

URL : <https://news.amdi.usm.my/fullnews.php?id=eTNGUFVTejRTc3VtQTIUdG9VVWtSz09>

**AMDI Magazine**

e-issn 2735-041X, Volume 3, Issue 1 (2022)

Expert Column

# Venetoclax Merencat Phosphorilasi Oksidatif Dan Menghapus Sel Stem Leukemia Myeloid Akut

ASMIDA ISA

[f Share on Facebook](#)

[🐦 Tweet on Twitter](#)

[📞 Whatsapp \(Mobile Only\)](#)

PUBLISHED : 29 MAY 2022



Dr. Asmida Isa

Jabatan Sains Bioperubatan, Institut Perubatan dan Pergigian Termaju, Universiti Sains Malaysia.

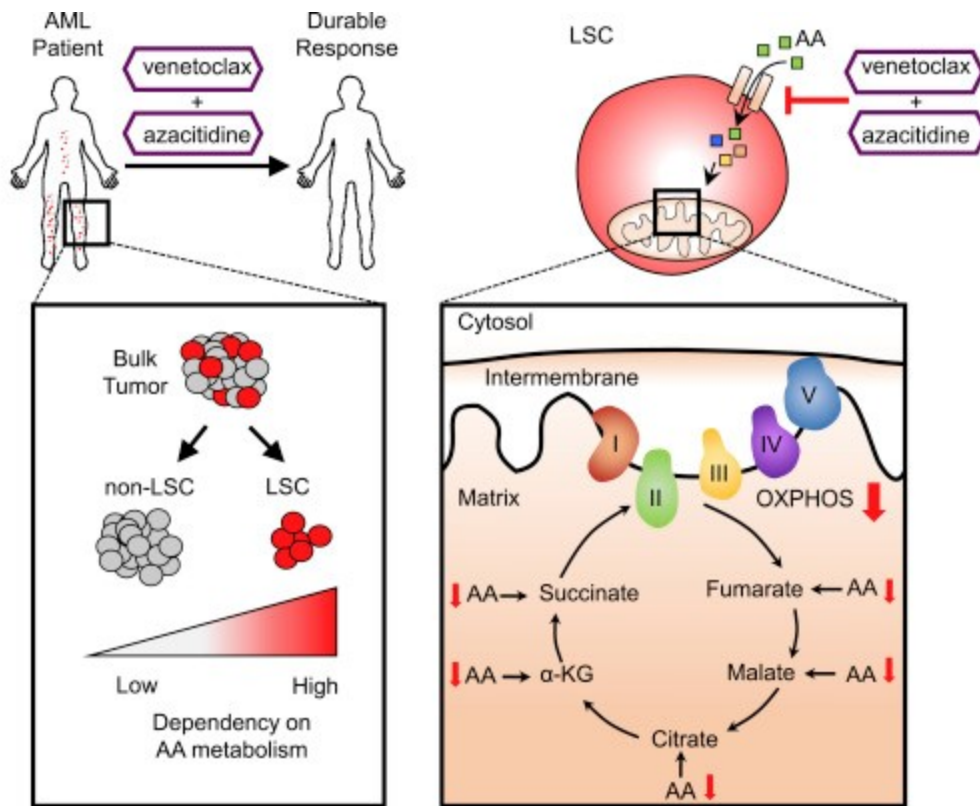
Terdapat satu golongan pesakit leukemia myeloid akut (AML) yang berusia lebih dari 65 tahun yang tidak boleh dirawat menggunakan rawatan piawai AML; ejen hypomethylating azacitidine dan decitabine. Rawatan piawai memberikan hasil yang sederhana, toksik dan kebiasaannya kelangsungan hidup yang pendek. Baru-baru ini, satu rawatan novel dikenali sebagai venetoclax telah diperkenalkan kepada kumpulan pesakit ini. Kombinasi venetoclax dan ejen hypomethylating menunjukkan 60% daripada 45 pesakit sembuh sepenuhnya (complete remission) dalam

percubaan klinikal tahap 1 tersebut.

Venetoclax merupakan ejen rawatan yang mensasarkan protein BCL-2. Kajian menunjukkan ekspresi protein BCL-2 adalah sangat tinggi di kalangan pesakit baru leukemia myeloid akut dan yang berulang (relapse). Protein BCL-2 diketahui sebagai proto-oncogene yang berfungsi menghalang proses kematian sel. Oleh itu, sel yang mempunyai kandungan BCL-2 yang tinggi tidak terkesan dengan rawatan piawai, sebaliknya sel-sel tersebut memasuki fasa kitaran sel dorman (G0) sebagai salah satu mekanisme melarikan diri. Selepas satu ketika, sel-sel kanser dorman ini akan memasuki semula kitaran sel dan akan menyebabkan ulangan penyakit (relapse).

Sel-sel ini dikenali sebagai sel stem (LSC) dan mempunyai karakter yang berlainan daripada sel blast leukemia. LSC bergantung kepada fosforilasi oksidatif untuk aktiviti metabolisma. Uniknyanya, LSC meningkatkan pengambilan asid amino dan proses katabolisma untuk meneruskan kelangsungan tanpa kebergantungan kepada proses glikolisis. Antara asid amino spesifik yang digunakan oleh sel stem leukemia adalah cysteine, glutamine dan asid amino branched-chain yang tidak boleh disintesis oleh sel. Kajian menunjukkan LSC tidak dapat meneruskan kelangsungan hidup apabila suplemen asid-asid amino ini dihadkan dalam media LSC tersebut.

Menariknya, kombinasi venetoclax dan hypomethylating agent mengurangkan ekspresi protein BCL-2, menghapuskan metabolisma fosforilasi oksidatif dan seterusnya membunuh populasi LSC AML ini. Penemuan ini menjadikan venetoclax sebagai satu rawatan pilihan untuk pesakit AML yang tidak boleh dirawat dengan rawatan piawai. Selain itu, memahami dan memantau sifat-sifat metabolik sel kanser juga adalah sangat penting yang mana ia berpotensi untuk dijadikan sasaran rawatan penyakit-penyakit kanser lain.



Gambarajah menunjukkan kebergantungan yang tinggi sel stem pesakit AML terhadap metabolisma asid amino. Asid amino digunakan oleh LSC untuk menghidupkan proses phosphorylasi oksidatif. Kombinasi rawatan venetoclax dan azacitidine merencatkan pengambilan asid amino dan seterusnya membunuh sel stem AML ini (Gambarajah adaptasi dari Jones et. al, 2018).

## REFERENCES

1. Jones, C. L., Stevens, B. M., D'Alessandro, A., Reisz, J. A., Culp-Hill, R., Nemkov, T., Pei, S., Khan, N., Adane, B., Ye, H., Krug, A., Reinhold, D., Smith, C., DeGregori, J., Pollyea, D. A., & Jordan, C. T. (2018). Inhibition of Amino Acid Metabolism Selectively Targets Human Leukemia Stem Cells. *Cancer Cell*, 34(5), 724-740.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.10.005>

## Penulis Artikel

### Nama penulis:

Dr Asmida Isa

Afiliasi:

Jabatan Sains Bioperubatan

Bidang kepakaran:  
Molecular haematology

PDF