

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, Jerry M, and Suzanne Cory. 2018. "The BCL-2 Arbiters of Apoptosis and Their Growing Role as Cancer Targets." *Cell Death & Differentiation* 25(1): 27–36.
- Al-Dhfyan, Abdullah et al. 2022. "Crosstalk Between Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) and BCL-2 Pathways Suggests the Use of AhR Antagonist to Maintain Normal Differentiation State of Mammary Epithelial Cells During BCL-2 Inhibition Therapy." *Journal of Advanced Research*.
- Ancey, Pierre-Benoit, Caroline Contat, and Etienne Meylan. 2018. "Glucose Transporters in Cancer – from Tumor Cells to the Tumor Microenvironment." *The FEBS Journal* 285(16): 2926–43.
- Angahar, Lord Tertese. 2017. "An Overview of Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology, and Cancer Risks Reduction." *MOJ Biology and Medicine* 1(4).
- Barclay, Thomas, Milena Ginic-Markovic, Peter Cooper, and Nikolai Petrovsky. 2012. "The Chemistry and Sources of Fructose and Their Effect on Functionality and Health Implications." *Journal of Excipients and Food Chemicals* 3: 67.
- Barron, Carly C., Philip J. Bilan, Theodoros Tsakiridis, and Evangelia Tsiani. 2016. "Facilitative Glucose Transporters: Implications for Cancer Detection, Prognosis and Treatment." *Metabolism* 65(2): 124–39.
- Bata, Nicole, and Nicholas D. P. Cosford. 2021. "Cell Survival and Cell Death at the Intersection of Autophagy and Apoptosis: Implications for Current and Future Cancer Therapeutics." *ACS Pharmacology & Translational Science* 4(6): 1728–46.
- Bray, George A. 2013. "Energy and Fructose From Beverages Sweetened With Sugar or High-Fructose Corn Syrup Pose a Health Risk for Some People." *Advances in Nutrition* 4(2): 220–25.
- Brooks, S C, E R Locke, and H D Soule. 1973. "Estrogen Receptor in a Human Cell Line (MCF7) from Breast Carcinoma." *The Journal of biological chemistry* 248(17): 6251–53.
- Bu, Pengcheng et al. 2018. "Aldolase B-Mediated Fructose Metabolism Drives Metabolic Reprogramming of Colon Cancer Liver Metastasis." *Cell Metabolism* 27(6): 1249-1262.e4.
- Chang, Chih-Hao et al. 2015. "Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression." *Cell* 162(6): 1229–41.
- Charrez, B er enice, Liang Qiao, and Lionel Hebbard. 2015. "The Role of Fructose in Metabolism and Cancer." *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 22(2).

- Chen, Wen-Lian et al. 2016. "Enhanced Fructose Utilization Mediated by SLC2A5 Is a Unique Metabolic Feature of Acute Myeloid Leukemia with Therapeutic Potential." *Cancer Cell* 30(5): 779–91.
- Cura, Anthony J., and Anthony Carruthers. 2012. "Role of Monosaccharide Transport Proteins in Carbohydrate Assimilation, Distribution, Metabolism, and Homeostasis." In *Comprehensive Physiology*, Wiley, 863–914.
- Das, Undurti N. 2015. "Sucrose, Fructose, Glucose, and Their Link to Metabolic Syndrome and Cancer." *Nutrition* 31(1): 249–57.
- Dholariya, Sagar J., and Josephine A. Orrick. 2021. StatPearls *Biochemistry, Fructose Metabolism*.
- Elia, Ilaria, and Marcia C. Haigis. 2021. "Metabolites and the Tumour Microenvironment: From Cellular Mechanisms to Systemic Metabolism." *Nature Metabolism* 3(1): 21–32.
- Fan, Shulei et al. 2019. "Hyperuricemia and Its Related Histopathological Features on Renal Biopsy." *BMC Nephrology* 20(1): 95.
- Fan, Xiajing et al. 2017. "Increased Utilization of Fructose Has a Positive Effect on the Development of Breast Cancer." *PeerJ* 5: e3804.
- Farhadi, Pegah, Reza Yarani, Sadat Dokaneheifard, and Kamran Mansouri. 2020. "The Emerging Role of Targeting Cancer Metabolism for Cancer Therapy." *Tumor Biology* 42(10): 101042832096528.
- Fernández, Lara P., Marta Gómez de Cedrón, and Ana Ramírez de Molina. 2020. "Alterations of Lipid Metabolism in Cancer: Implications in Prognosis and Treatment." *Frontiers in Oncology* 10.
- Ferraris, Ronaldo P, Jun-Yong Choe, and Chirag R Patel. 2018. "Intestinal Absorption of Fructose." *Annual review of nutrition* 38: 41–67.
- Gauer, Julia S. et al. 2018. "Differential Patterns of Inhibition of the Sugar Transporters GLUT2, GLUT5 and GLUT7 by Flavonoids." *Biochemical Pharmacology* 152: 11–20.
- Godoy, Alejandro et al. 2006. "Differential Subcellular Distribution of Glucose Transporters GLUT1–6 and GLUT9 in Human Cancer: Ultrastructural Localization of GLUT1 and GLUT5 in Breast Tumor Tissues." *Journal of Cellular Physiology* 207(3): 614–27.
- Goncalves, Marcus D. et al. 2019. "High-Fructose Corn Syrup Enhances Intestinal Tumor Growth in Mice." *Science* 363(6433): 1345–49.
- Gowrishankar, Gayatri et al. 2011. "GLUT 5 Is Not Over-Expressed in Breast Cancer Cells and Patient Breast Cancer Tissues." *PLoS ONE* 6(11): e26902.
- Hamann, Ingrid et al. 2018. "Expression and Function of Hexose Transporters GLUT1, GLUT2, and GLUT5 in Breast Cancer—Effects of Hypoxia." *The FASEB Journal* 32(9): 5104–18.

- Han, Bing et al. 2021. "Fructose Metabolism Contributes to the Warburg Effect." *bioRxiv*: 2020.06.04.132902.
<http://biorxiv.org/content/early/2021/04/14/2020.06.04.132902.abstract>.
- Hsieh, Chi-Che et al. 2017. "Elevation of β -Galactoside A2,6-Sialyltransferase 1 in a Fructose-Responsive Manner Promotes Pancreatic Cancer Metastasis." *Oncotarget* 8(5): 7691–7709.
- Hsu, Peggy P., and David M. Sabatini. 2008. "Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond." *Cell* 134(5): 703–7.
- International Agency for Research on Cancer, WHO. 2021. "Age Standardized (World) Incidence Rates, Breast, All Ages."
- Ismail, Abdelrahman, and Marina Tanasova. 2022. "Importance of GLUT Transporters in Disease Diagnosis and Treatment." *International journal of molecular sciences* 23(15).
- Jaiswal, Natasha et al. 2015. "Fructose Induces Mitochondrial Dysfunction and Triggers Apoptosis in Skeletal Muscle Cells by Provoking Oxidative Stress." *Apoptosis* 20(7): 930–47.
- Jezierska-Drutel, Agnieszka, Steven A. Rosenzweig, and Carola A. Neumann. 2013. "Role of Oxidative Stress and the Microenvironment in Breast Cancer Development and Progression." In , 107–25.
- Jiang, Yan et al. 2016. "A Sucrose-Enriched Diet Promotes Tumorigenesis in Mammary Gland in Part through the 12-Lipoxygenase Pathway." *Cancer research* 76(1): 24–29.
- Jin, Xing et al. 2019. "An Essential Role for GLUT5-Mediated Fructose Utilization in Exacerbating the Malignancy of Clear Cell Renal Cell Carcinoma." *Cell Biology and Toxicology* 35(5): 471–83.
- KARALIOTAS, GEORGIOS I., KONSTANTINOS MAVRIDIS, ANDREAS SCORILAS, and GEORGE C. BABIS. 2015. "Quantitative Analysis of the mRNA Expression Levels of BCL2 and BAX Genes in Human Osteoarthritis and Normal Articular Cartilage: An Investigation into Their Differential Expression." *Molecular Medicine Reports* 12(3): 4514–21.
- Key, Timothy J et al. 2020. "Diet, Nutrition, and Cancer Risk: What Do We Know and What Is the Way Forward?" *BMJ*: m511.
- Kim, Jiyoung et al. 2020. "Ketoheksokinase-A Acts as a Nuclear Protein Kinase That Mediates Fructose-Induced Metastasis in Breast Cancer." *Nature Communications* 11(1).
- Krause, Nils, and Andre Wegner. 2020. "Fructose Metabolism in Cancer." *Cells* 9(12): 2635.
- Lanaspa, Miguel A. et al. 2014. "Endogenous Fructose Production and Fructokinase Activation Mediate Renal Injury in Diabetic Nephropathy." *Journal of the American Society of Nephrology* 25(11): 2526–38.

- Lee, A. V., S. Oesterreich, and N. E. Davidson. 2015. "MCF7 Cells--Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years." *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 107(7): djv073–djv073.
- Liang, Roger J. et al. 2021. "GLUT5 (SLC2A5) Enables Fructose-Mediated Proliferation Independent of Ketohexokinase." *Cancer & Metabolism* 9(1): 12.
- Lin, Benrui, Dinuo Li, and Lan Zhang. 2016. "Oxymatrine Mediates Bax and Bcl-2 Expression in Human Breast Cancer MCF7 Cells." *Pharmazie* 71(3): 154–57.
- Long, Jing-Pei. 2016. "Targeting Metabolism in Breast Cancer: How Far We Can Go?" *World Journal of Clinical Oncology* 7(1): 122.
- Mai, Brandon H, and Liang-Jun Yan. 2019. "The Negative and Detrimental Effects of High Fructose on the Liver, with Special Reference to Metabolic Disorders." *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 12: 821–26.
- McBrayer, Samuel K. et al. 2012. "Multiple Myeloma Exhibits Novel Dependence on GLUT4, GLUT8, and GLUT11: Implications for Glucose Transporter-Directed Therapy." *Blood* 119(20): 4686–97.
- McQuade, D. Tyler, Matthew B. Plutschack, and Peter H. Seeberger. 2013. "Passive Fructose Transporters in Disease: A Molecular Overview of Their Structural Specificity." *Organic & Biomolecular Chemistry* 11(30): 4909.
- Meng, Kai et al. 2019. "Interaction of HCCR-1 and Bax in Breast Cancer." *JBUON* 24(3): 1027–37.
- Monzavi-Karbassi. 2010. "Fructose as a Carbon Source Induces an Aggressive Phenotype in MDA-MB-468 Breast Tumor Cells." *International Journal of Oncology* 37(3).
- Nakagawa, Takahiko, Miguel A Lanaspa, Ana Andres-Hernando, et al. 2020. *Blocking Fructose Could Be a Novel Approach against Cancer*. www.imedpub.com.
- Nakagawa, Takahiko, Miguel A. Lanaspa, Inigo San Millan, et al. 2020. "Fructose Contributes to the Warburg Effect for Cancer Growth." *Cancer & Metabolism* 8(1): 16.
- Pavlova, Natalya N., and Craig B. Thompson. 2016. "The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism." *Cell Metabolism* 23(1): 27–47.
- Pfeffer, Claire, and Amareshwar Singh. 2018. "Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy." *International Journal of Molecular Sciences* 19(2): 448.
- Pliszka, Monika, and Leszek Szablewski. 2021. "Glucose Transporters as a Target for Anticancer Therapy." *Cancers* 13(16): 4184.
- Reinicke, Karin et al. 2012. "Cellular Distribution of Glut-1 and Glut-5 in Benign and Malignant Human Prostate Tissue." *Journal of Cellular Biochemistry* 113(2): 553–62.
- Rosa, Nicolas, Femke Speelman-Rooms, Jan B. Parys, and Geert Bultynck. 2022. "Modulation of Ca²⁺ Signaling by Antiapoptotic Bcl-2 versus Bcl-XL: From

- Molecular Mechanisms to Relevance for Cancer Cell Survival." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1877(6): 188791.
- Santos, Claudio R., and Almut Schulze. 2012. "Lipid Metabolism in Cancer." *FEBS Journal* 279(15): 2610–23.
- Scharping, Nicole, and Greg Delgoffe. 2016. "Tumor Microenvironment Metabolism: A New Checkpoint for Anti-Tumor Immunity." *Vaccines* 4(4): 46.
- Scheepers, Andrea et al. 2005. "Characterization of the Human *SLC2A11* (GLUT11) Gene: Alternative Promoter Usage, Function, Expression, and Subcellular Distribution of Three Isoforms, and Lack of Mouse Orthologue." *Molecular Membrane Biology* 22(4): 339–51.
- Sharifi, Simin, Jaleh Barar, Mohammad Saeid Hejazi, and Nasser Samadi. 2014. "Roles of the Bcl-2/Bax Ratio, Caspase-8 and 9 in Resistance of Breast Cancer Cells to Paclitaxel." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15(20): 8617–22.
- Shi, Ya Nan, Ya Jin Liu, Zhifang Xie, and Weiping J. Zhang. 2021. "Fructose and Metabolic Diseases: Too Much to Be Good." *Chinese Medical Journal* 134(11): 1276–85.
- Simstein, Rebecca et al. 2003. "Apoptosis, Chemoresistance, and Breast Cancer: Insights From the MCF7 Cell Model System." *Experimental Biology and Medicine* 228(9): 995–1003.
- Sloboda, Deborah M et al. 2014. "Early Life Exposure to Fructose and Offspring Phenotype: Implications for Long Term Metabolic Homeostasis." *Journal of obesity* 2014: 203474.
- Soule, H. D. et al. 1973. "A Human Cell Line From a Pleural Effusion Derived From a Breast Carcinoma 2." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 51(5): 1409–16.
- Steenson, Simon et al. 2017. "Role of the Enterocyte in Fructose-Induced Hypertriglyceridaemia." *Nutrients* 9.
- Su, Chunhai, Hui Li, and Wenbo Gao. 2018. "GLUT5 Increases Fructose Utilization and Promotes Tumor Progression in Glioma." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 500(2): 462–69.
- "The Human Protein Atlas." <https://v15.proteinatlas.org/ENSG00000197241-SLC2A7/cancer> (September 6, 2022).
- Wang, Lingling, Shizhen Zhang, and Xiaochen Wang. 2021. "The Metabolic Mechanisms of Breast Cancer Metastasis." *Frontiers in Oncology* 10.
- Warburg, Otto. 1956. "On the Origin of Cancer Cells." *Science* 123(3191): 309–14.
- Weng, Yuanyuan, Jin Zhu, et al. 2018a. "Fructose Fuels Lung Adenocarcinoma through GLUT5." *Cell Death & Disease* 9(5): 557.
- . 2018b. "Fructose Fuels Lung Adenocarcinoma through GLUT5." *Cell Death & Disease* 9(5): 557.

- Weng, Yuanyuan, Xueyu Fan, et al. 2018. "SLC2A5 Promotes Lung Adenocarcinoma Cell Growth and Metastasis by Enhancing Fructose Utilization." *Cell Death Discovery* 4(1): 38.
- Włodarczyk, Jakub et al. 2021. "Blockade of Fructose Transporter Protein GLUT5 Inhibits Proliferation of Colon Cancer Cells: Proof of Concept for a New Class of Anti-Tumor Therapeutics." *Pharmacological Reports* 73(3): 939–45.
- Xu, Xiao Dong et al. 2015. "Warburg Effect or Reverse Warburg Effect? A Review of Cancer Metabolism." *Oncology Research and Treatment* 38(3): 117–22.
- Yan, Liang-jun. 2018. "Redox Imbalance Stress in Diabetes Mellitus: Role of the Polyol Pathway." *Animal Models and Experimental Medicine* 1(1): 7–13.
- Yustisia, Ika et al. 2022. "A High-Fat, High-Fructose Diet Induced Hepatic Steatosis, Renal Lesions, Dyslipidemia, and Hyperuricemia in Non-Obese Rats." *Heliyon*: e10896.
- Zheng, Aiping, Anu Kallio, and Pirkko Härkönen. 2007. "Tamoxifen-Induced Rapid Death of MCF7 Breast Cancer Cells Is Mediated via Extracellularly Signal-Regulated Kinase Signaling and Can Be Abrogated by Estrogen." *Endocrinology* 148(6): 2764–77.

LAMPIRAN

TINJAUAN PUSTAKA

Makanan memiliki peran penting dalam kesehatan juga banyak dikaitkan dengan resiko perkembangan kanker(Key et al. 2020). Karbohidrat merupakan biomolekul dengan karbon, hidrogen dan oksigen yang berperan sebagai sumber energi utama dalam aktivitas metabolisme(Nakagawa, Lanaspá, Andres-Hernando, et al. 2020). Perubahan metabolisme dapat mempengaruhi banyak proses seluler, termasuk proliferasi dan diferensiasi sel(Santos and Schulze 2012).

Perubahan regulasi dalam metabolisme merupakan salah satu ciri khas dari sel kanker(Pavlova and Thompson 2016). Pada metabolisme sel kanker terjadi perubahan yang dapat mempengaruhi sel imun dalam berbagai cara, melalui kompetisi metabolisme, onkometabolit, dan eksosom(Chang et al. 2015). Dalam keadaan tertentu seperti invasi dan metastasis, sel kanker rentan terhadap stres metabolik dan akan memerlukan strategi yang berbeda untuk memenuhi permintaan energi yang tinggi dari perkembangan kanker(Santos and Schulze 2012).

Kanker Payudara

Kanker secara umum dibagi menjadi dua kategori, berdasarkan asal selnya, yakni karsinoma, berasal dari sel-sel epitel, dan sarkoma yang berasal dari tulang dan jaringan lunak. Yang merupakan karsinoma antara lain kanker payudara, prostat, paru – paru, dan kolon, yang memiliki sifat invasif ke jaringan sekitar dan bermetastasis ke limfonodus dan organ tubuh lainnya (Angahar 2017).

Kanker payudara adalah pertumbuhan abnormal dari sel-sel yang melapisi duktus dan lobulus pada payudara dan merupakan salah satu jenis kanker dengan kasus terbanyak dan angka kematian tertinggi. Global Cancer Incidence dari The International Agency for Research on Cancer melaporkan 2,3 juta kasus baru di seluruh dunia dan kematian lebih dari 680 ribu jiwa pada tahun 2020. Sementara di Indonesia, hampir 66 ribu kasus baru dan tingkat kematian lebih dari 22 ribu jiwa di tahun yang sama(International Agency for Research on Cancer 2021).

Seperti halnya pada berbagai jenis kanker, perubahan metabolisme juga mempengaruhi tumorigenesis dan progresi kanker payudara(Long 2016). Sel kanker payudara meningkatkan metabolisme glukosa, terutama dengan glikolisis

aerobik untuk menghasilkan adenosin triposfat (ATP) dan memanfaatkan jalur pentosa fosfat untuk menghasilkan makromolekul seperti NADPH(Wang, Zhang, and Wang 2021). Kanker payudara juga menunjukkan upregulasi dari enzim yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif sehingga memicu lingkungan kaya laktat menimbulkan stres oksidatif dan memungkinkan sel kanker bermetastasis(Jeziarska-Drutel, Rosenzweig, and Neumann 2013).

MCF7 (Michigan Cancer Foundation) merupakan salah satu sel line kanker payudara yang paling banyak digunakan(Lee, Oesterreich, and Davidson 2015), diisolasi dari pasien wanita berusia 69 tahun penderita adenokarsinoma payudara(Soule et al. 1973), dengan karakteristik terdapat ekspresi estrogen reseptor alpha (ER- α)(Brooks, Locke, and Soule 1973; Lee, Oesterreich, and Davidson 2015), tidak mengekspresikan caspase-3(Simstein et al. 2003), intervensi dengan obat kemoterapi seperti tamoxifen dapat mengurangi pertumbuhan kultur dengan menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis(Lee, Oesterreich, and Davidson 2015; Zheng, Kallio, and Härkönen 2007).

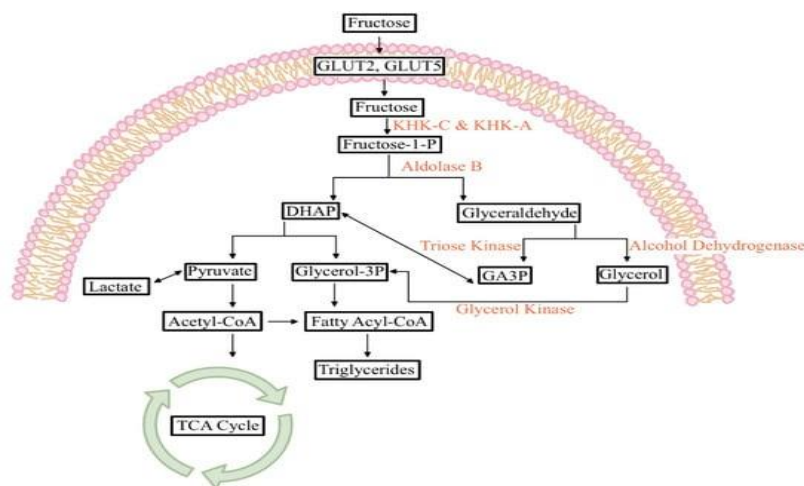
Fruktosa & Glukosa

Otto Warburg pertama kali menemukan bahwa berbeda dengan sel normal, sel kanker memfermentasi glukosa menjadi asam laktat meskipun dengan adanya oksigen, yang hingga kini dikenal dengan sebutan efek Warburg(Farhadi et al. 2020; Warburg 1956). Pada sel kanker terjadi peningkatan glikolisis, menyebabkan meningkatnya ekspresi enzim glikolisis dan transporter glukosa (GLUT) selain itu, sel kanker juga memerlukan energi yang tinggi sehingga membutuhkan penyedia sumber energi yang bervariasi, selain glukosa(Hsu and Sabatini 2008).

Glukosa dan fruktosa merupakan golongan monosakarida yang banyak ditemukan pada kehidupan sehari-hari. Fruktosa diketahui terdapat dalam madu, buah-buahan, sayuran dan sirup jagung tinggi fruktosa yang digunakan dalam pembuatan minuman ringan dan makanan manis olahan(Sloboda et al. 2014). Konsumsi fruktosa saat ini mengalami peningkatan seiring dengan prevalensi obesitas dan sindroma metabolik(Nakagawa, Lanaspa, Andres-Hernando, et al. 2020).

Ekspresi dan fungsi GLUT5 diregulasi sebagai respons terhadap ketersediaan fruktosa, menyebabkan peningkatan penyerapan fruktosa makanan(Stenson et al. 2017). Fruktosa diangkut melintasi membran apikal

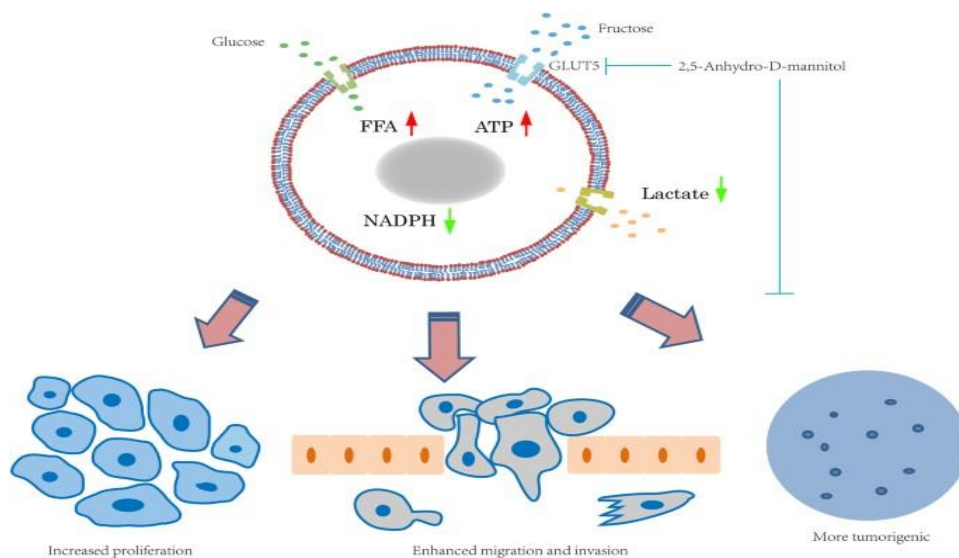
dengan difasilitasi oleh GLUT2 dan GLUT5 (Ferraris, Choe, and Patel 2018). Di hati, ginjal, dan usus, fruktosa difosforilasi oleh KHK, khususnya isoform KHK-C pada posisi karbon pertama untuk mensintesis fruktosa 1-fosfat (Dholariya and Orrick 2021; Ferraris, Choe, and Patel 2018; Shi et al. 2021). KHK-C memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap fruktosa dibandingkan dengan KHK-A (Dholariya and Orrick 2021), dan secara eksklusif diekspresikan di beberapa jaringan, termasuk hati, dan terlibat dalam metabolisme fruktosa (Kim et al. 2020). Aldolase B kemudian mendegradasi fruktosa 1-fosfat menjadi dihidroksiaseton fosfat dan gliseraldehid (Dholariya and Orrick 2021). Karbon turunan fruktosa dapat kemudian menyeberang ke jalur glikolisis melalui konversi menjadi gliseraldehid-3-fosfat (GA3P) (Steenenson et al. 2017). Dihidroksiaseton fosfat memasuki glikolisis melalui isomerase triosefosfat, sedangkan triose kinase memfosforilasi gliseraldehid untuk membentuk gliseraldehid 3-fosfat. Kedua triosa fosfat terdegradasi oleh glikolisis atau berfungsi sebagai substrat untuk glukoneogenesis, yang merupakan proses akhir dari sebagian besar metabolisme fruktosa di hati (Dholariya and Orrick 2021). Sebagian besar fruktosa keluar dari sitosol dan memasuki vena portal melalui GLUT2 basolateral, yang juga mampu mengangkut glukosa dan galaktosa.



Gambar Jalur metabolisme fruktosa pada keadaan normal

Gambar Peran fruktosa pada sel kanker
 Gambar Jalur metabolisme fruktosa pada keadaan normal

Fruktosa dapat digunakan untuk produksi ATP pada glikolisis (Krause and Wegner 2020). Pada sel tumor, fruktosa diubah menjadi fruktosa-1-fosfat, menyebabkan aktivasi glikolisis dan peningkatan sintesis asam lemak yang mendukung pertumbuhan tumor (Ismail and Tanasova 2022). Konsumsi fruktosa berlebih juga dibuktikan dapat mempengaruhi metabolisme pada kelenjar mammae yang terkait dengan perkembangan kanker payudara (Jiang et al. 2016). Fruktosa dapat meningkatkan proliferasi, invasi dan tumorigenik sel kanker, dengan meningkatkan pembentukan ATP dan FFA, dan menurunkan produksi NADPH dan laktat (Weng, Fan, et al. 2018)



Gambar Peran fruktosa pada sel kanker

Glukosa Transporter (GLUT)

Dalam tubuh, glukosa akan diserap oleh usus sedangkan fruktosa diserap di duodenum dan jejunum. Selanjutnya keduanya akan masuk ke hati diserap atau dialirkan melalui sirkulasi ke organ lain, masing-masing dengan transporter khusus yaitu GLUT (Bray 2013) (McQuade, Plutschack, and Seeberger 2013). GLUT terbagi atas 3 kelas. Kelas I termasuk GLUT1-4 dan GLUT14 sebagai fasilitator untuk glukosa dan heksosa lainnya selain fruktosa. Kelas II yaitu GLUT5, GLUT7, GLUT9 dan GLUT11 yang merupakan transporter untuk fruktosa. GLUT Kelas III adalah anggota atipikal secara struktural antara lain GLUT 6, 8, 10, 12, dan 13 (Ismail and Tanasova 2022).

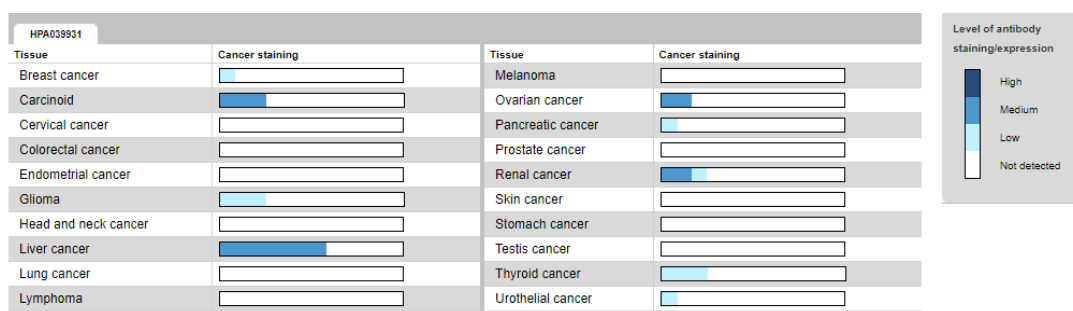
1. GLUT5

GLUT1 dan GLUT4 merupakan transporter yang banyak digunakan pada glukosa. Sedangkan untuk fruktosa dikenal dengan GLUT5(Charrez, Qiao, and Hebbard 2015). GLUT5 terdiri atas 501 asam amino dengan berat molekul 43 kDa, tidak mengangkut glukosa dan diekpresikan terutama di jejunum, ginjal, otot rangka dan otak(Barron et al. 2016; Pliszka and Szablewski 2021).

Hasil penelitian menyatakan bahwa GLUT5 dikaitkan dengan perkembangan, progresi dan metastasis pada sel kanker(McQuade, Plutschack, and Seeberger 2013). GLUT5 diketahui overekspresi pada pasien dengan kanker payudara (Weng, Fan, et al. 2018), kolon (Su, Li, and Gao 2018), paru (Goncalves et al. 2019), *acute myeloid leukimia* (Bu et al. 2018), glioma (Jin et al. 2019) dan kanker ovarium (Chen et al. 2016).

2. GLUT7

Transporter lain yang juga diketahui berfungsi untuk glukosa dan fruktosa adalah GLUT7(Ismail and Tanasova 2022). Terutama diekspresikan di usus kecil, usus besar, testis dan kelenjar prostat, tersusun atas 524 asam amino, memiliki kemiripan 53% dengan GLUT5(Barron et al. 2016; Pliszka and Szablewski 2021). Namun belum banyak data mengenai GLUT7. Berdasarkan hasil penelusuran melalui *The Human Protein Atlas*(The Human Protein Atlas n.d.), diperlihatkan ekspresi protein GLUT7 sebagai berikut:



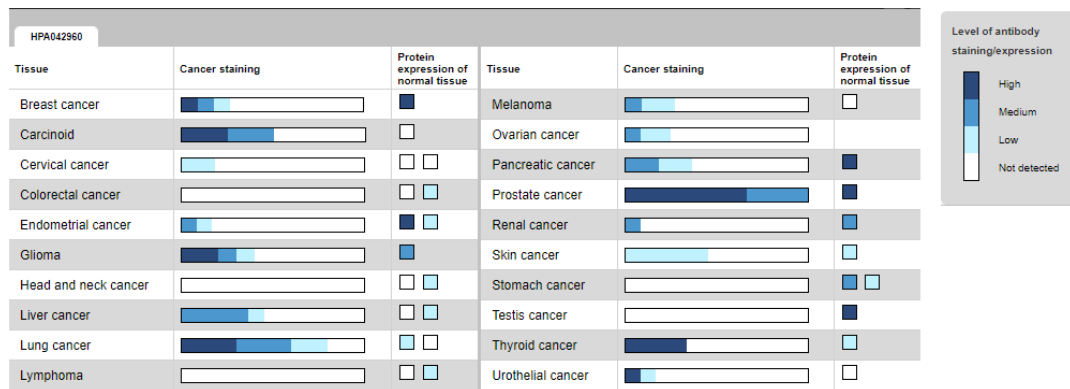
Gambar Ekspresi protein GLUT7 pada kanker

Gambar Ekspresi protein GLUT7 pada kanker

3. GLUT11

GLUT11 juga merupakan transporter yang diketahui berfungsi sebagai pengangkut untuk glukosa dan fruktosa(Ismail and Tanasova 2022). Ekspresinya terdeteksi di hati, ginjal, pankreas dan otot rangka, dengan 496 asam amino, memiliki kemiripan 43% dengan GLUT5(Barron et al. 2016; Pliszka and

Szablewski 2021). Terdeteksi overekspresi pada *multiple myeloma*(McBrayer et al. 2012), dengan level mRNA yang meningkat pada kanker prostat(Reinicke et al. 2012). Ekspresi GLUT11 pada *The Human Protein Atlas*(The Human Protein Atlas n.d.) diperlihatkan sebagai berikut:



Gambar Ekspresi protein GLUT11 pada kanker

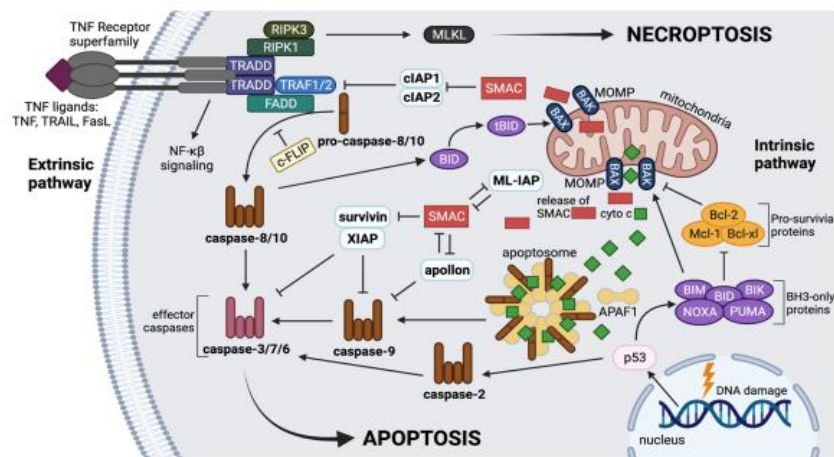
Bcl-2 dan Bax

Kematian sel diakibatkan adanya kerusakan morfologi dikelompokkan menjadi tiga bentuk, yakni: (1) kematian sel tipe I atau apoptosis, yang menunjukkan terjadinya penyusutan sitoplasma, fragmentasi nucleus (karioreksis), kondensasi kromatin (piknosis), pengelembungan membrane plasma, dan puncaknya adalah pembentukan tubuh apoptosis yang secara efisien akan diambil alih oleh sel tetangga yang bersifat fagositik dan terdegradasi di dalam lisosom (2) kematian sel tipe II atau autofagi, bermanifestasi dengan adanya vakuolisasi sitoplasma yang luas dan puncaknya adalah ambilan fagositik sel tetangga dan degradasi lisosom, dan (3) kematian sel tipe III atau nekrosis, tidak menunjukkan fitur khas yang membedakan dari kematian sel tipe I dan II dan diakhiri dengan pembuangan badan sel tanpa keterlibatan fagositik dan lisosomal (Pfeffer and Singh 2018)

Protein *Bcl-2-family* merupakan kontrol kejadian kematian sel, terbagi atas kelompok antiapoptosis termasuk didalamnya Bcl-2 dan kelompok proapoptosis salah satunya Bax(Rosa et al. 2022). Berbagai tumor dapat mempertahankan kelangsungan hidupnya karena overekspresi protein Bcl-2 *prosurvival* dengan inaktivasi jalur p53(Adams and Cory 2018). Ekspresi Bax yang tinggi menstimulasi agen apoptosis dan penurunan pertumbuhan tumor, sedang Bcl-2 diketahui melindungi sel kanker dari efek apoptosis, obat kemoterapi, dan radiasi(AI-Dhfyhan

et al. 2022; Sharifi et al. 2014). Overekspresi Bcl-2 terlihat pada subtype kanker payudara, kurang lebih 85% tumor ER-positif, HER2 positif tumor sebesar 50% dan 41% pada kanker TNBC(KARALIOTAS et al. 2015).

Protein *Bcl-2-family* mengatur apoptosis jalur intrinsik yang merupakan salah satu bentuk kematian sel terprogram yang diinisiasi oleh berbagai gangguan lingkungan mikro, seperti kerusakan DNA, retikulum endoplasma, dan adanya radikal oksigen bebas (ROS). Termasuk protein khusus BH3, protein *prosurvival*, Bcl-2 dan Bcl-xl (kuning); dan *prodeath* protein, BAX dan BAK (biru tua). Aktivasi jalur intrinsik menghasilkan pembentukan saluran BAX/BAK dan MOMP (*mitochondrial outer membrane permeabilization*), menghasilkan pelepasan cyto c (hijau) dan SMAC (*Second mitochondria-derived activator of caspase*) dari mitokondria. Cytosolic cyto c membentuk kompleks apoptosom dengan APAF1 (*apoptotic peptidase activating factor 1*) dan procaspase-9, mengaktifkan caspase-9(Bata and Cosford 2021). Diilustrasikan seperti gambar di bawah ini:



Gambar Skema jalur kematian sel

Bentuk kematian sel terprogram yang lain adalah nekroptosis yang diinisiasi oleh adanya gangguan lingkungan mikro baik yang bersifat intra maupun ekstra seluler yang dideteksi oleh reseptor kematian yang spesifik. Nekroptosis secara umum mirip dengan tipe morfologi nekrosis dan telah diketahui bahwa sistem ini berfungsi dalam mekanisme adaptasi pada saat terjadi kegagalan respons terhadap stress, program pengamanan perkembangan, serta pemeliharaan homeostasis sel T. Setelah inisiasi nekroptosis oleh TNFR, RIPK3 diaktivasi oleh RIPK1 melalui mekanisme yang melibatkan interaksi fisik antara

domain *RIP homotypic interaction motif* (RHIM) dan aktivitas katalitik RIPK1 (Pfeffer and Singh 2018)