

Telaah Pustaka**PERAN JALUR *PHOSPHATIDYL-INOSITOL-3-KINASE* (PI3K) DALAM RESISTENSI KEMOTERAPI PADA KANKER****Zanuar Abidin¹⁾**¹⁾ Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya – Indonesia

Submitted : Agustus 2017 / Accepted : Desember 2017 / Published : Januari 2018

ABSTRACT

Cancer has the ability to develop resistance to chemotherapy and increased prevalence of this drug-resistant cancer requires further research and development of treatment. There are several mechanisms that can stimulate chemotherapy resistance, such as drug inactivation, drug effectiveness mechanism, HER2 role, PI3K pathway, DNA damage repair, and apoptotic inhibition. The PI3K pathway is an important signal transduction pathway in the growth and development of cancer. This pathway plays a role in several functions, such as proliferation, cell growth, and tumor survival. PI3K activation has been identified in some cases of cancer, including breast cancer. This pathway undergoes excessive activation resulting in resistance to chemotherapy and increased metastasis.

Keywords : *PI3K, chemotherapy, cancer***Correspondence** : zanuhadisuratno@gmail.com**ABSTRAK**

Kanker memiliki kemampuan untuk mengembangkan resistensi terhadap kemoterapi dan peningkatan prevalensi kanker yang resisten terhadap obat ini memerlukan penelitian lebih lanjut dan pengembangan pengobatan. Terdapat beberapa mekanisme yang dapat merangsang terjadinya resistensi kemoterapi, seperti inaktivasi obat, mekanisme efluks obat, peran HER2, jalur PI3K, perbaikan kerusakan DNA, dan penghambatan apoptosis. Jalur PI3K merupakan jalur transduksi sinyal yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Jalur ini berperan dalam beberapa fungsi, seperti proliferasi, pertumbuhan sel, dan kelangsungan hidup tumor. Aktivasi PI3K telah diidentifikasi pada beberapa kasus kanker, termasuk kanker payudara. Jalur ini mengalami aktivasi yang berlebihan sehingga menyebabkan resistensi terhadap kemoterapi dan peningkatan metastasis.

Kata kunci : *PI3K, resistensi kemoterapi, kanker***Korespondensi** : zanuhadisuratno@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Sel kanker mempunyai kemampuan untuk menghindari apoptosis dan menghindari sinyal yang menekan pertumbuhan, kemampuan untuk membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis), dan kemampuan untuk mengadakan invasi dan metastasis (McDonald, 2008).

Perubahan perilaku tersebut terjadi karena sel mengekspresikan berbagai protein yang abnormal. Hal ini dapat terjadi karena sel yang bersangkutan mengalami mutasi, khususnya dari gen-gen yang mengkode protein yang berperan dalam siklus pembelahan sel. Mutasi dari beberapa gen tersebut terjadi karena adanya induksi oleh suatu mutagen. Contoh dari mutagen antara lain berupa bahan kimia, radiasi, radikal bebas, maupun infeksi dari beberapa jenis virus (kelompok *oncovirus*) (Sudiana, 2011).

Kanker merupakan penyakit yang dikelompokkan sebagai penyakit terminal karena pengobatan yang diberikan, baik kemoterapi, radioterapi, imunoterapi maupun terapi gen, sampai saat ini belum memberikan hasil yang memuaskan. Kanker merupakan penyebab kematian ketiga di dunia setelah penyakit kardiovaskular dan infeksi (Hauptman *et.al.*, 2013).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013, dengan jumlah sampel 1.027.763 jiwa, 1439 jiwa di antaranya menderita penyakit kanker (1,4 permil) (Kemenkes, 2013). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) Tahun 2014, profil Indonesia menunjukkan 195.300 kematian akibat penyakit kanker, dengan insiden sebanyak 185.315 kasus dimana jumlah

kasus sebesar 77.990 pada laki-laki dan 107.325 pada perempuan. Pada pasien laki-laki, kasus kanker didominasi oleh kanker paru dengan insidensi sebesar 32,47%, sedangkan pada pasien perempuan didominasi oleh kanker payudara dengan insidensi sebesar 45,65% (WHO, 2014).

Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Angka kejadian kanker payudara di Indonesia diperkirakan 12 kasus tiap 100.000 perempuan, dimana lebih dari 80% kasus ditemukan pada stadium lanjut dan upaya pengobatan sulit dilakukan (Kemenkes RI, 2015).

Kemoterapi merupakan salah satu pilihan terapi pada kanker dimana saat ini telah banyak ditemukan resistensi kemoterapi pada kasus kanker (Chrisanthar, 2008). Hal ini menjadi tantangan dalam upaya pengobatan kanker sehingga untuk menghadapi sel kanker yang dapat mengembangkan resistensi terhadap kemoterapi, diperlukan suatu penelitian lebih lanjut dan pengembangan terapi kanker (Housman *et.al.*, 2014).

Terdapat beberapa mekanisme yang dapat berhubungan terjadinya resistensi kemoterapi pada terapi kanker, seperti inaktivasi obat, mekanisme efluks obat, peran *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2), jalur *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K), perbaikan kerusakan *deoxyribo nucleic acid* (DNA), dan penghambatan apoptosis (Marquette, 2012; Housman *et.al.*, 2014).

Salah satu mekanisme yang berperan penting dalam proses terjadinya resistensi kemoterapi adalah jalur

transduksi sinyal PI3K. Jalur ini merupakan salah satu jalur transduksi sinyal yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel. Pada sel kanker, jalur ini mengalami hiperaktivasi sehingga terjadi aktivasi yang berlebihan dari protein kinase B (PKB) (Brown, 2015). Aktivitas yang berlebihan dari PKB menyebabkan penghambatan aktivasi protein pro-apoptosis, pengaktifan protein anti-apoptosis, serta peningkatan metastasis (McDonald, 2008). Oleh karena itu, jalur PI3K merupakan salah satu target dalam terapi kanker untuk mencegah terjadinya resistensi kemoterapi (Zhu *et.al.*, 2008).

Peran jalur PI3K sangat penting dalam resistensi kemoterapi pada kanker, oleh karena itu pada artikel ini akan diuraikan tentang mekanisme resistensi kemoterapi pada kanker, jalur PI3K, serta peran jalur PI3K dalam resistensi kemoterapi pada kanker.

TINJAUAN PUSTAKA

RESISTENSI KEMOTERAPI PADA KANKER

Kanker memiliki kemampuan untuk mengembangkan resistensi terhadap kemoterapi dan peningkatan prevalensi kanker yang resisten terhadap obat ini memerlukan penelitian lebih lanjut dan pengembangan pengobatan. Terdapat beberapa mekanisme yang dapat merangsang terjadinya resistensi kemoterapi, seperti inaktivasi obat, mekanisme efluks obat, peran HER2, jalur PI3K, perbaikan kerusakan DNA, dan penghambatan apoptosis (Marquette, 2012; Housman *et.al.*, 2014).

Mekanisme Inaktivasi Obat

Aktivasi dan inaktivasi obat kemoterapi dipengaruhi oleh peran beberapa enzim,

seperti cytochromeP450 (CYP), *glutathione-S-transferase* (GST), dan *uridine diphosphoglucuronosyltransferase* (UGT). Enzim CYP berperan dalam metabolisme obat (Zahredden, 2013). Pada sel kanker, enzim ini mengalami peningkatan aktivitas sehingga menyebabkan peningkatan metabolisme obat dan peningkatan sekresi melalui ginjal. Hal ini menyebabkan keberadaan obat di dalam sel menjadi tidak optimal sehingga terjadi resistensi kemoterapi (Housman *et.al.*, 2014).

Enzim GST merupakan kelompok enzim yang berperan dalam proses detoksifikasi. Peningkatan ekspresi GST pada sel kanker menyebabkan terjadinya detoksifikasi obat anti-kanker yang berlebihan sehingga efek sitotoksik obat terhadap sel kanker menjadi menurun. Peningkatan ekspresi UGT juga terjadi pada sel kanker. Enzim ini berperan mengkatalisisglukoronidasi.

Glukoronidasi obat yang meningkat menyebabkan resistensi kemoterapi (Holohan *et.al.*, 2013).

Mekanisme Efluks Obat

Mekanisme efluks obat ini berhubungan dengan protein transporter famili *adenosine triphosphate-binding cassette* (ABC), yaitu *P-glycoprotein* (P-gp), *multidrug resistance associated protein-1* (MRP1), dan *breast cancer resistance protein* (BCRP). Protein-protein ini berperan dalam proses translokasi beberapa senyawa melewati membran sel dengan menggunakan energi yang berasal dari hidrolisis *adenosine triphosphate*(ATP) (Hall *et.al.*, 2009). Energi yang dihasilkan dari hidrolisis ATP menyebabkan perubahan konformasi dari konfigurasi protein transmembran sehingga retensi obat

menjadi berkurang. Hal ini menyebabkan terjadinya resistensi kemoterapi (Szakacs *et.al.*, 2006). Pada sel kanker, protein transpor mengalami overekspresi, terutama P-gp, sehingga menyebabkan terjadinya resistensi terhadap obat-obat kemoterapi (Marquette, 2006).

Peran Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)

Famili HER merupakan reseptor-reseptor faktor pertumbuhan yang terdiri atas *epidermal growth factor receptor* (EGFR)/HER1, ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), dan ErbB4 (HER4). Aktivasi reseptor-reseptor ini menyebabkan terjadinya transduksi sinyal intraseluler yang mempunyai peran dalam pertumbuhan sel, antara lain jalur PI3K/PKB/mTOR, Ras/Raf, dan *signal transducer and activator of transcription* (STAT) (Arteaga *et.al.*, 2011).

Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) merupakan salah satu famili HER yang mempunyai peranan penting dalam proliferasi, diferensiasi, dan migrasi (Gutierrez *et.al.*, 2011). Pada sel kanker terjadi overekspresi HER2 dan atau amplifikasi dari gen penyandi HER2 (Luo, *et.al.*, 2014). Penelitian Press *et.al.*, 2008, mendapatkan hasil bahwa pada sel kanker payudara terjadi overekspresi HER2 sebesar 32% dan amplifikasi gen HER2 sebesar 47%. Hal ini menyebabkan sel kanker mengalami proliferasi, diferensiasi, dan migrasi.

Jalur *Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase* (PI3K)

Jalur PI3K merupakan jalur transduksi sinyal yang penting dalam pertumbuhan

dan perkembangan kanker. Jalur ini berperan dalam beberapa fungsi, seperti proliferasi, pertumbuhan sel, dan kelangsungan hidup tumor. Aktivasi PI3K telah diidentifikasi pada beberapa kasus kanker, termasuk kanker payudara. Jalur ini mengalami aktivasi yang berlebihan sehingga menyebabkan resistensi terhadap kemoterapi dan peningkatan metastasis (Ghayad *et.al.*, 2010).

Aktivasi yang berlebihan dari jalur PI3K menyebabkan peningkatan fosforilasi *phosphatidyl-inositol-4,5-bisphosphat* (PIP2) menjadi *phosphatidyl-inositol-3,4,5-triphosphat* (PIP3). Pembentukan PIP3 menyebabkan fosforilasi *phosphatidylinositol-dependent kinase-1* (PDK1) dan menyebabkan fosforilasi PKB sehingga PKB menjadi aktif. Protein ini merupakan mediator sentral dalam transduksi sinyal dari jalur PI3K. Protein ini akan memfosforilasi protein-protein intrasel lainnya yang berperan dalam regulasi siklus sel, proliferasi sel, sistem perbaikan DNA, dan apoptosis (Akinleye *et.al.*, 2013). Selain itu, 40-50% dari kasus kanker payudara ditemukan penurunan dari aktivitas protein *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) (Marquette, 2012). Protein ini mempunyai aktivitas yang berlawanan dengan PI3K dengan mengkatalisis defosforilasi PIP3 menjadi PIP2 (Brown, 2015).

Mekanisme Perbaikan DNA dan Penghambatan Apoptosis

Perbaikan kerusakan DNA juga berperan dalam resistensi kemoterapi. Obat kemoterapi dapat menyebabkan kerusakan DNA sel kanker. Akan tetapi, sel kanker mempunyai mekanisme untuk memperbaiki kerusakan DNA. Mekanisme ini diperantarai oleh enzim

O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT). Overekspresi MGMT terjadi pada sel kanker sehingga perbaikan DNA yang telah rusak akibat pemberian kemoterapi. Hal ini menyebabkan sel kanker menjadi resisten terhadap kemoterapi (Maier *et.al.*, 2010).

Apoptosis merupakan salah satu mekanisme yang penting dalam terapi kanker. Jalur sinyal apoptosis dibedakan menjadi dua macam, yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik dapat diinisiasi oleh kerusakan DNA, hipoksia, dan stres oksidatif, sedangkan inisiasi jalur ekstrinsik terjadi akibat apoptosis ligand 2/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (ApoL2/TRAIL) dan antibodi monoklonal pada ApoL2/TRAIL death receptor (DR). Stimulasi reseptor ini menyebabkan aktivasi kaskade caspase sehingga terjadi apoptosis (Marquette, 2012).

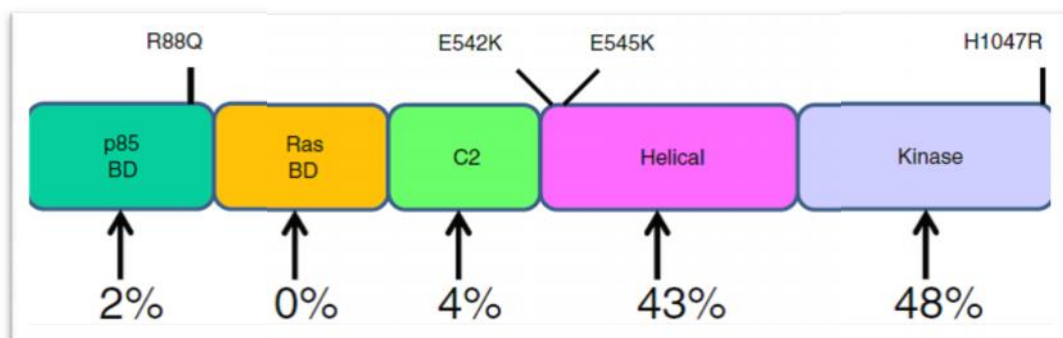
Ekspresi protein *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), PKB, protein modulator seperti *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) dan STAT, serta protein antiapoptosis lainnya mengalami peningkatan pada sel kanker sehingga mencegah terjadinya apoptosis (Housman *et.al.*, 2014). Selain itu, pada sel kanker juga terjadi penurunan ekspresi dari DR dan protein caspase, mutasi pada gen p53, serta terjadi peningkatan ekspresi inhibitor protein

proapoptosis sehingga apoptosis semakin terhambat (Wong *et.al.*, 2011).

JALUR PHOSPHATIDYL-INOSITOL-3-KINASE (PI3K) DAN RESISTENSI KEMOTERAPI

Proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel yang normal diatur oleh sejumlah jalur yang sebagian besar saling terkait. Jalur-jalur ini mengirimkan dan mengintegrasikan sinyal dari faktor pertumbuhan, hormon, interaksi antarsel, dan interaksi antara sel dengan matriks ekstraseluler. Adanya deregulasi pada berbagai jalur ini maka dapat menyebabkan berkembangnya suatu kanker (Schulz, 2005).

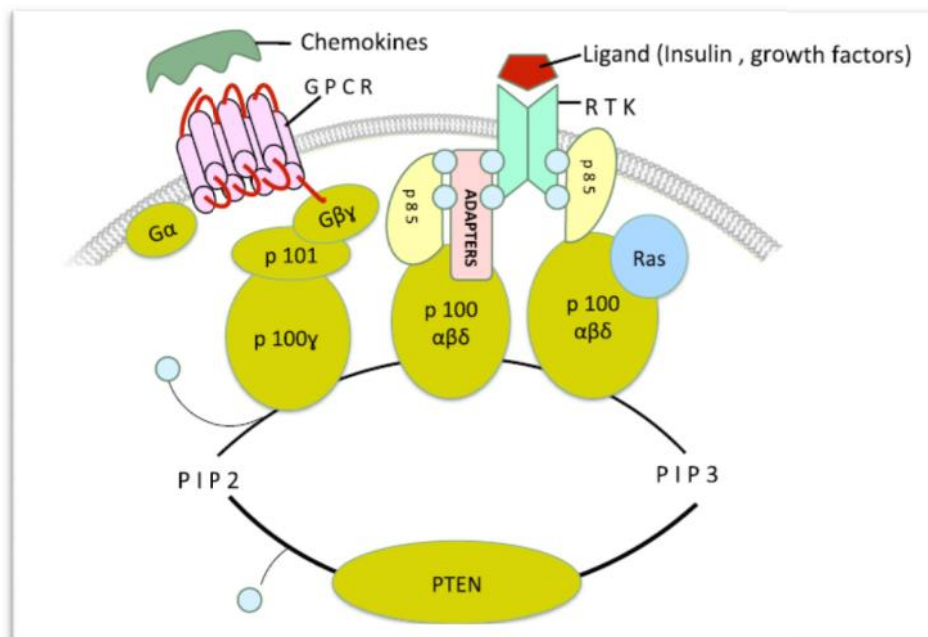
Salah satu jalur transduksi sinyal yang berperan dalam pertumbuhan kanker adalah jalur PI3K. Enzim PI3K merupakan lipid kinase yang berperan dalam regulasi siklus sel, apoptosis, perbaikan DNA, angiogenesis, dan motilitas. Enzim ini menyalurkan sinyal dari membran sel menuju sitosol melalui pengaktifan beberapa *second messenger* (Akinleye, 2013). Enzim PI3K merupakan enzim kinase dengan berat molekul 200-300 kDa. Pada manusia, terdapat tiga kelas PI3K antara lain kelas IA, IB, II, dan III. Untuk penjelasan dari masing-masing kelas enzim dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1. Struktur Subunit Katalitik p110 (Akinleye *et.al.*, 2013)

Tabel 1. Pembagian Kelas Enzim PI3K (Akinleye et.al, 2013)

Kelas	Gen	Protein	Jumlah Asam Amino
Kelas I			
IA			
	PIK3CA	p110-	1068
	PIK3CB	p110-	1070
	PIK3CD	p110-	1044
	PIK3R1	p85-	724
	PIK3R2	p85-	728
	PIK3R3	p85-	461
IB			
	PIK3CG	110-	1102
	PIK3R5	p101	880
	PIK3R6	p84/p87PIKA P	754
Kelas II			
	PIK3C2A	PIK-C2	1686
	PIK3C2B	PIK-C2	1634
	PIK3C2G	PIK-C2	1445
Kelas III			
	PIK3C3	hVps34	887
	PIK3R4	p150	1358



Gambar 2. Enzim PI3K Kelas I (Akinleye et.al, 2013)

Enzim PI3K kelas I yang berupa heterodimer dibedakan menjadi kelas IA dan IB. Kelas IA terdiri atas subunit katalitik p110 (, , dan) dan subunit regulatorik p85 (p85, p55, dan p50), sedangkan kelas IB terdiri atas subunit katalitik p110 dan subunit regulatorik

p101 atau p84/p87PIKAP. Kelas II berupa monomer memiliki tiga buah isoform, yaitu PI3KC2 , PI3KC2 , dan PI3KC2 . Kelas III berupa heterodimer yang terdiri atas subunit katalitik hVps34 dan subunit regulatorik p150.

Profil enzim PI3K Kelas I ditunjukkan oleh Gambar 2.

Subunit katalitik p110 mempunyai N-terminal, regio sentral, dan C-terminal. N-terminal mengandung *p-85-binding domain* yang akan berikatan dengan subunit regulatorik dan mengandung *Ras-binding domain* yang digunakan untuk berinteraksi dengan Ras-GTPase. Regio sentral tersusun atas C2 PI3K-type dan PIK *helical domain*, sedangkan C-terminal mengandung *kinase domain*. Struktur ini dapat terlihat jelas pada Gambar 1.

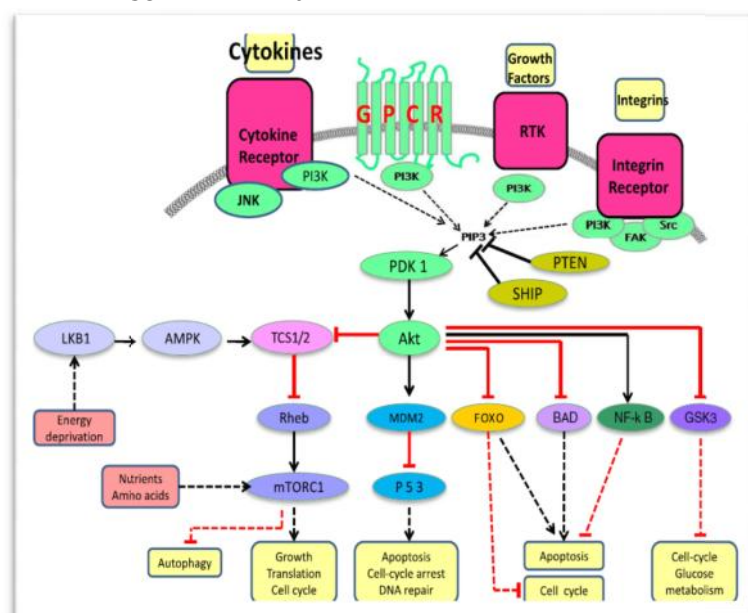
Ketika terjadi aktivasi reseptor tirosin kinase (RTK) ataupun *G-protein coupled receptor* (GPCR), subunit p110 pada PI3K mengkatalisis fosforilasi PIP2 menjadi PIP3 yang merupakan *second messenger* yang mengatur fungsi seluler melalui pengaktifan beberapa protein yang mempunyai *lipid-binding domain* dan *pleckstrin homology (PH) domain* (Tyagi, 2009).

Terbentuknya PIP3 menyebabkan fosforilasi PDK1 melalui domain PH. PDK1 akan memfosforilasi residu tirosin dari PKB sehingga PKB menjadi

aktif (Akinleye et.al, 2013). Aktivitas jalur PI3K-PKB diregulasi oleh aktivitas enzim fosfatase. Enzim tersebut adalah PTEN yang berperan mendefosforilasi PIP3 menjadi PIP2. Mutasi yang terjadi pada enzim fosfatase ini akan mengurangi aktivitas fosfatase sehingga dapat menyebabkan progresi tumor. Gen yang mengkode fosfatase dapat dikatakan sebagai *antionkogen* atau *tumor suppressor genes* (Brown, 2015).

Ketika terjadi perangsangan reseptor sitokin oleh sitokin, GPCR oleh hormon, reseptor tirosin kinase oleh faktor pertumbuhan (*growth factor*), ataupun reseptor integrin oleh integrin, maka hal ini akan merangsang PI3K menuju plasma membran sehingga terjadi interaksi dengan domain SH2 pada subunit regulatorik.

Interaksi ini mengubah konformasi subunit regulatorik sehingga terjadi penurunan aktivitas inhibisi terhadap aktivitas enzimatik PI3K. Hal ini menyebabkan aktivasi dari subunit katalitik. Aktivasi PI3K akan menghasilkan *second messenger* berupa PIP3 (Akinleye et.al, 2013).



Gambar 3. Skema Jalur PI3K (Akinleye et.al, 2013)

Jalur PI3K yang sudah aktif juga dapat memfosforilasi PDK-1 yang kemudian akan memfosforilasi PKB. Protein ini akan memfosforilasi protein kinase lain yang berpengaruh terhadap siklus sel, pertumbuhan, perbaikan DNA, dan apoptosis (Akinleye et.al, 2013).

Jalur PI3K mempunyai kontribusi yang penting pada proses terjadinya resistensi terapi kanker. Resistensi ini terjadi sebagai akibat deregulasi jalur PI3K. Pada sel kanker terjadi mutasi dan atau amplifikasi pada gen penyandi PI3K dan adanya penurunan aktivitas PTEN sebagai enzim yang menghambat kerja PI3K sehingga terjadi deregulasi jalur PI3K (McDonald, 2008). Jalur PI3K yang tidak diregulasi dengan baik dapat menginduksi terjadinya progresivitas perkembangan sel tumor melalui aktivitas penghambatan apoptosis, peningkatan proliferasi sel, dan perangsangan angiogenesis, invasi, serta metastasis (Kim *et.al.*, 2005).

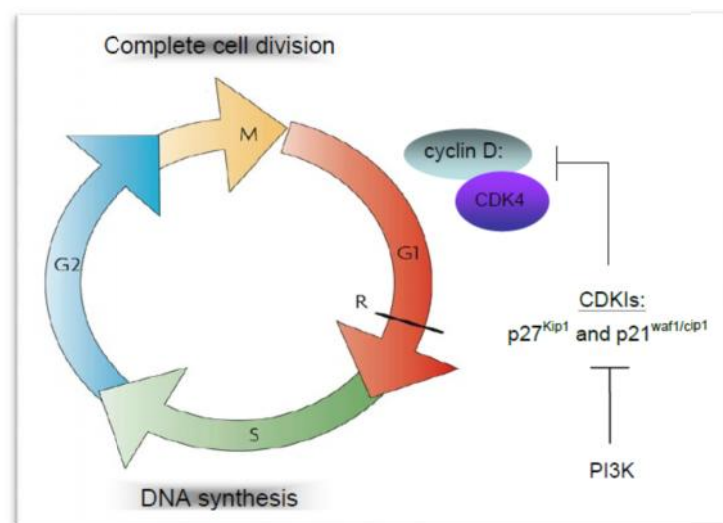
Penghambatan Apoptosis

Ketika terjadi deregulasi PI3K, maka akan terjadi peningkatan aktivasi dari PKB. Protein ini akan menghambat

aktivitas protein Bad, suatu protein proapoptosis. PKB juga menghambat interaksi antara protein Bad dengan protein Bcl-2, suatu protein antiapoptosis. Karena aktivitas protein Bad dihambat oleh PKB, maka terjadi peningkatan aktivitas protein Bcl-2 sehingga proses apoptosis mengalami hambatan (McDonald, 2008). Protein ini juga memfosforilasi protein FOXO sehingga terjadi lokalisasi dan degradasi FOXO di sitosol dan menyebabkan penurunan aktivitas proapoptosis. Selain itu, PKB juga mengakibatkan fosforilasi protein MDM2 yang menstimulasi terjadinya degradasi protein p53 sehingga aktivitas proapoptosis juga menurun (Manning *et.al.*, 2007)

Peningkatan Proliferasi

Siklus sel terdiri atas empat fase, yaitu fase G1, fase S, fase G2, dan fase M. Siklus sel mempunyai peranan penting dalam proliferasi sel kanker dan adanya gangguan kontrol terhadap siklus sel ini mengakibatkan terjadinya pertumbuhan sel yang tidak terkendali sehingga terjadi transformasi sel menuju kanker (Sudiana, 2011).



Gambar 4. Jalur PI3K dan Siklus Sel (McDonald, 2008)

Hiperaktivasi dari PKB menyebabkan terjadinya peningkatan protein *cyclin D* sehingga terjadi peningkatan interaksi antara protein *cyclin D* dengan *cyclin-dependent-kinase* (CDK). Hal ini mengakibatkan terjadinya induksi fase G1 menuju fase S sehingga terjadi peningkatan sintesis DNA. Selain itu, PKB juga menghambat protein p27 dan p21 dimana protein ini berperan dalam menghambat aktivitas CDK sehingga aktivitas CDK mengalami peningkatan. Peningkatan CDK mengakibatkan siklus sel berjalan terus-menerus dan terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali (McDonald, 2008).

Perangsangan Angiogenesis, Invasi, dan Metastasis

Pertumbuhan dan perkembangan dari suatu sel kanker juga bergantung pada kemampuannya dalam mendapatkan nutrisi dan oksigen. Hal ini akan difasilitasi oleh suatu proses pembentukan pembuluh darah yang baru yang disebut dengan angiogenesis. Adanya hiperaktivitas dari PI3K, maka akan terjadi peningkatan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam angiogenesis dan proliferasi sel endotelial (Graupera *et.al.*, 2008). Penghambatan terhadap jalur PI3K menunjukkan penurunan ekspresi VEGF sehingga dapat menghambat pertumbuhan tumor dan neovaskularisasi (Fang *et.al.*, 2007). Hiperaktivasi jalur PI3K juga mengakibatkan terjadinya invasi dan metastasis dengan menghambat protein RhoB dimana protein ini merupakan protein supresor tumor yang menghambat terjadinya invasi dan metastasis.

PENUTUP

Jalur PI3K merupakan salah satu mekanisme penting yang berperan dalam proses terjadinya resistensi kemoterapi pada kanker. Pada sel kanker, jalur ini mengalami hiperaktivasi sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas dari PKB. Protein ini akan mengaktifkan protein-protein intraseluler lainnya yang berperan dalam pertumbuhan sel sehingga terjadi penghambatan apoptosis, peningkatan proliferasi sel, dan perangsangan angiogenesis, invasi, dan metastasis. Pengembangan terapi yang dapat menghambat aktivitas jalur PI3K dapat menjadi salah satu pilihan dalam mencegah resistensi kemoterapi pada kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinleye *et. al.*, 2013. *Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics. Journal of Hematology and Oncology.*, 6:88.
- Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, *et. al.*, 2011. *Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. Nat Rev Clin Oncol.*, 9(1):16–32.
- Brown, K.K. & Toker, A., 2015. The phosphoinositide 3-kinase pathway and therapy resistance in cancer. *F1000Prime Reports*, 7. Available at: <http://www.f1000.com/prime/reports/b/7/13>.
- Chrisanthar, Ranjan. 2008. *Resistance to Chemotherapy in Breast Cancer : Potential Role of p21B,p27, and the p53 Apoptotic Pathway. Norway : Institute of Medicine and Department of Molecular Biology University of Bergen.*

- Fang J, Ding M, Yang L, Liu LZ, Jiang BH., 2007. *PI3K/PTEN/AKT signaling regulates prostate tumor angiogenesis. Cell Signal.*,19:2487-97.
- Ghayad SE, Vendrell JA, Larbi SB, *et. al.*, 2010. *Endocrine resistance associated with activated ErbB system in breast cancer cells is reversed by inhibiting MAPK or PI3K/Akt signaling pathways. Int J Cancer.*, 126 (2):545–62.
- Graupera M, Guillermet-Guibert J, Foukas LC, Phng LK, Cain RJ, Salpekar A *et. al.*, 2008. *Angiogenesis selectively requires the p110alpha isoform of PI3K to control endothelial cell migration. Nature*, 453:662-6.
- Gutierrez JM, Carvalho FB, Schetinger MR, *et. al.*, 2012. *Protective effects of anthocyanins on the ectonucleotidase activity in the impairment of memory induced by scopolamine in adult rats. Life Sci*, 91, 1221-8.
- Hall MD, Handley MD, Gottesman MM., 2009. *Is resistance useless? Multidrug resistance and collateral sensitivity. Trend Pharmacol Sci.*, 30 (10):546–56.
- Hauptman *et.al.*, 2013. *MicroRNAs and long non-coding RNAs: prospects in diagnostics and therapy of cancer. Radiol Oncol.*, 47: 311-318.
- Holohan, C.; van Schaeybroeck, S.; Longley, D.B.; Johnston, P.G., 2013. *Cancer drug resistance: An evolving paradigm. Nat. Rev.*, 13, 714–726.
- Housman, G. *et. al.*, 2014. *Drug resistance in cancer: an overview. Cancers*, 6(3), pp.1769–1792.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. Panduan Nasional Penanganan Kanker Payudara. Jakarta : Komite Nasional Penanggulangan Kanker Kementrian Kesehatan RI.
- Kim D, Cheng GZ, Lindsley CW, Yang H, Cheng JQ., 2005. *Targeting the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway for the treatment of cancer. Curr.Opin.Investig.Drugs*, 6:1250-8.
- Luo, L. *et. al.*, 2014. *Anti-metastasis Activity of Black Rice Anthocyanins Against Breast Cancer: Analyses Using an ErbB2 Positive Breast Cancer Cell Line and Tumoral Xenograft Model. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.*, 15, pp.6219–6225.
- Maier, P.; Spier, I.; Laufs, S.; Veldwijk, M.R.; Fruehauf, S.; Wenz, F.; Zeller, W.J., 2010. *Chemoprotection of human hematopoietic stem cells by simultaneous lentiviral overexpression of multidrug resistance 1 and O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (P140K). Gene Ther.*, 17, 389–399.
- Manning B, *et.al.*,2007. *AKT/PKB signaling: navigating downstream. Cell*, 129(7):1261–1274.
- Marquette, C. & Nabell, L., 2012. *Chemotherapy-Resistant Metastatic Breast Cancer. Current Treatment Options in Oncology*, 13(2), pp.263–275.
- McDonald, Gail Theresa. 2008. *Thesis : Inhibition Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) Signalling Leads to Resistance to Chemotherapeutic Agents in*

Human Cancer Cells. Ontario, Canada : Department of Anatomy and Cell Biology Queen's University.

Press MF, Finn RS, Cameron D, *et. al.*, 2008. *HER-2 gene amplification, HER-2 and epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression, and Lapatinib efficacy in women with metastatic breast cancer. Clin Cancer Res*, 14, 7861-70.

Schulz, Wolfgang Arthur. 2005. *Molecular Biology of Human Cancers*. Dusseldorf : Springer Science and Business Media Inc.

Sudiana, I Ketut. 2011. *Patobiologi Molekuler Kanker*. Jakarta : Salemba Empat.

Szakacs G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM., 2006. *Targeting multidrug resistance in cancer. Nat Rev Drug Discov.*, 5(3):219–34.

Tyagi, Manoj G, A Babu Vimalanathan and A Kanikkai Raja., 2009. *The role of PI-3 kinase in cancer biology and approaches to the therapeutics of cancer. Biology and Medicine.*, 1;4(Rev)1.

Wong, R.S.Y., 2011. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 30(1), p.87.

World Health Organization., 2014. *Cancer Country Profile 2014 : Indonesia. Departement of Chronic Disease and Health Promotion.*

Zahreddine, H & Borden, K.L., 2013. *Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. Front. Pharmacol.*, 4, 28.