

Kenpaullone (CDK2 Inhibitor dan GSK-3 β Inhibitor) sebagai agen otoprotektif pada pasien kemoterapi berbasis *cisplatin*: tinjauan pustaka



Ida Bagus Wisnu Widiarta^{1*}, Anbiya Khairul Umam¹, I Putu Santhi Dewantara²

ABSTRACT

Background: Malignancies are one of the diseases with the most sufferers, almost all country in the world has a number of these diseases. Cisplatin-based chemotherapy regimens have long been the gold standard in the treatment of various soft tissue malignancies. Despite many beneficial cisplatin features, it also has serious side effects, which are nephrotoxicity, neurotoxicity, and ototoxicity. This literature study aims to theoretically review the role of kenpaullone (CDK2 Inhibitor and GSK-3 β Inhibitor) as an autoprotective agent in cisplatin-based chemotherapy patients.

Methods: The literature review approach is used in this study. Sources of reading come from relevant and appropriate journals and books from PubMed and Google Scholar.

Results: Cisplatin is thought to selectively damages the outer hair cells within the organ of Corti, spiral ganglion cells, and cells within the stria vascularis. It is reducing the formation of free radicals as otoprotective strategies by maintaining glutathione

levels and antioxidant activity. Kenpaullone provided significant protection against cisplatin-induced ototoxicity when delivered by tran tympanic injection in zebrafish, mice, and rats. Kenpaullone has proven to directly inhibit cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) and Glycogen synthesis kinase-3, thereby attenuating cisplatin-induced mitochondrial ROS production caspase 3/7-mediated cell death. Cisplatin can cause ototoxicity in the manifestation of hearing loss; thus, an otoprotector is needed to prevent this side effect. Kenpaullone is a CDK2 inhibitor and GSK-3 inhibitor that can reduce damage to outer hair cells induced by cisplatin to prevent ototoxic hearing loss.

Conclusion: The results of this study indicate that various literature studies show that kenpaullone (CDK2 Inhibitor and GSK-3 β Inhibitor) can be used as an autoprotective agent in cisplatin-based chemotherapy patients.

Keywords: Otoprotector, Cisplatin, CDK, GSK3, Kenpaullone

Cite This Article: Widiarta, I.B.W., Umam, A.K., Dewantara, I.P.S. 2020. Kenpaullone (CDK2 Inhibitor dan GSK-3 β Inhibitor) sebagai agen otoprotektif pada pasien kemoterapi berbasis *cisplatin*: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1258-1263. DOI: [10.15562/ism.v11i3.686](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.686)

ABSTRAK

Latar Belakang: Keganasan merupakan salah satu penyakit yang memiliki jumlah pasien terbanyak, hampir seluruh negara di dunia memiliki jumlah penderita penyakit tersebut. Kemoterapi berbasis *cisplatin* telah lama menjadi baku emas untuk terapi pada beberapa keganasan jaringan lunak. Selain memberikan banyak keuntungan, *cisplatin* juga menimbulkan efek samping yang berat seperti nefrotoksik, neurotoksik, dan ototoksik. Studi tinjauan pustaka ini bertujuan untuk meninjau secara teoritis peran kenpaullone (CDK2 Inhibitor dan GSK-3 β Inhibitor) sebagai agen otoprotektif pada pasien kemoterapi berbasis *cisplatin*.

Metode: Dalam penulisan ini digunakan metode tinjauan pustaka. Sumber bacaan berasal jurnal-jurnal dan buku-buku yang relevan dan sesuai dari PubMed maupun Google Scholar.

Hasil: Diduga bahwa *cisplatin* secara selektif merusak bagian sel luar disertai organ korti, sel ganglia spiral, dan sel dengan

stria vaskularis. Strategi otoprotektif termasuk menurunkan pembentukan radikal bebas dengan menjaga level *glutathione* dan aktivitas antioksidan. Kenpaullone memberikan efek protektif signifikan terhadap ototoksitas akibat terapi *cisplatin* ketika diinjeksikan secara transtimpani pada ikan zebra, dan tikus. Kenpaullone terbukti secara langsung menghambat *Cyclin-Dependent Kinase 2* (CDK-2) dan *Glycogen Synthesis Kinase-3* (GSK-3), menurunkan produksi ROS mitokondria yang diinduksi oleh *cisplatin* serta caspase 3/7 yang memediasi kematian sel. Sehingga hal tersebut dapat mencegah terjadinya gangguan pendengaran akibat ototoksik.

Kesimpulan: Hasil tinjauan pustaka ini menunjukkan bahwa berbagai studi literatur menunjukkan bahwa kenpaullone (CDK2 Inhibitor dan GSK-3 β Inhibitor) dapat dipergunakan sebagai agen otoprotektif pada pasien kemoterapi berbasis *cisplatin*.

Kata kunci: Otoprotektor, Cisplatin, CDK, GSK3, Kenpaullone

Sitasi Artikel ini: Widiarta, I.B.W., Umam, A.K., Dewantara, I.P.S. 2020. Kenpaullone (CDK2 Inhibitor dan GSK-3 β Inhibitor) sebagai agen otoprotektif pada pasien kemoterapi berbasis *cisplatin*: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1258-1263. DOI: [10.15562/ism.v11i3.686](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.686)

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

*Korespondensi:

Ida Bagus Wisnu Widiarta;
Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia;
widiartawisnu@gmail.com

Diterima: 07-01-2020
Disetujui: 06-08-2020
Diterbitkan: 01-12-2020

PENDAHULUAN

Keganasan menjadi salah satu penyakit terbesar dan telah diidentifikasi sebagai penyebab tertinggi kematian setelah penyakit kardiovaskular di hampir seluruh belahan dunia.¹ Institusi GLOBOCAN pada tahun 2012 memperkirakan akan terjadi peningkatan pertumbuhan keganasan baru sebanyak 19,3 juta kasus setiap tahunnya hingga tahun 2025.¹ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2018, telah ditemukan kasus keganasan baru mencapai sejumlah 18,1 juta kasus dan 9,6 juta diantaranya dilaporkan menyebabkan kematian.² Tercatat 1 dari 5 pria dan 1 dari 6 wanita menderita keganasan dan tanpa ada batasan usia.²

Keganasan atau *malignancy* merupakan sebuah penyakit kelainan genetik yang disebabkan oleh adanya mutasi DNA yang sebagian besar terjadi secara spontan atau diinduksi oleh pengaruh lingkungan.² Beberapa keganasan, misalnya *Limfoma Hodgkin*, dapat disembuhkan, sedangkan yang lainnya seperti keganasan pankreas, biasanya selalu fatal.³ Hampir sebagian besar pasien keganasan harus melakukan kemoterapi maupun radioterapi sebagai modalitas pengobatan penyakit tersebut.³

Salah satu kemoterapi yang paling sering digunakan ialah kemoterapi berbasis platinum seperti *cisplatin* dan *carboplatin*.⁴ *Cisplatin* sejak ditemukan pada tahun 1970an telah menjadi baku emas terapi untuk beberapa keganasan jaringan lunak seperti keganasan pada ovarium, testis, serviks, *non-small* keganasan paru.⁴

Dibalik banyaknya keuntungan kemoterapi menggunakan *cisplatin*, telah dilaporkan terdapat sejumlah efek samping yang ditimbulkan oleh

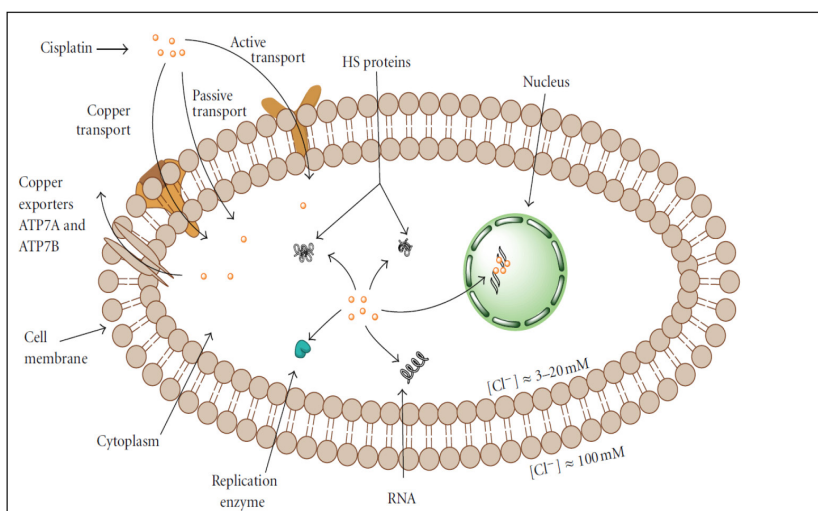
obat tersebut. Beberapa dampak serius yang ditimbulkan diantaranya nefrotoksik, neurotoksik, dan ototoksik.⁵ Dari dampak yang ditimbulkan tersebut, dilaporkan telah terjadi kerusakan yang permanen berupa gangguan pendengaran secara bilateral.^{5,6} Insidensi terjadinya *hearing loss* akibat *cisplatin* berkisar antara 26 hingga lebih dari 90 persen.⁵

Menurut penelitian yang dilakukan van den Berg et al, beberapa strategi dapat dilakukan untuk dapat mencegah atau meminimalkan efek samping dari kemoterapi *cisplatin*, beberapa diantaranya seperti menurunkan dosis, frekuensi serta durasi dari terapi *cisplatin*.⁷ Selain itu, ditemukannya 5HT-agonis, secara signifikan dapat menurunkan insiden mual dan muntah dari pasien. Namun, efek samping neurotoksik dan ototoksik masih menjadi masalah penting yang belum tertangani.⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Teitz T et al, menerangkan beberapa kandidat senyawa yang dapat meminimalisir efek samping kemoterapi khususnya gangguan pendengaran.⁸ Senyawa yang telah melewati trial preklinikal seperti antioksidan, vitamin, atau metabolisme *glutathione*. Namun, efektivitas dari keseluruhannya masih belum dapat dijelaskan.⁸ Selain itu, penelitian tersebut juga menjabarkan mengenai adanya otoprotektan yang secara *in vivo* memberikan dampak yang baik pada ikan zebra. Senyawa yang diteliti sebagai otoprotektan antara lain *cyclin-dependent kinase 2 inhibitor* dan beberapa kinase lainnya.⁸

Cyclin-dependent kinases (CDK) merupakan salah satu anggota subfamili dari *serine/threonine* kinase yang ditemukan pada organisme uniseluler dan multiseluler seperti manusia.⁹ *Glycogen Synthesis Kinase-3* (GSK-3) merupakan kinase multi-fungsi yang berperan terhadap beberapa jalur yang mempengaruhi regulasi sel seperti transduksi sinyal, sintesis protein, metabolisme glikogen, mitosis dan apoptosis.⁹ CDK juga sangat berhubungan dengan aktivitas kemoterapi *cisplatin*, yaitu *cisplatin* yang menginduksi produksi *reactive oxygen species* (ROS) berhubungan juga dengan adanya peningkatan aktivitas CDK, dan hal ini pula yang menyebabkan kemoterapi *cisplatin* memiliki efek samping ototoksik.⁹ Beberapa contoh dari CDK inhibitor dan GSK-3 inhibitor diantaranya adalah Kenpaullone.¹⁰

Berdasarkan pemaparan di atas, penulis ingin membahas lebih dalam mengenai mekanisme kerja, mekanisme pencegahan, terapi, serta efek klinis Kenpaullone sebagai otoprotektan sebagai modalitas yang efektif untuk pencegahan dari ototoksitas yang disebabkan oleh kemoterapi berbasis *cisplatin* di masa depan.



Gambar 1. *Cisplatin* masuk ke dalam sel melalui 2 mekanisme yaitu secara difusi pasif dan secara aktif.¹¹

Mekanisme aksi cisplatin sebagai anti keganasan

Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum II* atau CDDP) termasuk dalam kemoterapi golongan platinum (mengandung *cisplatin*, *carboplatin*, dan *oxaliplatin*) termasuk dalam anti keganasan spektrum luas bekerja menjadi salah satu terapi lini pertama pada hampir seluruh penyakit keganasan.¹¹

Cisplatin diketahui masuk ke dalam sel melalui dua jalur yaitu secara difusi pasif dan aktif serta *uptake*-nya difasilitasi oleh sejumlah protein transport (Gambar 1). Beberapa transport tersebut adalah *Cu-transporter*, *organic cation transporter*, *solute carriers*, dan *ATP-binding cassette*.¹² Menurut penelitian Tsang RY et al., *Cisplatin* bekerja seperti sitotoksik yang spesifik pada siklus *non-cell* dengan mengikat basa DNA purin secara kovalen purin serta membentuk untaian inter dan intra *crosslink*.¹³ Hasil yang terjadi pada DNA denaturasi setempat tersebut menyebabkan terjadinya pemecahan untaian melalui mekanisme perbaikan sel.¹³ Sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Tsang RY, pada penelitian Shen DW et al, lesi sitotoksik yang diakibatkan oleh agen platinum (dikenal sebagai platinum-DNA) dimana membentuk intrastrand *crosslink* yang mengaktifkan rangkaian apoptosis.¹⁴

DNA telah diketahui sebagai target mayor dalam pengobatan *cisplatin*, membentuk sekitar 65% pGpG-Intrastrand *crosslink*, 25% pApG-intrastrand *crosslink*.¹¹ Ikatan *cisplatin* terhadap DNA bersifat ireversibel dan akan membentuk struktur *adducts* (berupa *intrastrand crosslink*) yang berbeda.¹¹ Selain itu, mediator penting dalam efek toksisitas *cisplatin* ialah *DNA-platinum-protein crosslink* (DPCL) dimana DPCL akan menghambat polimerisasi DNA.¹¹ Menurut penelitian Santiago ADS et al., yang membahas mengenai *DNA dependent protein kinase* (yaitu berupa jalur perbaikan terhadap untaian ganda DNA), protein tersebut berfungsi untuk mempertahankan stabilitas genomik dimana salah satunya dari kerusakan akibatnya adanya radiasi.¹⁵ *Cisplatin* DNA *adducts* akan menghambat jalur perbaikan tersebut.

Sejalan dengan penelitian oleh Santiago ADS et al., pada penelitian yang dilakukan oleh Karasawa T, pembentukan DNA-*adducts* akan mengaktifkan beberapa mekanisme *signaling* seperti DNA *repair*, *cell cycle arrest*, dan apoptosis.¹⁶ DNA *repair* diinduksi melalui sistem *nucleotide excision repair* (NER), *excision repair cross-complementation group 1* (ERCC1), dan *xeroderma pigmentosum* (XP), dimana secara bersamaan akan menggantikan kerusakan DNA selanjutnya akan terjadi polimerase dan ligase akan mengisi gap oleh DNA untaian normal.¹⁶

Menurut penelitian dari Park et al., *cisplatin*

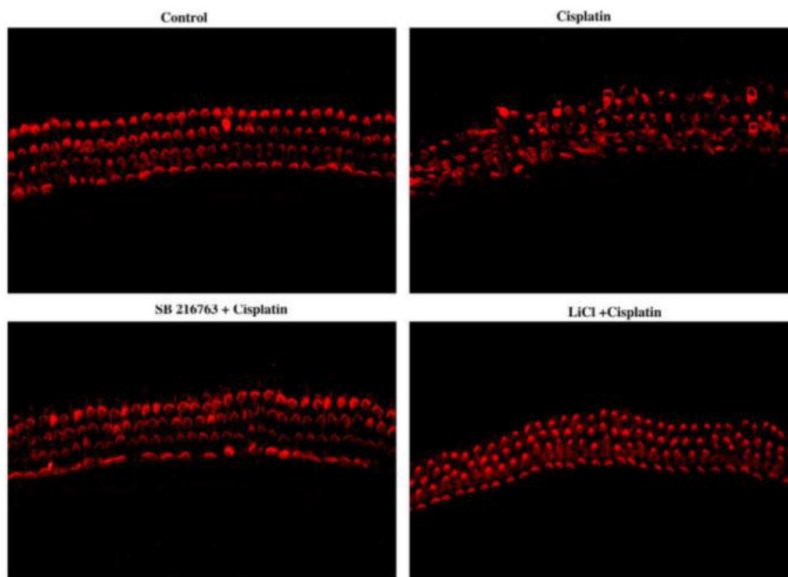
menginduksi apoptosis melalui sitokin-sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 pada sel.⁶ Selain itu terdapat aktivitas lain melalui jalur-jalur sinyal seperti PI3K/Akt dan MAPK yang mempengaruhi proliferasi, diferensiasi serta kematian sel.¹¹ *Cisplatin* juga diidentifikasi mengikat dua tempat untuk *cisplatin* dapat berligasi yaitu *N-terminal methionine* dan *histidine* 68, dari keduanya menyebabkan gangguan aktivitas proteosomal dan kerusakan sel. Inaktivasi proteosomal melalui inhibisi yang spesifik menunjukkan *cisplatin* sebagai kemoterapi yang menjanjikan.¹¹

Efek ototoksik cisplatin

Menurut penelitian dari Greene JB et al., dan Edward ED et al., efek samping yang ditimbulkan oleh kemoterapi *cisplatin* diantaranya nefrotoksik, neurotoksik, dan ototoksik. Khusus pada ototoksik, menunjukkan adanya kerusakan pada sel rambut luar dengan organ korti, sel ganglia spiral dan sel sel dengan stria vaskularis.^{17,18} Ototoksitas yang dilaporkan terjadi pada setiap waktu, mulai dari hitungan jam hingga hari setelah kemoterapi dan ototoksitas ini terjadi secara permanen, bilateral, dan adanya gangguan pendengaran sensorineural.^{17,18} Tercatat 30 hingga 100 persen pasien kemoterapi *cisplatin* mengalami dampak dari efek samping khususnya gangguan pendengaran.⁵

Ototoksitas akibat *cisplatin* disebabkan oleh beberapa mekanisme berbeda, salah satunya adalah antioksidan, yang mempengaruhi pembentukan ROS. Selain itu, adanya aktivasi *transient reseptor potensial Vinilloid 1* (TRPV 1).⁵ Sejalan dengan itu, pada penelitian Mukherjea D et al., menjelaskan tentang adanya ROS berlebih akan menuntun terjadinya deplesi pada sistem enzim antioksidan koklea (seperti *glutathione-S-transfease GST*).¹⁹ *Cisplatin* yang telah menginduksi peningkatan ROS, menyebabkan terjadinya peningkatan sitokin proinflamasi dan superoksida pada koklea. Sehingga peningkatan ROS yang tidak terkontrol ini mengarah pada aktivasi jalur pro-apoptosis.¹⁹ Superoksida seperti hidrogen peroksida juga terbukti dapat menginduksi adanya stress oksidatif dimana yang diakibatkan oleh beberapa penyakit seperti inflamasi, penyakit jantung, dan penyakit serebrovaskular melalui mekanisme multipel, sehingga ROS dan radikal bebas memainkan peran sentral pada berbagai patofisiologi organ.²⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Karasawa T et al., dimana stres *nitrosative* akibat ROS memainkan peran yang signifikan terhadap kejadian pada nefrotoksik dan ototoksitas.¹⁶ Dimana *cisplatin* meningkatkan ekspresi protein *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada ginjal.



Gambar 2. Aktivitas GSK-3 memproteksi organ korti primer terhadap *cisplatin*.⁶

Protein iNOS akan menginduksi pembentukan *reactive nitric species* (RNS), dimana RNS akan bekerja pada beberapa target sel dan menyebabkan sitotoksik.¹⁶ Terapi *cisplatin* menunjukkan adanya peningkatan ekspresi NF- κ B dan sintesis iNOS pada stria vaskularis dan ligamen spiral.¹⁶

Beberapa penelitian juga mengemukakan tentang adanya *cyclin-dependent kinase* (CDK) dimana pemberian *cisplatin* juga bersamaan dengan adanya peningkatan dari CDK. Menurut penelitian sebelumnya, fosforilasi dari 18-kDa Protein oleh CDK meningkat setelah 12 jam paparan *cisplatin* terhadap sel.²¹ Protein ini juga tercatat terkandung dan terfosforilasi dalam sel ginjal dan menyimpulkan bahwa peningkatan serta fosforilasi oleh karena CDK merupakan sebuah jalur sitotoksik daripada *cisplatin*.²¹

Penelitian yang dilakukan Park HJ et al., memaparkan mengenai *Glycogen synthase kinase-3* (GSK-3) yang korelasi terhadap adanya neurodegenerasi. Peningkatan dari GSK-3 diduga kuat berkontribusi terhadap adanya kerusakan sel.⁶

CDK Inhibitor dan GSK-3 Inhibitor sebagai otoprotektan

Ototoksitas yang diakibatkan oleh efek samping dari kemoterapi *cisplatin*, memerlukan beberapa pencegahan untuk dapat meminimalisir kejadian yang terjadi. Beberapa pendekatan terapi yang spesifik telah dicoba untuk mencegah terjadinya kerugian. Menurut Karasawa T et al., beberapa penelitian seperti penggunaan antioksidan, dan beberapa substrat yang bekerja sebagai inhibitor khususnya pada jalur kematian sel.¹⁶ Sejalan

dengan itu, menurut Paken J et al., tentang strategi otoprotektif dengan tujuan untuk memproteksi telinga dalam dari cedera namun tidak mengganggu efektifitas *cisplatin*. Strategi otoprotektif diantaranya menurunkan pembentukan radikal bebas dengan menjaga level *glutathione* dan aktivitas antioksidan.⁵

Beberapa mekanisme kerusakan sel akibat efek samping oleh kemoterapi *cisplatin* seperti jalur sinyal sel, sehingga beberapa jurnal mengemukakan suatu protein kinase sebagai target terapi. Jalur sinyal sel tersebut memegang peran kunci regulasi fungsi sel seperti metabolisme dan progresifitas siklus sel.⁸ Kinase nampaknya sangat berhubungan dengan beberapa kelainan pada aktivitas sel. Protein kinase merupakan komponen kunci terhadap banyak jalur sinyal penting yang berhubungan dengan proses biologi vital. Overekspresi atau hiperaktivasi dari kinase berpengaruh terhadap kelainan patologis seperti keganasan, inflamasi, neurodegeneratif dan kelainan metabolik.²² Beberapa kinase yang banyak diteliti yang berhubungan dengan kejadian ototoksitas yaitu *Cyclin-dependent kinase* (CDK) dan *Glycogen synthase kinase-3* (GSK-3).^{21,22} Baik CDK maupun GSK-3 memainkan peran yang sangat krusial pada kontrol siklus sel dan proliferasi. Sehingga beberapa usaha telah dikembangkan sebagai terapi yaitu CDK Inhibitor dan GSK-3 β inhibitor.^{9,23}

CDK merupakan bagian dari serine/threonine kinase yang beraktivitas bergantung pada subunit regulator yaitu *cyclin*. CDK memainkan peran penting sebagai regulator terhadap progresifitas sel melalui siklus sel dan juga esensial terhadap beberapa aktivitas enzim.²⁴ Dibalik fungsinya pada pembelahan dan transkripsi sel, CDK juga memiliki klasifikasi yang masing-masing divergen serta memiliki spesialisasi.²⁵

GSK-3 merupakan salah satu dari serine/threonine protein kinase yang berperan penting dalam metabolisme glikogen.²⁶ Pada mamalia terdapat dua GSK-3 isoform yang dihasilkan dengan kode yang berbeda yaitu GSK-3 α dan GSK-3 β . Khusus GSK-3 β , diekspresikan terbanyak di jaringan saraf, berfungsi dalam banyak pengaturan fungsi sel seperti diferensiasi, pertumbuhan, motilitas proliferasi, progresifitas siklus sel, perkembangan embrionik, dan apoptosis.²⁷

Kenpaullone

Paullone atau 7,12-dihydroindolo[3,2-d] merupakan *family* dari turunan sintesis benzazepinone, salah satu dalam golongan CDK inhibitor.²² Aktivitas biologikalnya juga dikenal adanya mekanisme terhadap kinase lainnya seperti *glycogen synthase kinase-3* (GSK-3 β). Secara struktur, susunan dasar paullone merupakan

sistem cincin tetrasiklik gabungan dari laktam *seven-membered*, indole, dan miotik benzene.²² Paullone ditemukan pada tahun 1992, diantara agen antikonfalsan struktur *unsubstituted parent* dan turunan 9-bromo, yang kemudian bernama kenpaullone.²⁸

Kenpaullone diketahui bekerja dalam aktivitas antiproliferatif, juga diidentifikasi memiliki mekanisme biokimia dalam menghambat pertumbuhan sel secara *in vitro*.²² Studi modeling molekuler juga memaparkan masuknya paullone terhadap ikatan ATP dari CDK. Struktur laktam paullone membentuk pasangan ikatan hidrogen terhadap kerangka oksigen karbonil dan nitrogen dari leucine 83 yang merupakan terminal N dan C daripada kinase. Hasil itu menyebabkan paullone dengan elektron kuat menarik substituen seperti nitro atau cyano menjadi terbentuk dan tersintesis.²² Hal yang senada juga dipaparkan dalam penelitian oleh Anello, dimana dalam uji *in vitro*, menunjukkan bahwa kenpaullone sebagai ATP-kompetitif inhibitor terhadap CDK.²⁹ Kenpaullone (Kp) menginisiasi pertahanan neuron motorik, menjaga proses neuritik, sinaps dan elektrofisiologi. Selain itu juga, kenpaullone menekan kematian sel *in vitro* yang terinduksi oleh hipoksia, meningkatkan fungsi jantung setelah cedera iskemik pada tikus.²⁹

Menurut penelitian Kim HJ et al., tentang efek kenpaullone terhadap keganasan, juga memaparkan bahwa kenpaullone merupakan salah satu inhibitor dari *glycogen synthesis kinase 3 β* (GSK3β) sebagai target terapi yang sangat berguna dalam perkembangan obat untuk keganasan serta pencegahan terhadap beberapa keganasan seperti keganasan pada payudara dan paru-paru.³⁰ Sejalan dengan penelitian tersebut, pada penelitian yang dilakukan oleh Joo Hyun et al., mengenai efek protektif kenpaullone terhadap kardiomyosit akibat oksidatif stres, memaparkan bahwa kenpaullone memproteksi sel H9c2 terhadap kerusakan sel yang terinduksi oleh H₂O₂ dengan menghambat degradasi Cx43 dan menghambat jalur apoptosis sebagai efek kardioprotektif.²⁰

Percobaan yang dilakukan oleh Park HJ et al., mengenai efek protektif kenpaullone dalam organ korti terhadap *cisplatin* secara *ex vivo*, tikus neonatal diberikan obat *cisplatin* sebesar 20 μM selama 25 jam dengan dan tanpa pemberian kenpaullone.⁶ Gambar 2 menunjukkan aktivitas GSK-3 memproteksi organ korti terhadap pengobatan *cisplatin*, organ korti dengan medium (panel kanan atas), 20 μM *cisplatin* (Panel kanan atas), 20 μM SB216763 + *cisplatin* (panel kiri bawah), dan LiCl + *cisplatin* (panel bawah kanan). Pra pengobatan dengan menggunakan kenpaullone secara utuh mencegah adanya kerusakan terhadap rambut sel pada

pengobatan *cisplatin*.⁶ Sementara pada penelitian *in vivo*, penelitian tersebut melaporkan bahwa mulanya tikus diberikan injeksi intraperitoneal sebesar 20 mg/kg sebelum diberikan *cisplatin* (4 mg/kg berat badan per injeksi) selama empat hari berturut-turut. Adanya *TUNEL positive cell* (TPC) sebagai penanda daripada kerusakan sel. TPC lebih banyak muncul pada kelompok dengan pengobatan *cisplatin* daripada kelompok kontrol dan kelompok yang telah diinjeksikan oleh kenpaullone secara signifikan lebih rendah daripada kelompok injeksi *cisplatin*.⁶

KESIMPULAN

Kenpaullone sebagai CDK inhibitor dan GSK3β inhibitor memiliki manfaat sebagai proteksi dari efek samping yang diakibatkan oleh kemoterapi berbasis *cisplatin*. Protein kinase sebagai salah satu penyebab dari adanya kerusakan sel melalui jalur persinyalan sel. Sehingga strategi yang dapat dilakukan ialah adanya aksi untuk mempengaruhi beberapa jalur persinyalan sel, dan mekanisme patologis dapat diminimalkan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan karya tulis tinjauan pustaka ini.

PENDANAAN

Tidak ada

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan tinjauan kepustakaan ini baik dari penyusunan gagasan, kerangka konsep, pencarian literatur, hingga analisis sintesis dalam narasi tinjauan pustaka.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
3. Shewach DS, Kuchta RD. Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chem Rev.* 2009;109(7):2859-2861.
4. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:364-378.
5. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity: A Review for the Health Professional. *J Toxicol.* 2016;2016:1809394.
6. Park HJ, Kim HJ, Bae GS, Seo SW, Kim DY, Jung WS, et al. Selective GSK-3beta inhibitors attenuate the cisplatin-induced cytotoxicity of auditory cells. *Hear Res.* 2009;257(1-2):53-62.

7. van den Berg JH, Beijnen JH, Balm AJ, Schellens JH. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(5):390-397.
8. Teitz T, Fang J, Goktug AN, Bonga JD, Diao S, Hazlitt RA, et al. CDK2 inhibitors as candidate therapeutics for cisplatin- and noise-induced hearing loss. *J Exp Med.* 2018;215(4):1187-1203.
9. Cicenias J, Kalyan K, Sorokinas A, Jatulyte A, Valiunas D, Kaupinis A, et al. Highlights of the Latest Advances in Research on CDK Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2014;6(4):2224-2242.
10. Schultz C, Link A, Leost M, Zaharevitz DW, Gussio R, Sausville EA, et al. Paullones, a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis, evaluation of CDK1/cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. *J Med Chem.* 1999;42(15):2909-2919.
11. Gómez-Ruiz S, Maksimović-Ivanić D, Mijatović S, Kaluđerović GN. On the discovery, biological effects, and use of Cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy. *Bioinorg Chem Appl.* 2012;2012:140284.
12. Spreckelmeyer S, Orvig C, Casini A. Cellular transport mechanisms of cytotoxic metalodrugs: an overview beyond cisplatin. *Molecules.* 2014;19(10):15584-15610.
13. Tsang RY, Al-Fayea T, Au HJ. Cisplatin overdose: toxicities and management. *Drug Saf.* 2009;32(12):1109-1122.
14. Shen DW, Pouliot LM, Hall MD, Gottesman MM. Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):706-721.
15. Santiago ADS, Couñago RM, Ramos PZ, Godoi PHC, Massirer KB, Gileadi O, et al. Structural Analysis of Inhibitor Binding to CAMKK1 Identifies Features Necessary for Design of Specific Inhibitors. *Sci Rep.* 2018;8(1):14800.
16. Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett.* 2015;237(3):219-227.
17. Greene JB, Standring R, Siddiqui F, Ahsan SF. Incidence of Cisplatin Induced Ototoxicity in Adults with Head and Neck Cancer. *Adv Otolaryngol.* 2015;2015:1-4.
18. Edward ED, Rosdiana N, Farhat F, Siregar OR, Lubis B. Prevalence and risk factors of hearing loss in children with solid tumors treated with platinum-based chemotherapy. *Paediatr Indones.* 2015;55(3):121.
19. Mukherjea D, Rybak LP. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics.* 2011;12(7):1039-1050.
20. Joo HC, Choi JW, Moon H, et al. Protective effects of kenpaullone on cardiomyocytes following H₂O₂-induced oxidative stress are attributed to inhibition of connexin 43 degradation by SGSM3. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;499(2):368-373.
21. Hodeify R, Tarcsafalvi A, Megyesi J, Safirstein RL, Price PM. Cdk2-dependent phosphorylation of p21 regulates the role of Cdk2 in cisplatin cytotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(5):F1171-F1179.
22. Koutsandrea EG, Fousteris MA, Nikolaropoulos SS. Synthesis of new tetracyclic paullone derivatives as potential CDK inhibitors. *Heterocycl Commun.* 2012;18(4):169-79.
23. Kitabayashi T, Dong Y, Furuta T, Sabit H, Jiaper S, Zhang J, et al. Identification of GSK3β inhibitor kenpaullone as a temozolomide enhancer against glioblastoma. *Sci Rep.* 2019;9(1):10049.
24. Li N, Wang LJ, Jiang B, Guo SJ, Li XQ, Chen XC, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrimidinedione derivatives as DPP-4 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018;28(12):2131-2135.
25. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol.* 2014;15(6):122.
26. Ly PT, Wu Y, Zou H, Wang R, Zhou W, Kinoshita A, et al. Inhibition of GSK3β-mediated BACE1 expression reduces Alzheimer-associated phenotypes. *J Clin Invest.* 2013;123(1):224-235.
27. Jacobs KM, Bhave SR, Ferraro DJ, Jaboin JJ, Hallahan DE, Thotala D. GSK-3β: A Bifunctional Role in Cell Death Pathways. *Int J Cell Biol.* 2012;2012:930710.
28. Tolle N, Kunick C. Paullones as inhibitors of protein kinases. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(11):1320-1332.
29. Anello L, Cavalieri V, Di Bernardo M. Developmental effects of the protein kinase inhibitor kenpaullone on the sea urchin embryo. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2018;204:36-44.
30. Kim HJ, Lee YR, Nguyen DH, Lee HB, Kim EK. Effect of Kenpaullone, a Specific Inhibitor of GSK3β, on Melanin Synthesis in B16 Melanoma and Human Melanocytes. *J Soc Cosmet Sci Korea.* 2011;37(3):211-8.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution