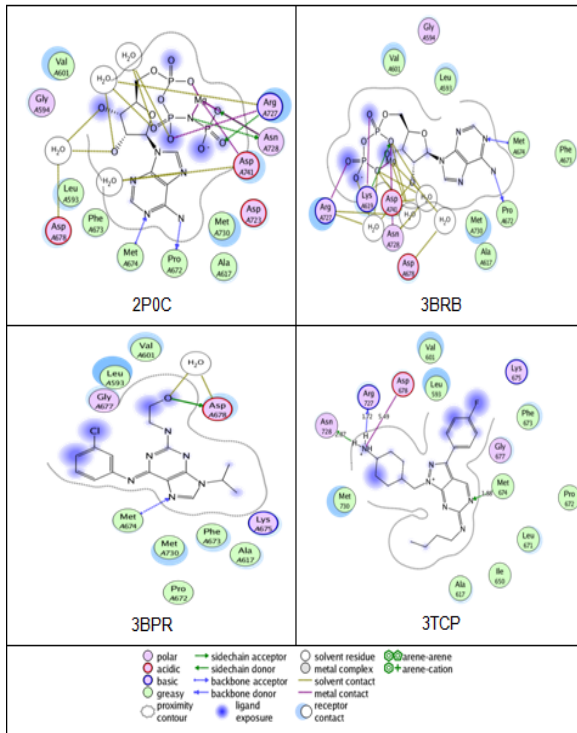
Mer Farmakofor disusun untuk menjelaskan struktur 3D interaksi ligan dengan reseptor MER menggunakan senyawa ligan-nya yang penting untuk pengikatan dengan reseptor sehingga menghasilkan farmakofor. Selain itu disusun untuk mengukur fitur struktur dari Mer yang penting untuk aktivitas biologis dengan melihat residu asam amino yang berperan pada pengikatan. Penyusunan farmakofor dengan mempertimbangkan interaksi protein dengan ligan. Farmakofor hipotetik yang dihasilkan juga akan menjelaskan pengikatan ligan dalam situs pengikatan atau katalitik dari reseptor.

Struktur kristal kompleks Mer dengan ligan, telah lama diteliti. Terdapat lima struktur senyawa yang telah dilaporkan dan dapat didownload dari situs www.rscb.org, tetapi hanya empat struktur kompleks yang terikat ligan, yaitu dengan kode 3TCP, 2P0C, 3BRB, dan 3BPR, sedangkan struktur protein tanpa ligan adalah 2DBJ (Liu, J., 2012; Huang, X, 2009, RSCB PDB).

Dengan menggunakan 4 struktur kompleks ligan-protein tersebut di atas,

Mer dapat meningkatkan respon kemoterapi dan dengan demikian memungkinkan pengurangan dosis dan penurunan toksisitas.

dapat dibuat sidik jari interaksi ligan-protein dengan membandingkan cara pengikatan masing-masing ligan terhadap residu protein di sisi pengikatan protein. Metode ini berguna untuk meringkas interaksi antara ligan dan protein menggunakan skema sidik jari. Interaksi seperti ikatan hidrogen, interaksi ionik dan kontak permukaan yang diklasifikasikan sesuai dengan residu asal, dan dibangun dalam skema sidik jari yang merupakan representasi dari database dari protein-ligan kompleks. Terlihat bahwa Pro 672 (donor proton), Met 674 (akseptor proton), Asp 678 (ionik), Arg 727 (donor proton) dan Asn 728 (donor proton).



Gambar 2. Model Pengikatan Ligan pada Protein.

Inhibitor Mer

Liu (2102) dan Huang (2009) telah meneliti beberapa senyawa yang mampu berinteraksi dengan baik dengan reseptor Mer. Reseptor Mer diaktifkan (aksi agonis) oleh adenosin difosfat (ADP). Sedangkan senyawa dengan aksi antagonis memiliki struktur yang mirip dengan adenosin (senyawa dengan aksi agonis). Senyawa tersebut merupakan senyawa ANP, UNC569 dan C52. Senyawa pirazolo pirimidin telah dioptimasi untuk memperoleh aktivitas maksimal sebagai inhibitor selektif MER dan telah diajukan untuk diujikan secara klinik.

Tabel 1. Kode protein Mer dan ligan nya masing-masing

Kode Protein	3BPR	3TCP	3BRB	2P0C
Ligan	C52	UNC 569	ADP	ANP

KESIMPULAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan penyakit yang membutuhkan penanganan dengan kemoterapi yang intensif dimana efektifitas pengobatannya mendekati 85%. Namun, perubahan strategi pengobatan dengan menggunakan obat yang telah tersedia saat ini tidak mungkin untuk memberikan peningkatan yang signifikan terhadap kelangsungan hidup atau mengurangi toksisitas terapi. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa ekspresi ektopik dari

Mer reseptor tirosin kinase pada sel *line* pra-B dan sampel pasien anak terkena leukemia LLA. Inhibisi Mer pada sel *line* B-LLA menurun aktivasi AKT dan MAPKs dan menyebabkan perubahan transkripsi, termasuk penurunan ekspresi gen antiapoptotik PRKCB dan peningkatan proapoptotik gen BAX dan BBC3. Selanjutnya, penghambatan Mer dipromosikan kemosisitas, penurunan potensial pembentuk koloni pada tes klonogenik, dan tertunda onset penyakit pada model tikus xenograft leukemia. Disimpulkan bahwa Mer dapat menjadi target terapi yang potensial untuk B-LLA dan menunjukkan bahwa inhibitor Mer dapat mempotensiasi pembunuhan limfoblastik bila digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi. Strategi ini dapat mengurangi penyakit tertinggal minimal (minimal residual disease) dan memungkinkan pengurangan dosis kemoterapi, sehingga menyebabkan peningkatan kelangsungan hidup dan mengurangi toksisitas terapi pada pasien dengan B-ALL. Selain itu, Mer juga diekspresikan dalam berbagai kanker lainnya yang menunjukkan bahwa pendekatan ini mungkin memiliki aplikasi yang luas.

KEPUSTAKAAN

Graham, D. K., Salzberg, D. B., Kurtzberg, J., Sather, S., Matsushima, G. K., Keating, A. K., Liang, X., Lovell, M. A., Williams, S. A., Dawson, T. L., Schell, M. J., Anwar, A. A., Snodgrass, H. R., Earp, H. S., 2006, Ectopic expression of the proto-

- oncogene Mer in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Cancer Res.*, 12 (9), 2662-2669
- Huang, X., Finerty, P. Jr., Walker, J. R., Butler-Cole, C., Vedadi, M., Schapira, M., Parker, S. A., Turk, B. E., Thompson, D. A., Dhe-Paganon, S., 2009, Structural insights into the inhibited states of the Mer receptor tyrosine kinase. *J. Struct. Biol.* 165(2), 88-96
- Joseph T DiPiro, Robert L Talbert, Gary C Yee, Gary R Matzke, Barbara G Wells, and L Michael Posey, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 7th Edition Published by The McGraw-Hill Companies Inc., New York, NY, 2008. p.2259
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics 2008, CA Cancer J Clin. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
- Linger, R. M. A.; Keating, A. K.; Earp, H. S.; Graham, D. K. TAM Receptor Tyrosine Kinases: Biologic Functions, Signaling, and Potential Therapeutic Targeting in Human Cancer. In *Advanced Cancer Research*; Academic Press: New York, 2008; Vol.100, pp 35–83.
- Liu, J., Yang, C., Simpson, C., DeRyckere, D., Van Deusen, A., Miley, M., J., Kireev, D., Norris-Drouin, J., Sather, S., Hunter, D., Korboukh, V.K., Patel, H.S., Janzen, W.P., Machius, M., Johnson, G.L., Earp, H.S., Graham, D.K., Frye, S.V., Wang, X., 2012, Discovery of SmALL Molecule Mer Kinase Inhibitors for the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, *Med. Chem. Lett.*, 3(2), 129-134
- Linger RM, Lee-Sherick AB, DeRyckere D, Cohen RA, Jacobsen KM, McGranahan A, Brandão LN, Wings A, Sawczyn KK, Liang X, Keating AK, Tan AC, Earp HS, Graham DK. Mer receptor tyrosine kinase is a therapeutic target in pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia, Blood. 2013 Aug 29;122(9):1599-609