

## TINJAUAN PUSTAKA

### **TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) SEBAGAI TARGET TERAPI MUTAKHIR DALAM PENATALAKSANAAN SMALL CELL LUNG CANCER**

Felicia Puspita Sari,<sup>1</sup> Kenny Satrio,<sup>1</sup> I Gede Gita Sastrawan,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali

#### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Kanker paru merupakan jenis kanker dengan jumlah kasus tertinggi di Indonesia. Secara umum, kanker paru dapat dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan histopatologinya, yaitu kanker paru tipe *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) berasal dari sel prekursor neuroendokrin dan memiliki karakteristik pertumbuhan sel yang sangat cepat serta tak terkendali. Konsumsi rokok berhubungan erat dengan SCLC karena beberapa penelitian menunjukkan bahwa hampir sebagian besar penderita SCLC memiliki riwayat merokok. Akibatnya, peningkatan angka perokok beberapa tahun belakangan ini disertai pula dengan peningkatan angka kejadian dan kematian oleh SCLC.

**Metode:** Penyusunan studi literatur ini menggunakan jurnal-jurnal yang relevan dari mesin pencari seperti *proquest.com*, *sciencedirect.com* dan *scholar.google.com* dengan kata kunci kanker paru, TRPA1, SCLC.

**Pembahasan:** TRPA1 berfungsi sebagai kanal ion yang membantu masuknya  $Ca^{2+}$  ke dalam sel. Dalam pasien SCLC, TRPA1 diekspresikan dengan kadar yang sangat tinggi dibandingkan dengan pasien NSCLC ataupun normal. TRPA1 memegang peranan penting dalam berbagai mekanisme ketahanan hidup sel SCLC. Aktivasi TRPA1 secara terus-menerus akan memediasi peningkatan influks  $Ca^{2+}$  ke dalam sel kanker sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan progresivitas dari SCLC. Dengan kata lain, penghambatan TRPA1 akan menginhibisi proses influks  $Ca^{2+}$  ke dalam sel yang diikuti oleh induksi apoptosis bersamaan dengan terhambatnya proses metastasis, angiogenesis serta progresivitas SCLC.

**Simpulan:** TRPA1 diekspresikan dalam jumlah yang signifikan pada sel SCLC, kanal ion ini dapat dijadikan target intervensi terapeutik yang menjanjikan di masa depan.

**Kata Kunci:** Kanker paru, SCLC, TRPA1, Target terapi

#### **ABSTRACT**

**Background:** Lung cancer is a type of cancer with the highest incidence in Indonesia. In general, lung cancer can be divided into two groups based on its histopathology, which are *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) and *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) is originated from neuroendocrine precursor cell and has a very fast and uncontrollable cell growth characteristic. Cigarette consumption is closely related with SCLC because studies show that most of SCLC patients have a history of smoking. Consequently, an increase in the number of smokers in recent years is also accompanied by an increase in the incidence and mortality rates by SCLC.

**Method:** This review was made by using relevant journals from *proquest.com*, *sciencedirect.com* and *scholar.google.com* database with keywords Lung cancer, TRPA1, SCLC.

**Results:** TRPA1 functions as an ion canal that helps the entry of  $Ca^{2+}$  into the cells. In SCLC patients, TRPA1 is expressed highly in content compared to NSCLC and normal patients. TRPA1 holds an important role in many SCLC cell viability mechanisms. Continuous activation of TRPA1 will mediate the increase of  $Ca^{2+}$  influx into cancer cell thus causing an increase in SCLC progressivity. In other words, inhibition of TRPA1 will obstruct the process of  $Ca^{2+}$  influx into the cell which is followed by induction of apoptosis along with inhibition of metastasis, angiogenesis, also progressivity of SCLC.

**Conclusion:** TRPA1 is expressed in a significant numbers in SCLC cell, this ion canal can be used as a promising therapeutic intervention target in the future.

**Keywords:** Lung cancer, SCLC, TRPA1, targeted therapy

#### **PENDAHULUAN**

Kanker merupakan salah satu penyakit dengan angka kejadian yang terus bertambah selama satu dekade terakhir. Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker dengan jumlah kasus tertinggi yang menyerang sekitar 13% dari populasi penduduk dunia dengan angka kematian akibat kanker paru mencapai 11,1% pada tahun 2012. Kanker paru memiliki *case fatality rate* yang tinggi yaitu rasio kematian terhadap insiden sebesar 0,87.<sup>[1]</sup>

Tingginya angka kejadian kanker paru salah satunya disebabkan oleh kebiasaan merokok yang sudah sangat menjamur di masyarakat. Padahal merokok telah menyumbang lebih dari 20% kematian akibat kanker di dunia dan sekitar 70% kematian akibat kanker paru di seluruh dunia.<sup>[2]</sup> Data tersebut menunjukkan bahwa saat ini, kanker paru khususnya SCLC telah menjadi masalah serius secara global karena morbiditas dan mortalitas yang telah diakibatkan.<sup>[1]</sup>

Di Indonesia masih belum ada tinjauan komprehensif sebagai acuan data epidemiologi kanker

paru nasional. Namun sebuah data epidemiologi di Rumah Sakit Kanker Dharmais menunjukkan bahwa kanker paru merupakan satu dari tiga penyakit terbanyak di rumah sakit tersebut selama tahun 2010-2013. Jumlah kasus baru serta jumlah kematian akibat kanker paru terus meningkat dari tahun ke tahun.<sup>[2]</sup>

Kanker paru dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok berdasarkan ukuran serta adanya sel ganas yang terlihat melalui pemeriksaan histopatologi, yaitu kanker paru tipe *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) merupakan sel kanker yang berasal dari sel prekursor neuroendokrin. SCLC memiliki karakteristik pertumbuhan sel yang sangat cepat dan tidak terkendali.<sup>[3]</sup>

SCLC berhubungan erat dengan rokok karena data penelitian menunjukkan bahwa hampir sebagian besar penderita SCLC memiliki riwayat merokok. Beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan angka perokok yang disertai dengan kenaikan angka kejadian dan kematian karena SCLC. Berhenti merokok tidak hanya dapat mengurangi risiko terjadinya SCLC, tetapi juga dapat mengurangi angka kematian pasien dengan SCLC sebesar 50%.<sup>[4,5]</sup>

Prognosis dari SCLC sangat tergantung dengan stadium tumor. Pada pasien SCLC yang belum mengalami metastasis dan sel tumor masih terlokalisasi memiliki *median survival* dan *2-year survival rates* selama 15-20 bulan sebesar 20% hingga 40%. Pasien dengan *5-year survival rate* dilaporkan hanya sebesar 5% dan dapat menjadi sangat rendah apabila telah mengalami metastasis.<sup>[3]</sup>

Penanganan SCLC merupakan hal yang sangat penting karena perjalanan penyakitnya yang progresif sehingga memiliki prognosis yang buruk apabila tidak segera ditangani. Kebanyakan pasien baru terdiagnosis menderita SCLC apabila sudah mencapai stadium 3 tetapi belum mengalami metastasis, karena prognosis SCLC yang buruk maka dibutuhkan penanganan komprehensif sesegera mungkin.<sup>[5]</sup> Yang sampai saat ini menjadi tantangan dalam penanganan SCLC adalah terapi pada stadium lanjut. Meskipun stadium awal dapat ditangani dengan operasi dan *adjuvant chemotherapy* hal ini tidak berlaku pada SCLC stadium lanjut.<sup>[6]</sup> Variasi respon terapi tiap individu, komplikasi terapi dan adanya kemungkinan resistensi terapi sering kali terjadi pada terapi stadium lanjut.<sup>[7,8]</sup> Pengobatan yang umumnya digunakan dalam penatalaksanaan SCLC saat ini adalah pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Pembedahan dan radioterapi hanya efektif pada stadium awal kanker, padahal 70% pasien kanker di Indonesia datang saat sudah berada pada stadium lanjut. Sedangkan kemoterapi memiliki efek samping yaitu menghancurkan sel normal dan membuat pasien tidak nyaman karena menimbulkan rasa sakit.<sup>[3]</sup>

TRPA1 merupakan kanal ion yang berperan dalam influks ion kalsium ke dalam sel. TRPA1 diekspresikan dengan kadar yang sangat tinggi pada pasien dengan SCLC dibandingkan dengan pasien NSCLC dan orang normal. Pada SCLC, TRPA1 memediasi masuknya ion kalsium dan pelepasan IL-8 yang berpotensi sebagai inflamasi *non-neurogenic*. Aktivasi TRPA1 secara terus-menerus akan memediasi peningkatan influks  $Ca^{2+}$  ke dalam sel kanker dan berperan dalam meningkatkan progresivitas dari SCLC. Penghambatan TRPA1 akan

menghambat proses influks  $Ca^{2+}$  ke dalam sel sehingga akan menurunkan ketahanan hidup sel, proses metastasis, angiogenesis serta progresivitas SCLC.<sup>[9,10,11]</sup>

Pada pasien kanker, salah satu hal yang dapat menimbulkan ketidaknyamanan adalah *cancer-associated pain* yaitu rasa sakit yang ditimbulkan oleh kanker itu sendiri. Penelitian menunjukkan bahwa penghambatan influks ion kalsium melalui TRPA1, selain dapat menghambat pertumbuhan tumor dan memicu terjadinya apoptosis, juga memiliki efek anastesi lokal sehingga dapat bermanfaat untuk mengurangi rasa sakit dan meningkatkan *quality of life* dari pasien.<sup>[12]</sup>

## PEMBAHASAN

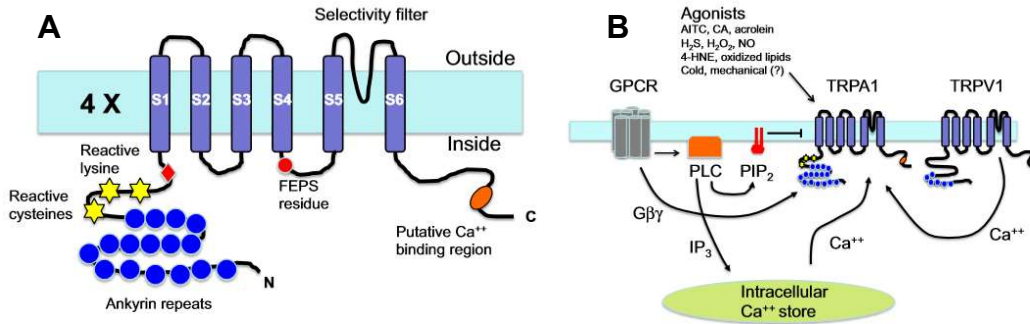
### *Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1)*

*TRP (Transient Receptor Potential) channels* merupakan kanal ion yang terekspresikan dalam berbagai jenis organisme multiseluler diantaranya cacing, tikus dan manusia. TRP dibagi menjadi dua familial besar berdasarkan urutan dan perbedaan topologinya yaitu grup 1 dan 2. TRP grup 1 memiliki lima subfamili yang memiliki urutan homolog terkuat dalam penyusunan familial TRP. TRP grup 1 terdiri dari subfamili TRPV, TRPM, TRPA dan TRPN. Sedangkan pada TRP grup 2 dapat dibedakan menjadi dua subfamilial yaitu TRPP dan TRPML. TRPP dan TRPML memiliki protein homolog yang saling berbagi melewati segmen transmembran dan mengandung putaran besar yang memisahkan kedua domain transmembran tersebut.<sup>[13]</sup>

Salah satu subfamilial grup 1 TRP yang menjadi bahan studi adalah TRPA1. *Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1)* merupakan satu-satunya protein TRPA yang terdapat pada manusia dan mamalia lainnya. TRPA1 juga disebut sebagai ANKTM1 karena mengandung protein dari berbagai pengulangan N terminal ankyrin. Struktur TRPA1 memiliki sifat *voltage-gated ion channels*, berbentuk homotetramer dengan masing-masing subunit mengandung 6 transmembran heliks dan terminal internal N- dan C- yang diberi label S1-S6 dengan S1-S4 menunjukkan turunan *voltage-sensing domain* (VSD) dan S5-S6 menunjukkan lubang pusat dan filter selektivitas. Residu *lysine* dan *cysteine* terlihat reaktif pada domain N-terminal pada pengulangan ankyrin. Regio *putative Ca<sup>2+</sup> binding* terlihat pada C-terminal.<sup>[13, 14]</sup> Struktur TRPA1 dapat dilihat pada gambar 1A.

TRPA1 dapat terekspresikan pada sistem neuronal dan non-neuronal. Pada sistem neuronal, TRPA1 terekspresikan tinggi dalam *somatosensory afferent primer* pada *sensory ganglia-containing nociceptors, dorsal root ganglia (DRGs), trigeminal ganglia (TGs), nodose ganglia (NGs)*.<sup>[15]</sup> Pada non-neuronal, TRPA1 terekspresikan pada beberapa tipe sel yaitu *lung fibroblast*, epitel alveolar, otot polos paru-paru. Pada kulit ditemukan ekspresi TRPA1 di sel *melanocytes, keratinocytes* dan *fibroblasts*. TRPA1 terekspresikan pada epitel *urinary tract*, endotel vaskuler, sel basal kelenjar prostat, sel beta pancreas dan sel astrosit.<sup>[16-20]</sup>

Secara fisiologis, TRPA1 dapat teraktivasi melalui adanya bantuan agonis TRPA1 endogen berupa gasotransmitters NO dan H<sub>2</sub>S yang mana pada studi *in vivo* konsentrasi yang dibutuhkan untuk



**Gambar 1. (A)** Struktur TRPA1<sup>[14]</sup>; **(B)** Modulasi TRPA1.<sup>[14]</sup>

mengaktifkan tersebut harus lebih besar dari pada mekanisme secara fisiologis. *Nitroxyl anion* (HNO) yang terbentuk dari reaksi kimia NO dan H<sub>2</sub>S dapat mengaktifkan TRPA1 secara langsung yang berperan dalam pengaturan aliran darah secara lokal dan sistemik.<sup>[21-23]</sup> Selain melalui agonis endogen, TRPA1 dapat diaktifkan melalui beberapa agen agonis yang menimbulkan beberapa reaksi yang salah satunya adalah influks kalsium (Ca<sup>2+</sup>) intraseluler.

TRPA 1 bersifat permeabel pada kation *monovalent* dan *divalent*. Berdasarkan sifat tersebut, pada membran TRPA1 dapat terjadi depolarisasi dan menginisiasi Ca<sup>2+</sup> *signaling* ketika teraktivasi melalui agonis (AITC, inamaldehyde dan icilin). Agonis TRPA1 menempel pada *channel* paling banyak pada N-terminal dan menghasilkan aktivasi secara langsung. Fungsi PIP<sub>2</sub> sebagai *endogenous* inhibitor digantikan GPCR-*dependent* yang dapat mengaktifasi PLC. PLC dapat menginduksi IP<sub>3</sub> dalam pelepasan Ca<sup>2+</sup> dari *cellular stores* maupun dari kanal ion lain seperti TRPV1 dan terintegrasi influks pada TRPA1 (Gambar 1B).<sup>[14]</sup>

**Peran TRPA1 dalam Patogenesis SCLC**

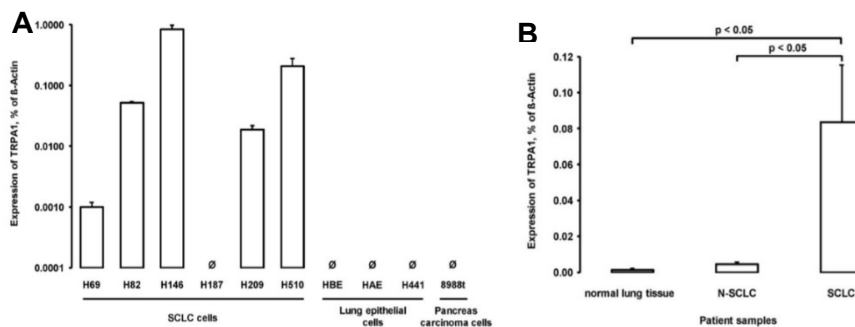
Sel prekursor dari SCLC adalah sel *pulmonary neuroendocrine* (PNEC) dengan karakteristk *stem cell* yang resisten secara *microenvironment* terhadap sifat polutan eksogen dan mempromosikan pembaharuan *stem cell*. Hipoksia, merokok, *cytokines*, dan berbagai faktor pertumbuhan dapat menstimulasi perluasan dari PNEC.<sup>[24]</sup> Perluasan tersebut distimulasi fungsi *reservoir* dalam sel yang mengalami paparan kimia dan berkontribusi terhadap regenerasi epitel atas paparan dari zat yang bersifat toksik.<sup>[25]</sup> TRPA1 dapat

terekspresikan pada sistem neuronal dan non-neuronal. TRPA1 yang bekerja pada sel neuronal sebagai *polymodal chemosensor* terhadap berbagai stimulus salah satunya adalah inhalasi polutan toksik yang mampu menginduksi efek inflamasi neurogenik, hipersentivitas, dan anti apoptosis melalui peningkatan influks Ca<sup>2+</sup> untuk perbaikan sel.<sup>[10, 11]</sup>

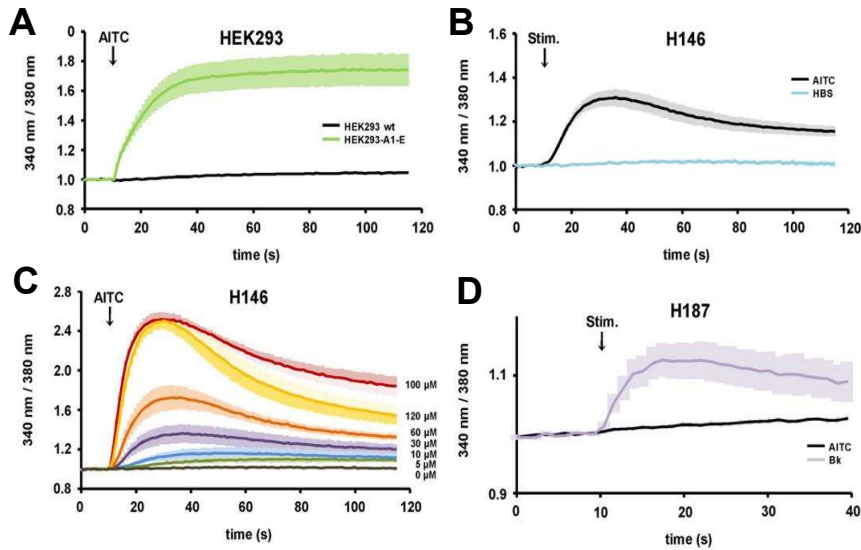
Progres PNEC menjadi SCLC (*Small Cell Lung Cancer*) dipicu oleh abnormalitas kromosom 3p, gen Rb-1 dan p53, perubahan ekspresi BCL-2, serta kelainan pada jalur sinyal PI3K.<sup>[26]</sup> SCLC mengekspresikan TRPA1 dalam jumlah yang signifikan (Gambar 2A, 2B). Ekspresi TRPA1 dalam SCLC bersifat non-neuronal dan distimulasi agonis-TRPA1 seperti *Allyl Isothiocyanate* (AITC), formalin, gas air mata, dan berbagai komponen oksidasi seperti ozon dan hidrogen peroksida.<sup>[27]</sup> Pada sel non-neuronal, TRPA1 memediasi masuknya ion kalsium dan pelepasan IL-8 yang berpotensi sebagai inflamasi *non-neurogenic*.<sup>[9]</sup> Perlu ditekankan bahwa SCLC merupakan sel kanker agresif dengan karakteristik pertumbuhan yang cepat dan tidak terkendali. Aktivasi TRPA1 secara terus-menerus akan memediasi influks Ca<sup>2+</sup> ke dalam sel kanker dan berperan dalam ketahanan hidup sel, metastasis, angiogenesis, progresivitas, serta patogenesis dari sel SCLC.<sup>[11]</sup>

**Potensi TRPA1 sebagai Target Terapi SCLC**

Kanker memiliki kemampuan proliferasi yang tidak lagi bergantung pada sinyal pertumbuhan dari luar. Pembentukan protein Ca<sup>2+</sup>-*transport* dilakukan untuk memastikan berjalannya proliferasi dari sel-sel kanker, salah satunya adalah dengan penggunaan TRPA1. Dalam SCLC, TRPA1 berfungsi untuk memberikan



**Gambar 2. (A)** Ekspresi TRPA1 pada Sel SCLC, Sel Epitel Paru, dan Sel Karsinoma Pankreas; **(B)** Ekspresi TRPA1 pada Sel Paru Normal, Sel NSCLC, dan Sel SCLC.<sup>[27]</sup>



**Gambar 3. (A)** Pengaruh Aktivasi TRPA1 terhadap Level  $Ca^{2+}$  pada Sel HEK293-A1-E dan HEK293-wt; **(B, C)** Pengaruh Aktivasi TRPA1 terhadap Level  $Ca^{2+}$  pada Kultur Sel H146; **(D)** Pengaruh Agonis-TRPA1 terhadap Level  $Ca^{2+}$  pada Kultur Sel H187<sup>[11]</sup>

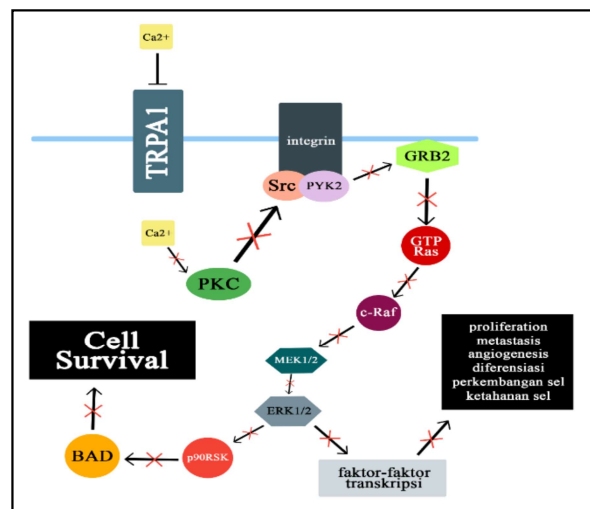
kemampuan anti-apoptosis, metastasis, serta angiogenesis melalui influks  $Ca^{2+}$  ke dalam sel.<sup>[28]</sup> Untuk mengetahui hubungan antara TRPA1 dengan peningkatan level  $Ca^{2+}$ , percobaan awal dilakukan dengan pemberian agonis-TRPA1 (AITC) pada sel HEK293 (*Human Embryonic Kidney*) dengan TRPA1-*transfected* (HEK293-A1-E) dan HEK293-wt tanpa ekspresi TRPA1 (Gambar 3A). Hasilnya adalah sel HEK293-A1-E menstimulasi peningkatan respon  $Ca^{2+}$  yang signifikan dibandingkan dengan sel HEK293-wt.<sup>[11]</sup> Percobaan dengan kultur sel SCLC juga menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda (Gambar 3B,C,D). Stimulasi TRPA1 pada kultur sel H146 yang memiliki TRPA1 terbanyak menunjukkan peningkatan level  $Ca^{2+}$  dalam sel. Pemberian AITC dalam konsentrasi yang meningkat menunjukkan hubungan dengan peningkatan level  $Ca^{2+}$  sesuai konsentrasi. Sedangkan pada kultur sel H187 negatif TRPA1, tidak ditemukan adanya peningkatan level  $Ca^{2+}$  setelah diberikan agonis TRPA1. Sebaliknya, stimulus TRPA1-*independent*, *bradykinin*, menunjukkan respon transduksi sinyal  $Ca^{2+}$ . Studi tersebut menunjukkan adanya suatu respon peningkatan influks  $Ca^{2+}$  ke dalam sel SCLC yang dimediasi oleh TRPA1 yang teraktivasi.<sup>[11]</sup>

Meningkatnya influks  $Ca^{2+}$ , teraktivasinya ERK1/2, dan terhambatnya pembelahan *pro-caspase* 3 akan berkontribusi pada ketahanan hidup sel SCLC. Berbagai macam stimulus yang mendukung jalur transduksi sinyal  $Ca^{2+}$  melalui TRPA1 ke dalam sel SCLC akan meningkatkan progresivitasnya melalui aktivasi ERK1/2 (*Extracellular Signal-Regulated Kinase* 1 dan 2). Apabila kaskade inti dari ERK1/2 teraktivasi, maka akan terjadi fosforilasi BAD (BCL-2 *Associated Death promoter*) yang meningkatkan ketahanan hidup sel serta aktivasi faktor-faktor transkripsi yang berperan dalam proliferasi, diferensiasi, metastasis, dan angiogenesis sel kanker itu sendiri (Gambar 4).<sup>[30]</sup>

Dalam sel SCLC, aktivasi ERK1/2 dengan neurotransmitter atau *neuropeptides* adalah salah satu

faktor pendukung penting proliferasi dan ketahanan sel. Adapun penelitian yang membahas bahwa selain melalui jalur TRPA1, peningkatan ion kalsium juga dapat berasal dari stimulasi *receptor G-coupled neuropeptide* yang akan merangsang terjadinya pembelahan dari sel SCLC dengan aktivasi ERK1/2 melalui jalur Src dan PYK2 (*Proline-Rich Tyrosine Kinase-2*).<sup>[32]</sup> Demikian pula, jalur aktivasi oleh *ionotropic nicotinic acetylcholine receptor* pada sel kanker paru juga berhubungan dengan aktivasi Src-*dependent* oleh ERK1/2 melalui protein yang berperan dalam transduksi sinyal (arrestin).<sup>[33]</sup> Penelitian tersebut memperkuat adanya kaitan antara jalur transduksi sinyal  $Ca^{2+}$  oleh TRPA1 dengan jalur aktivasi Src dan PYK2, dimana kedua jalur tersebut berperan penting dalam aktivasi ERK1/2 yang ikut berkontribusi dalam regulasi pertumbuhan sel-sel SCLC.<sup>[11]</sup>

Metode penghambatan aktivasi ERK1/2 pada mekanisme antagonis selektif TRPA1 dimulai dari



**Gambar 4.** Ilustrasi Transduksi Sinyal ERK1/2

inhibisi influx  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam SCLC (Gambar 4). Inhibisi influx ion kalsium menyebabkan tidak teraktivasi PKC (protein kinase c). PKC tidak mampu menstimulasi terjadinya aktivasi dari kompleks Src-PYK2. Kompleks Src-PYK2 yang seharusnya mengaktivasi GRB2 (*Growth Factor Receptor Bound protein 2*) pun tidak dapat bekerja. GRB2 yang tidak teraktivasi menyebabkan transduksi sinyal ke GTP binding protein (Ras) pun tidak terjadi. Akibatnya, unit inti kaskade yang terdiri dari Raf, MEK1/2, dan ERK1/2 tidak mampu teraktivasi. Kaskade inti ERK1/2 yang tidak berjalan dengan baik akan mempengaruhi kinerja p90RSK yang berfungsi penting dalam ketahanan sel SCLC dengan memfosforilasi BAD (*Bcl2-antagonists of cell death*). BAD merupakan komponen penting pro-apoptosis sel kanker. Apabila BAD tidak terfosforilasi, maka apoptosis sel kanker dapat terjadi. Selain melalui jalur BAD, tidak teraktivasi ERK1/2 juga berpengaruh pada faktor-faktor transkripsi di dalam nukleus. Terhambatnya faktor-faktor transkripsi akan menghambat kemampuan dasar sel kanker memproduksi protein yang berguna untuk proliferasi, perkembangan sel, metastasis, dan angiogenesis. Maka dengan terhambatnya jalur kaspase ERK1/2 secara keseluruhan, sel-sel SCLC akan mengalami gangguan dalam hal proliferasi, diferensiasi sel, perkembangan sel, ketahanan sel, migrasi sel, metastasis, serta angiogenesis.<sup>[30]</sup>

#### Keunggulan Penghambatan TRPA1 dalam Penatalaksanaan SCLC

Pengobatan yang umumnya digunakan dalam penatalaksanaan SCLC saat ini adalah pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Pembedahan dan radioterapi hanya efektif pada stadium awal kanker, padahal 70% pasien kanker di Indonesia datang saat sudah berada pada stadium lanjut. Sedangkan kemoterapi memiliki efek samping yaitu menghancurkan sel normal dan membuat pasien tidak nyaman karena menimbulkan rasa sakit.<sup>[3]</sup>

TRPA1 memegang peranan penting dalam berbagai mekanisme ketahanan hidup sel SCLC. TRPA1 diekspresikan dalam jumlah yang signifikan pada sel SCLC sehingga kanal ion ini dapat dijadikan target intervensi terapeutik yang menjanjikan.<sup>[11, 27]</sup> Ekspresi TRPA1 pada sel SCLC merupakan ekspresi *non-neuronal* dan apabila dihambat akan menghentikan jalur persinyalan yang dimediasi oleh influx  $\text{Ca}^{2+}$  sehingga mampu menghambat progresivitas sel kanker.<sup>[11]</sup>

Apabila suatu intervensi terapeutik menjadikan TRPA1 sebagai target, maka pengobatan tersebut dapat dikatakan spesifik karena mampu menurunkan ketahanan hidup sel SCLC dan tidak memiliki efek sitotoksik yang signifikan terhadap sel normal. Rendahnya efek toksik pada sel normal menyimpulkan bahwa efek samping yang ditimbulkan oleh pengobatan dapat diminimalisasi.<sup>[11]</sup>

#### SIMPULAN

Telah dilakukannya berbagai penelitian baik secara *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa penghambatan TRPA1 memiliki potensi yang besar sebagai target terapi dari SCLC. Penghambatan terhadap TRPA1 akan menurunkan ketahanan hidup

sel kanker secara signifikan sehingga diharapkan dapat menghambat progresivitas penyakit serta meningkatkan prognosis SCLC. Dengan menjadikan TRPA1 sebagai target terapi juga dapat meminimalisir efek toksik pada sel normal dari pengobatan yang diberikan. Dengan demikian, TRPA1 dapat menjadi salah satu kandidat target terapi bagi SCLC di masa depan.

#### SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas penghambatan TRPA1 pada tubuh manusia. Diharapkan dengan bukti ilmiah yang cukup, TRPA1 dapat digunakan sebagai target terapi dalam penatalaksanaan SCLC.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. CDC. Lung Cancer Statistics. 2015. [diakses pada: 8 Juni 2017] Tersedia di: <http://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics/>
2. Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan. *Stop Kanker. infodatin-Kanker*. 2015;hal 3.
3. Ruyscher D De, Popat S, Peters S, Felip E, Group GW. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol*. 2013;21:1–7.
4. Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539–4544.
5. International Agency for Research In Cancer. *Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012. [Internet] Tersedia pada: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?) diakses [8 Juni 2017].
6. Abeloff MD. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. Pp. 30-40
7. Berns K, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*.2007; 12:395–402.
8. Eichhorn PJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. *Cancer Res*. 2008; 68:9221–30.
9. Nassini R, Pedretti P, Moretto N, Fusi C, Carnini C, Facchinetti F, et al. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Channel Localized to Non-Neuronal Airway Cells Promotes Non-Neurogenic Inflammation. 2012;7(8).
10. Bautista DM, Jordt S, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. TRPA1 Mediates the Inflammatory Actions of Environmental Irritants and Proalgesic Agents. 2006;1269–82.
11. Schaefer EAM, Stohr S, Meister M, Aigner A, Gudermann T, Buech TRH. Stimulation of the chemosensory TRPA1 cation channel by volatile toxic substances promotes cell survival of small

- cell lung cancer cells. *Biochem Pharmacol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;85(3):426–38.
12. Murakamia, A. Kondoab, Y. Nakamura, H. Ohigashia & K. Koshimizua, Possible Anti-tumor Promoting Properties of Edible Plants from Thailand, and Identification of an Active Constituent, Cardamonin, of *Boesenbergia pandurata*, *Biosci. Biotech. Biochem.* 2008; 57:1971-3.
  13. Venkatachalam K, Montell C. TRP Channels. *Annu. Rev. Biochem.* 2007;76:387–417.
  14. Chen J, Hackos DH. TRPA1 as a drug target—promise and challenges. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2015;388:451–463.
  15. Nagata K, Duggan A, Kumar G, Garcia AJ. Nociceptor and hair cell transducer properties of TRPA1, a channel for pain and hearing. *J Neurosci*, 2005;25:4052-4061.
  16. Mukhopadhyay I, Gomes P, Aranake S, Shetty M, Karnik P, Damle M, Kuruganti S, Thorat S, Khairatkar-Joshi N. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells. *J Recept Signal Transduct Res*, 2011;31:350–358.
  17. Tsutsumi M, Denda S, Ikeyama K, Goto M, Denda M. Exposure to low temperature induces elevation of intracellular calcium in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2010;130:1945–1948.
  18. Gratzke C, Weinhold P, Reich O, Seitz M, Schlenker B, Stief CG, Andersson KE, Hedlund P. Transient receptor potential A1 and cannabinoid receptor activity in human normal and hyperplastic prostate: relation to nerves and interstitial cells. *Eur Urol*, 2010;57:902–910.
  19. Shigetomi E, Tong X, Kwan KY, Corey DP, Khakh BS. TRPA1 channels regulate astrocyte resting calcium and inhibitory synapse efficacy through GAT-3. *Nat Neurosci*, 2012;15:70–80.
  20. Cao DS, Zhong L, Hsieh TH, Abooj M, Bishnoi M, Hughes L, Premkumar LS. Expression of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) and its role in insulin release from rat pancreatic beta cells. *PLoS One*, 2012;7:e38005.
  21. Takahashi N, Mizuno Y, Kozai D, Yamamoto S, Kiyonaka S, Shibata T, Uchida K, Mori Y. Molecular characterization of TRPA1 channel activation by cysteine-reactive inflammatory mediators. *Channels*, 2008;2:287–298.
  22. Andersson DA, Gentry C, Bevan S. TRPA1 has a key role in the somatic pro-nociceptive actions of hydrogen sulfide. *PLoS One*, 2012;7: e46917.
  23. Eberhardt M, Dux M, Namer B, Miljkovic J, Cordasic N, Will C, Kichko TI, et al. H<sub>2</sub>S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. *Nat Commun*, 2014;5:4381.
  24. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. 2006 ;( January):425–44.
  25. Miki M, Ball DW, Linnoila RI. Lung Cancer Insights into the achaete-scute homolog-1 gene (hASH1) in normal and neoplastic human lung. *Lung Cancer* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;75(1):58–65.
  26. Angelo SPD, Pietanza MC, Angelo SPD, Pietanza MC. cancer The molecular pathogenesis of small cell lung cancer. 2017;4047(August).
  27. Bessac BF, Sivula M, Hehn CA Von, Escalera J, Cohn L, Jordt S. TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons. 2008;118(5).
  28. Prevarskaya N, Ouadid-ahidouch H, Skryma R, Shuba Y. Remodelling of Ca<sup>2+</sup> transport in cancer : how it contributes to cancer hallmarks ? 2014;1–10.
  29. Roderick HL, Cook SJ. Ca<sup>2+</sup> signalling checkpoints in cancer : remodelling Ca<sup>2+</sup> for cancer cell proliferation and survival. 2008;8(may).
  30. Qiagen. ERK Signalling. 2012. [Internet] Tersedia pada: [http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=ERK\\_Signaling](http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=ERK_Signaling). Diakses pada: 6 Juni 2017.
  31. Mcilwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase Functions in Cell Death and Disease.
  32. Roelle S, Grosse R, Buech T, Chubanov V, Gudermann T. Essential role of Pyk2 and Src kinase activation in neuropeptide-induced proliferation of small cell lung cancer cells. *Oncogene*. 2008;27:1737-48.
  33. Dasgupta P, Rastogi S, Pillai S, Ordenez-Ercan D, Morris M, Haura E, et al. Nicotine induces cell proliferation by beta-arrestin-mediated activation of Src and Rb-Raf-1 pathways. *J Clin Invest*. 2006;116:2208-17.