

MENANGANI KANKER DENGAN RADIOPEPTIDA

Rohadi Awaludin

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR), BATAN

PENDAHULUAN

Peptida adalah rangkaian asam amino yang dihubungkan dengan ikatan peptida. Zat ini memainkan berbagai peran penting yang spesifik di dalam tubuh seperti *chemical messenger*, *neurotransmitter* serta pemacu dan penghambat metabolisme tertentu. Zat ini mendapat perhatian besar para peneliti dari berbagai disiplin ilmu karena potensi yang disimpannya dalam menyelesaikan masalah kesehatan. [1]

Istilah peptida biasanya digunakan untuk rangkaian asam amino dengan jumlah kurang dari 100 buah. Peptida berikatan secara spesifik dengan protein tertentu yang merupakan reseptornya. Di dunia penanganan kanker, peptida telah dikembangkan untuk diagnosis dan terapi dengan mengadopsi konsep *magic bullet* yang dikemukakan oleh Paul Ehrlich, penerima hadiah nobel kedokteran pada tahun 1908.[2] Konsep *magic bullet*, yang sering dinamakan pula *targeted therapy* adalah konsep penanganan sebuah penyakit dengan mengirimkan bahan aktif secara spesifik ke sumber penyakit, tidak menyebar ke seluruh tubuh. Jadi pembawa (*carrier*) bahan aktif seperti sebuah peluru kendali yang dapat dipandu untuk menuju sasaran [1].

Penelitian tentang peptida dan perannya di dalam tubuh berkembang pesat mulai tahun 1980-an. Salah satu penemuan penting dalam dekade tersebut adalah diketahuinya bahwa jaringan kanker biasanya mengeluarkan reseptor reseptor peptida dalam jumlah berlebih (*over express*). Sejak penemuan tersebut, berbagai upaya dilakukan untuk memanfaatkannya pada

pengembangan metode diagnosis dan terapi kanker. [3]



Gambar 1. Paul Ehrlich, penggagas konsep *magic bullet* dan penerima hadiah nobel kedokteran pada tahun 1908.[2]

RADIOPEPTIDA DAN PEMBUATANNYA

Sejalan dengan perkembangan di bidang radioisotop, kombinasi antara radioisotop dan peptida menjadi bidang baru yang penting di bidang kedokteran nuklir. Ada 2 karakteristik radioisotop yang dapat dimanfaatkan. Pertama, radioisotop dapat dideteksi keberadaannya dengan mudah di seluruh tubuh dalam jumlah yang sedikit sekali pun melalui radiasi yang dipancarkannya. Kedua, radioisotop pemancar

partikel bermuatan memiliki daya hancur yang besar terhadap sel karena besarnya *linear energy transfer* (LET) yang dilepaskan oleh radiasi yang dipancarkannya. Radioisotop dapat diikatkan pada peptida sehingga diperoleh peptida yang telah mengandung radioisotop yang sering dinamakan dengan radiopeptida. [5]

Untuk keperluan diagnosis, radiopeptida digunakan agar keberadaan dan distribusinya di dalam tubuh dapat dideteksi dari luar tubuh. Radioisotop untuk keperluan ini dipilih dari jenis radioisotop pemancar gamma dengan energi rendah sehingga memberikan efek yang kecil terhadap tubuh. Akumulasi radiopeptida tersebut secara berlebihan di suatu tempat menandakan keberadaan reseptor peptida dalam jumlah berlebih yang merupakan indikasi adanya jaringan sel kanker. [1,3]

Untuk keperluan diagnosis ini, radioisotop yang banyak digunakan adalah teknesium-99m (^{99m}Tc). Pemilihan radioisotop ini dikarenakan teknesium-99m memiliki waktu paruh yang pendek (6,6 jam), merupakan radioisotop pemancar gamma murni dengan energi 140 keV, tidak memancarkan partikel bermuatan dan dapat diperoleh dalam bentuk bebas pengemban (*carrier free*). Radioisotop bebas pengemban adalah radioisotop yang tidak mengandung isotop lain dari unsur yang sama sehingga radioaktivitas tiap satuan massa (radioaktivitas jenis) sangat besar. [4]

Pada pengembangan radiopeptida untuk

terapi digunakan radioisotop yang memiliki daya hancur yang besar terhadap sel. Setelah dimasukkan ke dalam tubuh, radioisotop penghancur sel akan dipandu oleh peptida menuju jaringan kanker. Jenis radioisotop yang telah dimanfaatkan dalam pengembangan adalah radioisotop pemancar beta seperti renium-188, renium-186, fosfor-32 dan itrium-90. Hal ini didasarkan pada karakteristik radiasi beta yang memiliki *linear energy transfer* (LET) yang besar dan daya tembus yang kecil. Karakteristik ini menjadikan radiasi beta memiliki daya hancur terhadap sel yang besar dan menimbulkan efek yang kecil terhadap sel normal disekitarnya. [4]

Ada 2 cara untuk mengikatkan radioisotop pada peptida, yaitu metode langsung dan metode tidak langsung. Reaksi pengikatan ini dinamakan reaksi penandaan (*labelling reaction*). Pada metode langsung, radioisotop secara langsung diikatkan pada peptida pada titik titik tertentu yang memungkinkan terjadinya ikatan kimia. Kelebihan dari metode ini adalah tata kerja yang sederhana sehingga dapat dilakukan secara rutin dengan mudah. Namun, hasil penelitian sampai saat ini menunjukkan bahwa tidak semua peptida dapat berikatan dengan radioisotop secara langsung dengan mudah. Peptida yang telah berhasil ditandai dengan metode langsung adalah peptida yang mengandung *disulphide bridge*. Radioisotop dapat diikatkan ke dalam peptida setelah *disulphide bridge* tersebut direduksi menjadi tiol bebas (*free tiols*). Beberapa peptida analog dari somatostatin telah berhasil ditandai

Tabel 1. Karakteristik radioisotop untuk terapi menggunakan peptida [4]

Jenis	Waktu paruh	Jenis peluruhan	Energi beta	Energi gamma
¹⁸⁶ Re	90,6 jam	Beta (94%) EC (6%)	1,08 (71%) 0,939 (21%)	0,137 (8,6%)
¹⁸⁸ Re	16,98 jam	Beta	2,12 (71%) 1,96 (25%)	0,155 (15%) 0,633 (1,2%)
³² P	14,26 hari	Beta	1,71 (100%)	Tidak ada
⁹⁰ Y	64,1 jam	Beta	2,28 (100%)	Tidak ada
¹¹¹ In	2,83 hari	EC	Tidak ada	0,171 (90%) 0,245 (94%)

dengan metode ini. [3]

Pada metode tidak langsung, radioisotop diikatkan kepada peptida dengan perantara. Perantara yang digunakan berupa *bifunctional chelating agent* (BFCA). BFCA yang sering digunakan adalah DTPA (*diethylene triaminepentaacidic acid*) dan DOTA (*tetraazacyclododecanetetraacidic acid*). Ada dua pendekatan yang dapat dilakukan, yaitu pendekatan *prelabelling* dan *postlabeling*. Pada pendekatan *prelabelling*, radioisotop diikatkan dulu pada BFCA untuk selanjutnya diikatkan kepada peptida yang dikehendaki. Sayangnya, pendekatan ini memerlukan proses bertahap sehingga kurang sesuai untuk kegiatan rutin, hanya cocok untuk keperluan riset dan pengembangan.

Pada pendekatan *postlabelling*, BFCA diikatkan dulu ke dalam peptida., Setelah itu radioisotop diikatkan pada *chelating group* bebas pada BFCA. Pendekatan ini lebih banyak mendapat perhatian para peneliti karena diharapkan dapat digunakan dengan mudah untuk proses rutin. Tantangan dari pendekatan ini berupa pemisahan BFCA sisa yang tidak bereaksi dengan peptida agar tidak mengganggu pada proses pengikatan dengan radioisotop. Beberapa jenis resin telah dikembangkan untuk keperluan proses pemisahan ini.

FARMAKOKINETIKA RADIOPEPTIDA

Uji penting setelah penandaan adalah uji farmakokinetika (*pharmacokinetics*) dari radiopeptida yang dihasilkan. Secara garis besar farmakokinetika mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi setelah zat tersebut dimasukkan ke dalam tubuh. Peptida yang tepat untuk penanganan kanker adalah peptida yang memiliki *residence time* di darah yang pendek namun cukup untuk mencapai jaringan sasaran. Selain itu peptida tersebut harus memiliki *clearance* yang cepat pada jaringan bukan sasaran sehingga memiliki *target to background ratio*, yaitu bilangan yang menunjukkan perbandingan

zat yang berada di sasaran dan yang tidak di sasaran, yang tinggi. [1,3]

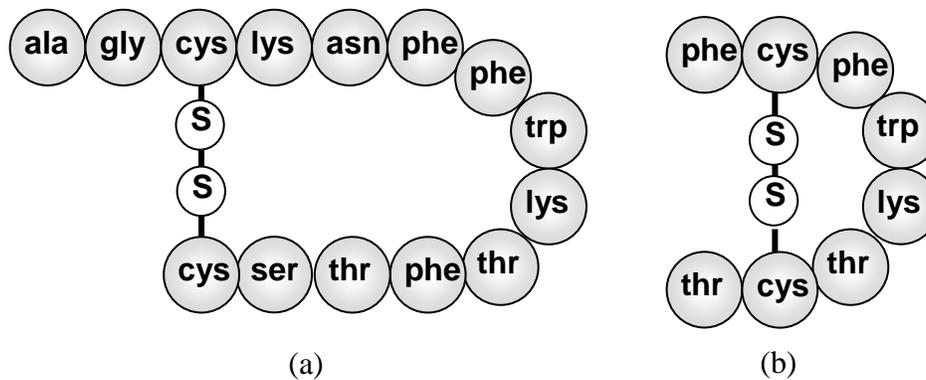
Pada saat penandaan, ada sebagian kecil struktur yang berubah. Secara umum, sifat peptida tidak terpengaruh oleh perubahan kecil tersebut. Namun, ketika karakteristik peptida tersebut ditentukan oleh bagian struktur tersebut, misalnya pada bagian *disulfide bridge*, maka ada kemungkinan terjadi perubahan karakteristik. Perubahan tersebut dapat menyebabkan perubahan farmakokinetika rangkaian asam amino tersebut.

ANALOG SOMATOSTATIN

Pada penanganan kanker, jenis peptida yang banyak mendapat perhatian para peneliti adalah somatostatin. Somatostatin memiliki banyak reseptor yang dihasilkan secara berlebih pada sebagian besar jaringan kanker. Secara alamiah, somatostatin merupakan hormon yang berfungsi menekan pengeluaran hormon pertumbuhan. Somatostatin terdiri dari dua jenis yaitu SST-14 yang tersusun dari 14 buah asam amino dan SST-28 yang terdiri dari 28 buah asam amino. Sampai saat ini telah berhasil diketahui ada 5 jenis reseptor somatostatin (SSTR) yang diberi nama SSTR1 - SSTR5. Sayangnya, somatostatin memiliki waktu paruh biologi yang pendek (2 menit). Peptida ini segera dihancurkan oleh enzim peptidase. [1]

Untuk mengatasi hal itu, telah dikembangkan beberapa peptida yang memiliki sifat yang mirip namun memiliki waktu paruh biologi yang lebih lama. Senyawa ini dinamakan analog somatostatin. Beberapa jenis analog somatostatin telah berhasil disintesa dan dikembangkan untuk menangani kanker melalui penandaan dengan radioisotop.

Analog somatostatin bertanda radioisotop pertama yang disetujui oleh badan pengawas obat dan makanan Amerika Serikat *Food and Drug Administration* (FDA) adalah ^{111}In -DTPA-octreotide. Radiofarmaka ini dikenal dengan nama dagang OctreoScan®. Saat ini peptida



Gambar 2. Rangkaian asam amino pada somatostatin SST-14 (a) dan analog somatostatin *octreotide* (b) dengan *disulphide bridge*. [1]

bertanda radioisotop ini merupakan radiofarmaka yang sering digunakan untuk *cancer imaging*. Menyusul peptida tersebut, telah berhasil dikembangkan pula sebuah peptida yang diberi nama P289. Setelah melewati uji klinis, radiofarmaka ^{99m}Tc -P289 disetujui penggunaannya oleh FDA Amerika Serikat pada tahun 1999. Radiofarmaka ini dikenal dengan nama NeoTech®. Setelah itu beberapa jenis turunan dari octreotide dan P289 terus dikembangkan untuk meningkatkan kinerja kedua peptida tersebut, utamanya pada *binding affinity* terhadap reseptor somatostatin. Misalnya penggantian asam amino *phe* pada octreotide dengan *tyr* berhasil meningkatkan *binding affinity* terhadap reseptor somatostatin. [3]

PENUTUP

Pengembangan peptida untuk penanganan kanker telah menjadi arena adu cepat berbagai lembaga penelitian baik milik pemerintah maupun industri di banyak negara. Hal ini didasarkan pada kenyataan bahwa belanja jasa layanan kesehatan memiliki persentase yang tinggi dibandingkan dengan belanja total secara keseluruhan. Di Jepang, angka tersebut telah melewati angka 6%. Persentase belanja kesehatan

menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan pendapatan perkapita. Oleh karenanya ada keyakinan bahwa jumlah belanja untuk jasa kesehatan akan meningkat pesat dalam waktu dekat sejalan dengan pertumbuhan ekonomi. Di antara jasa kesehatan dengan nilai ekonomi tinggi adalah jasa kesehatan yang berkaitan dengan penanganan kanker. [6]

DAFTAR PUSTAKA

1. G. A. KALTSAS, D. PAPADOGIAS, P. MAKRAS AND A. B. GROSSMAN, *Treatment of Advanced Neuroendocrine Tumours with radiolabelled somatostatin analogues*, *Endocrine-Related Cancer*, Vol 12, 2005.
2. http://en.wikipedia.org/wiki/paul_ehrlich, Mei 2007.
3. V.J. LEWINGTON, *Targeted Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumours*, *Endocrine-Related Cancer*, Vol 10, 2003.
4. N. SAITOH, *Handbook of Radioisotope*, Maruzen, 1996.
5. G. V.S. RAYUDU, *Radiotracers for Medical Application*, CRC press, 1983.
6. T. INOUE, K. HAYAKAWA, H. SHIOTARI, E. TAKADA AND M. TORIKOSHI, *Economic scale of Utilization of Radiation (III): Medicine*, *Journal of Nuclear Science and Technology*, Vol 39, 2002.