



Prenylated Flavonoid sebagai Senyawa Anti Kanker yang Berpotensi

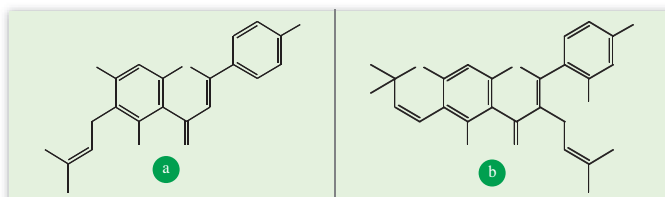
Enos Tangke Arung^{1,2}, Dani Britanto Wicaksono¹, Ferry Sandra¹

¹ Stem Cell and Cancer Institute, Jakarta, Indonesia

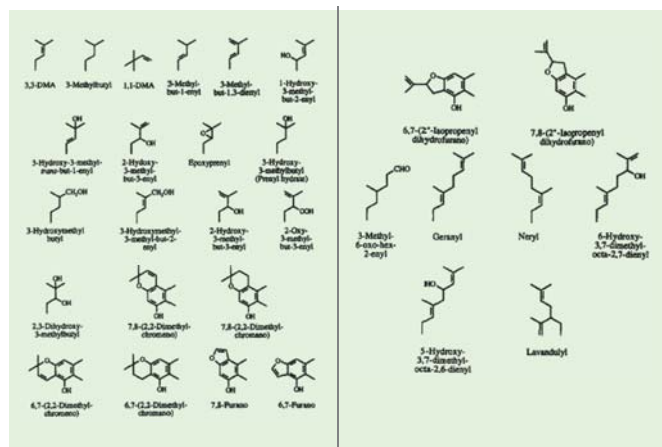
² Lab. Kimia Kayu, Fakultas Kehutanan, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

ABSTRAK

Lebih dari 6500 senyawa flavonoid telah diidentifikasi dari tanaman, sekurang-kurangnya 400 senyawa adalah *prenylated flavonoid*. Senyawa flavonoid diketahui memiliki banyak fungsi bagi kesehatan manusia seperti *antioxidant*, *anti inflammatory*, anti virus, anti bakteri, dan lain-lain.¹⁻² Flavonoid mewakili beragam tipe senyawa yang terdapat di alam. Dalam kelompok senyawa flavonoid, terdapat senyawa yang disebut *prenylated flavonoid* yaitu senyawa flavonoid yang mengandung tambahan rantai *isoprenoid* [ditambah 5 atom karbon (C) pada gugus fenol], (**Gb. 1**). Saat ini, senyawa *prenylated flavonoid* mendapat perhatian yang sangat besar dari para peneliti karena fungsinya dalam kesehatan manusia.³⁻⁴ Tulisan ini akan membahas tentang manfaat senyawa *prenylated flavonoid* untuk kemoterapi pada kanker yang merupakan rangkuman dari beberapa hasil penelitian.



Gambar 1. Contoh senyawa *prenylated flavonoid* dengan jenis *prenylated* yang berbeda



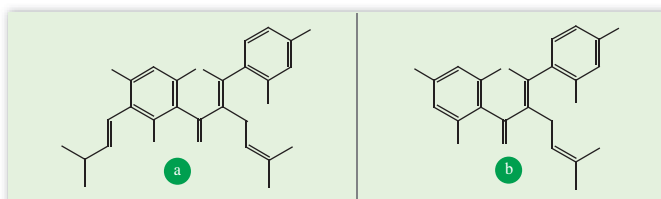
Gambar 2. Jenis-jenis *prenylated* pada senyawa flavonoid

Jenis-jenis *Prenylated Flavonoid*

Sebelum membahas manfaat dari senyawa *prenylated flavonoid*, ada baiknya sekilas melihat jenis-jenis *prenylated* yang terdapat pada senyawa flavonoid. Pada **Gambar 2**, terlihat jenis-jenis *prenylated* pada flavonoid.

Keragaman jenis *prenylated* ini berdampak pada penamaan struktur kimia flavonoid tersebut dan nama ini akan berbeda dengan nama perdagangannya. Sebagai contoh, nama kimia senyawa : 6-(3,3-DMA flavone) dengan nama perdagangan (6-prenylapigenin), **Gb.1(a)** dan contoh lainnya nama kimia senyawa 3-(3,3-DMA)-6,7-(2,2 Dimethyl Chromeno) flavone dengan nama perdagangan (Cudraflavone B), **Gb. 1 (b)**.

Perbedaan *prenylated* baik jenis ataupun jumlah pada flavonoid juga memberikan efek biologis yang berbeda pada suatu pengujian aktifitas biologi dari senyawa *prenylated flavonoid* tersebut. Sebagai contoh, senyawa Norartocarpin (a) memiliki $IC_{50} = 4.9 \mu M$, Albanin A(b), $IC_{50} = 40.1 \mu M$ (struktur kimia lihat **Gb. 3**), dan Cudraflavone B(Gb.1b), $IC_{50} = 3.0 \mu M$ memberikan hasil yang berbeda pada penghambatan proses pembentukan melanin pada sel B16 melanoma dimana pada IC_{50} tersebut tidak menimbulkan kematian pada sel.⁵



Gambar 3. Struktur Norartocarpin (a) dan Albanin A (b)

Aktivitas biologi dan farmakologi dari *Prenylated Flavonoid*

Sebelum melihat lebih jauh tentang manfaat *prenylated flavonoid* untuk terapi kanker, beberapa manfaat lain senyawa ini bagi kesehatan manusia dapat dilihat pada **tabel 1**.

Tabel 1. Manfaat *prenylated flavonoid*

Aktifitas biologi dan farmakologi	Senyawa aktif
Antibakteri (gram +)	Xanthoangelol dan 4-hydroxy dericin
Antioksidan	Macarangiin;6,8-diprenyleriodictiol; dorsmanin C dan F
Aromatase inhibitor	Demethylmoracin, isogemichalcone C
Cyclooxygenase-1 (COX-1) dan COX-2 inhibitor	5-hydroxy-4'-methoxy-2''-2''-dimethylpyrano (7, 8:6'' 5'') flavanone dan 5,4'-dihydroxy-2'''-(1-hydroxy-1-methylethyl) dihydrofurano (7, 8:6'' 5'') flavanone
DNA strand scission activity	Xanthoangelol
Aktifitas induksi pada kerusakan DNA	Isoliquiritigenin dan 8-prenyl eriodictiol
HIV inhibitor	5,7-dihydroxy-6,8-diprenylflavonoid
Herpes simplex type-1 inhibitor	Leachianone G
Tyrosinase inhibitor	Kurarinidin dan Kurarinon

Sumber : Botta et al, 2005³

Manfaat *prenylated flavonoid* yang ditampilkan pada Tabel 1 adalah sebagian dari banyaknya manfaat dari *prenylated flavonoid* yang telah diteliti.



Potensi Prenylated Flavonoid untuk kemoterapi kanker

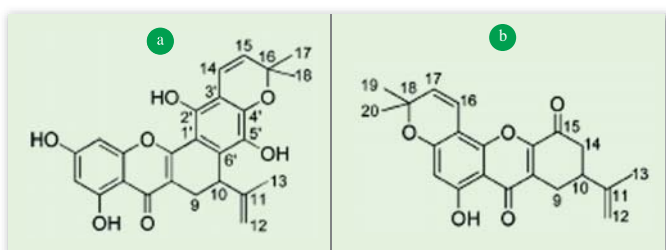
Seperti telah dijelaskan sebelumnya, ada sekurang-kurangnya 400 senyawa *prenylated flavonoid* yang telah diidentifikasi. Dari senyawa-senyawa tersebut, beberapa *prenylated flavonoid* yang telah diisolasi dari tanaman menunjukkan aktivitas sitotoksitas terhadap beberapa sel kanker, seperti artelastin, artelastochromene, artelasticin pada sel MCF-7 (kanker payudara), TK-10 (kanker ginjal), UACC-62 (kanker melanoma); artelastoxanthone dan artonol A pada A549 (kanker paru-paru), Hep3B (kanker liver), HT-29 (kanker usus besar), MCF-7 (kanker payudara) 6-7. Selain itu, beberapa peneliti seperti Watjen et al. (2007) 8, Cottiglia et al. (2005) 9, Itoigawa et al.(2004) 10, Hakim et al. (2002) 11, Itoigawa et al. (2002) 12, melaporkan bahwa *prenylated flavonoid* sebagai senyawa yang menginduksi sitotoksitas pada beberapa sel kanker.

Untuk melihat dengan lebih rinci efek senyawa *prenylated flavonoid* tersebut, berikut ditampilkan hasil-hasil riset dari beberapa peneliti yang berhubungan dengan jenis-jenis tanaman seperti *artocarpus* dan *Cudrania* (merupakan jenis yang banyak menghasilkan senyawa *prenylated flavonoid*) (Tabel 2 dan 3 serta Gambar 4 dan 5). Pada Tabel 2, senyawa artelastoxanthone (a) dan artonol A (b) memperlihatkan efek sitotoksitasnya terhadap beberapa sel kanker yang diuji. Senyawa artelastoxanthone terlihat lebih efektif untuk menekan pertumbuhan sel Hep 3B, MCF-7, dan HT-29 kecuali A549; sedangkan artonol A lebih efektif pada sel A549, MCF-7, dan HT-29 kecuali Hep 3B7. Pada contoh lainnya, senyawa Cudraflavanone C (c) terlihat efektif pada sel HCT-166, SMMC-7721, dan BGC-823; sedangkan Cudraflavanone A (d) efektif pada SMMC-7721, SGC-7901 dan BCG-823¹³. Dari hasil ini, terlihat satu kecenderungan yang dapat dijadikan bahan kajian yaitu : **prenylated flavonoid** mempunyai efektifitas tertentu pada sel tertentu pula, dan perbedaan tipe rantai *isoprenoid* juga memberikan pengaruh terhadap efektifitas menghambat pertumbuhan sel.

Tabel 2. Sitotoksitas senyawa a dan b (ED₅₀ values in g/ml)^a

Sel yang digunakan ^b	A549	Hep 3B	HT-29	MCF-7
a	10.0	3.2	3.9	3.1
b	1.1	21.9	3.1	2.7
5-fluorouracil ^c	0.4	0.6	0.2	0.2

Note: ^a Untuk aktivitas yang signifikan, diperlukan nilai ED₅₀ ≤ 4.0 mg/ml. ^b Sel yang digunakan : A549 (sel kanker paru) Hep 3B (sel kanker hati), HT-29 (sel kanker usus besar), dan MCF-7 (sel kanker payudara). ^c Positif kontrol

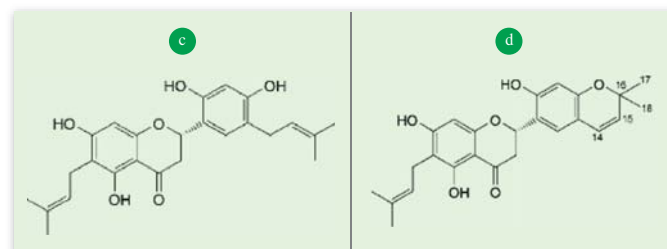


Gambar 4. Senyawa artelastoxanthone (a) dan artonol A (b)

Tabel 3. Nilai IC₅₀ (M) senyawa c dan d pada beberapa Sel Kanker

Sel yang digunakan	HCT-116	SMMC-7721	SGC-7901	BCG-823
c	24.37 ± 4.2	28.94 ± 3.19	65.86 ± 12.45	28.68 ± 4.69
d	>71.09	32.04 ± 4.08	28.68 ± 5.11	26.90 ± 3.21
Vincristine ^a	0.0096 ± 0.0021	0.04 ± 0.01	0.0031 ± 0.0009	20.58 ± 5.18

Note : Sel yang digunakan : HCT-116 (sel kanker kolon), SMMC-7721 (sel kanker hepatitis), SGC-7901 dan BCG-823 (*Gastric carcinoma*). ^a Positif kontrol

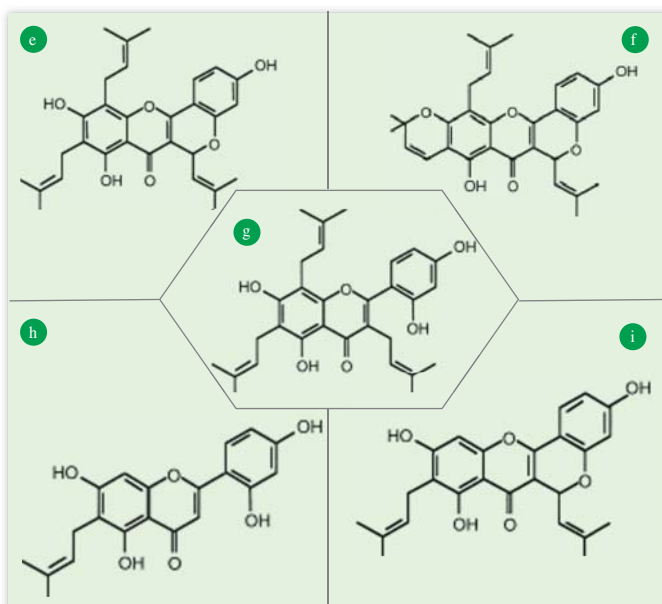


Gambar 5. Senyawa Cudraflavanone C (c) dan Cudraflavanone A (d)

Tabel 4. Sitotoksitas (IC₅₀, M) senyawa e-i terhadap beberapa sel kanker pada manusia

Senyawa	TK-10	UACC-62	MCF-7
e	4.6 ± 1.7	2.2 ± 0.5	2.2 ± 0.3
f	10.5 ± 1.1	10.5 ± 1.7	9.6 ± 0.7
g	10.6 ± 3.1	8.8 ± 0.2	8.9 ± 2.4
h	64.1 ± 5.7	38.1 ± 2.4	24.4 ± 1.6
i	40.5 ± 1.4	26.6 ± 3.2	21.8 ± 1.3
Doxorubin ^a	5.5 ± 3.2 x 10 ⁻²	9.4 ± 2.3 x 10 ⁻²	5.5 ± 3.2 x 10 ⁻²

Note : Sel yang digunakan : TK-10 (sel kanker ginjal), UACC-62 (sel kanker melanoma/kulit), dan MCF-7 (sel kanker payudara). ^a Positif kontrol



Gambar 3. Beberapa Senyawa dari *Artocarpus elasticus*



Data pada **Tabel 4** memperlihatkan efek senyawa *prenylated flavonoid* lainnya. Secara umum, jika diperhatikan senyawa **e, f** dan **i** yang diberikan pada kultur sel TK-10, UACC-62 dan MCF-7 terlihat perbedaan nilai sitotoksitasnya. Hasil ini menunjukkan adanya suatu kecenderungan bahwa jumlah rantai *isoprenoid* dan tipe rantai *isoprenoid* memberikan efek yang berbeda terhadap kultur sel kanker yang diuji. Kecenderungan ini perlu mendapatkan perhatian dan dikaji lebih mendalam agar penyebab kecenderungan-kecenderungan di atas dapat terjawab. Studi tentang efek sitotoksitas dari jumlah dan posisi rantai *isoprenoid* pada kultur sel kanker belum pernah dilaporkan, akan tetapi Barron dan Ibrahim (1996) telah melaporkan bahwa posisi rantai *isoprenoid* menentukan tingkat *fungitoxic*.¹⁴

Berdasarkan hasil-hasil penelitian di atas, maka menjadi sangat penting untuk mengkaji efektifitas *prenylated flavonoid* berdasarkan jumlah, tipe atau posisi dari rantai *isoprenoid* sehingga diketahui efek yang nyata terhadap tipe sel kanker sehingga nantinya dapat dipakai untuk mengobati penyakit kanker.

Di lain pihak, pada tahun 2002 kasus kanker di Indonesia dilaporkan dan dikategorikan berdasarkan banyaknya kasus yang ditemukan yaitu kanker payudara (25,208 orang), leher rahim (15,050 orang), usus besar (9,577), indung telur (7,910), paru dan saluran pernapasan (6,227), rahim (4,909), tiroid (3,881), *non-Hodgkin lymphoma* (3,388), dan leukemia (3,327).¹⁵ Selain itu, berdasarkan data anatomi patologi, dikategorikan 4 jenis kanker yang tergolong berbahaya di Indonesia yaitu kanker mulut rahim, payudara, kulit, dan nasofaring.¹⁶ Juga dilaporkan bahwa, kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian pada penduduk Indonesia; sekitar 800.000 orang per tahun meninggal karena penyakit kanker.¹⁷ Dengan melihat data penderita kanker di Indonesia dan hasil penelitian senyawa *prenylated flavonoid* maka senyawa ini sangat berpotensi menjadi alternatif obat anti kanker di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Di Pietro A, Conseil G, Pérez-Victoria JM. et al. Modulation by flavonoids of cell multidrug resistance mediated by P-glycoprotein and related ABC transporters. *Cell Mol Life Sci* 2002;59 : 307-322
2. Barron D, Di Pietro A, Dumontet C, McIntosh DB. Isoprenoid flavonoids are new leads in the modulation of chemoresistance. *Phytochem Rev* 2002;3: 325-332
3. Botta B, Vitali A, Menendez P, Misiti D, Monache GD. Prenylated flavonoids : Pharmacology and biotechnology. *Curr Med Chem* 2005;12: 713-739
4. Botta B, Monache GD, Menendez P, Boffi A. Novel prenyltransferase enzymes as a tool for flavonoid prenylation. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26: 606-608
5. Arung ET, Shimizu K, Kondo I. Structure-activity relationship of prenyl-substituted polyphenols from *Artocarpus heterophyllus* as inhibitors of melanin biosynthesis in cultured melanoma cells. *Chem. Biodev* 2007;4 : 2166-2171
6. Cidade HM, Nascimento MSJ, Pinto MMM, Kijoa A, Silva AMS, Herz W. Artelastocarpin and Carpelastofuran, Two New Flavones, and Cytotoxicities of Prenyl Flavonoids from *Artocarpus elasticus* against Three Cancer Cell Lines. *Planta Med* 2001;67: 867-870
7. Ko HH, Lu YH, Yang SZ, Won SJ, Lin CN. Cytotoxic prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus*. *J Nat Prod* 2005;68: 1692-1695
8. Wätjen W, Weber N, Lou YJ, Wang ZQ, Chovolou Y, Kampkötter A, Kahl R, Proksch P. Prenylation enhances cytotoxicity of apigenin and liquiritigenin in rat H4IIE hepatoma and C6 glioma cells. *Food Chem Toxicol* 2007;45:119-124
9. Cottiglia F, Casu L, Bonsignore L. et al. New Cytotoxic Prenylated Isoflavonoids from *Bituminaria morisiana*. *Planta Med* 2005;71:254-260
10. Itoigawa M, Ito C, Tokuda H, Enjo F, Nishino H, Furukawa H. Cancer chemopreventive activity of phenylpropanoids and phytoquinoids from *Illicium* plants. *Cancer Lett* 2004; 214 :165-9
11. Hakim EH, Asnizar, Yurnawilis, Aimi N, Kitajima M, Takayama M. Artoindonesianin P, a new prenylated flavone with cytotoxic activity from *Artocarpus lanceifolius*. *Fitoterapia* 2002;73: 668-673
12. Itoigawa M, Ito C, Ju-ichi M, Nobukuni T, et al. Cancer chemopreventive activity of flavanones on Epstein-Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cancer Lett* 2002;176: 25-29
13. Zou YS, Hou AJ, Zhu G.F. Isoprenylated xanthenes and flavonoids from *Cudrania tricuspidata*. *Chem Biodiver* 2005;2: 131-138
14. Barron D, Ibrahim RK. Isoprenylated flavonoids – A survey. *Phytochem* 1996;43: 921-982
15. The Globocan 2002 Data base. Descriptive epidemiology Group International Agency for Research on Cancer Lyon, France. <http://www-dep.iarc.fr>
16. Kompas 28 June 2004, www.kompas.co.id
17. Kompas 12 May 2007, www.kompas.co.id

● Actual
 ● Complete
 ● Trusted

www.kalbe.co.id
wap.kalbe.co.id
www.kalbe.co.id/rss