

Pengobatan Malaria Melalui Target Enzim

Sri Sundari

Bagian Parasitologi, FK Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Abstract

Plasmodium falciparum causes the most severe form of malaria which is fatal in many cases. The emergence of drug-resistant strains of *P. falciparum* to the standard therapy of malaria (i.e. kloroquin) requires the new drug enzyme targets to be identified. This review covers in details: the enzymes of purin salvage pathway; pyrimidine biosynthesis; protease involved in catabolism on haemoglobin. The review also briefly touches upon other potential targets in the treatment of malaria *falciparum*.

Keywords : drug targets, *Plasmodium falciparum*, purine salvage pathway, pyrimidine biosynthesis, protease.

Abstrak

Plasmodium falciparum menyebabkan bentuk penyakit malaria yang paling berat yang menyebabkan kematian dalam banyak kasus. Munculnya strain-strain *P. falciparum* yang resisten obat antimalaria (yaitu klorokuin) mengharuskan untuk menggali target enzim obat baru yang dapat digunakan untuk pengobatan malaria. Tinjauan ini membicarakan secara detil tentang: enzim-enzim dalam proses metabolisme purin; biosintesis pirimidin dan protease yang terlibat dalam katabolisme hemoglobin. Selain itu, secara singkat tinjauan ini juga akan membicarakan tentang target enzim potensial lainnya untuk terapi malaria *falciparum*.

Kata kunci : target obat, *plasmodium falcifarum*, proses metabolisme purin, biosintesis pirimidin, protease.

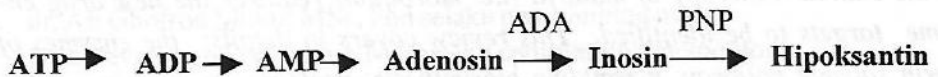
Penjelasan

Ada beberapa proses metabolisme parasit malaria yang terkait dalam pengembangan obat terhadap malaria antara lain:

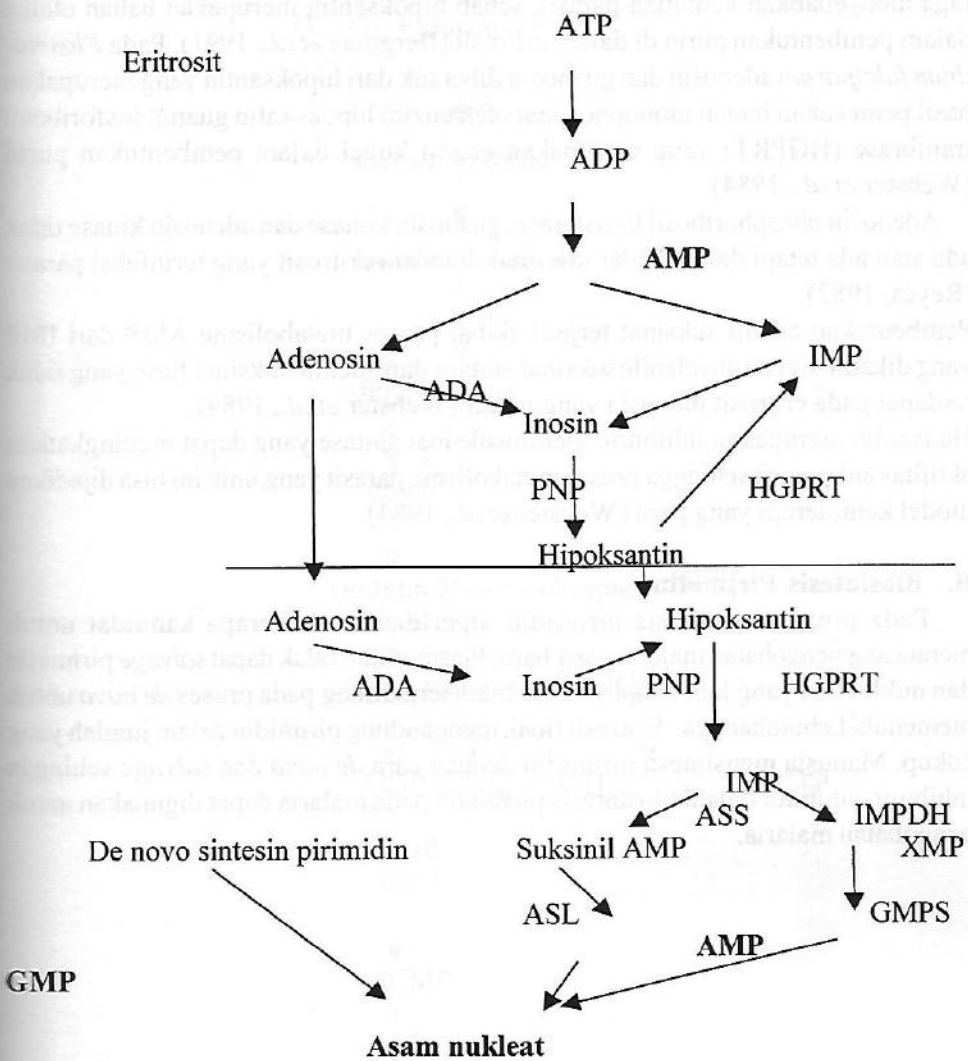
A. Proses Metabolisme Purin

Semua protozoa parasit dan *Plasmodium falciparum* memperoleh purin dari luar tubuhnya. Hilangnya *uptake* susunan penamaan dan tetapnya glisin akan menyebabkan biosintesis purin *de novo* hilang. Pada *Plasmodium falciparum* nukleotida purin dihasilkan melalui jalan *salvage*. Ketergantungan *Plasmodium falciparum* dalam pertumbuhan dan perkembangannya membuat enzim-enzim yang terlibat pada proses ini menjadi kandidat dalam pengembangan pengobatan malaria.

Bahan utama metabolisme purin di dalam eritrosit adalah hipoksantin yang diperoleh dari pemecahan ATP :



Proses *salvage* purin secara lengkap dapat dilihat pada gambar di bawah ini :



Gambar 1. *Salvage* purin *Plasmodium falciparum* di dalam eritrosit.

Keterangan enzim yang terlibat : ADA (Adenosin deaminase), HGPRT (Hipoksantin guanin phosphoribosil tranferase), PNP(purin nukleosid phosphorilase), ASS(adenilosuksinat synthase), MPDH(inosin monophosphat dehidrogenase), ASL(Adenilosuksinat lyase), GMPS(guanosin monophosphat synthase)

Pemberian 2-deoksikoformisin yang menghambat deaminasi adenosin mengakibatkan penurunan angka parasitemia kera yang terinfeksi *Plasmodium*

knowlesi (Webster *et al.*, 1984). Penambahan xantin oxidase pada medium kultur juga menyebabkan kematian parasit, sebab hipoksantin merupakan bahan utama dalam pembentukan purin di dalam eritrosit (Bergman *et al.*, 1991). Pada *Plasmodium falciparum* adenosin dan guanosisin dibentuk dari hipoksantin yang merupakan hasil pemecahan inosin monophosphat oleh enzim hipoksantin guanin fosforibosil tranferase (HGPRT) yang merupakan enzim kunci dalam pembentukan purin (Webster *et al.*, 1984).

Adenosin phosphoribosil transferase, guanosisin konase dan adenosin kinase tidak ada atau ada tetapi dalam kadar minimal di dalam eritrosit yang terinfeksi parasit (Reyes, 1982).

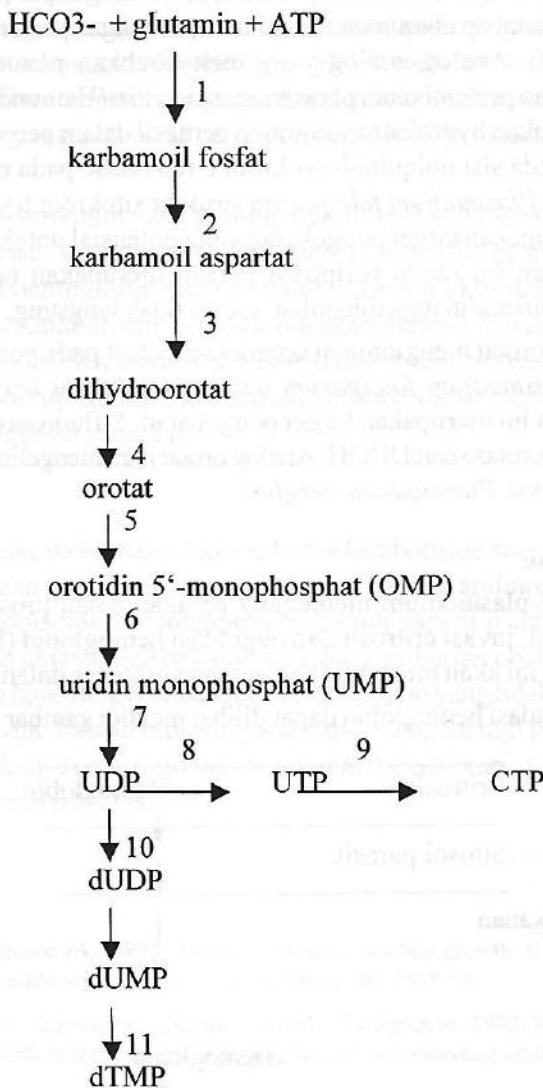
Pembentukan adenil suksinat terjadi akibat proses metabolisme AMP dari IMP yang dikatalisis enzim adenilosuksinat sintase dan adenilosuksinat liase yang tidak terdapat pada eritrosit manusia yang matur (Webster *et al.*, 1984).

Hadacidin merupakan inhibitor adenilosuksinat sintase yang dapat meningkatkan aktifitas antiparasit sehingga proses metabolisme parasit yang unik ini bisa dijadikan model kemoterapi yang baru (Webster *et al.*, 1984).

B. Biosintesis Pirimidin

Pada proses biosintesis pirimidin diperlihatkan beberapa kandidat untuk merancang pengobatan malaria yang baru. Plasmodium tidak dapat *salvage* pirimidin dan nukleotida yang lain tetapi semata-mata tergantung pada proses *de novo* untuk memenuhi kebutuhannya. Eritrosit tidak mengandung pirimidin dalam jumlah yang cukup. Manusia mensintesa pirimidin dengan cara *de novo* dan *salvage* sehingga inhibitor-inhibitor dalam biosintesis pirimidin pada malaria dapat digunakan untuk pengobatan malaria.

Biosintesis pirimidin secara lengkap dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 2. Biosintesis pirimidin *de novo*.

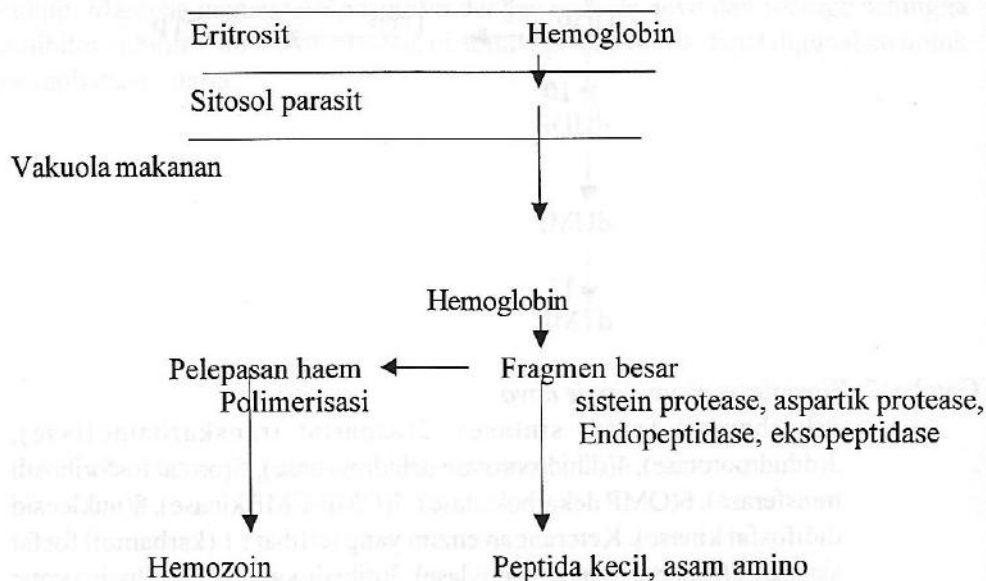
1(karbamoil fosfat sintase), 2(aspartat transkarbamoilase), 3(dihydroorotase), 4(dihydroorotase dehidrogenase), 5(orotat fosforibosil transferase), 6(OMP dekarboksilase), 7(UMP-CMP kinase), 8(nukleosid didifosfat kinase), Keterangan enzim yang terlibat : 1 (karbamoil fosfat sintase), 2(aspartat trankarbamoylase), 3(dihydroorotase), 4(dihydroorotat 9(CTP sintase), 10(ribonukleosid sintase), 11(timidilat sintase dihidrofolat reduktase).

Enzim dihydroorotat dehidrogenase (DHODH) terdapat dalam mitokondria dan dihubungkan dengan rantai transpot elektron. Analog naptoquinon menghambat rantai respirasi pada tahap ubiquinon, hal ini berbeda dengan yang terjadi pada mamalia. (Fry *et al.*, 1992). Analog-analog yang menyebabkan penurunan tingkat UTP dan menghentikan pertumbuhan parasit secara *in vitro* (Hamond *et al.*, 1985). Atovaquon yang merupakan hidroksinaptoquinon berhasil dalam percobaan klinik. Atovaquon berikatan pada sisi ubiquinol-cyokrom c reduktase pada rantai respirasi (Hudson, 1993). Pada *Plasmodium falciparum* struktur sitokrom b yang merupakan sisi ikat quinon merupakan target pengobatan yang potensial untuk hidroksinaptoquinon. Pada keadaan ini rantai respirasi parasit merupakan target pengobatan selain biosintesis pirimidin juga dihambat secara tidak langsung.

Derivat orotat menginhibisi secara kompetitif pada posisi 5 dihydroorotase dan DHOH *Plasmodium falciparum* dan juga memacu kerja antiparasit, sehingga kedua enzim ini merupakan target pengobatan. 5-fluoroorotat menginhibisi secara baik dihydroorotase dan DHOH. Analog orotat juga mengeliminasi parasitemia mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*.

C. Protease

Protease plasmodium memegang peranan dalam proses pengkodean protein, ruptur skizon, invasi eritrosit dan degradasi hemoglobin (McKerrow *et al.*, 1994). Pada tulisan ini akan menampilkan peranan protease dalam degradasi hemoglobin. Skema degradasi hemoglobin dapat dilihat melalui gambar berikut:



Gambar 3. Skema katabolisme hemoglobin oleh *Plasmodium falciparum*.

Sistein protease dan aspartik protease juga berperan di dalam proses degradasi hemoglobin. Protease menghambat leupeptin dan L-trans-epoksisuksinil-leucyl-amino-(4guanido)butan (E64) yang menyebabkan akumulasi hemoglobin di dalam vakuola makanan parasit sehingga proteolisis hemoglobin terhambat. (Rosenthal et al., 1991; 1993). Peptid fluorometil keton juga menghambat enzim sistein protease plasmodium. Hambatan yang potensial menggunakan Dock program dan model struktur sistein protease.

Vakuola makanan plasmodium yang kosong memiliki pH yang sensitif terhadap aktivitas aspartik protease. (Goldberg et al., 1991). Aspartik protease I akan melakukan pemotongan hemoglobin yang pertama sebelum aktivitas proteolisis vakuola mengambil alih. Katabolisme hemoglobin akan diawali inisiasi degradasi oleh aspartik protease I, diikuti oleh aspartik protease II dan sistein protease. (Gluzman et al., 1994). E64 yang merupakan inhibitor sistein protease dapat memblokir secara komplit degradasi hemoglobin secara *in vivo*.

Simpulan

Bagian proses glikolisis, biosintesis nukleotida dan katabolisme haem merupakan target untuk pengembangan obat antimalaria yang baru. Derivat anilinoakridin yang bertitik tangkap pada topoisomerase mampu membunuh parasit pada konsentrasi nanomolar. Pertumbuhan parasit juga terhambat akibat pemberian obat antitubulin. Proses polimerisasi haem baik yang melibatkan enzim maupun yang tidak merupakan target pengobatan yang baik. Desain molekul yang dapat menghalangi proses invasi, *adhesi* dan *rosetting* akan dapat digunakan sebagai kemoterapi yang mampu menghambat terjadinya malaria otak.

Daftar Pustaka

- Bergman PA., Human L, freese JA., 1991. Xanthine oxydase inhibits growth of *Plasmodium falciparum* in human erythrocytes in vitro. *J. Clin. Invest.* 88:1848-55.
- Carlson J, Helmby H, Hill AV., Brewser D, Greenwood BM., Wahlgren M. 1990. Human cerebral malaria: association with erythrocyte rosetting and lack of anti-rosetting antibodies. *Lancet.* 336:1457-60.
- Fry M, Pudney M. 1992. Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-(trans-4-(4'-chlorophenyl)cyclohexyl)-3-hydroxy-1, 4-naphthoquinone (566C80). *Biochem Pharmacol.* 43:1545-53
- Gero AM., Brown GV., Sullivan WJ. 1984. Pyrimidine de novo synthesis during the life cycle of the intraerythrocytic stage of *Plasmodium falciparum*. *J. Parasitol.* 9:66-8.
- Goldberg DE, Slater AF, Beavis R, Chait B, Cerami A, Haenderson GB. 1991. Hemoglobin degradation in human malaria pathogen *Plasmodium falciparum*: A catabolic pathway initiated by a specific aspartic protease. *J. Exp. Med.* 173:961-9.

- Gluzman IY, Francis SE, Oksman A, Smith CE, Daffin KL, Goldberg DE. 1994. Order and the specificity of the *Plasmodium falciparum* haemoglobin degradation pathway. *J. Clin. Invest.* 93:1602-8.
- Hammond D.J, Burchell J.R, Pudney M. 1985. Inhibition of Pyrimidine biosynthesis de novo in *Plasmodium falciparum* by 2-(4-t-butylcyclohexyl)-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone *in vitro*. *Mol Biochem. Parasitol.* 14:97-109
- Hudson A.T. 1993. Atovaquon – A novel broad spectrum antiinfective drug. *Parasitol Today*, 9:66-8.
- McKerrow JH, Sun E, Rosenthal PJ, Bouvier J. 1994. The protease and pathogenicity of parasitic protozoa. *Annu Rev. Microbiol.* 47:821-53.
- Reyes P, Rathod PK, Sanchez DJ, Mrema JE, Rieckmann KH, Heidrich HG. 1982. Enzymes of purine and pyrimidine metabolism from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Mol biochem Parasitol.* 5:275-90.
- Rosenthal PJ, Lee GK, Smith RE. 1993. Inhibition of *Plasmodium vinckei* cystein proteinase cures murine malaria. *J clin Invest.* 91:1052-6.
- Rosenthal PJ, Wollish WS, Palmer JT, Rasnick D. 1991. Antimalarial effects of peptides inhibitors of a *Plasmodium falciparum* cystein proteinase. *J clin Invest.* 88:1467-72.
- Webster HK, Wiesmann WP, Pavia CS. 1984. Adenosine deaminase in malaria infection: effect of 2'-deoxycoformycin *in vivo*. *Adv. Exp Med biol.* 165:225-9.
- WHO, 2000. Malaria Control. *WHO Plan of Action 2000-2001*, World Health Organization Representative to Indonesia. *Internet*.
- WHO. 2001. Malaria in Indonesia: Prevention and Treatment. *Internet*. 1-5.