

LAPORAN PENELITIAN

Judul Penelitian :

Antibody-Drug Conjugates Sebagai Personalized Canser Medicine



umsurabaya
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA

**Fakultas
Ilmu Kesehatan**

Oleh :

apt. Rachma Dessidianti, S.Farm, M.Sc

Malika Ilma Alkautsar(20201666017)

Nabila Mirza Azizi (20201666030)

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA**

Jl. Sutorejo No. 59 Surabaya 60113

Telp. 031-3811966

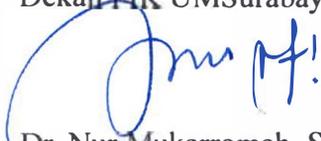
<http://www.um-surabaya.ac.id>

Tahun 2021-2022

HALAMAN PENGESAHAN

- Judul Penelitian : Antibody-Drug Conjugates Sebagai Personalized Cancer Medicine
- Skema :
Jumlah Dana : Rp. 10.750.000,00
Ketua Peneliti
- a. Nama Lengkap : Apt. Rachma Dessidianti, S.Farm, M.Sc
b. NIDN : -
c. Jabatan Fungsional : -
d. Program Studi : S1 Farmasi
e. No Hp : 08123046196
f. Alamat Email : racmadessidianti@um-surabaya.ac.id
- Anggota Mahasiswa (1)
- a. Nama Lengkap : Malika Ilma Alkautsar
b. NIM : 20201666017
c. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Surabaya
- Anggota Mahasiswa (2)
- a. Nama Lengkap : Nabila Mirza Azizi
b. NIM : 20201666030
c. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Surabaya

Mengetahui,
Dekan FIK UMSurabaya



Dr. Nur Mukarromah, SKM., M.Kes
NIDN. 0713067202

Surabaya, 12 April 2022
Ketua Peneliti



Rachma Dessidianti, S.Farm, M.Sc



Menyetujui
Ketua LPPM UMSurabaya

Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep
NIDN. 0730016501

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, ditemukan kasus kanker baru diseluruh dunia sekitar 19,2 juta dan orang yang meninggal akibat kanker hampir 10 juta orang. Pada tahun 2020 pula Indonesia tercatat sekitar 396.914 terkait kasus kanker dan 234.511 orang meninggal karena kanker. Majelis Kesehatan Dunia (2017) menerbitkan perihal Resolusi tentang pencegahan, pengendalian kanker dalam pendekatan terpadu. Resolusi ini bertujuan untuk mendorong pemerintah dan WHO agar mengambil suatu tindakan lebih cepat guna mencapai target yang telah ditetapkan oleh Rencana Aksi Global. Masalah serius yang perlu ditangani khusus oleh pemerintah dan organisasi kesehatan internasional ialah pada kasus kanker. Upaya yang dapat ditingkatkan yaitu pencegahan, dan pengendalian kanker guna untuk menyelamatkan lebih banyak nyawa serta dapat meningkatkan kualitas hidup masyarakat secara global.

Tahun 1940-an kemoterapi kanker dimulai menggunakan beberapa jenis obat. salah satu obat yang digunakan untuk mengobati jenis kanker darah seperti mustard nitrogen dan antagonis asam folat. Seiring berjalannya waktu penggunaan obat pengalkilasi dan antimetabolit salah satu pengobatan kanker kemoterapi yang terbilang semakin maju. Adapula, faktor-faktor yang mempengaruhi kemoterapi kanker seperti terapi yang terbatas, resistensi obat yang meningkat, dan efek samping yang non-spesifik (DeVita and Chu, 2008).

Pada tahun 1970-an, dikembangkan kemoterapi berbasis antibodi monoklonal (mAbs). Mekanisme kerja dari basis tersebut menyerang antigen pada sel kanker (Antibodi) dan toksisitas non-spesifik bisa dikurangi (mAbs), sel tumor dapat ditargetkan, dan sinyal-sinyal dalam tubuh dapat diubah guna mencapai hasil terapeutik yang diinginkan. Jenis mAbs sekitar 30 telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan kanker (Carter and Lazar, 2018).

Paul Erlich dari Jerman mengusulkan salah satu konsep terkait penggabungan antibodi dengan molekul efektor antitumor seperti obat sitotoksik, radiofarmasi, dan imunotoksik (Beck *et al.*, 2017). Terapeutik yang selektif dapat terjadi dengan adanya penggabungan antibodi dengan molekul-molekul. Konsep ini dikenal sebagai Antibody Drug Conjugates (ADC). Antibody-Drug Conjugates (ADC) adalah terobosan dalam pengobatan kanker yang menggabungkan antibodi dengan obat sitotoksik untuk menyerang sel kanker secara selektif (Weiner, 2015).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah konsep *Antibody Drug Conjugates* (ADC) dapat memberikan hasil terapeutik pada sel kanker?
2. Apakah konsep *Antibody Drug Conjugates* (ADC) menggunakan mAb memberikan hasil yang selektif pada antigen tumor?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui hasil terapeutik pada sel kanker menggunakan konsep *Antibody Drug Conjugates* (ADC).

2. Untuk mengetahui hasil yang selektif pada antigen tumor menggunakan konsep *Antibody Drug Congjugates* (ADC) mAb.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Choice of Antibody*

Pemilihan antibodi yang tepat untuk digunakan ADC dapat berdampak signifikan terhadap efikasi, profil farmakokinetik/farmakodinamik, dan indeks terapeutik. mAb ideal untuk ADC harus spesifik terhadap target dengan afinitas pengikatan target yang kuat. Selain itu, obat ini harus memiliki imunogenisitas yang rendah, reaktivitas silang yang rendah, internalisasi yang efisien, dan waktu paruh plasma yang panjang.

Antibodi pada manusia dapat diklasifikasikan menjadi lima kelas utama: IgA, IgD, IgE, IgG, dan IgM. Immunoglobulin yang berkerabat dekat ini terdiri dari 82–96% protein dan 4–18% karbohidrat; mereka berbeda dalam struktur rantai berat dan memiliki fungsi efektor yang berbeda. IgA selanjutnya disubklasifikasikan menjadi IgA1 dan IgA2. IgG telah dibagi lagi menjadi IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4. Karena karakteristiknya yang menguntungkan, para ilmuwan berfokus pada kelas IgG untuk terapi.

2.2 *Antibody-Drugs Conjugates*

Konjugasi antibodi dan muatan sitotoksik dapat mengubah farmakokinetik dan indeks terapeutik konjugat antibodi-obat. Konjugasi obat konvensional terjadi pada tulang punggung mAb baik melalui alkilasi atau asilasi rantai samping lisin seperti yang digunakan dalam gemtuzumab ozogamicin dan trastuzumab emtansine atau melalui pengurangan ikatan disulfida yang dapat membebaskan residu sistein untuk melekat pada penghubung seperti yang digunakan dalam brentuximab vedotin.

Sifat dari konjugasi obat konvensional ini acak dan dapat menghasilkan campuran ADC yang heterogen dengan jumlah rasio obat terhadap antibodi (DAR) yang berbeda sehingga menghasilkan profil farmakokinetik, efikasi dan keamanan yang bervariasi.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Pelaksanaan Riset

Tempat pelaksanaan riset bertempat di Laboratorium Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surabaya dan berlangsung selama 4 bulan.

3.2 Variabel Riset

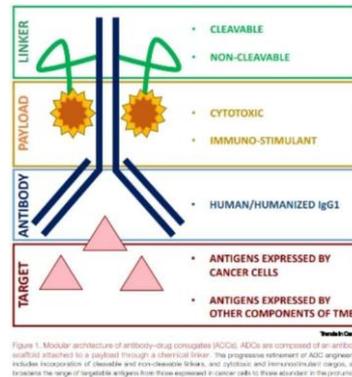
Variabel bebas : Hasil ADC menggunakan mAb pada pengobatan sel kanker

Variabel terikat : Respon ADC dalam target terapeutik sel kanker

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Antibody Drug Congjugates (ADC)



ADC adalah agen yang menggunakan mAb sebagai penghantar untuk menghantarkan dan melepaskan obat sitotoksik ke lokasi tumor (Lambert JM, 2018). Secara konseptual kemanjuran kemoterapi dapat ditingkatkan, sementara risiko efek samping yang bersifat sistemik dan toksisitas dapat dikurangi. Penggunaan mAb dalam ADC memberikan efek yang sangat selektif untuk antigen tumor, memiliki penghubung yang stabil dalam sirkulasi darah tetapi mudah terpisah di lokasi target, serta muatan yang sangat toksik yang dapat menyebabkan kematian sel target setelah masuk ke dalam sel tumor (Walko and West, 2019).

ADC awal yang menggunakan mAb tikus terkait secara kovalen dengan obat antikanker memiliki keterbatasan seperti menimbulkan respons imun tubuh, potensi rendah, dan selektivitas target yang kurang optimal (Chari, Miller and Widdison, 2014). Studi awal telah memodifikasi terkait pengembangan teknologi ADC yang digunakan ialah antibodi menggunakan antibodi manusia. Bertujuan untuk mengurangi respons imun tubuh, meningkatkan efek obat, stabilitas penghubung dan pelepasan obat di dalam sel tumor, serta meningkatkan target dan antibodi yang digunakan. ADC terdiri dari tiga komponen utama yang bekerja bersama untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan (Carter and Senter, 2008).

4.2 mAb

Antibodi monoklonal (mAb) dirancang untuk mengenali dan menempel pada permukaan sel kanker. Masing-masing jenis sel kanker ditandai khusus, dan antibodi yang digunakan dalam ADC dapat dipilih untuk menargetkan penanda tersebut (Trail, Dubowchik and Lowinger, 2018). Dengan demikian, antibodi membantu mengarahkan ADC langsung ke sel kanker tanpa merusak sel-sel sehat di sekitarnya.

Terdapat penghubung yang berperan menghubungkan antibodi dengan obat sitotoksik. Penghubung ini harus stabil di dalam tubuh untuk mencegah pelepasan obat secara prematur, tetapi juga harus bisa dilepaskan di lokasi target, yaitu sel kanker (Jain *et al.*, 2015). Hal ini

memungkinkan obat sitotoksik untuk dilepaskan pada saat yang tepat guna membunuh sel kanker.

Obat sitotoksik adalah obat yang memiliki sifat toksik dan mampu menghancurkan sel kanker. Obat sitotoksik dalam ADC biasanya sangat kuat dan efektif dalam membunuh sel kanker, tetapi memiliki efek samping yang tidak diinginkan jika digunakan secara luas di dalam tubuh. Namun, dengan ADC, obat sitotoksik hanya dilepaskan di lokasi target (sel kanker), sehingga mengurangi dampak negatif pada sel-sel sehat di sekitarnya (Sievers and Senter, 2013).

Dari komponen diatas ADC dapat memberikan terapi kanker yang lebih efektif dan spesifik. Sel kanker mengarahkan ADC dengan bantuan antibodi, penghubung menjaga stabilitas dan mengontrol pelepasan obat, sedangkan obat sitotoksik berfungsi membunuh sel kanker yang ditargetkan (Sievers and Senter, 2013). Pendekatan ADC memberikan pengobatan yang lebih tepat sasaran, mengurangi efek samping yang merugikan, dan meningkatkan efektivitas pengobatan kanker. Berikut contoh Antibody-Drug Conjugates (ADC) yang sedang dikembangkan adalah:

No	Antibody-Drug Congjugates (ADC)	Target Organ	Keterangan
1.	Sacituzumab govitecan	Kanker payudara, Kanker paru-paru, dan Kanker saluran empedu	Obat sitotoksik yang dikonjugasikan dengan antibodi ini adalah irinotecan, yang memiliki efek menghambat pertumbuhan sel kanker.
2.	Enfortumab vedotin	kanker kandung kemih yang telah menyebar atau kembali setelah pengobatan sebelumnya	Obat sitotoksik yang dikonjugasikan dengan antibodi ini adalah monomethyl auristatin E, yang bekerja untuk menghancurkan sel kanker.

Uji klinis yang dilakukan adalah uji klinis fase II menggunakan ADC sacituzumab govitecan pada pasien kanker payudara metastatik yang resisten terhadap terapi sebelumnya. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan sacituzumab govitecan menghasilkan tingkat respon tumor yang signifikan dan memperpanjang waktu bertahan hidup pada pasien yang terlibat dalam studi tersebut (Hamblett *et al.*, 2004). Sacituzumab govitecan telah disetujui oleh badan pengawas obat untuk digunakan dalam pengobatan kanker payudara (Tsuchikama and An, 2018).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan, bahwa *Antibody-Drug Conjugates* (ADC) adalah inovasi yang menjanjikan dalam pengembangan Personalized Cancer Medicine untuk terapi kanker. Dengan ADC, diharapkan bahwa pengobatan kanker dapat menjadi lebih efektif dan lebih disesuaikan dengan pasien secara individual. Harapan-harapan ini menunjukkan bahwa pengembangan ADC sebagai inovasi Personalized Cancer Medicine memiliki potensi untuk mengubah paradigma pengobatan kanker. Dengan meningkatkan efektivitas, mengurangi efek samping, dan memperhatikan karakteristik individual pasien, ADC dapat membawa manfaat yang signifikan bagi mereka yang menghadapi tantangan penyakit kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Beck, A. *et al.* (2017) 'Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates', *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(5), pp. 315–337. doi:10.1038/nrd.2016.268.
- Carter, P.J. and Lazar, G.A. (2018) 'Next generation antibody drugs: Pursuit of the “high-hanging fruit”', *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(3), pp. 197–223. doi:10.1038/nrd.2017.227.
- Carter, P.J. and Senter, P.D. (2008) 'Antibody-drug conjugates for cancer therapy', *Cancer Journal*, 14(3), pp. 154–169. doi:10.1097/PPO.0b013e318172d704.
- Chari, R.V.J., Miller, M.L. and Widdison, W.C. (2014) 'Antibody-drug conjugates: An emerging concept in cancer therapy', *Angewandte Chemie - International Edition*, 53(15), pp. 3796–3827. doi:10.1002/anie.201307628.
- DeVita, V.T. and Chu, E. (2008) 'A history of cancer chemotherapy', *Cancer Research*, 68(21), pp. 8643–8653. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
- Hamblett, K.J. *et al.* (2004) 'Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate', *Clinical Cancer Research*, 10(20), pp. 7063–7070. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0789.
- Jain, N. *et al.* (2015) 'Current ADC Linker Chemistry', *Pharmaceutical Research*, 32(11), pp. 3526–3540. doi:10.1007/s11095-015-1657-7.
- Sievers, E.L. and Senter, P.D. (2013) 'Antibody-drug conjugates in cancer therapy', *Annual Review of Medicine*, 64, pp. 15–29. doi:10.1146/annurev-med-050311-201823.
- Trail, P.A., Dubowchik, G.M. and Lowinger, T.B. (2018) 'Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design', *Pharmacology and Therapeutics*, 181, pp. 126–142. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.07.013.
- Tsuchikama, K. and An, Z. (2018) 'Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries', *Protein and Cell*, 9(1), pp. 33–46. doi:10.1007/s13238-016-0323-0.
- Walko, C.M. and West, H.J. (2019) 'Antibody Drug Conjugates for Cancer Treatment', *JAMA Oncology*, 5(11), p. 1648. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3552.
- Weiner, G.J. (2015) 'Building better monoclonal antibody-based therapeutics', *Nature Reviews Cancer*, 15(6), pp. 361–370. doi:10.1038/nrc3930.

LAMPIRAN

NO	URAIAN	JAM KERJA/MINGGU	HONOR/JAM	JUMLAH
1	Ketua	10 Jam x 2	Rp 60.000,00	Rp 120.000,00
2	Anggota	10 Jam x 2	Rp 50.000,00	Rp 100.000,00
3	Pembantu Teknis Lapangan	6 jam x 2	Rp 40.000,00	Rp 80.000,00
Jumlah Biaya				Rp 300.000,00

2 Bahan Habis Pakai dan Peralatan

No	Bahan	Volume	Biaya Satuan	Biaya
1	Kertas HVS 80 gram A4	2 rim	Rp 100.000,00	Rp 200.000,00
2	Tinta Refill Printer HP 360	2 buah	Rp 180.000,00	Rp 360.000,00
3	Alat Tulis	4 Pack	Rp 50.000,00	Rp 200.000,00
4	Materai	34 buah	Rp 10.000,00	Rp 340.000,00
5	Buku Pedoman	20 bh	Rp 35.000,00	Rp 700.000,00
6	Biaya Paket Pulsa	52	Rp 50.000,00	Rp 2.600.000,00
Jumlah Biaya				Rp 4.400.000,00

3 Rincian Pengumpulan dan Pengolahan Data, Laporan, Publikasi Seminar dan Lain-lain

No	Komponen	Volume	Biaya Satuan	Jumlah
1	Pengumpulan dan Pengolahan Data	1	Rp 500.000,00	Rp 500.000,00
2	Penyusunan Laporan	3	Rp 150.000,00	Rp 450.000,00
3	Desiminasi/ Seminar	1	Rp 300.000,00	Rp 300.000,00
4	Publikasi / jurnal	1	Rp 800.000,00	Rp 800.000,00
Jumlah Biaya				Rp 2.050.000,00

4 Perjalanan

Material	Tujuan	Kuantitas	Jumlah
Ketua	a. Pengorganisasian Persiapan Kegiatan	100 kali	Rp 2.500.000,00
	b. Pendampingan Pendidikan dari UMSurabaya		
	c. Evaluasi Kegiatan, dll		
Anggota	a. Pengorganisasian Persiapan Kegiatan	50 kali	Rp 1.500.000,00
	b. Pendampingan Pendidikan dari UMSurabaya		
	c. Evaluasi Kegiatan, dll		
SUB TOTAL			Rp 4.000.000,00

TOTAL KESELURUHAN

**Rp
10.750.000,00**



SURAT TUGAS

Nomor: /TGS/IL.3.AU/LPPM/F/2021

Assalaamu'alaikum Wr. Wb.

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep
Jabatan : Kepala LPPM
Unit Kerja : LPPM Universitas Muhammadiyah Surabaya

Dengan ini menugaskan:

No	Nama	NIDN/NIM	Jabatan
1.	Apt. Rachma Dessidianti, S.Farm, M.Sc	-	Dosen UMSurabaya
2.	Malika Ilma Alkautsar	20201666017	Mahasiswa UMSurabaya
3.	Nabila Mirza Azizi	20201666030	Mahasiswa UMSurabaya

Untuk melaksanakan Penelitian kepada masyarakat dengan judul “Antibody-Drug Conjugates Sebagai Personalized Cancer Medicine”. Penelitian ini dilaksanakan di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UMSurabaya pada tahun akademik 2021-2022.

Demikian surat tugas ini, harap menjadikan periksa dan dapat dilaksanakan dengan penuh tanggung jawab.

Wassalaamu'alaikum Wr. Wb



Surabaya, 27 Agustus 2021
LPPM UMSurabaya

Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep
NIP. 012.05.1.1987.14.113



**Surat Kontrak Penelitian Internal
LEMBAGA PENELITIAN DAN PENELITIAN KEPADA MASYARAKAT (LPPM)
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA**

Nomor: /SP/II.3.AU/LPPM/F/2021

Pada hari ini **Jumat** tanggal **Dua Puluh Tujuh** bulan **Agustus** tahun **Dua Ribu Dua Puluh Satu**, kami yang bertandatangan dibawah ini :

1. Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep. : Kepala LPPM UMSurabaya yang bertindak atas nama Rektor UMSurabaya dalam surat perjanjian ini disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**;
2. Apt. Rachma Dessidianti, S.Farm, M.Sc : Dosen UM Surabaya, yang selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

untuk bersepakat dalam pendanaan dan pelaksanaan program penelitian:

Judul : Antibody-Drug Conjugates Sebagai Personalized Cancer Medicine

Anggota : Malika Ilma Alkautsar, Nabila Mirza Azizi

dengan ketentuan-ketentuan sebagai berikut:

1. **PIHAK PERTAMA** menyetujui pendanaan dan memberikan tugas kepada **PIHAK KEDUA** untuk melaksanakan program Penelitian perguruan tinggi tahun 2021.
2. **PIHAK KEDUA** menjamin keaslian Penelitian yang diajukan dan tidak pernah mendapatkan pendanaan dari pihak lain sebelumnya.
3. **PIHAK KEDUA** bertanggungjawab secara penuh pada seluruh tahapan pelaksanaan Penelitian dan penggunaan dana hibah serta melaporkannya secara berkala kepada **PIHAK PERTAMA**.
4. **PIHAK KEDUA** berkewajiban memberikan laporan kegiatan Penelitian dari awal sampai akhir pelaksanaan Penelitian kepada LPPM selaku **PIHAK PERTAMA**.
5. **PIHAK KEDUA** berkewajiban menyelesaikan urusan pajak sesuai kebijakan yang berlaku.
6. **PIHAK PERTAMA** akan mengirimkan dana hibah Penelitian internal sebesar Rp. 10.750.000,- (Sepuluh Juta Tujuh Ratus Lima Puluh Ribu Rupiah) ke rekening ketua pelaksana Penelitian.
7. Adapun dokumen yang wajib diberikan oleh **PIHAK KEDUA** sebagai laporan pertanggungjawaban adalah:
 - a. menyerahkan Laporan Hasil Penelitian selambat-lambatnya satu minggu setelah kegiatan usai dilaksanakan
 - b. Memberikan naskah publikasi dan/atau luaran sesuai dengan ketentuan.



8. Jika dikemudian hari terjadi perselisihan yang bersumber dari perjanjian ini, maka **PIHAK PERTAMA** berhak mengambil sikap secara musyawarah.

Surat Kontrak Penelitian ini dibuat rangkap 2 (dua) bermaterai cukup, dan ditandatangani dengan nilai dan kekuatan yang sama.



Dede Nasrullah, S.Kep.Ns., M.Kep
NIK. 012.05.1.1987.14.113

Pihak Kedua

Apt. Rachma Dessidianti, S.Farm, M.Sc



KUITANSI

Sudah terima dari : Bendahara LPPM
Uang sebesar : Sepuluh Juta TujuhRatus Lima Puluh Ribu Rupiah (dengan huruf)
Untuk pembayaran : Pelaksanaan Penelitian dengan pendanaan Internal

Rp. 10.750.000,00

Surabaya, 27 Agustus 2021

Bendahara LPPM,
Universitas Muhammadiyah Surabaya

Holy Ichda Wahyuni

Ketua Penelitian

Apt. Rachma Dessidianti, S.Farm, M.Sc