

POTENSI PEMANFAATAN *MYELOID LEUKEMIA-1* (MLC-1) INHIBITOR MELALUI JALUR APOPTOSIS INTRINSIK PADA TERAPI *METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER* (M-CRPC) : SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Bima Diokta Alparisi,¹ Teuku Adib Bariq Muzhaffar,¹ Nindy Putri Amalia,¹ Indra Jaya,²

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

²Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

Korespondensi:

Bima Diokta Alparisi

Email Korespondensi:

bimadiokta21@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 12 – 02 – 2024

Selesai revisi: 29 – 02 – 2024

DOI :

10.53366/jimki.v10i2.736

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker prostat merupakan penyakit yang menyerang pria dengan prevalensi tertinggi ke-2 serta penyebab kematian ke-5 dengan perkiraan mencapai 1,4 juta kasus dan mortalitas berjumlah 375.000 di seluruh dunia. Terdapat 112 dari 185 negara melaporkan kejadian kanker prostat. Di Indonesia jumlah kasus kanker prostat mencapai 13.563 jiwa. Data menunjukkan bahwa 10-20% pasien dengan metastatik kanker prostat mengembangkan *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC) selama 5 tahun serta memiliki keberlangsungan hidup sekitar 14 bulan. Namun belum terdapat terapi yang efektif dalam kasus mCRPC. Dengan adanya potensi yang dimiliki oleh *Myeloid Leukemia 1* (MLC-1) inhibitor yang menargetkan langsung pada jalur intrinsik apoptosis sehingga bisa menekan anti-apoptosis sel dapat dijadikan inovasi terapi pada mCRPC.

Metode: Kajian literatur yang bersumber dari *Google Scholar, Pub Med, Science Direct*. Tahapan pemilihan artikel yaitu identifikasi, skrining serta kesesuaian terhadap variabel inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan 11 artikel.

Pembahasan: Pemanfaatan potensi MCL-1 sebagai terapi mCRPC tentunya membutuhkan senyawa yang akan bekerja sebagai inhibitor protein anti-apoptosis MCL-1. Senyawa-senyawa tersebut memiliki jalur inhibisi yang berbeda-beda untuk dapat menurunkan MCL-1. Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* menjelaskan mekanisme senyawa yang berpotensi menjadi MCL-1 inhibitor melalui berbagai metode untuk membuktikan bahwasannya senyawa tersebut dapat menurunkan protein anti-apoptosis MCL-1 sehingga menghasilkan efek terapeutik terhadap mCRPC.

Simpulan: Dengan demikian, MLC-1 inhibitor diharapkan dapat menjadi sebuah inovasi dalam pengobatan terapi bagi pasien mCRPC dengan hasil yang lebih baik dan memuaskan.

Kata Kunci: Apoptosis, MLC-1 Inhibitor, mCRPC, Potensi

POTENSI PEMANFAATAN *MYELOID LEUKEMIA-1* (MLC-1) INHIBITOR MELALUI JALUR APOPTOSIS INTRINSIK PADA TERAPI *METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER* (mCRPC) : SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

ABSTRACT

Background: Prostate cancer is a disease that attacks men with the 2nd highest prevalence and the 5th cause of death with an estimated 1.4 million cases and 375,000 deaths worldwide. There are 112 of 185 countries reporting the incidence of prostate cancer. In Indonesia the number of prostate cancer cases reached 13,563 people. Data shows that 10-20% of patients with metastatic prostate cancer develop metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) over 5 years and have a survival of approximately 14 months. However, there is no effective therapy in mCRPC cases. With the potential of Myeloid Leukemia 1 (MLC-1) inhibitors which target directly the intrinsic pathway of apoptosis so that they can suppress anti-apoptotic cells, they can be used as a therapeutic innovation in mCRPC.

Methods: Literature review sourced from Google Scholar, Pub Med, Science Direct. The stages of article selection were identification, screening and suitability for inclusion and exclusion variables so that 11 articles were obtained.

Discussion: Utilizing the potential of MCL-1 as a mCRPC therapy certainly requires compounds that will work as inhibitors of the anti-apoptotic protein MCL-1. These compounds have different inhibitory pathways to reduce MCL-1. Various *in vitro* and *in vivo* studies explain the mechanism of compounds that have the potential to become MCL-1 inhibitors through various methods to prove that these compounds can reduce the anti-apoptotic protein MCL-1 thereby producing a therapeutic effect against mCRPC.

Conclusion: Thus, it is hoped that MLC-1 inhibitors can be an innovation in therapeutic treatment for mCRPC patients with better and more satisfying results.

Keywords: Apoptosis, MLC-1 Inhibitor, mCRPC, Potential

1. PENDAHULUAN

Tidak terkontrolnya pertumbuhan dan perkembangan dari sel prostat sehingga terjadi abnormalitas menuju kanker prostat.^[1] Faktor predisposisi terjadinya kanker ini disebabkan oleh usia. Bertambahnya jumlah usia akan berbanding lurus dengan kejadian kanker.^[2] Saat ini sudah banyak ditemukan kasus prostat pada usia 40 tahun. Disamping hal tersebut faktor genetik, obesitas, pola diet dan riwayat keluarga yang pernah terkena kanker turut meningkatkan risiko terjadinya kanker tersebut.^{[2], [3]}

Pada tahun 2020, kanker prostat merupakan penyakit dengan frekuensi terbanyak ke-2 dan penyebab kematian ke-5 bagi pria dengan perkiraan 1,4 juta kasus baru serta 375.000 kematian di seluruh dunia. Kanker ini paling sering didiagnosis pada pria lebih dari setengah negara di dunia (112 dari 185 negara).^[4] Kemudian angka kejadian beragam dari 6,3 sampai 83,4 per 100.000 pria di seluruh wilayah dengan angka tertinggi ditemukan di Eropa Utara sedangkan

kematian tertinggi di Karibia.^[5] Di negara berkembang seperti Indonesia, kanker prostat merupakan kasus kanker yang memiliki prevalensi yang tinggi yaitu dengan jumlah 13.563 jiwa.^[5] Jumlah total pria (seluruh usia) di Indonesia 139.389 jiwa sedangkan untuk usia > 40 tahun yakni 49.056 jiwa.^[6] Apabila dikalkulasikan pada seluruh usia pria akan didapatkan presentase 9,7% namun jika difokuskan pada pria yang berisiko tinggi yaitu usia >40 tahun didapatkan 27,6%.^{[7],[8]}

Terapi pengobatan kanker prostat yang sensitif terhadap hormon dan bersifat metastatik yakni berupa *androgen deprivation therapy* (ADT) dengan tujuan untuk menekan jumlah testosteron ke level pengebirian yakni lebih rendah dari 50 ng/dL yang mengganggu *growth factor signalling* sehingga menginduksi apoptosis.^[7] Salah satu contohnya yakni penggunaan docetaxel, tetapi banyak dilaporkan mengalami resistensi dan kurang efektif. Berdasarkan penelitian 10-20% pasien dengan metastatik kanker prostat mengembangkan *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC) selama 5 tahun serta memiliki keberlangsungan hidup sekitar 14 bulan lalu ditandai dengan tetap terdeteksinya baik kadar *prostate spesific antigen* (PSA) maupun metode pencitraan seperti *magnetic resonance imaging* (MRI).^[9]

Dengan adanya permasalahan tersebut satu jalur yang berpeluang dalam pengobatan mCRPC yakni *apoptotic signalling* dengan tujuan menekan anti-apoptosis suatu sel sehingga menyebabkan kematian pada sel.^[10] Salah satu cara pemanfaatannya melalui

penghambatan MCL-1 karena telah terbukti lebih baik daripada *B-Cell Lymphoma 2* (BCL-2) atau *B-Cell Lymphoma Extra-Large* (BCL-XL).^[11] Dengan demikian potensi pemanfaatan tersebut dapat dijadikan sebagai inovasi terbaru dalam pengobatan mCRPC dengan hasil yang lebih baik dan memuaskan.

2. METODE

Kajian penelitian menggunakan metode kajian pustaka yang dilakukan melalui mesin pencarian di internet. Mesin pencarian artikel yang digunakan adalah *Google Scholar*, *Pub Med* dan *Science Direct* dengan kata kunci: “*MCL-1 Inhibitor*” OR “*Myeloid Leukemia 1 Inhibitor*” AND “*Drugs*” OR “*Plant Extracts*” OR “*Medicines*” AND “*Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*” OR “*mCRPC*”. Proses pemilihan artikel dilakukan dengan sistematis melalui beberapa tahap diantaranya ialah identifikasi, skrining dan kesesuaian terhadap variabel inklusi dan eksklusi. Untuk variabel inklusi yakni meliputi publikasi dalam 10 tahun terakhir, menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris serta *full text*. Kemudian akan dilakukan eksklusi Sedangkan eksklusi diantaranya artikel baik yang tidak bisa diakses maupun terkunci dan tidak relevan dengan kata kunci. Dari hasil tersebut kemudian diseleksi kembali judul, abstrak dan isi sehingga ditemukan 11 studi yang digunakan dalam pembahasan pada artikel ini.

3. PEMBAHASAN

3.1 Patofisiologi Kanker Prostat

Perubahan secara ganas atau malignan kelenjar prostat menjadi

kunci utama patofisiologi kanker prostat secara bertahap, diawali dengan adanya *prostatic intraepithelial neoplasia* (PIN).^[12] Selanjutnya akan menyebar secara lokal sebagai adenokarsinoma prostat berat, dan pada akhirnya metastasis.^[12] Sel basal perifer menjadi titik awal terjadi mutasi pada kelenjar prostat normal. Invasi lokal oleh adenokarsinoma prostat merupakan akibat dari sel-sel kanker yang tumbuh dan mulai berkembang biak di kelenjar prostat, menyebar ke jaringan prostat sehingga akan membentuk nodul tumor.^[13]

Reseptor androgen pada kromosom X juga memiliki peran penting dalam mengatur keseimbangan proliferasi dengan apoptosis sel prostat.^{[12],[14]} Testosteron dan *dihydrotestosterone* (DHT) merupakan ligand utama pengatur reseptor androgen. Sel tidak akan mengalami degradasi proteolitik, regulasi, serta stabilisasi pertumbuhan sel.^{[12],[14]} Kanker prostat akan muncul apabila tidak adanya keseimbangan proses proliferasi dan apoptosis.^[13] Hal ini dapat ditemukan pada kondisi tertentu, seperti terjadinya amplifikasi yang mengakibatkan timbulnya ekspresi reseptor yang berlebihan dan mutasi pada reseptor yang dapat meningkatkan sensitivitas reseptor.^[14] Akibatnya, sel berproliferasi aktif namun tidak diimbangi dengan peningkatan aktivitas apoptosis.^[14]

3.2 Skrining dan Diagnosis Kanker Prostat

Penegakan diagnosis kanker prostat pada stadium akhir dan kegagalan dalam terapi merupakan faktor utama yang akan

meningkatkan tingkat mortalitas.^[15] Pemeriksaan awal yang harus dilakukan yaitu *rectal toucher* (RT) untuk menentukan ukuran prostat dan abnormalitas lainnya. Selain itu terdapat PSA yang menjadi kunci *screening* dalam penegakan kanker.^[15] Jumlah kadar PSA berdasarkan *cut-off point* ialah 4 ng/ml, apabila diatas dari nilai tersebut pasien perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.^[16] Berdasarkan studi jika kadar PSA 4-10 ng/ml pasien memiliki kemungkinan satu dari empat kemungkinan dari kanker prostat sedangkan jika >10 ng/ml maka peluang hingga > 50% terkena kanker.^[17]

Apabila diikuti dengan *radical prostatectomy* (RP) dan kadar PSA >0.2 ng/ml maka dapat dinyatakan terjadi resisten kanker prostat.^[18] Biopsi jaringan prostat biasanya akan mengkonfirmasi terdapatnya kanker di dalam prostat.^[19] Selama dilakukannya biopsi kelenjar prostat akan diletakkan perangkat yakni *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *transrectal ultrasound* (TRUS).^[20]

3.3 *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)*

Kategori mCRPC adalah tipe kanker prostat yang mengalami perkembangan dari *metastatic hormone-sensitive prostate cancer* (mHSPC).^[21] Pada kategori ini, hampir semua pasien mengalami kegagalan dengan menggunakan kombinasi pengobatan primer untuk mCRPC atau ADT.^[21]

Mekanisme resistensi pada mCRPC dimediasi oleh reseptor androgen atau aksis androgen yang dapat dibagi menjadi empat subset.^[22]

Pertama, amplifikasi reseptor androgen dan mutasi dimana kepekaan terhadap androgen meningkatkan yang menyebabkan amplifikasi reseptor androgen dan mutasi akibat dari rendahnya tingkat androgen karena blokade androgen oleh ADT.^[22] Kedua, *co-activators and co-repressors* dimana terjadi modifikasi *co-regulator* yang mengakibatkan pertumbuhan sel dan aktivitas *androgen-stimulated transcriptional* yang tidak teregulasi.^[22] Ketiga, *aberrant activation (post-translational modification)/outlaw pathway* dimana jalur jalur inflamasi seperti jalur kinase, sitokin-sitokin serta faktor pertumbuhan seperti *interferon growth factor* (IGF) dan *keratinocyte growth factor* (KGF) meningkatkan pensinyalan reseptor androgen sehingga terjadi peningkatan ikatan androgen dengan reseptor androgen.^[22] Keempat, variasi reseptor androgen yang telah diidentifikasi dan terdapat variasi reseptor androgen, seperti *androgen receptor variant 7 (AR-V7)* yang telah diteliti paling luas.^[22]

3.4 Tatalaksana *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*

Pengobatan awal dari mCRPC yakni melalui penipisan androgenic dengan orkidektomi atau agonis/antagonis *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH) yang mungkin terkait dengan antiandrogen.^[8] Ketika dilakukan pengibirian farmakologis atau intervensi bedah, DHT masih dapat dideteksi pada jaringan tumor pada tingkat yang cukup tinggi untuk mengaktifkan reseptor androgen.^[8] Konversi prekursor dihidrotestosteron melalui reaksi

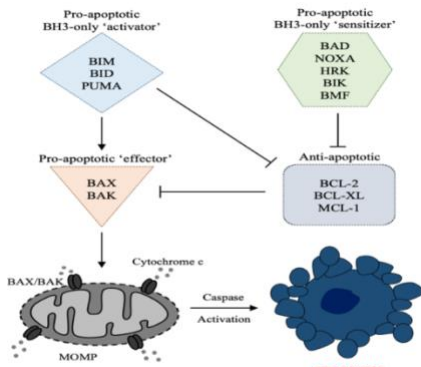
enzimatik yang bergantung pada ekspresi *cytochrome P450 17A1* (CYP17A1).^[8] Abiraterone adalah turunan dari pregnolon yang mencegah biosintesis androgen dengan CYP17A1 inhibitor pada tingkat gonad dan ekstra gonad pada jaringan tumor yang mengakibatkan penurunan androgen yang efektif.^[23] Sedangkan enzalutamide adalah penghambat reseptor androgen yang memblokir langkah jalur pensinyalan reseptor androgen.^[23]

Selain itu terdapat docetaxel dianggap sebagai terapi standar lini pertama untuk mCRPC yakni melalui agen antimikrotubulus yang menempel pada β - tubulin untuk menghambat depolimerisasi mikrotubulus.^[24] Namun sayangnya terjadi peningkatan resistensi akibat dari regulasi gen *multidrug resistance* (MDR) 1 yang mengkode P-glikoprotein sehingga penggantinya yakni cabazitaxel.^[25] Selain itu, terdapat pengobatan baik radioterapi seperti radium-223 maupun imunoterapi yakni sipulecel-T.^{[26],[27]}

3.5 Apoptosis Jalur Intrinsik

Apoptosis dapat dipicu oleh dua jalur yang berbeda yaitu ekstrinsik melalui stimulasi reseptor kematian transmembran sedangkan intrinsik dimulai setelah kerusakan sel internal yang ditandai dengan pelepasan sitokrom c dari mitokondria.^[28] Regulator utama dari jalur apoptosis intrinsik adalah protein pro- dan anti-apoptosis BCL-2.^[29] Dalam sel non-apoptosis protein anti-apoptosis utama yakni BCL-2, BCL-XL, dan MCL-1 yang mengikat efektor pro-apoptosis Bax dan Bak. Setelah induksi apoptosis sehingga aktivator (BID, BIM, dan PUMA) serta pemeka

(BAD, NOXA, HRK, BIK, dan BMF) diaktifkan secara transkripsi atau pasca transkripsi lalu mengikat domain *pro-apoptotic Homology 3* (BH3) untuk membebaskan *BCL-2-associated X protein* (Bax) dan *BCL-2 homologous antagonist killer* (Bak).^[30] Selanjutnya Bax dan Bak dapat mengalami oligomerisasi membentuk pori-pori pada membran luar mitokondria yang disebut sebagai peristiwa *mitochondrial outer membrane permeabilization* (MOMP) serta menandai untuk tidak dapat kembali dalam apoptosis.^[31] MOMP diikuti oleh pengeluaran sitokrom c dari mitokondria, aktivasi kaspase dan akhirnya kematian sel. Keseimbangan antara BCL-2 pro- dan anti-apoptosis dari keluarga protein sangat penting dalam nasib sel maka dengan memanipulasi keseimbangan ini untuk menembus ambang apoptosis merupakan strategi yang menarik dalam terapi kanker.^[32]



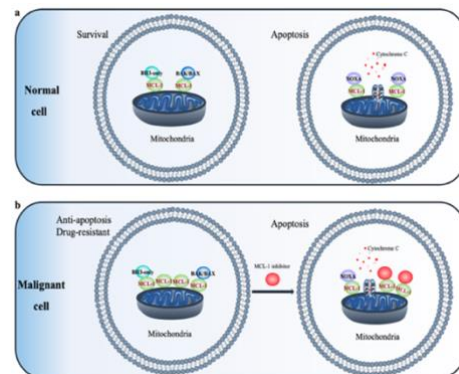
Gambar 1. Jalur Apoptosis Intrinsik.^[32]

3.6 Myeloid Leukemia-1 (MCL-1) Inhibitor

Dengan mengembangkan afinitas tinggi dari MCL-1 telah terbukti lebih baik daripada BCL-2 dan BCL-XL.^[33] Berbagai keganasan bergantung pada MCL-1 untuk bertahan hidup sehingga protein ini sering diamplifikasi pada kanker.^[33] Dalam beberapa tahun terakhir

beberapa penelitian mengungkapkan bahwa MCL-1 sangat penting dalam kelangsungan hidup dan perkembangan sel kanker terkhususnya tumor padat serta keganasan hematologis.^[34] Ekspresi berlebihan MCL-1 pada kanker mengganggu sel dalam meregulasi keseimbangan antara protein pro- dan anti-apoptosis yang mencegah sel kanker untuk terjadinya apoptosis dan menghasilkan proliferasi ganas.^[35] Untuk menghindari terjadinya apoptosis, sel kanker sering mengekspresikan protein anti-apoptosis tingkat tinggi.^{[36],[37]}

Apabila penghambatan salah satu protein anti-apoptosis yakni BCL-2 dapat menyebabkan disregulasi ekspresi anggota lainnya. Peningkatan ekspresi MCL-1 merupakan respon umum terhadap pengobatan jangka panjang dengan inhibitor selektif BCL-2/BCL-XL.^[37] Oleh karena itu, mengindikasikan bahwa MCL-1 adalah target yang menarik dalam pengobatan kanker.^[38]



Gambar 2. MCL-1 Inhibitor Sebagai Terapi Target Terapi Anti Kanker.^[38]

3.7 Potensi MLC-1 Sebagai Terapi Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Tabel 1. Senyawa yang berperan sebagai MCL-1 Inhibitor pada kanker prostat tahan kastrasi metastasis.

Sumber	Negara	Hasil Penelitian	Rangkuman
Cai et.al 2021 ^[39]	Cina	<i>Patchouli alcohol</i> (PA) mencegah ikatan p65 ke MCL-1 dengan menonaktifkan protein NF-κB p65, transkripsi MCL-1 menurun, dan sensitivitas apoptosis sel kanker prostat tahan kastrasi meningkat serta metastatik. Hasil <i>real-time quantitative reverse transcription</i> (qRT)-PCR menunjukkan mRNA MCL-1 menurun dengan pengobatan <i>patchouli alcohol</i> (PA). Hasil analisis <i>chromatin immunoprecipitation</i> (ChIP) menunjukkan penurunan ikatan NF-κB p65 dengan promotor MCL-1 setelah pengobatan PA (Hasilnya dinyatakan sebagai rata-rata ± SD. Dibandingkan dengan kelompok kontrol/sampel kromatin dirawat <i>ultrasound</i> , P<0,05 dan P<0,01).	Anti tumor <i>patchouli alcohol</i> (PA) dapat menjadi pilihan karena memiliki efek terapeutik terhadap kanker prostat tahan kastrasi (<i>castration resistant prostate cancer</i> / CRPC) <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> dengan menginduksi apoptosis melalui NF-κB/MCL-1.
Bao et.al 2021 ^[40]	Cina	<i>β-elemonic acid</i> (β-EA) menghambat protein jalur sinyal Janus kinase 2 (JAK2) dan protein <i>signal transducer and activator of transcription 3</i> (STAT3) yang berperan penting dalam anti-apoptosis seperti MCL-1 pada kanker prostat tahan kastrasi. Hasil analisis <i>western blot</i> menunjukkan penurunan JAK2 dan STAT3 dengan menggunakan β-EA, ekspresi MCL-1 menurun seiring meningkatnya konsentrasi β-EA (Data berdiri dengan rata-rata ± SD dari tiga percobaan independen. P <0,05 dan P <0,01 dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati). Hasil analisis <i>real-time PCR</i> menunjukkan penurunan level mRNA MCL-1 seiring dengan peningkatan konsentrasi β-EA (Data berdiri dengan rata-rata ± SD dari tiga percobaan independen. P <0,05 dan P <0,01 dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati).	<i>β-elemonic acid</i> (β-EA) sebagai triterpenoid alami dapat menjadi pilihan karena memiliki efek terapeutik dalam menghambat JAK2/STAT3 sehingga menginduksi apoptosis tumor pada kanker prostat tahan kastrasi dan metastasis.
Samy et.al 2020 ^[41]	Amerika Serikat	Eprinomectin (EP) merupakan analog dari avermectin untuk melawan sel kanker prostat metastasis PC3. Hasil analisis <i>western blot</i> menunjukkan bahwa EP efektif mengurangi ekspresi MCL-1 dalam sel PC3.	Eprinomectin (EP) menjadi agen potensial untuk pengobatan kanker prostat tahan kastrasi metastasis dengan menghambat anti-apoptosis seperti MCL-1 yang berada dalam sel PC3. Namun, masih

			diperlukannya penelitian studi <i>in vivo</i> untuk mengetahui penggunaan klinis.
Masilam ani et.al 2020 ^[42]	Jerman	Imunotoksin hD7-1(VL-VH)-PE40 menyebabkan penghambatan spesifik MCL-1 dan BCL2A1 ekspresi dalam PSMA mengekspresikan sel target. Kombinasi dengan ABT-737 dapat menghambat BCL-2, BCL-XL, dan BCL-W yang menyebabkan induksi jalur apoptosis intrinsik dan sitotoksisitas sinergis dalam sel kanker prostat dan 3D spheroid.	Kombinasi dari hD7-1(VL-VH)-PE40 dengan ABT-737 mengarah pada aktivasi komprehensif dari apoptosis intrinsik jalur dengan cara yang sebanding yang terjadi ketika protein pemeka NOXA dan BAD diaktifkan untuk memicu kematian sel yang dapat mengatasi resistensi sel kanker prostat.
Hsu et.al 2020 ^[43]	Taiwan	Sildenafil potentiated vincristine-induced merusak mitokondria pada sel, termasuk penurunan regulasi MCL-1, fosforilasi dan penurunan regulasi BCL-2, peningkatan regulasi Bak dan menghilangkan potensi membran mitokondria, dan mensensitisasi apoptosis sel.	Data <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> menunjukkan potensi kombinasi inhibitor <i>phosphodiesterase type 5</i> (PDE5) dan vincristine mempotensiasi pensinyalan penangkapan mitosis yang diinduksi vincristine dan meningkatkan sensitivitas kerusakan mitokondria yang melibatkan apoptosis.
Dasari et.al 2018 ^[44]	Amerika Serikat	Hasil pengobatan <i>vertebral-cancer of the prostate</i> (VCaP) dengan vitamin K2 (VK2) dapat menurunkan ekspresi dari gen penanda apoptosis seperti MCL-1 setelah dibandingkan dengan grup kontrol yang tidak diobati ($p < 0.01$).	Secara analisis <i>in vitro</i> , vitamin K2 (VK2) dapat menghambat perkembangan VCaP melalui jalur apoptosis yang dimediasi <i>reactive oxygen species</i> (ROS). Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dan memastikan potensi terapeutiknya.
Thamilse Ivan et.al	Amerika Serikat	Hasil analisis western blot dari pengobatan sel 22Rv1 dengan kombinasi carmustine dan selenite menunjukkan penurunan ekspresi protein anti-apoptosis seperti MCL-1. Hasil analisis western blot dari pengobatan sel 22Rv1 dengan kombinasi carmustine	Kombinasi carmustine dan selenite dapat meningkatkan apoptosis sehingga menurunkan tingkat pertumbuhan kanker prostat tahan kastrasi <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> pada

2016 ^[45]		dan selenite menunjukkan penurunan ekspresi protein MCL-1 melalui jalur apoptosis yang dimediasi <i>reactive oxygen species</i> (ROS).	kultur dan tikus xenograft. <i>Reactive oxygen species</i> (ROS) sebagai mediasi apoptosis meningkat dengan kombinasi ini. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dan memastikan potensi terapeutiknya.
Teresita Reiner et.al 2015 ^[46]	Amerika Serikat	Kombinasi 1198 + BA mengungkapkan induksi kematian sel yang efektif secara berlipat ganda pada sel PCa manusia. dalam memediasi kematian sel dalam sel PCa. Peningkatan MOMP dengan 1198 dan MPTP dengan BA adalah kombinasi yang efektif untuk meningkatkan kerusakan DNA (γ H2AX immunostain) dan membunuh sel mCRPC.	kombinasi agen antimitosis ENMD-1198 (analog 2-metoksiestradiol) dengan asam betulinat (BA) atau doxorubicin (agen perusak DNA) menargetkan MCL-1 dengan meningkatkan degradasi proteasomal yang mengakibatkan peningkatan γ H2AX (kerusakan DNA) dan kematian sel apoptosis/nekrotik.
Wu et.al 2014 ^[47]	Cina	2'-Hydroxyflavanone (2HF) inaktivasi sinyal STAT3 yang berperan penting dalam anti-apoptosis seperti MCL-1 pada kanker prostat tahan kastrasi. Hasil analisis western blot terhadap pengobatan sel PC3 dengan 2HF menunjukkan penurunan mengikuti kenaikan dosis (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase/GAPDH sebagai <i>loading control</i>).	2'-Hydroxyflavanone (2HF) memiliki potensi sebagai anti-kanker melalui inaktivasi STAT3 yang menyebabkan terganggunya ekspresi protein anti-apoptosis seperti MCL-1, sehingga mengganggu pertumbuhan kanker prostat tahan kastrasi metastasis in vitro dan in vivo.
Parrondo et.al 2013 ^[48]	Amerika Serikat	ABT-737 dapat mensensitisasi sel-sel LNCaP dan CRPC PC3 yang bergantung androgen ke docetaxel dan apoptosis dengan antimitotik ENMD-1198, tetapi tidak pada Sel CRPC DU145. Sel CRPC yang mengekspresikan Bax dapat diatasi dengan menargetkan BCL-2/BCL-XL dengan ABT-737 dan MCL-1 dengan docetaxel/1198.	Kombinasi ABT-737 dan Doc/1998 dapat meningkatkan fosforilasi grup BCL-2, termasuk MCL-1 mensensitisasi proapoptotik Bax sehingga menyebabkan apoptosis pada sel PCa.

Zhang et.al 2013 ^[49]	Georgia	<p>Genistein mampu mengurangi ukuran tumor PC3-luc hingga 6 minggu. Regimen cabazitaxel dosis rendah menunjukkan pola yang mirip dengan genistein, dan tampaknya lebih efektif dalam menekan tumor pertumbuhan dari genistein di sebagian besar titik waktu, meskipun tidak ada perbedaan statistik yang signifikan antara kedua perlakuan ($P > 0,34$). Kombinasi cabazitaxel dan genistein ditemukan secara nyata menghambat pertumbuhan tumor jika dibandingkan dengan kontrol kelompok atau regimen tunggal lainnya ($P < 0,05$). Pengobatan dengan genistein meningkatkan Bax dan menurunkan regulasi MCL-1 dalam sel ARCaPM, menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam rasio Bax/MCL-1.</p>	<p>Genistein meningkatkan ekspresi protein Bax pro-apoptosis dengan peningkatan rasio Bax/MCL-1, mengaktifkan sinyal apoptosis, menghambat MCL-1 dan meningkatkan respons terhadap pengobatan cabazitaxel dalam sel mCRPC.</p>
----------------------------------	---------	--	--

4. KESIMPULAN

MCL-1 inhibitor berkontribusi terhadap kelangsungan hidup tumor dengan mengganggu proses apoptosis intrinsik. Studi sebelumnya menunjukkan kemajuan yang dicapai dalam menghambat progresifitas dari *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC) melalui MLC-1 inhibitor. Dari hasil ditemukan terdapat berbagai senyawa yang berpotensi sebagai MLC-1 inhibitor dengan jalur yang beragam dalam menekan proses anti-apoptosis. Sayangnya, diperlukan penelitian lebih lanjut yakni uji klinis untuk bisa mengetahui efektifitas MLC-1 inhibitor bagi manusia. Dengan demikian, MLC-1 inhibitor diharapkan dapat menjadi sebuah inovasi dalam pengobatan terapi bagi pasien mCRPC dengan hasil yang lebih baik dan memuaskan

DAFTAR PUSTAKA

- Gustikasari A, Hardianti Arafah E. *Pengaruh Faktor Usia Terhadap Terjadinya Penyakit Benign Prostat Hyperplasia (BPH) Di Ruang Rawat Inap RSUD Lamadukelleng Sengkang. J Ilm Mappadising*. 2020;2:133–8.
- Larissa U, Hanriko R, Rukmi Winda Perdani R. *Hubungan Usia dan Indeks Massa Tubuh terhadap Derajat Histopatologi Kanker Prostat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode 2017*. Medula. 2019;9(1):15–9.
- Eliza Putri Lubis Y, Lumban Raja S, Begum Suroyo R. *Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Prostat Di Poliklinik Bedah Urologi Rsud H.Adam Malik, Medan*. PRIMER (Prima Med Journal). 2018;1(1):42–51.
- Ratih Bening Ati V, Rahmadianto HM, Munfiah S. *Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Prostat (Studi Kasus Di Rsud Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto)*. Mandala Heal. 2021;14(2):67–73.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
- BPS. *Jumlah Penduduk Menurut Kelompok Umur dan Jenis Kelamin, 2022*. 2023.
- Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. *Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: Mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches*. *Oncogene*. 2013;32(49):5501–11.
- Stein MN, Patel N, Bershadskiy A, Sokoloff A, Singer EA. *Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate*

- cancer. *Asian J Androl.* 2014;16(3):387–400.
9. DE Nunzio C, Presicce F, Giacinti S, Bassanelli M, Tubaro A. *Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline? Minerva Urologica e Nefrologica.* 2018;70(1):22–41.
 10. Alwhaibi A et al. *Androgen deprivation therapy and depression in the prostate cancer patients: review of risk and pharmacological management.* *Aging Male.* 2022;25(1):101–24.
 11. Singh P, Lim B. *Targeting Apoptosis in Cancer.* *Curr Oncolgy Reports.* 2022;24(3):273–84.
 12. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. *Genetics and biology of prostate cancer.* *Genes Dev.* 2018;32(17–18):1105–40.
 13. Alukal JP, Lepor H. *Testosterone Deficiency and the Prostate.* *Urol Clin North Am.* 2016;43(2):203–8.
 14. De Silva F, Alcorn J. *A Tale of Two Cancers: A Current Concise Overview of Breast and Prostate Cancer.* *Cancers (Basel).* 2022;14(12).
 15. Matshela RF, Maree JE, Van Belkum C. *Prevention and detection of prostate cancer: A pilot intervention in a resource-poor south african community.* *Cancer Nurs.* 2014;37(3):189–97.
 16. Babb C, Urban M, Kielkowski D, Kellett P. *Prostate Cancer in South Africa: Pathology Based National Cancer Registry Data (1986–2006) and Mortality Rates (1997–2009).* *Prostate Cancer.* 2014;2014:1–9.
 17. Altwaijry N, Somani S, Parkinson JA, Tate RJ, Keating P, Warzecha M, et al. *Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylene dendriplexes encoding TNF- α , TRAIL, and interleukin-12.* *Drug Deliv.* 2018;25(1):679–89.
 18. Carlsson S V., Vickers AJ. *Screening for Prostate Cancer.* *Med Clin North Am.* 2020;104(6):1051–62.
 19. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. *Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review.* *Eur Urol Focus.* 2018;4(6):790–803.
 20. Meyer AR, Joice GA, Schwen ZR, Partin AW, Allaf ME, Gorin MA. *Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System.* *Urology.* 2018;115:8–13.
 21. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. *Prostate cancer.* *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(9).
 22. Chandrasekar T, Yang JC, Gao

- AC, Evans CP. *Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC)*. *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365–80.
23. Desai K, McManus JM, Sharifi N. *Hormonal therapy for prostate cancer*. *Endocr Rev*. 2021;42(3):354–73.
 24. Zhu Y, Liu C, Nadiminty N, Lou W, Tummala R, Evans CP, et al. *Inhibition of *abcb1* expression overcomes acquired docetaxel resistance in prostate cancer*. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(9):1829–36.
 25. Abidi A. *Cabazitaxel: A novel taxane for metastatic castration-resistant prostate cancer-current implications and future prospects*. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(4):230–7.
 26. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. *Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: A prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPC*. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397–406.
 27. Sutherland SIM, Ju X, Horvath LG, Clark GJ. *Moving on From Sipuleucel-T: New Dendritic Cell Vaccine Strategies for Prostate Cancer*. *Front Immunol*. 2021;12.
 28. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. *Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486–541.
 29. Kiraz Y, Adan A, Kartal Yandim M, Baran Y. *Major apoptotic mechanisms and genes involved in apoptosis*. *Tumor Biol*. 2016;37(7):8471–86.
 30. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. *Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: Implications for physiology and therapy*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(1):49–63.
 31. Singh R, Letai A, Sarosiek K. *Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(3):175–93.
 32. Westaby D, Jimenez-Vacas JM, Padilha A, Varkaris A, Balk SP, de Bono JS, et al. *Targeting the intrinsic apoptosis pathway: A window of opportunity for prostate cancer*. *Cancers (Basel)*. 2022;14(1).
 33. Bolomsky A, Vogler M, Köse MC, Heckman CA, Ehx G, Ludwig H, et al. *MCL-1 inhibitors, fast-lane development of a new class of anti-cancer agents*. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):1–19.
 34. D’Aguanno S, Del Bufalo D. *Inhibition of Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins in Preclinical and Clinical Studies: Current Overview in Cancer*. *Cells*.

- 2020;9(5).
35. Moujalled DM, Pomilio G, Ghiurau C, Ivey A, Salmon J, Rijal S, et al. *Combining BH3-mimetics to target both BCL-2 and MCL1 has potent activity in pre-clinical models of acute myeloid leukemia*. *Leukemia*. 2019;33(4):905–17.
 36. Yue S, Li Y, Chen X, Wang J, Li M, Chen Y, et al. *FGFR-TKI resistance in cancer: current status and perspectives*. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):1–14.
 37. Jafarlou M, Shanehbandi D, Dehghan P, Mansoori B, Othman F, Baradaran B. *Enhancement of chemosensitivity by simultaneously silencing of Mcl-1 and Survivin genes using small interfering RNA in human myelomonocytic leukaemia*. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol*. 2018;46(8):1792–8.
 38. Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. *Targeting MCL-1 in cancer: current status and perspectives*. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):1–18.
 39. Cai J, Zhao J, Gao P, Xia Y. *Patchouli alcohol suppresses castration-resistant prostate cancer progression by inhibiting NF- κ B signal pathways*. Vol. 11, *Translational Andrology and Urology*. 2022. p. 528–42.
 40. Bao Xi, Zhu J, Ren C, Zhao A, Zhang M, Zhu Z, et al. *β -elemenic acid inhibits growth and triggers apoptosis in human castration-resistant prostate cancer cells through the suppression of JAK2/STAT3/MCL-1 and NF- κ B signal pathways*. *Chem Interact J*. 2021;342:109477–7.
 41. Samy ALPA, Bakthavachalam V, Vudutha M, Vinjamuri S, Chinnapaka S, Munirathinam G. *Eprinomectin, a novel semi-synthetic macrocyclic lactone is cytotoxic to PC3 metastatic prostate cancer cells via inducing apoptosis*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020;401:115071. A
 42. Masilamani AP, Dettmermonaco V, Monaco G, Cathomen T, Kuckuck I, Schultze-Seemann S, et al. *An Anti-PSMA Immunotoxin Reduces Mcl-1 and Bcl2A1 and Specifically Induces in Combination with the BAD-Like BH3 Mimetic ABT-737 Apoptosis in Prostate Cancer Cells*. *MDPI*. 2020;12:1–15.
 43. Hsu JL, Leu WJ, Hsu LC, Ho CH, Liu SP, Guh JH. *Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Synergize Vincristine in Killing Castration-Resistant Prostate Cancer Through Amplifying Mitotic Arrest Signaling*. *Front Oncol*. 2020;10:1–14.
 44. Dasari S, Samy ALPA, Kajdacsy-Balla A, Bosland MC, Munirathinam G. *Vitamin K2, a menaquinone present in dairy products targets castration-resistant prostate cancer cell-line by activating apoptosis signaling*. *Food Chem Toxicol*. 2018;115:218–27.

45. Thamilselvan V, Menon M, Thamilselvan S. *Combination of carmustine and selenite effectively inhibits tumor growth by targeting androgen receptor, androgen receptor-variants, and Akt in preclinical models: New hope for patients with castration resistant prostate cancer.* *Int J Cancer.* 2016;139(7):1632–47.
46. Reiner T, de las Pozas A, Parrondo R, Palenzuela D, Cayuso W, Rai P, et al. *Mcl-1 protects prostate cancer cells from cell death mediated by chemotherapy-induced DNA damage.* *Oncoscience.* 2015;2(8):703–15.
47. Wu K, Ning Z, Zhou J, Wang B, Fan J, Zhu J, et al. *2'-Hydroxyflavanone inhibits prostate tumor growth through inactivation of AKT/STAT3 signaling and induction of cell apoptosis.* *Oncol Rep.* 2014;32(1):131–8.
48. Parrondo R, de las Pozas A, Reiner T, Perez-Stable C. *ABT-737, a small molecule Bcl-2/Bcl-xL antagonist, increases antimitotic mediated apoptosis in human prostate cancer cells.* *PeerJ.* 2013;2013(1):1–22.
49. Zhang S, Wang Y, Chen Z, Kim S, Iqbal S, Chi A, et al. *Genistein enhances the efficacy of cabazitaxel chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer cells.* *Prostate.* 2013;73(15):1681–9.