

URL : <https://news.amdi.usm.my/fullnews.php?id=Z2xJamdDOVk5NIZCMFd4NDhSVG4vZz09>

AMDI Magazine

e-issn 2735-041X, Volume 2, Issue 2 (2021)

Expert Column

Potensi Artesunat sebagai antikanser

NOR HAZWANI AHMAD

[**f Share on Facebook**](#) [**tweet Tweet on Twitter**](#) [**Whatsapp \(Mobile Only\)**](#)

PUBLISHED : 15 DECEMBER 2021



Dr Nor Hazwani Ahmad

Kluster Sains Onkologi Dan Radiologi, Institut Perubatan dan Pergigian Termaju (IPPT),
USM

Artemisinin telah ditemui pada tahun 1971 dan merupakan sebatian yang diperoleh daripada tumbuhan *Artemisia annua*. Artemisinin telah disyorkan oleh Organisasi Kesihatan Sedunia dalam kombinasi dengan ubat antimalaria lain untuk merawat strain rintang dadah *Plasmodium falciparum*, malaria serebrum dan malaria di kalangan kanak-kanak. Dalam usaha untuk meningkatkan bioavailabiliti dan keberkesanan artemisinin, beberapa derivatif telah disintesis seperti dihydroartemisinin iaitu laktol terkurang yang lebih aktif tetapi kurang stabil dari segi haba berbanding artemisinin; dan artesunat yang lebih aktif dan kurang toksik daripada artemisinin. Semua terbitan ini tergolong dalam keluarga besar sebatian artemisinin atau terbitan seperti artemisinin yang berkongsi jambatan endoperoksida dan mengekalkan sebahagian daripada sifat farmakologi artemisinin. Berdasarkan aktiviti sitotoksik

mereka terhadap *Plasmodium falciparum*, artemisinin dan derivatif separa sintetiknya telah menunjukkan hasil yang memberangsangkan apabila dikaji secara *in vitro* sebagai ubat antikanser dan antivirus.

Dalam beberapa kajian yang telah dijalankan, artemisinin telah terbukti dapat menukar sel kanser yang tahan kepada sel kanser yang sensitif, istilah yang dipanggil kemosensitisasi. Satu kajian telah mendapati bahawa artemisinin, artesunat dan dihydroartemisinin, apabila digabungkan dengan doxorubicin dan pirarubicin, dapat meningkatkan sitotoksiti mereka terhadap titisan sel leukemia K562/ADR *P-glycoprotein-overexpressing*, dan titisan sel kanser paru-paru sel kecil GLC4/ADR *MRP1-overexpressing*. Sesetengah derivatif artemisinin juga telah terbukti dapat menghalang *P-glycoprotein* dalam sawar darah otak (*blood brain barrier*), dan menunjukkan ia berpotensi untuk terapi kanser otak. Kajian yang dilakukan oleh Wang dan rakan-rakan telah melaporkan bahawa artesunat memekakan sel kanser ovarи terhadap cisplatin melalui pengawalan rendah RAD51, protein yang membantu pecahan rantai ganda DNA, dan menghalang pembentukan klonogenik sel kanser tersebut. Selain itu, kajian oleh Hou dan rakan-rakan telah melaporkan bahawa tanpa mengira status p53 dalam sel hepatoma, artemisinin, dan derivatifnya terbukti sebagai agen kemosensitisasi yang kuat. Kajian ini telah disokong oleh banyak kajian lain yang telah melaporkan artemisinin sebagai agen kemosensitisasi.

Terdapat pelbagai laporan penyelidikan yang telah mendapati artesunat dapat menjalankan aktiviti antikanser. Artesunat ialah artemisinin semisintetik larut air dengan sifat farmakokinetik yang lebih baik dan telah disyorkan oleh Organisasi Kesihatan Sedunia sebagai rawatan utama untuk malaria. Walaupun mekanisme artesunate dalam menghalang pertumbuhan kanser tidak difahami sepenuhnya, namun terdapat teori yang mencadangkan besi ferus merangsang pembentukan radikal sitotoksik. Kajian sebelum ini telah menunjukkan bahawa menyekat reseptor transferrin dalam sel karsinoma hepatoselular oleh antibodi monoklonal tertentu dapat membatalkan aktiviti antikanser artesunat. Oleh kerana hati berfungsi sebagai tempat pengumpulan besi, metabolisme artesunat sangat aktif dalam hepatosit. Tambahan pula, pertumbuhan sel karsinoma hepatoselular memerlukan metabolisme besi yang tinggi, dan menunjukkan peningkatan ekspresi reseptor transferrin. Oleh kerana reseptor transferrin bertanggungjawab untuk pengambilan dan pengawalan besi intrasel, artesunat mungkin mempunyai keberkesanan yang lebih besar dalam sel karsinoma hepatoselular.

Secara amnya, mekanisme antikanser oleh derivatif artemisinin yang telah dilaporkan termasuklah induksi apoptosis melalui penjanaan spesis oksigen reaktif, kesan perencatan angiogenesis, perencatan pengaktifan faktor-1? (HIF-1?) yang boleh disebabkan oleh hipoksia oleh penjanaan ROS, dan kecederaan DNA langsung. Menariknya, Eling dan rakan-rakan telah melaporkan bahawa artesunat telah mengaktifkan feroptosis dalam sel adenokarsinoma pankreas. Singh dan Verma telah melaporkan kes pesakit dengan karsinoma laring sel skuamosa. Pesakit telah dirawat selama lima belas hari dengan 60 mg dos intramuskular artesunat setiap hari diikuti dengan 50 mg artemisinin oral selama sembilan bulan. Selepas dua bulan rawatan, mereka melaporkan pengurangan sebanyak 70% tumor, serta pemulihan drastik disfagia dan disfonia pesakit. Dalam ujian klinikal yang dijalankan oleh Zhang dan rakan-rakan, 121 pesakit kanser paru-paru bukan sel kecil telah dikaji. Satu kumpulan menerima rawatan konvensional vinorelbine dengan cisplatin manakala kumpulan kedua menerima rawatan yang disebutkan sebelum ini ditambah artesunat intravena selama lapan hari. Pemerhatian menunjukkan peningkatan kawalan penyakit dalam kumpulan yang menerima rawatan konvensional bersama artesunat sebanyak 88.2% berbanding kumpulan yang menerima rawatan konvensional sahaja iaitu sebanyak 72.7%. Ini memberi gambaran bahawa artesunat mempunyai kesan antikanser yang memberangsangkan. Namun begitu, penyelidikan yang lebih terperinci perlu dilaksanakan untuk membuktikan keberkesanan artesunat sebagai antikanser. Aplikasi artesunat sebagai antikanser memberi kelebihan kerana sifat kimia serta tindakbalas farmakologi telah diketahui dan dilaporkan sejak berpuluhan tahun dahulu.

References

1. Vandewynckela Y, Laukensa L, Geerts A, Vanhoveb C, Descamps B, Collea I, Devisschera L, Bogaertsa E, Paridaensa A, Verhelsta X, Van Steenkistea C, Libbrechte L, Lambrecht BN, Janssensc S, Van Vlierberghe H (2014). Therapeutic effects of artesunate in hepatocellular carcinoma: repurposing an ancient antimalarial agent. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 26: 8.
2. Yao Y, Guo Q, Cao Y, Qiu Y, Tan R, Yu Z, Zhou Y, Lu N (2018). Artemisinin derivatives inactivate cancer associated fibroblasts through suppressing TGF-? signaling in breast cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 37:282
3. Wang B., Hou D., Liu Q., Wu T., Guo H., Zhang X., Zou Y., Liu Z., Liu J., Wei J., et al (2015).

Artesunate sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by downregulating RAD51. *Cancer Biol. Ther.*, 16:1548–1556.

4. Hou J., Wang D., Zhang R., Wang H (2008). Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: In Vitro and in vivo activity, chemosensitization, and mechanisms of action. *Clin. Cancer Res.*, 14:5519–5530.
5. Sun X, Ou Z, Chen R, Niu X, Chen D, Kang, R, Tang D (2015). Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 63(1):173-84.
6. Eling N, Reuter L, Hazin J, Hamacher-Brady A, Brady NR (2015). Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Oncoscience*, 2:5.
7. Zhang P., Luo H.S., Li M., Tan S (2015). Artesunate inhibits the growth and induces apoptosis of human gastric cancer cells by downregulating COX-2. *OncoTargets Ther*, 8:845–854.

Penulis Artikel

Dr Nor Hazwani Ahmad

Afiliasi:

Kluster Sains Onkologi dan Radiologi, IPPT, USM

Bidang kepakaran:

Biologi Kanser

PDF