

## Peran Metformin sebagai Terapi pada Kanker Kolorektal

Puji Indah Permatasari

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Di Indonesia, berdasarkan data WHO tahun 2014, kanker kolorektal menempati urutan kedua terbanyak pada laki-laki dan ketiga pada perempuan. Faktor pola makan dan gaya hidup merupakan faktor risiko kanker kolorektal. Pembatasan konsumsi daging yang dimasak maupun daging merah, digantikan dengan ikan sebagai alternatif sumber protein dan menghindari memasak daging dengan suhu tinggi merupakan beberapa strategi untuk menurunkan risiko kanker kolorektal.<sup>3,4</sup> Insulin diduga dapat memicu tumorigenesis baik secara langsung dengan mempengaruhi jaringan epitel melalui interaksinya pada reseptor insulin/*insulin-like growth factor*, maupun secara tidak langsung melalui pengaruhnya terhadap modulator lain, seperti hormon seks dan adiponektin. Metformin merupakan obat yang diyakini memiliki khasiat untuk mengobati penyakit diabetes sejak abad ke-17. Studi retrospektif menunjukkan bahwa metformin juga dikaitkan dengan penurunan risiko kanker, menunjukkan peran potensial sebagai agen antikanker.<sup>2</sup> Mekanisme metformin sebagai terapi preventif maupun adjuvan pada kanker kolorektal didasarkan pada inhibisi pertumbuhan dan proliferasi sel kanker melalui mekanisme utamanya, yaitu mempengaruhi jalur AMPK/mTOR. Hal ini menjadi dasar adanya potensi dari metformin untuk digunakan sebagai terapi preventif maupun terapi adjuvan pada kanker, khususnya kanker kolorektal.

**Kata kunci:** Kanker kolorektal, insulin, peran metformin

## The Role of Metformin as Therapy in Colorectal Cancer

### Abstract

In Indonesia, based on WHO data in 2014, colorectal cancer ranks second in men and third in women. Diet and lifestyle factors are risk factors for colorectal cancer. Limiting the consumption of cooked meat and red meat, replacing it with fish as an alternative source of protein and avoiding cooking meat at high temperatures are some strategies to reduce the risk of colorectal cancer.<sup>3,4</sup> Insulin is thought to trigger tumorigenesis either directly by affecting epithelial tissue through its interaction in insulin / insulin-like growth factor receptors, or indirectly through its effect on other modulators, such as sex hormones and adiponectin. Metformin is a drug that is believed to have properties to treat diabetes since the 17th century. Retrospective studies show that metformin is also associated with a reduced risk of cancer, suggesting a potential role as an anticancer agent.<sup>2</sup> The mechanism of metformin as a preventive or adjuvant therapy in colorectal cancer is based on inhibition of growth and proliferation of cancer cells through its main mechanism, affecting the AMPK / mTOR pathway. This is the basis for the potential of metformin to be used as a preventive therapy or adjuvant therapy in cancer, especially colorectal cancer.

**Keywords:** Colorectal cancer, insulin, metformin's role

Korespondensi: Puji Indah Permatasari, alamat Jl. Purnawirawan Gang Swadaya 7 Bandarlampung, HP 085382215453, e-mail : pujiindahp@gmail.com

### Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan jumlah kasus yang terus bertambah. Di Indonesia, kanker kolorektal masih merupakan masalah kesehatan yang penting. Berdasarkan data profil negara terkait kanker yang dikeluarkan WHO pada tahun 2014, kanker kolorektal merupakan keganasan yang menempati urutan kedua terbanyak pada laki-laki dengan jumlah penderita sebesar 15.985 dan urutan ketiga terbanyak pada perempuan dengan jumlah penderita sebesar 11.787.<sup>1</sup>

Faktor pola makan dan gaya hidup merupakan faktor risiko kanker kolorektal.

Pembatasan konsumsi daging yang dimasak maupun daging merah, digantikan dengan ikan sebagai alternatif sumber protein dan menghindari memasak daging dengan suhu tinggi merupakan beberapa strategi untuk menurunkan risiko kanker kolorektal.<sup>3,4</sup>

Pada saat ini mekanisme yang mendasari hubungan antara diabetes dan kanker belum dipahami secara jelas, walau telah diakui secara luas ada keterkaitan antara diabetes dan kanker. Hubungan antara diabetes, terutama diabetes tipe 2 dengan kanker ini dipercaya karena kedua penyakit tersebut memiliki beberapa faktor risiko utama yang sama. Faktor risiko tersebut diantaranya proses

penuaan, jenis kelamin, obesitas, inaktivitas fisik, diet, alkohol dan merokok. Selain itu, pada diabetes tipe 2, resistensi insulin dan hiperinsulinemia, baik hiperinsulinemia endogen yang terkait dengan resistensi insulin maupun hiperinsulinemia eksogen yang diinduksi oleh pemberian terapi insulin diduga merupakan faktor risiko yang menyebabkan berkembangnya kanker.<sup>5,6</sup> Stres oksidatif yang berhubungan dengan hiperglikemia, juga dapat meningkatkan risiko transformasi maligna.<sup>7</sup>

Metformin merupakan obat yang diyakini memiliki khasiat untuk mengobati penyakit diabetes sejak abad ke-17. Studi retrospektif menunjukkan bahwa metformin juga dikaitkan dengan penurunan risiko kanker, menunjukkan peran potensial sebagai agen antikanker.<sup>2</sup> Hal ini mendasari penulis untuk mengetahui lebih lanjut potensi metformin sebagai farmakoterapi pada kanker kolorektal.

## Isi

Mekanisme metformin dalam menghambat kanker masih banyak diperdebatkan dan melibatkan banyak jaras. Sebagai obat diabetes melitus tipe 2, metformin bekerja melalui aktivasi AMPK, yang akan berujung inhibisi mTOR.<sup>8</sup> AMPK diaktifkan oleh peningkatan rasio AMP:ATP rasio dalam tingkat seluler, suatu sensor energi yang berperan pada regulasi metabolisme sel, yang akan menghambat glukoneogenesis di liver.

Metformin dapat mengakibatkan gangguan pada rantai respirasi kompleks 1 di mitokondria yang akan meningkatkan rasio AMP/ATP dan memicu aktivasi AMPK. Aktivasi AMPK ini selanjutnya akan mengaktifkan jalur katabolik yang kemudian menghasilkan ATP (seperti  $\beta$ -oksidasi asam lemak dan glikolisis) serta menekan konsumsi ATP melalui penghambatan glukoneogenesis, sintesis protein, sintesis asam lemak dan biosintesis kolesterol. Penghambatan glukoneogenesis oleh AMPK yang teraktivasi ini akan mengurangi *output* glukosa dari liver dan menurunkan glukosa di sirkulasi. Hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan insulin di sirkulasi. Selain itu, metformin juga memperbaiki sensitivitas insulin di jaringan perifer sehingga akan menurunkan adanya hiperinsulinemia. Resistensi insulin dan

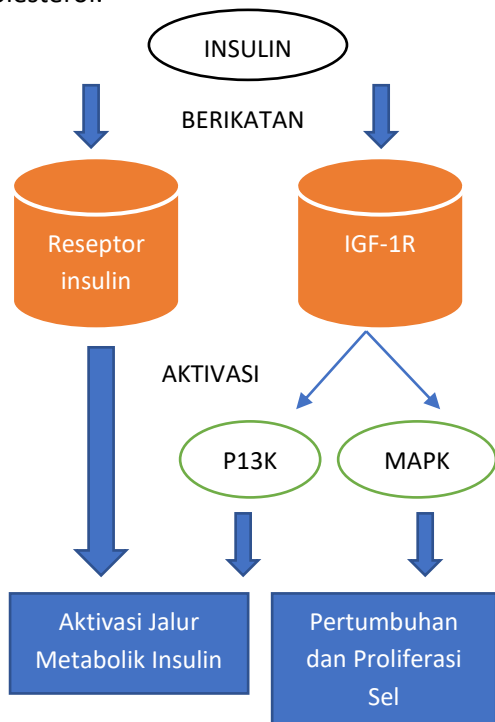
hiperinsulinemia merupakan faktor yang terkait dengan peningkatan risiko timbulnya beberapa jenis kanker.<sup>9</sup>

Meskipun diabetes mellitus dan kanker rumit, diabetes dan kanker memiliki banyak faktor risiko klinis seperti usia, jenis kelamin, obesitas, diet, dan merokok. Selain itu, terdapat hubungan biologis yang penting antara diabetes mellitus dan kanker, terutama melalui jalur pensinyalan insulin / *insulin-like growth factor* (IGF). Selain mengatur ambilan glukosa, insulin dan IGF dapat merangsang proliferasi sel kanker dan metastasis khususnya, khususnya yang terlibat dalam kanker kolorektal.<sup>7,10</sup>

Insulin diduga dapat memicu tumorigenesis baik secara langsung dengan mempengaruhi jaringan epitel melalui interaksinya pada reseptor insulin/*insulin-like growth factor*, maupun secara tidak langsung melalui pengaruhnya terhadap modulator lain, seperti hormon seks dan adiponektin. Insulin berikatan dengan reseptor insulin maupun reseptor faktor pertumbuhan yang menyerupai reseptor insulin (IGF-1R). Ikatan ini mengaktifkan jalur kinase fosfoinositol 3 yang akan memicu jalur metabolik insulin maupun aktivasi MAPK yang akan memicu pertumbuhan dan proliferasi sel.<sup>11</sup> Mekanisme stimulasi tumorigenesis oleh insulin dapat dilihat pada Gambar 1.

Terapi metformin dapat mengurangi tingkat insulin, menekan *signaling* faktor pertumbuhan, dan mengubah metabolisme tubuh, sehingga metformin akan menurunkan risiko timbulnya kanker. Metformin dapat menurunkan tingkat insulin di sirkulasi melalui mekanisme aktivasi AMPK (*5' adenosine monophosphate activated protein kinase*), untuk menghambat transkripsi gen kunci glukoneogenesis di hati dan menstimulasi ambilan glukosa di otot sehingga mengurangi kadar gula darah dan kadar insulin. Efek metformin yang menurunkan insulin dapat memainkan peran utama dalam aktivitas antikanker, khususnya kanker kolorektal sejak insulin memiliki efek mitogenik dan sel-sel tumor yang sering mengekspresikan tingkat reseptor insulin tinggi, menunjukkan sensitivitas potensial terhadap hormon pertumbuhan.<sup>11,12</sup> Aktivasi AMPK tersebut

ditentukan oleh rasio AMP/ATP di tingkat seluler. Metformin dapat mengakibatkan gangguan pada rantai respirasi kompleks 1 di mitokondria yang akan meningkatkan rasio AMP/ATP dan memicu aktivasi AMPK. Aktivasi AMPK ini selanjutnya akan mengaktifkan jalur katabolik yang kemudian menghasilkan ATP (seperti  $\beta$ -oksidasi asam lemak dan glikolisis) serta menekan konsumsi ATP melalui penghambatan glukoneogenesis, sintesis protein, sintesis asam lemak dan biosintesis kolesterol.<sup>13</sup>



**Gambar 1.** Tumorigenesis oleh Insulin

Penghambatan glukoneogenesis oleh AMPK yang teraktivasi ini akan mengurangi *output* glukosa dari *liver* dan menurunkan glukosa di sirkulasi. Hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan insulin di sirkulasi. Selain itu, metformin juga memperbaiki sensitivitas insulin di jaringan perifer sehingga akan menurunkan hiperinsulinemia. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia juga dipercaya merupakan faktor yang terkait dengan peningkatan risiko timbulnya beberapa jenis kanker, khususnya kanker kolorektal.<sup>11</sup>

Metformin memiliki efek sistemik yang dimanifestasikan oleh pengurangan tingkat sirkulasi insulin dan *insulin growth factor- 1* (IGF-1) mungkin terkait dengan aksi kerja antikanker. Insulin/IGF-1 terlibat tidak hanya

dalam regulasi ambilan glukosa tetapi juga dalam karsinogenesis melalui peningkatan regulasi jalur reseptor insulin/IGF. Peningkatan produksi IGF-1 hati yang berikatan dengan reseptor IGF-1 dan reseptor insulin, melalui substrat reseptor insulin (IRS), sinyal ditransmisikan ke phosphoinositide 3-kinase (PI3K), dan Akt/protein kinase B (PKB) yang secara tidak langsung mengaktifkan gen mTORC1. Selain itu, reseptor insulin melalui protein reseptor-terikat faktor pertumbuhan 2 (GRB2) menyebarkan sinyal ke jalur Ras/Raf/ERK yang mendorong pertumbuhan sel. Bukti menunjukkan bahwa jalur ini memainkan peran penting dalam perubahan metabolisme sel yang merupakan ciri khas sel tumor. Peningkatan kadar insulin yang bersirkulasi/IGF1 dan peningkatan regulasi jalur sinyal reseptor insulin/IGF didemonstrasikan terlibat dalam pembentukan banyak jenis kanker. Metformin memodifikasi metabolisme sel dalam sel normal dan kanker<sup>7</sup> dengan menekan proliferasi, memicu apoptosis, mengakibatkan berhentinya siklus sel dan mengurangi insidensi serta menghambat pertumbuhan beberapa tumor. Penghambatan pertumbuhan dan proliferasi sel kanker, khususnya kanker kolorektal oleh metformin terjadi melalui inhibisi mTOR dengan regulasi beberapa jalur. Rendahnya energi sebagai akibat terapi metformin pada kanker akan mengaktifkan AMPK yang akan menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel karena aktivasi AMPK akan mengaktifkan gen penekan tumor sehingga menghambat mTOR, yang merupakan regulator proliferasi sel dan juga memicu apoptosis.<sup>14,15</sup>

Metformin juga dapat mempengaruhi proses inflamasi yang dilaporkan memainkan peran penting dalam perkembangan tumor. Pemblokiran faktor transkripsi aktivitas faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) yang diperantarai oleh hasil metformin dalam mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi. Selain itu, metformin telah dilaporkan untuk mengaktifkan respon imun terhadap sel kanker. Metformin juga meningkatkan sel T CD8+, menurunkan apoptosis sel T CD8+, serta meningkatkan populasi sel T efektor memori. Peningkatan populasi sel TEM telah ditemukan berkorelasi dengan regresi sel tumor serta peningkatan sel

T CD8+ menunjukkan adanya peningkatan proteksi terhadap sel tumor.<sup>9,16</sup> Metformin dapat mengurangi respons inflamasi kronis dengan menghambat produksi *tumor necrosis factor* alpha (TNF $\alpha$ ) pada monosit manusia. Selain itu, itu menunjukkan bahwa metformin memblokir produksi spesi oksigen reaktif (ROS) dengan mengganggu aktivitas kompleks I mitokondria. Modulasi metformin tersebut pada gilirannya menyebabkan aktivasi AMPK dan menimbulkan aksi antikanker.<sup>10</sup>

Metformin juga dapat dikombinasikan dengan obat kemoterapi. Pada terapi metformin yang dikombinasikan dengan obat kemoterapi telah menunjukkan remisi tumor berkepanjangan. Dalam penelitian yang dilakukan untuk menilai efektivitas kombinasi terapi metformin dengan kemoterapi standar untuk kanker kolorektal, yaitu Fluorouracil dan Oxaliplatin (Fu-Ox), didapatkan hasil penelitian secara *in vitro* menunjukkan Metformin dan Fu-Ox secara sinergis mampu menghambat pertumbuhan HCT-16 dan HT-29 (*cell lines* kanker kolorektal yang kemoresisten). Efek kombinasi metformin dan Fu-Ox dalam menghambat pertumbuhan kanker ini juga dapat ditunjukkan secara *in vivo*. Kombinasi terapi tersebut mampu memperkecil volume kanker pada hewan coba (mencit xenograf) yang diinduksi oleh *cell lines* HCT-16 dan HT-29. Mekanisme hambatan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker kolorektal oleh kombinasi metformin dan Fu-Ox melalui mekanisme penekanan ekspresi  $\beta$ -catenin dan c-myc pada sel kanker kolorektal kemoresisten (HCT-16). Jalur Wnt- $\beta$ -catenin ini sebelumnya telah dipercaya, merupakan jalur yang berperan penting pada regulasi proliferasi dari sel kanker kolorektal.<sup>13</sup>

Kombinasi metformin dan Fu-Ox juga mampu menghambat migrasi sel kanker kolorektal, sehingga menjanjikan untuk dikembangkan sebagai strategi terapi dalam menghambat metastasis kanker kolorektal. Penghambatan migrasi sel kanker ini diperantarai melalui mekanisme penekanan miRNA 21 yang meregulasi pertumbuhan, migrasi, invasi dan apoptosis sel kanker.<sup>17</sup>

Pemberian metformin secara simultan dalam kombinasi dengan beberapa obat kemoterapi mengurangi pertumbuhan tumor

dengan menghambat sel-sel yang sangat tumorigenik. Selain itu, interaksi sinergis metformin dengan obat kemoterapi juga telah dikonfirmasi. Terapi kombinatorial antara metformin dan obat kemoterapi mempunyai hasil yang baik, di mana administrasi kombinasi metformin dan paclitaxel berkumpul pada aktivasi AMPK untuk mengurangi pertumbuhan sel. Baru-baru ini, metformin telah menunjukkan untuk meningkatkan kepekaan sel kanker terhadap radioterapi, mengatasi radioresistance melalui aktivasi AMPK dan penekanan mTOR.<sup>18,19</sup>

### Simpulan

Kanker kolorektal masih menjadi permasalahan kesehatan yang penting di Indonesia. Metformin berpotensi sebagai farmakoterapi pada kanker melalui beberapa mekanisme. Kombinasi metformin dengan agen kemoterapi juga dapat menghambat perkembangan kanker dengan mengurangi dosis agen kemoterapi. Sehingga diharapkan metformin dapat diterapkan di klinik untuk kedepannya sebagai terapi preventif maupun adjuvan bagi penderita kanker, khususnya kanker kolorektal.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization. *Cancer country profiles in 2014*. WHO; 2016.
2. Bailey CJ., Day C. *Traditional plant medicines as treatments for diabetes*. *Diabetes care*. 12(8):553-64. 1989.
3. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. *Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition*. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(12):906–16.
4. Robertson DJ, Sandler RS, Haile R, Tosteson TD, Greenberg ER, Grau M, et al. *Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas*. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(12):2789–95.
5. Smith U, Gale EM. *Cancer and diabetes: are we ready for prime time?*. *Diabetologia*. 2010; 53(8):1541–4.
6. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. *Diabetes and cancer: a consensus report*. *Diabetes Care*. 2010; 33(7):1674.

7. Kasznicki, J., Sliwinska, A., & Drzewoski, J. *Metformin in cancer prevention and therapy. Ann Transl Med.* 2014; 2(6): 1–11.
8. Quinn BJ, Kitagawa H, Memmott RM, Gills JJ, Dennis PA. *Repositioning metformin for cancer prevention and treatment.* Trends Endocrin Met. 2013; 24(9): 469.
9. Podhorecka, M., Ibanez, B., & Dmoszyńska, A. *Metformin – its potential anti-cancer and anti-aging effects. Postepy Hig Med Dosw.* 2017; 7(1): 170–175.
10. Pulito, C., Donzelli, S., Muti, P., Puzzo, L., Strano, S., & Blandino, G. *microRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin. Annals of Translational Medicine.* 2014; 2(7): 1–13.
11. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazazis C. *Metformin and cancer. Rev Diabet Stud.* 2013; 10(4):228–35.
12. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, DePinho RA, et al. *The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. Science.* 2005; 310(5754):1642–6.
13. Barriere G, Tartary M, Rigaud M. *Metformin: A rising star to fight the epithelial mesenchymal transition in oncology. Anti-cancer Agents Med Chem.* 2012; 13(2):1–8.
14. Makker PN, Yu Y, Vasudevan A, Farhana L, Rajendra SG, Levi E, et al. *Metformin: a potential therapeutic agent for recurrent colon cancer. Plos One.* 2014; 9(1):e84369.
15. Pernicova I, Karbonits M. *Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(3):143–56.
16. Chae, Y. K., Arya, A., Malecek, M., & Shin, D. S. *Repurposing metformin for cancer treatment: Current clinical studies Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. Oncotarget.* 2016; 4(3):1–14.
17. Lu Z, Liu M, Stribinskis V, Klinge CM, Ramos KS. *MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene. Oncogene.* 2008; 27(31):4373–9.
18. Leone, A., Gennaro, E. Di, Bruzzese, F., Avallone, A., & Budillon, A. *New Perspective for an Old Antidiabetic Drug: Metformin as Anticancer Agent. Cancer Treatment and Research.* 2014; 15(9):355–376.
19. Li, M., Li, X., Zhang, H., Lu, Y., & Università, S. *Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. Frontiers in Physiology.* 2018; 9(1039): 1–7.