

TINJAUAN PUSTAKA

Bioaktivitas Antikanker dari Quercetin Bertarget Src dalam Terapi Kanker Paru Bukan Sel Kecil

Refa Rahmaddiansyah¹, Sukarsi Rusti², Dessy Arisanty³

1. Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2. Program Doktorat Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia; 3. Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Korespondensi: Refa Rahmaddiansyah; Email: refarahmad@gmail.com; HP: 085830369270

Abstrak

Kanker paru adalah salah satu jenis kanker yang paling umum dengan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Kanker paru bukan sel kecil (NSCLC) adalah jenis kanker yang menyumbang sekitar 85% dari semua kejadian kanker paru-paru. Ini juga memiliki prognosis dan pilihan pengobatan yang buruk. Src adalah salah satu target paling efektif yang terkait dengan pengembangannya. Penelitian ini merupakan studi tinjauan pustaka dengan menggunakan data dari penelitian asli berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Que menghambat induksi proliferasi dan metastasis sel NSCLC dengan menekan ekspresi Src yang kemudian menghambat jalur pensinyalan Fn14/NF- κ B. Quercetin juga mengganggu pensinyalan faktor nuklir kappa B (NF- κ B) yang mengatur ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam karsinogenesis, peradangan, dan sitoprotektif. Dengan membungkam Src, metastasis kanker paru-paru akan berkurang. Ketika Src dihambat, sel-sel yang dilepaskan mengalami anoikis sehingga terjadi kematian sel dengan kecepatan mekanisme penghambatan. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa quercetin berperan sebagai antikanker melalui penghambatan proliferasi tumor, metastasis, dan angiogenesis melalui jalur pensinyalannya pada sel kanker paru. Diharapkan ada penelitian berkelanjutan untuk meningkatkan status kesehatan global, khususnya pada pasien NSCLC.

Kata kunci: quercetin; kanker paru bukan sel kecil; target Src; kanker paru

Abstract

*Lung cancer is one of the most common types of cancer with the leading cause of cancer death worldwide. Non-small cell lung cancer is the type of cancer accounts for about 85% of all lung cancer incidences. It also has poor prognosis and treatment options. Src is one of the most effective targets that associated with development of NSCLC. This research is a literature review using data from original research based on *in vitro* and *in vivo* studies. The results showed that Que inhibits the induction of proliferation and metastasis of NSCLC cells by suppressing Src expression which then inhibits the Fn14/NF- κ B signaling pathway. Quercetin also interferes with nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling that regulates the expression of multiple genes involved in carcinogenesis, inflammation, and cytoprotection. By silencing Src, lung cancer metastasis will be reduced. When Src is inhibited, the released cells undergo anoikis so that cell death occurs at the rate of the inhibitory mechanism. Thus, it can be concluded that quercetin plays its role as anti-cancer through inhibiting tumor proliferation, metastasis, and angiogenesis via its signaling pathway in lung cancer cells. Hope that there will be continuous research to improve global health status, especially in NSCLC patients.*

Keywords: quercetin; non-small cell lung cancer; Src target; lung cancer

PENDAHULUAN

Kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Menurut data Globocan pada tahun 2020, kejadian kanker paru di seluruh dunia mencapai 2.206.771 kasus (menyumbang 11,44% dari seluruh kasus kanker di dunia) dengan angka kematian 1.796.144 (18%). Diperkirakan 2,1 juta kasus baru kanker paru-paru didiagnosis secara global. Kanker jenis ini menyumbang sekitar 11,6% dari beban kanker global, di mana sekitar 1,76 juta kematian akibat kanker paru-paru terjadi pada tahun 2018.¹ Angka kejadian kanker paru di Indonesia diperkirakan mencapai 30.023 (menyumbang 8,6% dari seluruh jenis kanker di Indonesia) dan 26.095 (18,4%) kematian.^{2,3}

Di Indonesia, kanker paru-paru saat ini menempati urutan ketiga di antara jenis kanker yang paling umum dan merupakan penyebab kematian utama pada populasi pria dan wanita.⁴ Hasil penelitian dari 100 rumah sakit di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru-paru merupakan kasus terbanyak pada pria, dan keempat paling umum pada wanita dan tetap menjadi penyebab utama kematian bagi pria dan wanita. Data registrasi kanker di RS Kanker Dharmais dari tahun 2003 hingga 2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus, dan paru-paru merupakan jenis kanker kedua terbanyak (13,4%) pada pria setelah kanker nasofaring (13,63%) dan penyebab kematian utama kanker pada pria. (28,94%).²

Penelitian sebelumnya telah

membuktikan bahwa penggunaan tembakau adalah penyebab utama kanker paru-paru.⁵ Adanya faktor predisposisi lain, seperti genetik, paparan kerja terhadap karsinogen (radon, arsenik, asbes, dan logam berat), asap tembakau lingkungan, emisi lalu lintas, bahkan status sosial ekonomi rendah juga dapat berkontribusi pada perkembangan kanker paru-paru.⁶ Beberapa penelitian telah mengaitkan polutan udara ambien, termasuk partikulat dengan diameter aerodinamis kurang dari 10 mikrometer (PM10) dan nitrogen dioksida (NO₂) dengan risiko kanker paru-paru.⁷

Polusi udara telah dilaporkan terkait erat dengan adenokarsinoma paru.⁸ Adenokarsinoma adalah subtype histologis yang paling umum dari Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Secara histologis, NSCLC dibagi menjadi jenis adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Jenis kanker ini menyumbang sekitar 85% dari semua insiden kanker paru-paru.⁹ Meskipun faktor risiko utama untuk jenis kanker paru-paru lainnya adalah merokok, penelitian terbaru melaporkan peningkatan insiden NSCLC pada orang yang tidak pernah merokok. Dalam studi di Amerika Serikat, angkanya meningkat dari 8,9% pada 1990–1995 menjadi 19,5% pada 2011–2013. Sebuah studi yang dilakukan di Inggris juga melaporkan peningkatan dari 13% menjadi 28% selama periode 6 tahun.¹⁰

Pasien NSCLC harus menjalani pemeriksaan *staging* yang komprehensif, karena ini memegang peranan yang sangat

penting dalam menentukan rencana dan keberhasilan terapi. Pilihan pengobatan tergantung pada stadium penyakit, penyakit umum pasien, penyakit penyerta, tujuan pengobatan, dan efektivitas biaya. Metode pengobatan saat ini meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi target, dan terapi suportif yang terintegrasi secara multidisiplin.^{2,11} Namun, hanya sekitar 18% pasien yang dapat hidup hingga 5 tahun setelah diagnosis. sehingga diperlukan terapi yang lebih menjanjikan agar prognosis penyakit dapat lebih baik.¹¹ Banyak target untuk pengembangan terapi anti-NSCLC telah diidentifikasi dalam beberapa tahun terakhir, salah satu target yang paling efektif adalah Src yang terkait dengan perkembangan NSCLC.¹²

Penggunaan obat herbal tradisional yang berasal dari tumbuhan semakin digemari oleh masyarakat akhir-akhir ini karena berbagai pertimbangan, antara lain harga yang relatif lebih murah dan kemudahan memperoleh bahan baku. Efek samping obat yang dianggap minor dibandingkan dengan pendekatan teknologi atau obat sintetik yang beredar luas juga menjadi alasan penting, termasuk dalam upaya terapi kanker.¹³ Di antara kandidat obat anti kanker dan pencegah kanker, flavonoid adalah kandidat yang paling menjanjikan. Dapat mengganggu tahapan proses karsinogenik tertentu, menghambat proliferasi sel, dan menginduksi apoptosis pada beberapa jenis sel kanker.¹⁴

Flavonoid menunjukkan aktivitas

antioksidan yang penting. Flavonoid tidak hanya menghambat laju stres oksidatif dengan pembentukan ROS, tetapi juga mempengaruhi aktivitas berbagai enzim detoksifikasi, seperti *cyclooxygenase*, *lipoxygenase*, dan *inducible nitric oxide synthase*. Kapasitas antioksidan kelompok flavonoid ini juga menginterpretasikan potensi anti kankernya. Flavonoid juga diketahui mempengaruhi perubahan epigenetik melalui remodeling kromatin.¹⁵ Quercetin (Que) merupakan salah satu bioaktif khas flavonoid yang memiliki sifat anti-inflamasi dan memiliki efek risiko terbalik pada beberapa kanker pernapasan dengan mengurangi kondisi inflamasi.¹⁶

METODE

Metode yang digunakan untuk membuat *narrative review* ini adalah dengan melakukan studi literatur dari data sekunder yang ada. Pustaka yang digunakan adalah jurnal ilmiah yang terindeks, full text, dalam bahasa Inggris, dan diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2012-2022). Jurnal yang digunakan adalah jurnal internasional terkait kanker paru non-sel kecil, Quercetin, dan target Src yang merupakan literatur original hasil penelitian, teks lengkap, dan berbahasa Inggris. Kriteria eksklusi dari penelusuran yaitu pada sampel terdapat jenis sel selain kanker paru, sampel yang digunakan selain penelitian *in vitro*, *in vivo*, maupun human, serta penelitian yang tidak menyertakan patomekanisme dan jalur persinyalan yang jelas. Pencarian artikel dilakukan dengan mencari sumber artikel yang diperoleh

dengan mencari di tiga *database* yakni Google Scholar, PubMed, dan Science Direct menggunakan kata kunci "quercetin", "non-small cell lung cancer",

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pencarian data sekunder pada masing-masing mesin pencari menghasilkan total 4.700 literatur. Hasil

"Src target", dan "lung cancer". Artikel yang didapatkan kemudian disintesis dan ditarik kesimpulannya.

penyaringan akhir diperoleh 5 studi yang dijadikan referensi utama pada narrative review ini. Tabel 1 menyajikan matriks literatur yang berisi data sekunder yang diekstraksi dalam tinjauan ini.

Tabel 1. Matriks literatur tinjauan pustaka

No.	Penulis, Tahun	Desain studi	Tujuan penelitian	Sampel	Hasil
1	Dong, <i>et al.</i> , 2020	Eksperimental (in vitro dan vivo study)	Untuk mengeksplorasi interaksi antara pensinyalan Que dan Src dalam sel NSCLC untuk menentukan fungsi anti-NSCLC dari Quercetin.	Garis sel NSCLC model HCC827 dan NSCLC.	Que menghambat proliferasi dan pertumbuhan sel NSCLC yang tidak bergantung pada penjangkaran. Que juga menghambat ekspresi Src dan selanjutnya pensinyalan Fn14/NF- κ B pada tingkat molekuler. Dalam tes in vivo, Que menghambat pertumbuhan tumor padat.
2	Yang, <i>et al.</i> , 2014	Eksperimental (in vitro)	Pemahaman mekanistik regulasi tanaman dalam respon inflamasi menggunakan ekstrak etanol Myrsine seguinii (Ms) dan bahan aktifnya; Quercetin.	Gejala peritonitis dan makrofag teraktivasi yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS).	Pemberian Ms secara oral menghambat fosforilasi Src dan Syk pada eksudat peritoneal dan sel-sel yang dibedah peritonitis. Quercetin adalah bahan aktif penting yang menghambat pelepasan mediator inflamasi (NO dan PGE2) dan aktivitas enzimatik Src, Syk dan IRAK-1.
3	Wang, <i>et al.</i> , 2018	Eksperimental (in vitro dan in vivo)	Untuk memahami mekanisme molekuler implikasi Src dan Fn14 dalam agresivitas NSCLC.	Sel HCC827 dengan model tikus Src knockdown dan metastasis NSCLC.	Proliferasi, migrasi, dan invasi sel HCC827 dihambat oleh knockdown Src. Itu terkait dengan tingkat terdegradasi Fn14, p-I κ B α , p-IKK β , dan nuklir NF- κ B p65. Selain aktivasi pensinyalan NF- κ B dalam sel NSCLC yang dibungkam Src, ekspresi berlebih Fn14 juga memulihkan potensi invasi dan migrasi. Hasil in vivo pembungkaman Src mengurangi metastasis kanker paru-paru sel HCC827 pada tikus. Itu juga menghalangi

					ekspresi Fn14 dan translokasi nuklir NF-κB p65.
4	Wu, <i>et al</i> , 2014	Eksperimental (in vitro)	Untuk menilai penghambatan Quercetin dan chrysin pada invasi dan migrasi yang diinduksi nikel dengan menurunkan regulasi pensinyalan TLR4/NF-κB dalam sel kanker paru-paru.	Sel kanker paru-paru manusia H1975 dan A549.	Quercetin, curcumin, chrysin, apigenin, dan luteolin pada 5 M menekan efek promosi NiCl ₂ (Ni) pada migrasi dan invasi pada sel paru-paru manusia H1975 dan A549. Fitokimia ini juga secara signifikan menekan sekresi sitokin yang diinduksi Ni, IL-1β, IL-6, TNF-α, dan IL-10, dalam sel A549. Quercetin dan chrysin menekan TLR4 dan Myd88 mRNA dan ekspresi protein. Que mengurangi fosforilasi IKKβ dan IκB, tingkat nuklir p65 (NF-κB), serta ekspresi MMP-9 dalam sel A549 yang terpapar Nikel.
5	Xingyu, <i>et al</i> , 2016	Eksperimental (in vitro dan in vivo)	Untuk memeriksa Quercetin menekan pertumbuhan kanker paru-paru dengan menargetkan aurora B kinase.	Sel kanker paru-paru A549 dan sel JB6 Cl41 (in vitro), tikus pembawa tumor A549 (in vivo)	Studi in vitro menunjukkan bahwa quercetin menghambat aktivitas aurora B pada sel JB6 Cl41 dan sel kanker paru-paru A549. Selanjutnya, penghapusan aurora B dalam sel A549 menurunkan sensitivitasnya terhadap quercetin. Studi in vivo menunjukkan bahwa menyuntikkan quercetin ke tikus dengan tumor A549 secara efektif menekan pertumbuhan kanker. Fosforilasi histon 3 dalam jaringan tumor juga menurun setelah terapi dengan quercetin.

Target Terapi Src pada *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*

Saat ini, strategi yang paling banyak digunakan untuk mengobati *non-small cell lung cancer (NSCLC)* adalah kemoterapi, seperti cisplatin yang dapat menginduksi apoptosis dan menekan metastasis pada sel NSCLC.¹⁷ Meskipun efisiensinya tinggi, kemoterapi dianggap tidak memuaskan. Selain efek samping yang cenderung

merugikan, sebagian besar pasien akhirnya menjadi resisten bahkan setelah mendapat terapi kombinasi meskipun awalnya sensitif terhadap kemoterapi. Metastasis invasif dan resistensi terapeutik dianggap sebagai penyebab utama kegagalan pengobatan kanker.¹⁸

Dengan meningkatnya perhatian pada pengobatan NSCLC, banyak target untuk pengembangan terapi anti-NSCLC

diidentifikasi dalam beberapa tahun terakhir, salah satu target yang paling efektif adalah Src.¹² Src atau sarkoma adalah anggota dari *sarcoma family kinase* (SFK) dengan karakter fungsional yang baik dalam memodulasi transduksi pensinyalan sel yang terlibat dalam proliferasi tumor, metastasis, dan angiogenesis. Kadar Src yang sangat tinggi selalu dikaitkan dengan perkembangan NSCLC, terutama pada pasien perokok.⁹

Dalam kondisi fisiologis normal, aktivitas Src ditekan melalui fosforilasi asam amino. Setelah asam amino terdefosforilasi, bentuk Src berikutnya menghasilkan aktivasi penuh jalur kinase. Aktivitas Src yang diregulasi ini akan memulai kaskade transduksi sinyal yang terlibat dalam perkembangan kanker. Pada kanker paru, peningkatan ekspresi Src ditemukan pada 50% karsinoma sel skuamosa yang diisolasi dari pasien NSCLC. Selain itu, tingkat ekspresi Src di NSCLC telah dilaporkan terkait dengan ukuran tumor padat, terutama pada adenokarsinoma tipe sel HCC827.¹⁹

Studi lain menunjukkan bahwa knockdown Src mengganggu proliferasi dan metastasis sel HCC827. Keheningan jalur Src dalam sel HCC827 juga dikaitkan dengan downregulasi Fn14 dan penonaktifan jalur NF- κ B. Menurut Cheng dkk, Src adalah pengatur penting ekspresi Fn14 di NSCLC. Ekspresi Src yang sangat tinggi berkontribusi pada aktivasi pensinyalan NF- κ B dan Ras/PI3K/Akt yang dimediasi Fn-14. Dengan demikian, pengembangan terapi anti-NSCLC yang

secara spesifik menghambat fungsi Src merupakan pilihan yang menjanjikan.^{19,20}

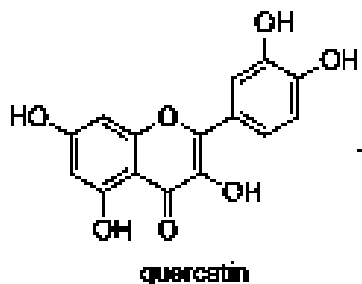
Aktivitas Antikanker Quercetin Pada Studi Praktinis

Quercetin, salah satu flavonoid bioaktif khas. Quercetin atau Que adalah komponen makanan dengan potensi antioksidan luar biasa yang telah teruji secara klinis dalam mengurangi kejadian kanker saat ini. Que termasuk dalam kelompok flavonoid polifenol yang ditemukan dalam apel, anggur merah, bawang, raspberry, madu, ceri, jeruk, dan sayuran berdaun hijau.²¹ Aktivitas senyawa kuersetin unik karena potensi target dan target yang luas. Selain itu, quercetin juga telah terbukti menghambat pelepasan P-glikoprotein pada lini sel MCF-7 dan meningkatkan aktivitas antikanker in vitro adriamycin pada lini sel kanker payudara.²² Que adalah antioksidan makanan yang juga memiliki sifat anti-inflamasi dan memiliki efek risiko terbalik pada beberapa kanker pernapasan dengan mengurangi kondisi inflamasi (Li et al., 2016). Que juga telah diamati mengganggu pensinyalan faktor nuklir kappa B (NF- κ B).²³ Keluarga faktor transkripsi NF- κ B mengatur ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam karsinogenesis, peradangan, dan sitoprotektif.²⁴ Dengan demikian, ia memainkan peran penting dalam kekebalan bawaan dan peradangan; itu mulai diakui sebagai faktor penting dalam beberapa tahap perkembangan kanker.²⁵ Que bersifat kemopreventif dan menghambat NF- κ B dan AP1, yang pada gilirannya mempengaruhi berbagai proses

terkait kanker.²⁶ Dengan demikian, peran antikanker Que telah dipelajari dalam berbagai jenis kanker dengan memodulasi molekul pensinyalan sel, termasuk serviks, payudara, ovarium, endometrium, pankreas, lambung, hati, usus besar, ginjal, prostat, kandung kemih, leukemia, limfoma, osteosarkoma, tumor otak, kanker mulut, kanker kepala dan leher, kanker esofagus, melanoma, mieloma, retinoblastoma, dan kanker paru-paru.²⁷

Bioaktivitas Antikanker Quercetin pada *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)* Bertarget Src.

Quercetin (Que) adalah ekstrak utama dari buah-buahan dan sayuran yang tentunya memiliki efek samping yang minimal karena toksisitas sel yang sangat minim dengan ketersediaannya yang melimpah di alam. Que dan turunannya memberikan efek biologis utama pada



Gambar 1. Struktur kimia Quercetin.²⁸

Studi *in vitro* dari Wu dkk menemukan bahwa Que secara signifikan menghambat invasi yang diperantarai nikel dari garis sel kanker paru-paru manusia H1975 dan A549. Que dapat menghambat sekresi mediator inflamasi, menghambat mRNA dan ekspresi protein TLR4 dan

pengembangan siklus sel dan regulasi jalur transduksi sinyal pada tingkat sel. Que diketahui menawarkan berbagai efek biologis, termasuk antioksidan, antikanker, antivirus, penginduksi apoptosis, penghambatan protein kinase C, modulator siklus sel, dan penghambatan angiogenesis.^{28,29}

Senyawa Que (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) diketahui memodulasi distribusi siklus sel, mekanisme inflamasi, apoptosis, dan angiogenesis pada beberapa jenis kanker, termasuk kanker paru-paru.²¹ Dengan demikian, Que adalah kandidat yang menjanjikan jika dibandingkan dengan agen kemoterapi tradisional seperti cisplatin.¹⁷ Fungsi antitumor dari aktivitas Que di NSCLC diperkirakan terkait dengan modulasi penghambatannya dari pensinyalan Src/Fn14/NF-B dalam makrofag.^{12,30}

Myd88, mengurangi fosforilasi IKK β dan I κ B, meminimalkan aktivitas NF-B, dan menurunkan ekspresi MMP-9. Que dinilai efektif dalam menonaktifkan jalur pensinyalan TLR4/NF- κ B.³¹

Penelitian yang dilakukan oleh Xingyu et al. menunjukkan bahwa Que menekan pertumbuhan kanker paru-paru dengan menargetkan jalur Aurora B kinase secara langsung dan menghambat proliferasi sel kanker. Mengenai efeknya pada NSCLC, senyawa tersebut dilaporkan tidak hanya bekerja pada sel NSCLC yang memiliki efek antagonis pada sitoskeleton, tetapi juga menginduksi apoptosis pada sel NSCLC.³² Dalam studi sebelumnya menilai efek Que pada pertumbuhan dan potensi

metastasis. Sel NSCLC menunjukkan bahwa Que juga mampu menghambat viabilitas sel, menambatkan pertumbuhan secara mandiri, migrasi, dan invasi sel NSCLC.^{12,30}

Dalam studi *in vivo* yang dilakukan oleh Dong et al., volume tumor sangat dihambat oleh Que pada dosis 100 mg/kgBB dibandingkan dengan kelompok kontrol. Di sisi lain, pada tikus yang ditransplantasikan dengan sel HCC827, volume tumor meningkat secara drastis ke tingkat yang serupa dengan kelompok kontrol. Grup ditransfeksi dengan vektor ekspresi Src. Struktur sel grup Que+Src lebih terintegrasi daripada grup Que saja. Que juga mengubah level indikator transisi mesenkim epitel (EMT) dengan menginduksi level E-cadherin, sambil menekan level N-cadherin dalam jaringan tumor yang dibalikkan oleh ekspresi berlebih Src.³⁰

Dalam penelitian Yang et al., ditemukan bahwa Que menekan aktivitas Src yang dikenal sebagai faktor pro-onkogen untuk berbagai jenis kanker, termasuk NSCLC. Src dapat merangsang tumorigenesis pada NSCLC dengan berbagai cara.³³ Salah satu jalur yang dimediasi Src yang paling baik dijelaskan melibatkan transduser sinyal dan aktivator transkripsi (STAT)-3 dan kinase adhesi fokal (FAK), keduanya terlibat dalam kelangsungan hidup tumor. STAT-3 adalah faktor transkripsi yang terlibat dalam kelangsungan hidup tumor. memediasi ekspresi gen yang terlibat dalam pengembangan siklus sel dan apoptosis. FAK adalah tirosin kinase yang terlibat dalam pensinyalan integrin dan

peningkatan kadar FAK telah dikaitkan dengan peningkatan motilitas, invasi, dan proliferasi sel kanker. Aktivitas STAT-3 konstitutif yang dimediasi Src telah ditemukan di beberapa jalur NSCLC.^{34,35}

Studi lain menunjukkan bahwa aktivasi STAT-3 dan FAK oleh Src diperlukan untuk pertumbuhan sel yang bergantung pada penjangkaran dari berbagai tumor manusia, termasuk NSCLC. Selain itu, dalam stimulasi NSCLC STAT-3 oleh faktor pertumbuhan epidermal (EGF), interleukin 6, dan faktor pertumbuhan yang diturunkan dari hepatosit, semuanya memerlukan aktivitas Src. Faktor pertumbuhan lain yang terlibat dalam pensinyalan Src-STAT-3 adalah prostaglandin E2 yang mengaktifkan Src dan pertumbuhan sel kanker paru-paru.³⁴ Menurut penelitian oleh Wang et al., Fn14 memediasi efek Src pada jalur NF- κ B. Secara keseluruhan, Que awalnya menghambat fungsi Src dalam sel NSCLC, kemudian menekan aktivitas Fn14/NF- κ B. Perubahan sinyal negatif Src/Fn14/NF- κ B akan mempengaruhi potensi proliferasi dan metastasis kanker paru NSCLC.¹²

Src juga mengaktifkan jalur VEGF melalui STAT-3. Menanggapi hipoksia pada sel adenokarsinoma paru, Src meningkatkan suplai darah ke jaringan tumor yang kekurangan oksigen. Dalam sel tumor paru-paru manusia, aktivitas Src juga dikaitkan dengan penghambatan anoikis, suatu bentuk kematian sel yang dihasilkan dari pelepasan sel-sel yang melekat dari substratum. Setelah terlepas dari tumor primer, aktivitas Src meningkat pada sel adenokarsinoma. Diperkirakan

bahwa upregulasi Src mampu mengkompensasi hilangnya sinyal kelangsungan hidup dari matriks sel. Ketika Src dihambat, sel yang dilepaskan mengalami anoikis sehingga kematian sel terjadi pada laju mekanisme penghambatan.^{34,36}

Que bekerja dengan menunda laju penutupan celah dan mengurangi jumlah sel invasif yang dapat menembus membran dalam uji Transwell. Dalam percobaan dengan tikus, Que terbukti menghambat perkembangan tumor padat atau padat. Pada tingkat molekuler, aspek herbal Que menghambat induksi proliferasi dan metastasis sel NSCLC dengan menekan ekspresi Src yang kemudian menghambat jalur pensinyalan Fn14/NF- κ B. Perubahan dalam pensinyalan Src/Fn14/NF- κ B terdeteksi dalam sel NSCLC yang diintervensi pada dosis Que 100 M. Efek supresi Que pada Src/Fn14/NF- κ B diverifikasi dengan penghambatan level ekspresi Src, Fn14, dan NF- κ B p65 yang membuktikan hubungan antara pensinyalan yang dimediasi Que dan Src.³⁰

Induksi level Src dalam sel NSCLC dilakukan untuk mengkonfirmasi peran kunci penghambatan Src dalam fungsi anti-NSCLC Que. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada sel NSCLC yang ditransfeksi dengan vektor ekspresi Src, efek supresi Que pada viabilitas, pertumbuhan penjangkaran independen, migrasi, dan invasi sel NSCLC melemah. Hasil ini saling menyimpulkan bahwa fungsi anti-NSCLC Que juga bergantung pada penghambatan Src.³⁷

Secara umum, aktivasi Src dikaitkan dengan onkogenesis berbagai organ, termasuk paru-paru, prostat, pankreas, payudara, dan usus besar. Ekspresi tinggi Src di NSCLC telah terdeteksi pada 50% sampel karsinoma sel skuamosa yang diisolasi dari pasien kanker paru-paru. Faktor-faktor ini umumnya menginduksi ekspresi Fn14 di NSCLC. Selain itu, dalam studi oleh Funakoshi-Tago et al., Src adalah "kunci" untuk aktivitas IKK β (IL-1) yang diinduksi interleukin yang kemudian memulai aktivasi jalur NF- κ B.³⁸

SIMPULAN

Efek anti-NSCLC dari Quercetin telah dilaporkan oleh beberapa penelitian sebelumnya, tetapi penelitian ini terutama berfokus pada efek Que dalam menginduksi apoptosis sel tumor. Pengembangan inovasi dalam penelitian ini difokuskan untuk melakukan penilaian komprehensif terhadap efek anti-NSCLC Que dalam tinjauan sistematis serangkaian pengujian in vitro dan in vivo dengan mengeksplorasi mekanisme yang mendorong efek anti-NSCLC Que yang berfokus pada kemampuannya. interaksi dengan Src.

Temuan yang diuraikan dalam studi saat ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai mekanisme yang mendorong fungsi anti-NSCLC berbasis Que. Senyawa ini diketahui berkontribusi pada penekanan proliferasi dan potensi metastasis sel NSCLC dengan menghambat pensinyalan Src/Fn14/NF- κ B. Sitotoksitas yang rendah dan kelimpahan Que yang tinggi di alam telah mewakili

prospek aplikasi yang menjanjikan dalam pengelolaan NSCLC selanjutnya.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Almatroodi, S.A., Alsahli, M.A., Almatroudi, A., Verma, A.K., Aloliqi, A., Allemailem, K.S., Khan, A.A., Rahmani, A.H., 2021. Potential therapeutic targets of quercetin, a plant flavonol, and its role in the therapy of various types of cancer through the modulation of various cell signaling pathways. *Molecules* 26. <https://doi.org/10.3390/molecules26051315>
2. Barta, J.A., Powell, C.A., Wisnivesky, J.P., 2019. Global epidemiology of lung cancer. *Ann. Glob. Heal.* <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
3. Beck, J.T., Ismail, A., Tolomeo, C., 2014. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway: An emerging treatment strategy for squamous cell lung carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.006>
4. Chen, Y., Huang, Y., Kanwal, M., Li, G., Yang, J., Niu, H., Li, Z., Ding, X., 2019. MUC16 in non-small cell lung cancer patients affected by familial lung cancer and indoor air pollution: Clinical characteristics and cell behaviors. *Transl. Lung Cancer Res.* <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.07.10>
5. Cheng, E., Whitsett, T.G., Tran, N.L., Winkles, J.A., 2015. The TWEAK receptor Fn14 is an Src-inducible protein and a positive regulator of Src-driven cell invasion. *Mol. Cancer Res.* <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0411>
6. Dasari, S., Bernard Tchounwou, P., 2014. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
7. Deng, X.H., Song, H.Y., Zhou, Y.F., Yuan, G.Y., Zheng, F.J., 2013. Effects of quercetin on the proliferation of breast cancer cells and expression of survivin in vitro. *Exp. Ther. Med.* <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1285>
8. Dong, Y., Yang, J., Yang, L., Li, P., 2020. Quercetin Inhibits the Proliferation and Metastasis of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line: The Key Role of Src-Mediated Fibroblast Growth Factor-Inducible 14 (Fn14)/Nuclear Factor kappa B (NF-κB) pathway. *Med. Sci. Monit.* <https://doi.org/10.12659/MSM.920537>
9. F.M., J., G.E., G., 2007. Src family nonreceptor tyrosine kinases as molecular targets for cancer therapy. *Anticancer. Agents Med. Chem.* 7.
10. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D.M., Piñeros, M.,

- Znaor, A., Bray, F., 2019. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer.* <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
11. Funakoshi-Tago, M., Tago, K., Andoh, K., Sonoda, Y., Tominaga, S., Kasahara, T., 2005. Functional role of c-Src in IL-1-induced NF-kappa B activation: c-Src is a component of the IKK complex. *J. Biochem.* 137, 189–197.
12. Gao, P., Niu, N., Wei, T., Tozawa, H., Chen, X., Zhang, C., Zhang, J., Wada, Y., Kapron, C.M., Liu, J., 2017. The roles of signal transducer and activator of transcription factor 3 in tumor angiogenesis. *Oncotarget.* <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19932>
13. Giaccone, G., Zucali, P.A., 2008. Src as a potential therapeutic target in non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn048>
14. Hoesel, B., Schmid, J.A., 2013. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer.* <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86>
15. Hystad, P., Demers, P.A., Johnson, K.C., Carpiano, R.M., Brauer, M., 2013. Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology.* <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182949ae7>
16. Jean, C., Chen, X.L., Nam, J.O., Tancioni, I., Uryu, S., Lawson, C., Ward, K.K., Walsh, C.T., Miller, N.L.G., Ghassemian, M., Turowski, P., Dejana, E., Weis, S., Cheresch, D.A., Schlaepfer, D.D., 2014. Inhibition of endothelial FAK activity prevents tumor metastasis by enhancing barrier function. *J. Cell Biol.* <https://doi.org/10.1083/jcb.201307067>
17. Kemenkes RI, 2017. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru, komite penanggulangan kanker nasional.
18. Kenfield, S.A., Wei, E.K., Stampfer, M.J., Rosner, B.A., Colditz, G.A., 2008. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob. Control.* <https://doi.org/10.1136/tc.2007.022582>
19. Kopustinskiene, D.M., Jakstas, V., Savickas, A., Bernatoniene, J., 2020. Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients.* <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
20. Li, C., Zhang, W.J., Frei, B., 2016. Quercetin inhibits LPS-induced adhesion molecule expression and oxidant production in human aortic endothelial cells by p38-mediated Nrf2 activation and antioxidant enzyme induction. *Redox Biol.* 9. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.06.006>
21. Li, L.H., Wu, L.J., Tashiro, S.I., Onodera, S., Uchiumi, F., Ikejima, T., 2006. The roles of Akt and MAPK family members in silymarin's protection against UV-induced A375-S2 cell apoptosis. *Int. Immunopharmacol.* 6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.08.003>
22. López-Cima, M.F., García-Pérez, J., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., López-Abente, G., Tardón, A., Pollán, M., 2011. Lung cancer risk and pollution in an industrial region of Northern Spain: A hospital-based case-control study. *Int. J. Health Geogr.* <https://doi.org/10.1186/1476-072X-10-10>
23. McGonigle, N., 2020. Lung cancer. *Surg. (United Kingdom).* <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.03.008>

24. NCCN, 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-small cell lung cancer, NCCN.
25. Norouzi, S., Gorgi Valokala, M., Mosaffa, F., Zirak, M.R., Zamani, P., Behravan, J., 2018. Crosstalk in cancer resistance and metastasis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.017>
26. Organization, W.H., 2020. WHO | Cancer Key Facts [WWW Document]. WHO. URL https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
27. Park, S., 2015. Polyphenol compound as a transcription factor inhibitor. *Nutrients.* <https://doi.org/10.3390/nu7115445>
28. Priego, S., Feddi, F., Ferrer, P., Mena, S., Benlloch, M., Ortega, A., Carretero, J., Obrador, E., Asensi, M., Estrela, J.M., 2008. Natural polyphenols facilitate elimination of HT-29 colorectal cancer xenografts by chemoradiotherapy: A Bcl-2- and superoxide dismutase 2-dependent mechanism. *Mol. Cancer Ther.* 7. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0363>
29. Raffa, D., Maggio, B., Raimondi, M.V., Plescia, F., Daidone, G., 2017. Recent discoveries of anticancer flavonoids. *Eur. J. Med. Chem.* <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.034>
30. Ramos, S., 2007. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J. Nutr. Biochem.* <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.11.004>
31. Rauf, A., Imran, M., Khan, I.A., ur-Rehman, M., Gilani, S.A., Mehmood, Z., Mubarak, M.S., 2018. Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phyther. Res.* <https://doi.org/10.1002/ptr.6155>
32. Testa, U., Castelli, G., Pelosi, E., 2018. Lung cancers: Molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells. *Cancers (Basel).* <https://doi.org/10.3390/cancers10080248>
33. Wang, W., Liu, F., Wang, Chaoyang, Wang, Chengde, Tang, Y., Jiang, Z., 2018. Src promotes metastasis of human non-small cell lung cancer cells through Fn14-mediated NF- κ B signaling. *Med. Sci. Monit.* <https://doi.org/10.12659/MSM.906266>
34. World Health Organization, 2020. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages [WWW Document]. *Int. Agency Res. Cancer.* URL https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i (accessed 1.24.20).
35. Wu, T.C., Chan, S.T., Chang, C.N., Yu, P.S., Chuang, C.H., Yeh, S.L., 2018. Quercetin and chrysin inhibit nickel-induced invasion and migration by downregulation of TLR4/NF- κ B signaling in A549 cells. *Chem. Biol. Interact.* <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.010>
36. Xingyu, Z., Peijie, M., Dan, P., Youg, W., Daojun, W., Xinzheng, C., Xijun, Z., Yangrong, S., 2016. Quercetin suppresses lung cancer growth by targeting Aurora B kinase. *Cancer Med.* <https://doi.org/10.1002/cam4.891>
37. Yang, W.S., Jeong, D., Yi, Y.S., Lee, B.H., Kim, T.W., Htwe, K.M., Kim, Y.D., Yoon, K.D., Hong, S., Lee, W.S., Cho, J.Y., 2014. Myrsine *seguinii* ethanolic extract and its

active component quercetin inhibit macrophage activation and peritonitis induced by LPS by targeting to Syk/Src/IRAK-1. *J. Ethnopharmacol.* 151. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.033>

38. Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., Piao, G., 2016. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules.* <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>