

Review Abemaciclib: Senyawa Inhibitor *Cyclin-Dependent Kinase 4*, Generasi Ketiga Obat Kanker Payudara

Viviane Annisa*

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, 55821

*Penulis Korespondensi

Email: vivianeannisa@mail.ugm.ac.id

Abstrak

Abemaciclib merupakan inhibitor CDK generasi ketiga sebagai obat kanker payudara. Mekanisme aksi Abemaciclib dengan menghambat *Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4)* dan *6 (CDK6)* pada ikatan ATP dari *CDK4* dan *CDK6*. Generasi pertama inhibitor CDK tidak selektif terhadap *CDK4* dan *CDK6* yang memiliki toksisitas yang sangat tinggi serta efikasi yang rendah, contohnya: Flavopiridol, Seliciclib, Dinaciclib, dan Milciclin, sedangkan generasi kedua didesain agar lebih selektif terhadap *CDK2* dan *CDK4*, namun masih memiliki masalah toksisitas, contohnya: Dinaciclib. Generasi ketiga menunjukkan selektifitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan generasi sebelumnya dan dapat meningkatkan efektivitas serta menurunkan efek sampingnya, contohnya: Abemaciclib, Ribociclib, dan Palbociclib. Jika dibandingkan dengan Palbociclib dan Ribociclib, Abemaciclib memiliki selektivitas yang lebih tinggi pada *CDK4*. Studi awal tentang *Structure-Activity Relationship (SAR)* dari derivat amino diheteroaromatik sebagai inhibitor *CDK4/6* menunjukkan bahwa amino pyrimidine dan amino pyridine berperan menjaga aktivitas enzimatis dan seluler. Analog tetrahydronaphthyridine didesain untuk meningkatkan farmakokinetik dari Abemaciclib yang lebih baik. Atom deuterium (D) yang memiliki posisi berbeda dapat menambah stabilitas metabolik Abemaciclib. Terjadi peningkatan 11-45% terhadap stabilitas metabolik yang ditunjukkan dengan nilai waktu paruh ($t_{1/2}$) yang lebih tinggi.

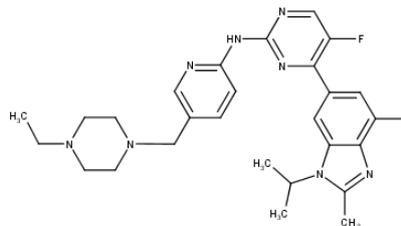
Kata kunci : Abemaciclib; Inhibitor *CDK4*; Inhibitor *CDK6*; SAR

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang banyak ditemukan pada wanita di seluruh dunia, yakni sebanyak 30% dari seluruh tipe kanker. Target terapi kanker payudara sebagian besar menargetkan pada protein yang mengontrol siklus sel sebagai disregulasi dari proliferasi seluler. Progresi selama siklus sel diregulasi oleh gugus protein yang dikenal oleh *cyclins* yang merupakan bentuk aktif dari *cyclin-dependent kinases (CDKs)* (Corona & Generali, 2018). Pengembangan obat inhibitor CDKs terbaru telah mencapai generasi ketiga. Contoh obat generasi pertama adalah Imatinib, generasi kedua adalah Dinaciclib, dan generasi ketiga adalah Palbociclib, Ribociclib, dan Abemaciclib. Abemaciclib (Gambar 1) merupakan molekul kecil sebagai inhibitor *CDK4* dan *CDK6* yang telah berhasil dikembangkan dari pre-klinik berlanjut ke uji klinik. Strukturnya berbeda dengan Palbociclib dan Ribociclib, memiliki selektivitas lebih besar pada *CDK4* secara *in vitro*. Kemampuan Abemaciclib sebagai inhibitor *CDK4/6* telah berhasil divalidasi pada *human melanoma xenografts* (McCartney dkk., 2018).

Abemaciclib dikembangkan oleh Eli Lilly dengan nama dagang VERZENIO telah disetujui oleh FDA sebagai obat untuk pasien yang memiliki HR (*Hormone Receptor*)-positif, HER (*Human epidermal growth factor receptor*) 2 negatif atau kanker payudara

metastasis dengan perkembangan penyakit setelah terapi endokrin (FDA, 2017). Studi awal tentang *Structur-Activity Relationship* (SAR) dilakukan untuk mengetahui hubungan struktur dengan aktivitasnya. Parameter berupa IC50 (*Inhibitor Concentration* 50) penting diketahui untuk melihat aktivitasnya serta selektivitasnya jika dibandingkan dengan generasi obat sebelumnya. Nilai waktu paruh juga dapat menunjukkan lamanya obat berada di dalam tubuh. Dengan mengetahui SAR maka dapat dilakukan modifikasi pada struktur senyawa untuk memperoleh aktivitas yang lebih baik. Tujuan penulisan review artikel ini untuk mengetahui tentang Abemaciclib yang meliputi mekanisme aksi, sintesis, dan *Structure-Activity Relationship* (SAR).

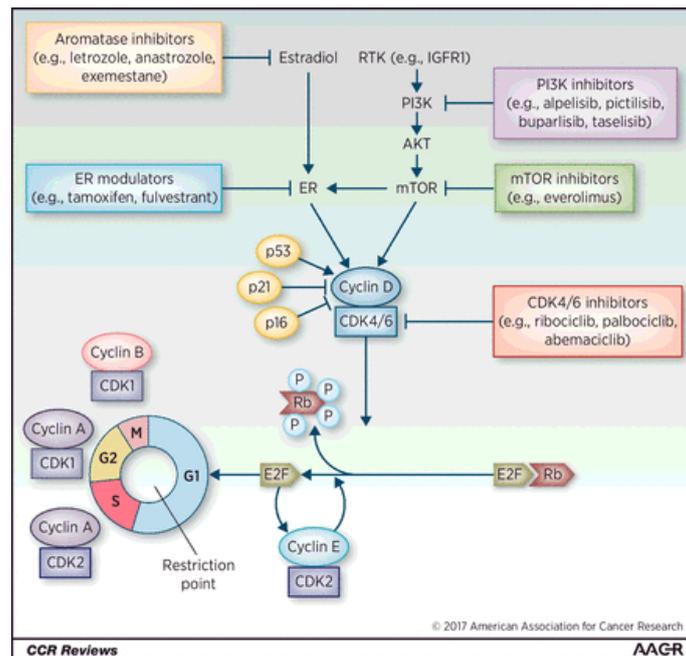


Gambar 1. Struktur Abemaciclib (Flick, dkk., 2019)

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Mekanisme Aksi Abemaciclib

Mekanisme aksi Abemaciclib seperti pada Gambar 2, yaitu dengan menghambat *Cyclin-dependent kinase* 4 (CDK4) dan 6 (CDK6) pada ikatan ATP dari CDK4 dan CDK6. Kedua enzim tersebut bertanggungjawab terhadap fosforilasi dan deaktivasi dari protein retinoblastoma (Rb) yang berperan dalam progresi siklus sel dari fase G1 sampai S yang memastikan kondisi tersebut mencukupi untuk terjadinya pertumbuhan dan divisi sel sebelum *irreversible* untuk berdivisi (Caldon dkk., 2006; Johnson & Skotheim, 2013; Lange & Yee, 2011). Protein Rb merupakan regulator yang secara langsung mengontrol progresi sel dari fase G1 sampai S. Pada saat hipofosforilasi, Rb menghambat progresi selama siklus sel berlangsung dengan mengikat dan menurunkan aktivitas E2F dari faktor transkripsi. CDK4 dan CDK 6 dalam kompleks dengan cyclin D dan CDK2/cyclin E dapat menginduksi fosforilasi dari RB sehingga terjadi proliferasi dan inisiasi pembelahan sel. Apabila CDK4 dan CDK6 dihambat maka tidak terjadi hiperfosforilasi Rb sehingga Rb dihambat untuk melakukan inisiasi pembelahan sel atau disebut “G1 *restriction point*” (Corona & Generali, 2018; Dyson, 1998). Abemaciclib merupakan inhibitor CDK4 dan CDK6 sehingga dapat menghambat proliferasi dari sel tumor Rb-positif dan menunjukkan penghambatan pertumbuhan *dose-dependent* pada reseptor estrogen (ER) positif kanker payudara. Abemaciclib memiliki kemampuan selektivitas inhibitor yang lebih tinggi terhadap kompleks CDK4/cyclin D1 dan CDK6/cyclin D1 (Kwapisz, 2017; Zha dkk., 2018).



Gambar 2. Mekanisme Aksi Abemaciclib

Generasi pertama inhibitor CDK tidak selektif terhadap CKD4 dan CDK6 yang memiliki toksisitas yang sangat tinggi serta efikasi yang rendah, contohnya: Flavopiridol (Cimini, dkk. 2016), Seliciclib (Vella dkk., 2016), Dinaciclib (Alagpulinsa dkk., 2017), dan Milciclib (Aspeslagh, dkk. 2017). Sedangkan generasi kedua didesain agar lebih selektif terhadap CDK2 dan CDK4, namun masih memiliki masalah toksisitas, contohnya: Dinaciclib. Generasi ketiga menunjukkan selektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan generasi sebelumnya dan dapat meningkatkan efektivitas serta menurunkan efek sampingnya, contohnya: Abemaciclib, Ribociclib, dan Palbociclib (Asghar dkk., 2015; Poratti & Marzaro, 2019).

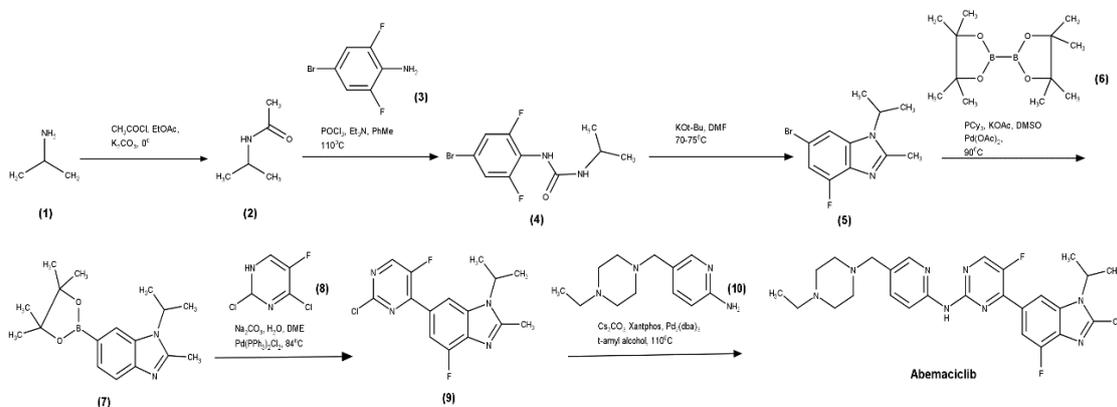
Di antara ketiga agen inhibitor CDK4 dan CDK6 generasi ketiga, mekanisme aksinya sama, yakni menghambat ikatan ATP namun terdapat perbedaan beberapa struktur dan biokimia yang dapat mempengaruhi aktivitas klinik masing-masing. Jika dibandingkan dengan Palbociclib dan Ribociclib, Abemaciclib memiliki selektivitas yang lebih tinggi untuk CDK4 (McCartney dkk., 2018; Musgrove dkk., 2011). Abemaciclib menunjukkan aksi sebagai inhibitor kompetitif ikatan ATP dari CDK4 dan CDK6 yang memiliki kekuatan 14 kali lebih poten menyerang CDK4 dibandingkan CDK6 (Lallena, dkk. 2015). Selektivitas Abemaciclib dilihat dari nilai IC_{50} terhadap enzim CDK, antara lain : $CDK1 > \mu M$, $CDK2 > 500 \text{ nM}$, $CDK4 = 2 \text{ nM}$, $CDK6 = 5 \text{ nM}$, $CDK7 = 300 \text{ nM}$, $CDK9 = 57 \text{ nM}$. Semakin kecil nilai IC_{50} menunjukkan semakin tinggi efektivitas obat tersebut terhadap target enzim CDK. Dapat dilihat bahwa nilai IC_{50} yang paling kecil adalah CDK4 dan CDK6. Hal ini menunjukkan Abemaciclib selektif terhadap target CDK4 dan CDK6 (Poratti & Marzaro, 2019)

Pada pengobatan metastasis kanker payudara, ketiga agen dari generasi ketiga dikombinasi dengan terapi endokrin. Abemaciclib memperlihatkan efikasi yang lebih baik dan profil keamanan yang lebih baik. Hanya Abemaciclib yang menunjukkan efikasi pada dosis berlanjut sebagai agen tunggal (Goetz dkk., 2017). Abemaciclib dikatabolisme

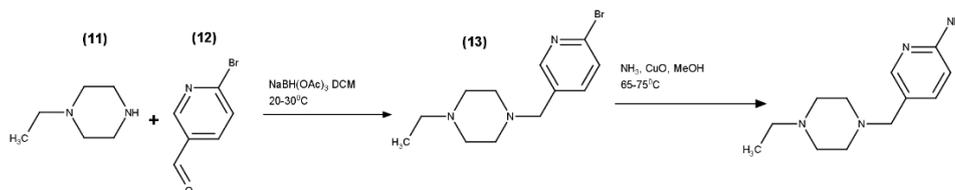
oleh enzim CPY3A4 menjadi derivat N-desethyl yang paling dominan, hydroxyabemaciclib, dan hydroxy-N-desethylabemaciclib. Setelah masuk melalui rute oral, Abemaciclib mencapai C_{max} dalam 4-24 jam (FDA, 2017; Poratti & Marzaro, 2019)

B. Sintesis Abemaciclib

Sintesis Abemaciclib dapat dilihat pada Gambar 3. Kerangka heterosilik (5) Abemaciclib disintesis melalui kondensasi antara acetamide (2) dan 4-bromo-2,6-difluoroanilin (3) sehingga terbentuk amidine (4). Kemudian terjadi intramolekuler siklisasi dalam DMF untuk membentuk benzamidazole (5). Reaksi Miyaura borylation terjadi, yakni adanya atom brom (5) diganti dengan pinacol borane (6) hingga terbentuk boronic ester (7). Kemudian (7) terjadi kopling Suzuki dengan 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine (8) yang menghasilkan produk intermediate penultimate chloropyrimidine (9). Rantai samping amino (10) disintesis dengan mereduksi amina dari 2-bromo-5-formylpyridine dan ethylpiperazine dilanjutkan dengan atom brom yang digantikan oleh amina seperti pada Gambar 4.

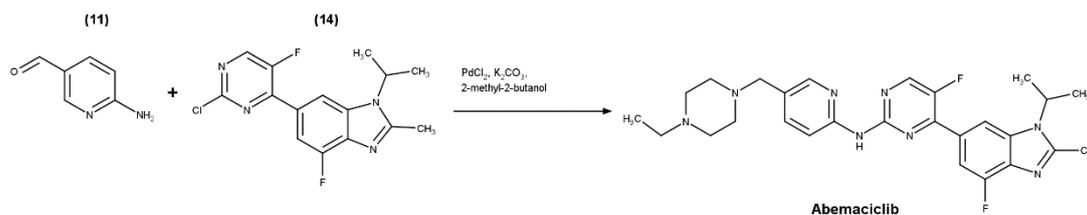


Gambar 3. Jalur Sintesis Abemaciclib (Poratti & Marzaro, 2019)



Gambar 4. Sintesis Aminopyridine (Flick dkk., 2019)

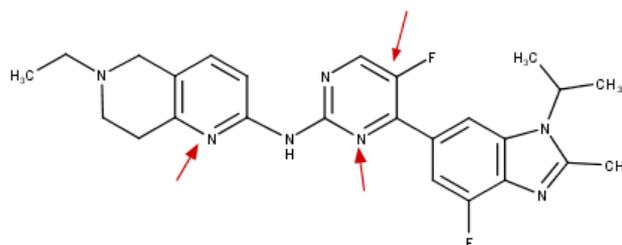
Tahap terakhir, terjadi kondensasi Buchwald antara (9) dan (10) menghasilkan Abemaciclib (Flick dkk., 2019; Poratti & Marzaro, 2019). Aminopyridine (10) dihasilkan melalui dua tahap seperti pada Gambar 4. Pertama dengan reduksi aminase dari 6-bromonicotin-aldehyde (12) dengan ethylpiperazine (11) menjadi bentuk bromopyridine (13). Kemudian dikonversi melalui kopling Ullman dengan ammonia dan tembaga oksida menjadi Aminopyridine (10) (Flick dkk., 2019). Sintesis Abemaciclib dengan jalur lain seperti pada Gambar 5 dapat dilakukan dengan jalur reduksi aminase dari senyawa (14) dengan ethylpiperazine (11) melalui jalur Leukart-Wallach aminase reduktif (Poratti & Marzaro, 2019).



Gambar 5. Jalur Alternatif Sintesis Abemaciclib (Poratti & Marzaro, 2019)

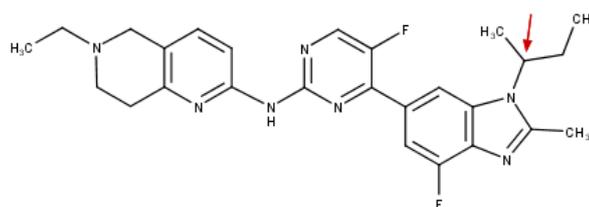
C. *Structure-Activity Relationship (SAR)*

Studi awal tentang *Structure-Activity Relationship (SAR)* dari derivat amina diheteroaromatik sebagai inhibitor CDK4/6 menunjukkan bahwa amino pyrimidine dan amino pyridine berperan menjaga aktivitas enzimatik dan seluler. Analog tetrahydronaphthyridine didesain untuk meningkatkan farmakokinetik dari Abemaciclib yang lebih baik. Apabila menghilangkan nitrogen pada tetrahydronaphthyridine atau pyrimidine dapat menurunkan secara signifikan aktivitas enzimatik CDK1, namun dapat menjaga aktivitas enzimatik yang terjadi pada CDK4. Gugus bertanda panah merah (Gambar 6) mempengaruhi aktivitas enzimatik pada CDK4 dan CDK1. Aktivitas CDK4 yang paling tinggi dan CDK1 yang paling rendah ditunjukkan struktur dengan substituen pada tanda panah merah seperti pada Gambar 6.



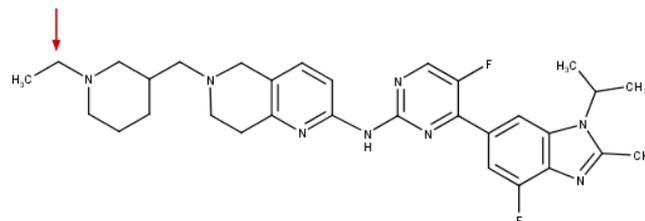
Gambar 6. Struktur Modifikasi (Zha dkk., 2018)

Apabila menggantikan gugus iso-propil pada tetrahydronaphthyridine dengan gugus sec-butil dapat menjaga aktivitas enzimatik CDK4 dan potensi seluler. Namun, apabila penggantinya adalah gugus siklopropilmetil maka dapat menurunkan sedikit aktivitas inhibitor CDK4. Substitusi gugus yang lebih *rigid* atau *bulk* menyebabkan penurunan potensi CDK4 karena hidrofobik pada protein tidak dapat berinteraksi dengan gugus yang *rigid* atau *bulk*. Semua substituen hidrofilik seperti metoksi, hidroksi, atau dimetilamino dapat menjaga potensi enzimatik tetapi substitusi hidrofobik fluorin dapat menurunkan aktivitas inhibitor CDK4. Aktivitas CDK4 dipengaruhi oleh substitusi pada tanda panah merah seperti Gambar 7. Struktur dengan substituen pada tanda panah merah Gambar 7 menunjukkan aktivitas yang paling tinggi.



Gambar 7. Struktur Modifikasi (Zha dkk., 2018)

Permeabilitas atau kemampuan obat terabsorpsi ke dalam darah dapat dilihat dari nilai pKa, semakin besar permeabilitasnya maka semakin memiliki efektivitas yang tinggi pula obat tersebut. Penggantian gugus dimetilamino dengan gugus yang lebih polar dan bultseperti piperazin, piperidin, dan pirolidin, dapat menjaga aktivitas selektivitas dan potensi enzimatik CDK4. Namun, profil farmakokinetik masih kurang baik. Hal ini kemungkinan dari analog amida menentukan pemejanaan *in vivo* yang buruk dan klirens yang tinggi. Gugus metil pada karbon dari amida linker meningkatkan selektivitas terhadap CDK4/CDK1. Analog amida dengan rantai samping basa menunjukkan kemampuan enzimatik dan potensi seluler dengan peningkatan selektivitas terhadap CDK1/CDK4. Reduksi amida dapat meningkatkan selektivitas namun menurunkan sedikit potensi seluler. Hal ini berlawanan dengan menghilangkan amida dapat memberikan aktivitas enzimatik CDK4 yang baik dan seluler potensi dengan meningkatkan selektivitas. Semua analog memperlihatkan potensi *in vitro* yang baik dan memiliki 700 x lebih selektif. Di antara semua analog, substitusi pada tanda panah merah Gambar 8 memperlihatkan selektivitas yang paling tinggi, yaitu 800 kali lebih selektif terhadap enzim CDK1/CDK4 dengan potensi seluler (Zha dkk., 2018).



Gambar 8. Struktur Modifikasi (Zha dkk., 2018)

Hubungan struktur Abemaciclib dengan aktivitasnya, ditunjukkan pada atom deuterium (D) yang memiliki posisi berbeda dapat menambah stabilitas metabolik Abemaciclib. Terjadi peningkatan 11-45% terhadap stabilitas metabolik yang ditunjukkan dengan nilai waktu paruh ($t_{1/2}$) yang lebih tinggi (Poratti & Marzaro, 2019).

KESIMPULAN

Abemaciclib merupakan inhibitor CDK generasi ketiga yang memiliki selektivitas yang lebih tinggi untuk CDK4. Diantara ketiga agen inhibitor CDK4 dan CDK6 generasi ketiga, terdapat perbedaan beberapa struktur dan biokimia yang dapat mempengaruhi aktivitas klinik masing-masing. Abemaciclib memperlihatkan efikasi yang lebih baik dan profil keamanan yang lebih baik. Modifikasi analog tetrahydronaphthyridine pada Abemaciclib dapat didesain untuk meningkatkan efek farmakokinetik menjadi lebih baik. Dengan mengetahui *Structure-Activity Relationship* (SAR) maka dapat dengan mudah melakukan modifikasi pada struktur senyawa untuk meningkatkan efektivitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Alagpulinsa, D. A., Ayyadevara, S., Yaccoby, S., & Reis, R. J. S. (2017). A cyclin-dependent kinase inhibitor, dinaciclib, impairs homologous recombination and sensitizes multiple myeloma cells to PARP inhibition. *Mol Cancer Ther.*, *15*(2), 241–250.
- Asghar, U., Witkiewicz, A. K., Turner, N. C., & Knudsen, E. S. (2015). The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, *14*, 130–146.
- Aspeshlagh, S., Shailubhai, K., Bahleda, R., Gazzah, A., Varga, A., Hollebecque, A., Massard, C., Spreafico, A., Reni, M., & Soria, J.-C. (2017). Phase I dose-escalation study of milciclib in combination with gemcitabine in patients with refractory solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *79*(6), 1257–1265.
- Caldon, C. E., Daly, R. J., Sutherland, R. L., & Musgrove, E. A. (2006). Cell cycle control in breast cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, *97*(2), 261–274.
- Cimini, A., d'Angelo, M., Benedetti, E., D'Angelo, B., Laurenti, G., Antonosante, A., Cristiano, L., Di Mambro, A., Barbarino, M., Castelli, V., Cinque, B., Cifone, M. G., Ippoliti, R., Pentimalli, F., & Giordano, A. (2017). Flavopiridol: An Old Drug with New Perspectives? Implication for Development of New Drugs. *Journal of cellular physiology*, *232*(2), 312–322.
- Corona, S.P., & Generali, D. (2018). Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2– advanced breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, *12*, 321–330.
- Dyson, N. (1998). The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev*, *12*(15), 2245–2262.
- FDA. (2017). *VERZENIO (Abemaciclib Tablet) Initial U.S. Approval*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208716s000lbl.pdf
- Flick, A. C., Leverett, C. A., Ding, H. X., McInturff, E., Fink, S. J., Helal, C. J., & O'Donnell, C. J. (2019). Synthetic Approaches to the New Drugs Approved during 2017. *Journal of Medicinal Chemistry*, *62*(16), 7340–7382.
- Goetz, M., Toi, M., Campone, M., & Al., E. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *35*(32), 3638–3646.
- Johnson, A., & Skotheim, J. M. (2013). Start and the restriction point. *Curr Opin Cell Biol*, *25*(6), 717–723.
- Kwapisz, D. (2017). Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat*, *166*(1), 41–54.
- Lallena, M. J., Boehnke, K., Torres, R., Hermoso, A., Amat, J., Calsina, B., De Dios, A., Buchanan, S., Du, J., Beckmann, R. P., Gong, X., & McNulty, A. (2015). Abstract 3101: In-vitro characterization of Abemaciclib pharmacology in ER+ breast cancer cell lines. *Molecular and Cellular Biology*.
- Lange, C. A., & Yee, D. (2011). Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, *18*(2011), 19–24.

- McCartney, A., Moretti, E., Sanna, G., Pestrin, M., Risi, E., Malorni, L., Biganzoli, L., & Di Leo, A. (2018). The Role of Abemaciclib in Treatment of Advanced Breast Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *10*, 175883591877692.
- Musgrove, E. A., Caldon, C. E., Barraclough, J., Stone, A., & Sutherland, R. L. (2011). Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer*, *11*(8), 558–572.
- Poratti, M., & Marzaro, G. (2019). Third-generation CDK inhibitors: A review on the synthesis and binding modes of Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *172*, 143–153.
- Vella, S., Tavanti, E., Hattinger, C. M., Fanelli, M., Versteeg, R., Koster, J., Picci, P., & Serra, M. (2016). Targeting cdks with roscovitine increases sensitivity to DNA damaging drugs of human osteosarcoma cells. *PLOS ONE*, *11*(11).
- Zha, C., Deng, W., Fu, Y., Tang, S., Lan, X., Ye, Y., Su, Y., Jiang, L., Chen, Y., Huang, Y., Ding, J., Geng, M., Huang, M., & Wan, H. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of tetrahydronaphthyridine derivatives as bioavailable CDK4/6 inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *148*, 140–153.