

Peran APR-246 dalam Mengaktivasi P53 yang Berkaitan dengan Sensitivitas terhadap Respon Radioterapi: Studi Literatur

Annisa Fauzia¹, Septelia Inawati Wanandi², Fielda Djuita³

¹ Master's Programme in Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Indonesia.

² Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Indonesia.

² Molecular Biology and Proteomics Core Facilities, Indonesia Medical Education and Research Institute (IMERI), Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Indonesia.

³ Radiotherapy Department, Dharmas National Cancer Hospital, Indonesia

Corresponding author: Fielda Djuita

Email: fieladjuita69@gmail.com

ABSTRACT

Background: Cancer is a significant challenge to life expectancy globally. The main treatment modalities for cancer include chemotherapy, surgery, and radiotherapy. Radiotherapy targets only the affected body area, treatment directly targets cancer cells. Despite significant advancements in understanding the molecular mechanisms of carcinogenesis and the development of modern radiotherapy techniques, treatment effectiveness can vary due to factors like radioresistance. One of the key processes responsible for this radioresistance is the effectiveness of DNA damage repair following radiation exposure.

Methods: This study is a narrative review based on articles from PubMed, ClinicalKey, and ScienceDirect, covering the period from 2014 to 2024. To support the theoretical framework, earlier publications before 2014 were also reviewed.

Results: APR-246 (PRIMA-1MET) is a compound capable of restoring the wild-type conformation of p53 and its anti-tumor transcriptional activity by covalently binding to the DNA-binding domain of mutant p53. APR-246 functions as a radiosensitizer by inducing apoptosis and is known for activating and stabilizing the p53 protein.

Conclusion: The induction of apoptosis by the compound APR-246 through p53 activity can trigger a cellular response to radiation-induced stress, thereby facilitating the elimination of genetically damaged cancer cells and ultimately enhancing the response to radiotherapy.

Keywords: APR-246; Radiotherapy; Radioresistant; P53

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia dan secara signifikan menurunkan harapan hidup. Berdasarkan estimasi WHO tahun 2019, kanker menempati peringkat pertama atau kedua penyebab kematian sebelum usia 70 tahun di 112 dari 183 negara (Sung et al., 2021). Angka kejadian dan kematian akibat kanker terus meningkat, dengan sekitar 19,3 juta kasus baru dan hampir 10 juta kematian akibat kanker dilaporkan secara global pada tahun 2020 (Sung et al., 2021).

Berbagai modalitas terapi telah dikembangkan, termasuk pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi, yang umumnya digunakan dalam kombinasi tergantung jenis dan stadium klinis kanker (National Cancer Institute, 2024). Radioterapi

berperan penting dalam pengobatan kanker, dengan sekitar 50% pasien kanker diperkirakan memerlukan radioterapi dalam rangka kuratif, paliatif, atau sebagai bagian dari terapi multimodal (IAEA, 2025). Meskipun teknik radioterapi telah mengalami kemajuan pesat, efektivitasnya masih terkendala oleh munculnya resistensi sel kanker terhadap radiasi (Komorowska et al., 2022).

Resistensi terhadap radiasi (radioresistensi) terutama disebabkan oleh kemampuan sel kanker dalam memperbaiki kerusakan DNA pasca paparan radiasi. Aktivasi jalur pensinyalan seperti Wnt/ β -catenin, NF- κ B, Akt/cyclin D1/CDK4, dan autofagi diketahui berperan dalam menentukan apakah sel kanker akan menjalani apoptosis atau bertahan hidup (Komorowska et al., 2022). Untuk mengatasi hal ini, strategi radiosensitisasi dikembangkan guna meningkatkan sensitivitas sel tumor terhadap

radiasi. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah reaktivasi farmakologis protein p53, yang dikenal sebagai pengatur utama respon terhadap kerusakan DNA (Komorowska et al., 2022).

Sebagian besar mutasi TP53 pada kanker merupakan mutasi titik *missense* yang menyebabkan kehilangan fungsi p53 liar (*wild-type*, WT). Pendekatan restorasi konformasi WT pada p53 mutan (*mutp53*) telah menunjukkan potensi dalam menghambat pertumbuhan tumor. Molekul kecil seperti APR-246 (PRIMA-1MET) diketahui dapat memulihkan aktivitas transkripsional antitumor p53 dengan mengikat domain pengikat DNA *mutp53* secara kovalen (Cooks et al., 2023). Menariknya, APR-246 juga menunjukkan efek radiosensitisasi baik melalui mekanisme yang bergantung maupun tidak berating pada p53, khususnya dalam konteks radioterapi dengan tingkat *linear energy transfer* (LET) rendah (Cooks et al., 2023).

Meskipun teknologi radioterapi telah berkembang, tantangan radioresistensi sel kanker belum sepenuhnya teratasi. Oleh karena itu, pengaktifan kembali p53 melalui agen seperti APR-246 dipandang sebagai strategi inovatif dan potensial dalam meningkatkan efektivitas terapi radiasi. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji peran potensial APR-246 dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap radioterapi melalui reaktivasi p53.

Metode

Studi ini merupakan jenis *review article* (*narrative review*) dengan merujuk pada artikel berbahasa Inggris yang terdapat pada basis data Pubmed, ClinicalKey, dan Science Direct sejak tahun 2014-2024. Untuk mendukung teori, artikel sebelum tahun 2014 juga ditelusuri.

Hasil dan Pembahasan

Kebutuhan Radioterapi pada Pasien Kanker

Radioterapi merupakan salah satu strategi terapi kanker yang paling banyak digunakan secara global dan terbukti berkontribusi signifikan terhadap pengurangan angka kematian akibat kanker (Komorowska et al., 2022). Tujuan utama radioterapi adalah menghancurkan sel-sel ganas melalui paparan radiasi pengion, dengan upaya seminimal mungkin merusak jaringan sehat di sekitarnya. Pada tahun 2020, kawasan Asia-Pasifik melaporkan 9,48 juta kasus kanker baru—

meningkat 2,66 juta kasus dibandingkan tahun 2012. Namun, tingkat kontrol tumor lokal hanya mencapai 7,42%, dan tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan tercatat sebesar 3,05%. Tingkat kebutuhan optimal terhadap layanan radioterapi di kawasan ini diperkirakan mencapai 49,10%, yang setara dengan 4,66 juta pasien yang membutuhkan radioterapi pada tahun tersebut. Secara khusus di Indonesia, diproyeksikan bahwa pada tahun 2040, lebih dari 300.000 kasus kanker baru akan membutuhkan layanan radioterapi (Awwad et al., 2024).

Interaksi Antara Materi Biologis dan Radiasi

Radiasi bekerja dengan melepaskan energi ke dalam materi biologis yang dilaluinya, tergantung pada medium penyerap dan jenis radiasi. Interaksi ini menyebabkan elektron terlepas dari orbit atomnya, membentuk ion bermuatan positif melalui proses yang disebut ionisasi. Selain itu, radiasi juga dapat memindahkan energi tanpa melepaskan elektron melalui eksitasi, yang terjadi dalam waktu sekitar 10^{-16} detik. Elektron sekunder yang dihasilkan akan terus menyebabkan ionisasi dan eksitasi hingga energinya habis (Gondhowiardjo, 2010).

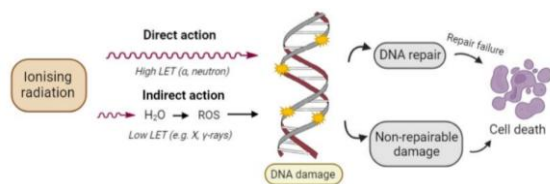
Atom dan molekul yang terionisasi atau tereksitasi kemudian bereaksi secara kimia dengan komponen sel lainnya, membentuk radikal bebas yang sangat reaktif dan merusak. Radikal bebas ini dapat menyebabkan berbagai bentuk kerusakan molekuler, terutama pada DNA—seperti patahan untai tunggal atau ganda, kehilangan atau perubahan basa, serta ikatan silang kromosom. Kerusakan ini memicu aktivasi mekanisme perbaikan DNA dalam sel, tetapi bila kerusakan terlalu parah, terutama patahan untai ganda, sel akan gagal memperbaiki dan akhirnya menjalani kematian terprogram (*apoptosis*). Efek lainnya termasuk aberasi kromosom, gangguan proses reproduksi sel, dan keterlambatan fase mitosis G_2 (Gondhowiardjo, 2010).

Efek Radiasi pada Jaringan Biologis

Komorowska et al. (2022) dan Douglass et al. (2018) menjelaskan bahwa radiasi pengion diklasifikasikan menjadi dua berdasarkan mekanisme interaksinya terhadap sel: ionisasi langsung dan tidak langsung. Ionisasi langsung

terjadi melalui partikel bermuatan seperti neutron, alfa, elektron, dan proton. Partikel ini dapat secara langsung menyerang DNA dan menyebabkan perubahan kimia-biologis, terutama oleh radiasi dengan *linear energy transfer* (LET) tinggi.

Sebaliknya, radiasi elektromagnetik seperti sinar-X dan sinar gamma umumnya menyebabkan kerusakan secara tidak langsung. Dalam mekanisme ini, radiasi berinteraksi dengan molekul air, menghasilkan radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang selanjutnya merusak DNA. Bila kerusakan ini tidak diperbaiki dengan efektif oleh sel kanker, maka sel akan mengalami apoptosis, dan sel yang rusak akan dibersihkan oleh sistem imun tubuh. Diperkirakan bahwa sekitar dua pertiga dari dampak biologis radiasi LET rendah, seperti sinar-X, berasal dari mekanisme tidak langsung ini (Komorowska et al., 2022).



Gambar 1. Efek langsung dan tidak langsung radiasi pengion (Komorowska et al., 2022).

Efek Samping Radioterapi

Salah satu ciri khas radioterapi adalah efeknya yang dapat bertahan seumur hidup serta bersifat kumulatif dan permanen (Vaidya, 2024). Efek samping radioterapi dibedakan berdasarkan waktu terjadinya, yaitu toksisitas akut dan toksisitas lambat (late toxicity). Toksisitas akut dapat bersifat lokal maupun sistemik. Secara lokal, biasanya terjadi di kulit dan menyebabkan eritema, edema, serta deskuamasi yang menyakitkan. Iradiasi pada area kepala dan leher dapat memicu mukositis serta kerontokan rambut. Pada beberapa kasus, kulit yang menerima terapi radikal tidak dapat menumbuhkan rambut kembali. Iradiasi pada usus dapat menimbulkan gejala sistemik seperti diare, mual, dan muntah. Bila area tulang yang mengandung sumsum tulang aktif terkena radiasi, dapat terjadi penekanan sumsum tulang serta neutropenia. Selain itu, radiasi di dekat paru-paru dapat menyebabkan pneumonitis (Vaidya, 2024).

Efek samping jangka panjang umumnya muncul dalam enam bulan pasca terapi dan dapat terus

memburuk selama bertahun-tahun atau bahkan dekade. Kulit yang terpapar radiasi mungkin kehilangan kemampuan untuk berkeriat atau menumbuhkan rambut secara permanen, dan kondisi mulut kering bisa terjadi secara kronis. Fibrosis jaringan, misalnya pada payudara, merupakan bentuk umum dari toksisitas lambat dan lebih sering ditemukan ketika dosis radiasi tinggi digunakan, seperti pada terapi fraksinasi hiperkonsentrat untuk kanker payudara (Vaidya, 2024).

Kerusakan DNA yang tidak sepenuhnya diperbaiki dapat menetap dan menyebabkan perubahan neoplastik, yang berujung pada kanker sekunder (Vaidya, 2024). Kerusakan pada pembuluh darah juga dapat terjadi. Telangiektasia, yaitu pelebaran pembuluh darah subkutan kecil, seringkali tidak bergejala, namun jika menyebabkan perdarahan berat seperti di kandung kemih, dapat menjadi sulit diobati bahkan puluhan tahun setelah terapi. Radioterapi pada area payudara yang melibatkan pembuluh koroner dapat meningkatkan risiko serangan jantung. Risiko ini semakin tinggi bila pasien memiliki faktor risiko lain seperti kebiasaan merokok, yang dapat meningkatkan mortalitas akibat kanker paru atau infark miokard hingga hampir 25% (Vaidya, 2024).

Mekanisme Molekuler Resistensi Tumor terhadap Radioterapi

Resistensi terhadap radioterapi didefinisikan sebagai penurunan efektivitas terapi radiasi dalam membunuh sel tumor dan menjadi salah satu hambatan terbesar dalam pengobatan kanker (Huang & Zhou, 2020). Secara radiobiologis, sel dengan kemampuan memperbaiki DNA yang tinggi menunjukkan resistensi lebih besar terhadap kerusakan akibat radiasi dibandingkan dengan sel yang kapasitas perbaikannya rendah. Radiasi mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan seluler, seperti apoptosis dan survival pathways, yang dapat memengaruhi respons tumor terhadap terapi.

Beberapa jalur pensinyalan yang berperan penting dalam resistensi termasuk Wnt/ β -catenin, NF- κ B, Akt/cyclin D1/CDK4, serta mekanisme autofagi (Komorowska et al., 2022). Aktivasi jalur checkpoint siklus sel seperti G1/S atau G2/M juga memberikan waktu bagi sel untuk memperbaiki kerusakan DNA. Setelah terpapar radiasi, banyak sel mengalami penundaan pada fase G2/M, yang kemudian dapat berlanjut ke G1. Sel pada fase S diketahui lebih resisten terhadap radiasi, sementara

sel pada fase M sangat sensitif (Douglass et al., 2018).

Salah satu karakteristik unik dari sel kanker adalah kemampuannya untuk menjalani proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), yaitu perubahan sel epitel menjadi fenotipe mesenkimal yang lebih migratif dan invasif. EMT telah dikaitkan dengan peningkatan resistensi terhadap radioterapi dan prognosis buruk pada berbagai kanker (Wu et al., 2023). Selain itu, keberadaan *Cancer Stem Cells* (CSCs) di dalam tumor juga turut berperan dalam metastasis, kekambuhan, dan kegagalan radioterapi (Komorowska et al., 2022).

Lingkungan mikro tumor atau *tumor microenvironment* (TME) juga memainkan peran penting dalam resistensi radiasi. Kondisi hipoksia di dalam tumor menyebabkan pergeseran metabolisme dari fosforilasi oksidatif ke glikolisis anaerob, yang meningkatkan kelangsungan hidup sel tumor dan menurunkan sensitivitas terhadap radiasi (Komorowska et al., 2022).

Kerusakan pada Untai Ganda DNA (*Double Strand Break/DSB*) sebagai Penyebab Utama *Radiation-Induced DNA Damage*

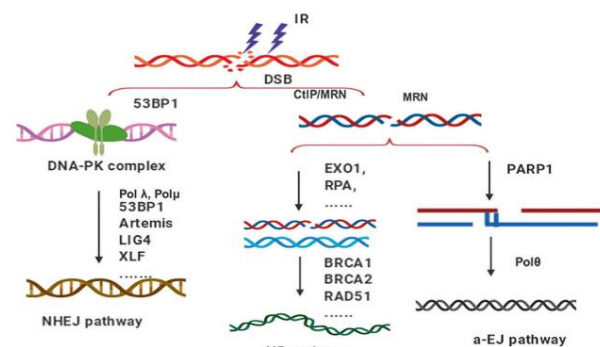
Radiasi pengion membunuh sel kanker terutama melalui induksi kerusakan DNA berupa putusnya untai ganda atau *double strand break* (DSB). DSB menyebabkan ketidakstabilan genom, apoptosis, perubahan *checkpoint* siklus sel, hingga kematian sel postmitotik (Huang & Zhou, 2020). Untuk bertahan dari efek radioterapi, sel kanker mengaktifkan berbagai jalur perbaikan kerusakan DNA. Tiga jalur utama dalam perbaikan DSB meliputi: *homologous recombination* (*homology-directed repair/SDM*), *non-homologous end joining* (NHEJ), dan *alternative end joining* (Huang & Zhou, 2020).

Jalur perbaikan *non-homologous end joining* (NHEJ) merupakan salah satu mekanisme utama dalam memperbaiki kerusakan DNA tipe *double-strand break* (DSB). Jalur ini bekerja sepanjang siklus sel dan dikenal sebagai proses yang cepat namun rentan terhadap kesalahan, karena tidak membutuhkan cetakan DNA homolog yang utuh untuk memperbaiki kerusakan. Sebaliknya, jalur *homologous recombination* (HR) menawarkan mekanisme perbaikan yang lebih akurat, tetapi bergantung pada keberadaan cetakan DNA homolog, sehingga umumnya hanya aktif pada fase S dan G2 dari siklus sel, ketika replikasi DNA telah terjadi (Huang & Zhou, 2020).

Selain dua jalur utama tersebut, terdapat pula jalur *alternative end joining* (a-EJ) atau dikenal juga sebagai *microhomology-mediated end joining* (MMEJ). Jalur ini menjadi alternatif saat NHEJ tidak tersedia atau tidak efisien. a-EJ diawali dengan reseksi ujung DNA yang menghasilkan untai tunggal DNA (ssDNA) di ujung 3'. Proses ini memungkinkan penggabungan melalui daerah mikrohomologi, namun juga bersifat error-prone dan berpotensi menyebabkan mutasi atau delesi (Huang & Zhou, 2020). Aktivasi dan pemilihan jalur perbaikan ini sangat penting dalam respons sel terhadap kerusakan genetik akibat radiasi, serta merupakan target potensial dalam upaya radiosensitisasi kanker.

Segera setelah DSB terjadi, varian histon H2AX mengalami fosforilasi pada residu serin 139 dan membentuk fokus γ H2AX. Fokus ini dapat dideteksi di lokasi DSB dan berfungsi sebagai platform perekrutan protein *DNA damage response* (DDR), seperti 53BP1, MDC1, dan ATM, yang berperan memulai transduksi sinyal perbaikan DNA (Huang & Zhou, 2020).

Sensor awal dalam perbaikan DSB adalah kompleks MRN (Mre11-Rad50-Nbs1), yang mengenali lokasi kerusakan dan memulai proses reseksi serta perbaikan melalui jalur SDM. Kompleks ini juga mengaktifkan ATM dan PARP-1. PARP-1 memproduksi rantai poli(ADP-ribose) untuk memperkuat sinyal kerusakan DNA dan merekrut protein-protein tambahan dalam proses perbaikan (Huang & Zhou, 2020).



Gambar 2. Jalur Persinyalan DNA DSB Repair (Huang and Zhou, 2020).

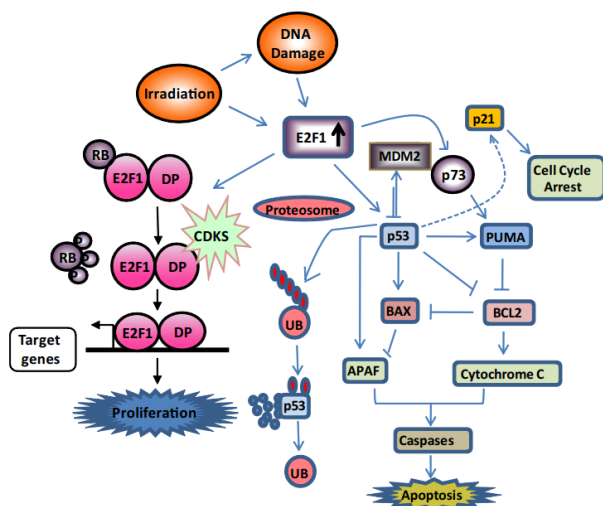
Aktivasi p53 sebagai Molekul Pro-Apoptosis

Kerusakan DNA akibat paparan radiasi akan mengaktifkan protein p53, suatu faktor transkripsi utama yang berperan penting dalam menentukan nasib sel. Aktivasi p53 ini dapat menyebabkan penangkapan siklus sel untuk memberi waktu bagi

perbaikan DNA atau, bila kerusakan terlalu berat dan tidak dapat diperbaiki, akan menginisiasi jalur kematian sel terprogram (apoptosis). Oleh karena itu, keseimbangan antara kemampuan sel untuk memperbaiki DNA dan sinyal pro-apoptosis yang dimediasi p53 sangat menentukan apakah sel akan bertahan atau mengalami kematian (Udayakumar et al., 2010).

Apoptosis merupakan bentuk kematian sel yang terkontrol, melibatkan regulasi oleh banyak gen. Mekanisme ini dapat terjadi melalui dua jalur utama: jalur intrinsik, yang dimediasi oleh pelepasan sitokrom C dari mitokondria melalui regulasi protein keluarga BCL-2, dan jalur ekstrinsik, yang dimediasi oleh aktivasi reseptor kematian pada permukaan sel. Salah satu karakteristik khas dari sel kanker adalah kemampuan menghindari apoptosis (apoptosis evasion), yang menjadi strategi penting bagi kelangsungan hidup mereka terutama saat menghadapi stres akibat radiasi ketika mekanisme perbaikan DNA gagal (Wu et al., 2023).

Sel kanker telah mengembangkan berbagai cara untuk menekan proses apoptosis dan meningkatkan resistensi terhadap radioterapi. Salah satu mekanisme umum adalah pengaturan ulang interaksi protein dalam keluarga Bcl, di mana sel-sel kanker resisten terhadap radiasi cenderung meningkatkan ekspresi protein anti-apoptotik seperti Bcl-2 dan Bcl-XL, serta menurunkan atau menonaktifkan ekspresi protein pro-apoptotik seperti Bax dan Bak. Menargetkan regulator penting dalam keluarga protein BCL-2 terbukti dapat mengatasi resistensi apoptosis dan meningkatkan radiosensitivitas pada berbagai jenis kanker (Wu et al., 2023).



Gambar 3. Interaksi P53 dalam regulasi Apoptosis (Udayakumar et al., 2010)

Persinyalan P53-E2F1 Melibatkan Berbagai Mekanisme Molekuler

Sinyal P53-E2F1 merepresentasikan jaringan molekuler kompleks yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara proliferasi dan kematian sel. Baik P53 maupun E2F1 dapat diaktifkan oleh berbagai faktor eksternal, seperti paparan radiasi dan agen perusak DNA lainnya. E2F1 berperan dalam mengaktifasi p53 dan homolognya, p73, yang selanjutnya akan mengatur ekspresi gen-gen pro-apoptotik seperti PUMA, BAX, dan APAF, serta menekan ekspresi gen-gen anti-apoptotik seperti BCL2. Interaksi ini secara kolektif memicu aktivasi kaspase, yang kemudian mengarah pada terjadinya apoptosis. Selain itu, E2F1 juga mengatur ekspresi gen-gen yang terlibat dalam proliferasi sel, khususnya yang aktif pada fase S dalam siklus sel (Udayakumar et al., 2010).

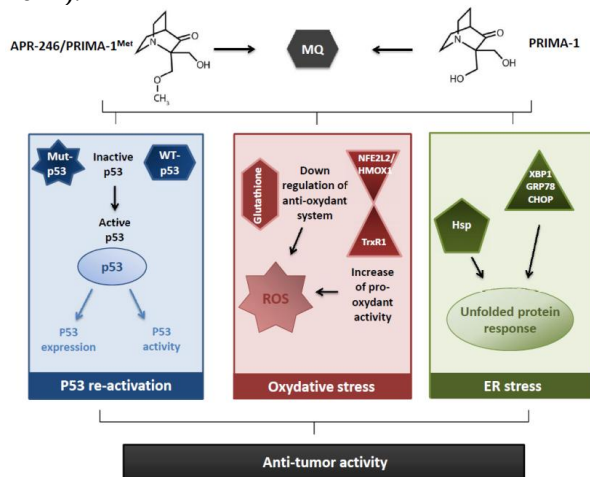
Walaupun p53 dikenal sebagai "penjaga genom" karena kemampuannya mempertahankan stabilitas DNA, E2F1 dijuluki "penjaga gerbang" siklus sel karena peranannya dalam menyeimbangkan pembelahan dan kematian sel. Paparan radioterapi dapat merusak DNA yang selanjutnya mengaktifasi jalur p53 dan E2F1, baik secara independen maupun sinergis, untuk mengupayakan perbaikan atau memicu apoptosis. Aktivasi kedua jalur ini menyebabkan penangkapan siklus sel, yang memberi waktu bagi sel untuk memperbaiki DNA. Akhir dari proses ini dapat berupa: (1) perbaikan yang berhasil dan memungkinkan sel bertahan hidup; (2) perbaikan yang gagal namun sel genomik tidak stabil tetap bertahan; atau (3) aktivasi apoptosis apabila kerusakan DNA bersifat letal dan tidak dapat diperbaiki (Udayakumar et al., 2010).

Peran Signifikan APR-246

APR-246 merupakan senyawa terapeutik yang secara khusus menargetkan dan memulihkan fungsi dari p53 mutan (MUTp53). Setelah mengalami konversi menjadi bentuk aktifnya, APR-246 mampu mengembalikan konformasi asli p53 dan mengaktifkan kembali fungsi transkripsionalnya. Dengan demikian, p53 dapat mengatur kembali ekspresi gen-gen target seperti PUMA, NOXA, dan BAX, yang semuanya berperan dalam induksi apoptosis (Perdrix et al., 2017).

APR-246 dimetabolisme menjadi bentuk reaktif methylene quinuclidinone (MQ), yang mampu berikatan kovalen dengan gugus tiol baik pada MUTp53 maupun p53 tipe liar (WTp53). Ikatan ini memulihkan kemampuan MUTp53 untuk berinteraksi dengan DNA. Mekanisme ini

bergantung pada residu spesifik tempat MQ berikatan: MQ yang berikatan dengan residu sistein 277 membantu menstabilkan interaksi p53-DNA, sementara ikatan pada residu sistein 124 dan 229 memperkuat antarmuka antar dimer p53. Secara keseluruhan, proses ini meningkatkan stabilitas kompleks p53-DNA. Efek sitotoksik dari APR-246 utamanya disebabkan oleh akumulasi *reactive oxygen species* (ROS), yang menyebabkan stres oksidatif dan kematian sel kanker (Perdrix et al., 2017).



Gambar 4. Mekanisme PRIMA-1 dan APR-246 dalam menginduksi aktivitas anti-tumor (Perdrix et al., 2017).

Potensi Klinis PRIMA-1 dan APR-246 sebagai Agen Pro-Apoptotik

Dalam upaya penyaringan senyawa aktif, Roszkowska et al. (2022) melaporkan mengenai penemuan senyawa 2,2-bis(hidroksimetil)-1-azabisiklo[2.2.2]oktan-3-on, yang dinamakan PRIMA-1 (*p53 reactivation and induction of massive apoptosis*). Bersama dengan turunannya yang lebih stabil, PRIMA-1Met (juga dikenal sebagai APR-246), kedua senyawa ini telah menunjukkan aktivitas anti-tumor yang signifikan dalam berbagai model kanker, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi.

Mekanisme utama dari PRIMA-1 dan APR-246 adalah induksi apoptosis melalui aktivasi kaspase dan regulasi gen-gen p53 target yang terkait dengan siklus sel dan kematian sel terprogram. Menariknya, kedua senyawa ini juga menunjukkan efek independen terhadap status p53, termasuk peningkatan stres oksidatif dan stres Retikulum Endoplasma (ER), yang memperluas potensi terapeutiknya, bahkan pada sel kanker dengan p53 *wild type* (Roszkowska et al., 2022).

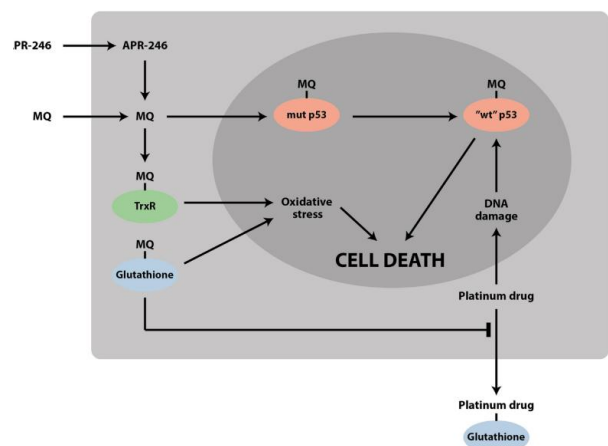
Dalam aplikasi kombinasi, PRIMA-1 dan APR-246 menjanjikan sebagai strategi terapi baru untuk

subtipe tumor agresif, seperti melanoma metastatik mutan-cKIT, karsinoma sel skuamosa kepala-leher positif HPV, dan karsinoma tiroid anaplastik. Uji klinis awal (NCT00900614) menunjukkan bahwa APR-246 aman dan ditoleransi dengan baik, serta mampu meningkatkan apoptosis secara biologis. Saat ini, beberapa uji klinis sedang berlangsung untuk mengevaluasi efektivitas APR-246, termasuk pada kanker esofagus stadium lanjut, kanker ovarium serosa derajat tinggi, dan malignansi hematologis bermutasi p53. Selain itu, uji klinis fase I/II sedang menilai kombinasi APR-246 dengan inhibitor BRAF pada melanoma metastatik mutan-BRAF yang resisten terhadap terapi standar (Roszkowska et al., 2022).

Mekanisme Kerja APR-246 dalam Mengaktifkan Mutasi p53

APR-246 berinteraksi dengan p53 dan memulihkan fungsinya sebagai faktor transkripsi, sehingga mampu meningkatkan ekspresi gen target yang berperan penting dalam induksi apoptosis. Selain itu, APR-246 turut mempengaruhi keseimbangan redoks seluler, yang berkontribusi terhadap efektivitas terapeutiknya dalam pengobatan kanker. Mekanisme ini menjadikan APR-246 sebagai kandidat radiosensitizer yang potensial, terutama bila dikombinasikan dengan kemoterapi untuk memperkuat efek sinergis dalam terapi kanker (Bykov et al., 2016).

Diagram skematik di bawah ini menggambarkan peran APR-246 dalam menginduksi apoptosis.



Gambar 5. Peran APR 246 dalam Regulasi apoptosis (Bykov et al., 2016)

Simpulan

Induksi apoptosis yang dilakukan oleh senyawa APR-246 melalui aktivasi p53 dapat menyebabkan respons sel terhadap stres radiasi sehingga membantu mengeliminasi sel-sel kanker yang rusak secara genetik akibatnya memperkuat respons terhadap radioterapi.

Daftar Pustaka

- Awwad, D.A., Shafiq, J., Delaney, G.P., Anacak, Y., Bray, F., Flores, J.A., Gondhowiardjo, S., Minjgee, M., Bunga, T., Permata, M., Pineda, J.C., Yusak, S., Zubizarreta, E. and Yap, M.L. (2024) *Current and projected gaps in the availability of radiotherapy in the Asia-Pacific region: a country income-group analysis*. Available at: <https://gco.iarc>
- Bykov, V.J.N., Zhang, Q., Zhang, M., Ceder, S., Abrahmsen, L. and Wiman, K.G. (2016) *Targeting of mutant P53 and the cellular redox balance by APR-246 as a strategy for efficient cancer therapy*. *Frontiers in Oncology*, 6(FEB). <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00021>
- Cooks, T., Vatarescu, M., Weizmann, N., Korotinsky, Y. and Arazi, L. (2023) *Reactivation of p53 as a radiosensitization strategy for mutant p53 cancers treated with high-LET radiotherapy*. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3574189/v1>
- Douglass, M. (2018) *Eric J. Hall and Amato J. Giaccia: Radiobiology for the Radiologist. Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 41, pp. 1129–1130. <https://doi.org/10.1007/s13246-018-0684-1>
- Huang, R.X. and Zhou, P.K. (2020) *DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0150-x>
- International Atomic Energy Agency. (2025). *Cancer treatment: Radiotherapy*. Available at: <https://www.iaea.org/topics/cancer-treatment-radiotherapy> [Accessed 15 February 2025].
- Komorowska, D., Radzik, T., Kalenik, S. and Rodacka, A. (2022) *Natural radiosensitizers in radiotherapy: Cancer treatment by combining ionizing radiation with resveratrol*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18). <https://doi.org/10.3390/ijms231810627>
- National Cancer Institute. (2024). *Types of cancer treatment*. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types> [Accessed 10 February 2024].
- Perdrix, A., Najem, A., Saussez, S., Awada, A., Journe, F., Ghanem, G. and Krayem, M. (2017) *PRIMA-1 and PRIMA-1Met (APR-246): From mutant/wild type p53 reactivation to unexpected mechanisms underlying their potent anti-tumor effect in combinatorial therapies*. *Cancers*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/cancers9120172>
- Roszkowska, K.A., Piecuch, A., Sady, M., Gajewski, Z. and Flis, S. (2022) *Gain of function (GOF) mutant p53 in cancer—current therapeutic approaches*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms>
- Roszkowska, K.A., Piecuch, A., Sady, M., Gajewski, Z. and Flis, S., 2022. *Gain of function (GOF) mutant p53 in cancer—Current therapeutic approaches*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), p.16094. <https://doi.org/10.3390/ijms232416094>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Udayakumar, T., Shareef, M.M., Diaz, D.A., Ahmed, M.M. and Pollack, A. (2010) *The E2F1/Rb and p53/MDM2 pathways in DNA repair and apoptosis: Understanding the crosstalk to develop novel strategies for prostate cancer radiotherapy*. *Seminars in Radiation Oncology*, 20(4), pp. 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.05.007>
- Vaidya, J.S. (2024) *Principles of cancer treatment by radiotherapy. Surgery (Oxford)*, 42(3), pp. 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2023.12.001>
- Wu, Y., Song, Y., Wang, R. and Wang, T. (2023) *Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy*. *Molecular Cancer*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01801-2>