

Effectiveness of Combination Glutathione Depletion Agent (GSH) and Glutathione S-Transferase (GST) Inhibitors of Cisplatin Resistance on Cancer Cells: Systematic Literature Review

Efektivitas Kombinasi Agen Pendeplesi Glutathione (GSH) dan Inhibitor Glutathione S-Transferase (GST) pada Resistensi Cisplatin terhadap Sel Kanker: Systematic Literature Review

Eva Nursoleha ^a, Wahyu Utami ^{a*},

^a Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Solo, Indonesia.

*Corresponding Author: wahyu.utami@ums.ac.id

Abstract

Cisplatin is a platinum-based chemotherapy agent used for the treatment of various types of cancer. However, the use of cisplatin as a chemotherapy agent is limited by drug resistance and side effects due to the formation of inactive metabolites from the conjugation reaction between cisplatin and Glutathione S-Transferase (GST). Thus, Glutathione (GSH) and Glutathione S-Transferase (GST) are essential in controlling cisplatin resistance. This study aims to evaluate the use of a combination of cisplatin with GSH-depleting agents and GST inhibitors to overcome or reduce cisplatin resistance in various cancer cell types in vitro and enhance cisplatin's cytotoxic activity. This research was conducted using a systematic literature review method, with a literature search across two international databases, PubMed and Science Direct, for publications from 2013 to 2024. From 15 selected journals, various GSH-depleting agents and GST inhibitors were found to improve the cytotoxic effects of cisplatin, as analyzed based on data on the levels of GSH and GST in the cells and the percentage of viable cells (% cell viability), which showed a significant decrease. The findings of this study are expected to provide insights into the development of cancer therapies using cisplatin as a chemotherapy agent.

Keywords: GSH depletion agents, cisplatin, GST inhibitors, in vitro, cancer.

Abstrak

Cisplatin adalah salah satu agen kemoterapi berbasis platinum yang digunakan untuk terapi berbagai jenis kanker. Namun, penggunaan cisplatin sebagai agen kemoterapi dibatasi oleh resistensi obat dan efek samping yang terjadi karena terbentuknya metabolit inaktif dari reaksi konjugasi antara cisplatin dengan GST dan GST. Sehingga, Glutathione (GSH) dan Glutathione S-Transferase (GST) berperan penting dalam pengendalian resistensi cisplatin. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji penggunaan kombinasi cisplatin dengan agen pendeplesi GSH dan inhibitor GST dalam mengatasi atau mengurangi resistensi cisplatin pada berbagai jenis sel kanker secara in vitro, serta meningkatkan aktivitas sitotoksik cisplatin. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *systematic literature review* dengan penelusuran pustaka terhadap dua database internasional, PubMed dan Science Direct dengan interval tahun publikasi 2013-2024. Dari 15 jurnal terpilih, terdapat berbagai agen pendeplesi GSH dan GST yang mampu meningkatkan efek sitotoksik terhadap cisplatin yang dianalisis berdasarkan data jumlah GSH dan GST dalam sel terukur dan jumlah sel hidup (% viabilitas sel) yang memberikan hasil penurunan yang signifikan. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran terkait pengembangan terapi pada kanker dengan penggunaan cisplatin sebagai obat kemoterapi.

Kata Kunci: Agen pendeplesi GSH, cisplatin, inhibitor GST, in vitro, kanker.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 02/01/2025
Revised: 25/04/2025
Accepted: 25/04/2025,
Available Online: 25/04/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i2.777>

Pendahuluan

Cisplatin, cisplatinum, disebut juga *cis-diamminedichloroplatinum(II)*, adalah senyawa logam (platinum) dengan geometri bidang persegi. Berbentuk bubuk kristal berwarna putih atau kuning tua hingga kuning-oranye pada suhu kamar. Cisplatin sedikit larut dalam air dan larut dalam dimetilprimanida dan N,N-dimetilformamida. Cisplatin memiliki kelarutan dalam air 2,53 g/L pada suhu 25°C, memiliki titik leleh 270°C, berat molekul 300,01 mg/mol dan kepadatan 3,74 g/cm³ [1].

Cisplatin adalah agen antineoplastik yang mulai digunakan pada akhir 1970-an. Meskipun sangat toksik, cisplatin merupakan salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan dalam pengobatan kanker. Cisplatin dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau dalam kombinasi untuk terapi induksi dan *neoadjuvant* [2].

Cisplatin dapat digunakan untuk pengobatan kanker ovarium stadium lanjut, kanker testis, karsinoma kandung kemih, kanker payudara, karsinoma serviks, endometrium, dan neoplasia trofoblastik gestasional. Sementara tumor sensitif hormon dan Her2 neu-positif dapat merespons dengan baik terhadap terapi yang ditargetkan, cisplatin juga digunakan untuk mengobati kanker payudara *triple-negatif* sebagai terapi *neoadjuvant* agen tunggal [2].

Kanker gastrointestinal seperti kanker kerongkongan, lambung, hepatobilier, kanker serviks stadium lanjut, juga merupakan indikasi *off-label* jika manfaat lebih besar daripada resiko efek samping obat. Selain itu, kanker paru-paru, baik sel kecil maupun non-kecil, juga dapat diobati secara *off label* menggunakan terapi kombinasi etoposide dan cisplatin [2]. Penggunaan *off-label* lainnya termasuk pengobatan untuk kanker metastatik, stadium lanjut, kanker penis, timoma, kanker kepala dan leher, osteosarkoma, multiple myeloma, dan mesothelioma [2].

Mekanisme kerja cisplatin sebagai obat antikanker dimediasi oleh interaksi cisplatin yang mengikat secara kovalen pada aditif pembentuk DNA, sehingga memicu terjadinya apoptosis. Cisplatin menjadi teraktivasi saat memasuki sel, pada sitoplasma atom klorida cisplatin digantikan oleh molekul air. Produk yang terhidrolisis merupakan elektrofil poten yang dapat bereaksi dengan nukleofil kelompok sulfhidril pada protein dan donor atom nitrogen di asam nukleat [3].

Metabolisme cisplatin terjadi di ginjal, sel tubulus proksimal merupakan tempat utama cisplatin mengalami kerusakan dan akumulasi yang dimediasi oleh beberapa protein transport [4] [5]. Transporter kation organik 2 (OCT2) dan transporter tembaga 1 (CTR1) pada membran basolateral memediasi pengambilan cisplatin dari darah ke dalam tubulus proksimal [6]. Cisplatin dimetabolisme menjadi metabolit tiol reaktif [GSH-Pt, Cys-Gly-Pt, NAC-1] yang merupakan substrat transporter anion organik (OAT1 dan OAT3) [4]. Cisplatin dan metabolitnya menginduksi nekrosis sel tubulus proksimal dengan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, stress retikulum endoplasma, kerusakan mitokondria dan pembentukan spesies oksigen reaktif [7].

Cisplatin memasuki ruang intraseluler dan dapat berikatan dengan GSH dengan bantuan glutathione S-transferase (GST) untuk membentuk Pt-GSH. Kompleks ini kemudian dapat dieksport keluar dari sel atau lebih lanjut diproses oleh gamma-glutamyltransferase (γ -GT) untuk membentuk Pt-Cys-Gly, yang dapat dipecah oleh dipeptidase menjadi Pt-Cys. Kompleks ini dapat diimpor kembali ke dalam sel atau

diekskresikan, cisplatin dapat bereaksi dengan konjugat sistein melalui β -lyase untuk membentuk gugus tiol yang reaktif, menyebabkan toksisitas dalam ruang intraseluler [8].

Terdapat beberapa jalur mekanisme molekul cisplatin dalam mencapai efek terapi yaitu melalui induksi *oxidative stress* yang memicu kematian sel selain kerusakan DNA, modulasi sinyal kalsium sehingga terjadi peningkatan kadar kalsium dalam sel secara sementara, induksi sel apoptosis akibat aktivasi caspase dan berbagai rangsangan, protein kinase C yang berperan dalam transduksi sinyal dan regulasi sel, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang mengoordinasikan sinyal ekstraseluler untuk kelangsungan hidup sel, *Jun amino-terminal kinase* (JNK) yang menginduksi apoptosis, *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang menstimulasi transkripsi gen proapoptosis PUMA dan NOXA, AKT (serin/treonin kinase), kerusakan sinyal DNA akibat mutasi dan menyebabkan pertumbuhan sel tertunda, serta kerusakan DNA p53 yang akan memicu perkembangan siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis [1].

Cisplatin akan teraktivasi secara intraseluler oleh akuasi salah satu dari dua kelompok gugus klorida dan secara kovalen berikatan dengan DNA membentuk adduksi DNA, yang akan mengaktifkan berbagai jalur transduksi sinyal dalam hal perbaikan kerusakan DNA, penangkapan siklus sel, serta kematian sel. Namun, keberhasilan terapi kanker menggunakan cisplatin masih terbatas karena efek samping yang besar serta resistensi intrinsik ataupun yang didapat selama pengobatan [9].

Resistensi terhadap cisplatin berkembang seiring penggunaan obat ini, dan menjadi tantangan utama dalam perawatan kanker berbasis platinum. Tiga mekanisme utama dalam resistensi antara lain peningkatan degradasi dan menonaktifkan obat sebelum mencapai inti DNA, penurunan tingkat penyerapan obat ke sel kanker, serta perbaikan DNA oleh kerusakan sel yang disebabkan oleh platinum. Resistensi ini bersifat multifaktorial sehingga dengan mengetahui mekanisme tersebut, dapat dikembangkan penemuan agen baru dan dikombinasikan pada agen lainnya [10].

Faktor genetik dan epigenetik mempengaruhi resistensi cisplatin, baik dalam hal pra-target, sesuai target, pasca-target, serta off-target. Misalnya, terjadi penurunan ekspresi CTR1, peningkatan ekspresi ATP7A/B dan MRP2, inaktivasi cisplatin intraseluler oleh GSH, endonuklease ERCC1 yang ditingkatkan, penurunan regulasi ekspresi MSH2 dan MLH1, mekanisme rekombinasi homolog, inaktivasi gen TP53, menonaktifkan caspase, penurunan regulasi deubiquitinase, hiperaktivasi NF- κ B, autofag, serta beberapa miR mengatur berbagai ekspresi gen yang berkaitan dalam resistensi cisplatin [11].

Baru-baru ini, diketahui bahwa paparan sel yang dikultur terhadap cisplatin menyebabkan perkembangan resistensi cisplatin yang dikaitkan dengan peningkatan kadar *glutathione* (GSH) seluler. Selain itu, penipisan *glutathione* oleh butionin-sulfoksimin (BSO) juga dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas cisplatin. Diketahui GSH mengalami peningkatan regulasi transkripsi dan pasca transkripsi yang dimediasi oleh berbagai elemen respons antioksidan sehingga terjadi stress oksidatif [12]. Maka dari itu, penggunaan agen penipisan GSH menjadi salah satu pendekatan untuk mengurangi resistensi sel kanker terhadap cisplatin dengan menurunkan kadar GSH intraseluler dengan menginisiasi pembentukan apoptosom serta memodulasi pori transisi permeabilitas yang akan mengakibatkan kematian sel. Sehingga, agen penipisan GSH terbukti mampu menjadi alternatif pencegahan resistensi cisplatin [13].

Dengan adanya *glutathione S-transferase* (GST), GSH berikatan dengan cisplatin untuk membentuk kompleks Pt-GSH yang diekskresikan dari sel oleh protein terkait resistensi multidrug (MRP), akibatnya mengurangi konsentrasi cisplatin intraseluler dan memediasi resistensi cisplatin (Fu et al., 2024). Inhibitor GST juga dapat dipertimbangkan untuk mencegah resistensi cisplatin, mengingat peran inhibitor GST dalam meningkatkan patogenisitas dan kemoresistensi tumor [14].

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengembangkan inhibitor GST spesifik untuk mengurangi pertumbuhan tumor dan meningkatkan sifat sitotoksik obat kemoterapi, yaitu dengan mekanisme yang dapat berikatan dengan situs G atau H pada protein GST, peptidomimetik *glutathione*, dan beberapa senyawa alami telah diidentifikasi sebagai penghambat GST [14]. Oleh karena itu, berdasarkan penjelasan di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji penggunaan kombinasi agen penipisan GSH dan inhibitor GST dalam aktivitas sitotoksik cisplatin di berbagai jenis sel kanker secara *in vitro*.

Metode Penelitian

Studi ini dilakukan menggunakan studi kepustakaan berupa *Systematic Literature Review* yang dilakukan dengan menggunakan literatur yang tersedia dan masih relevan. Pencarian berbagai referensi dilakukan menggunakan dua jenis *database* internasional bereputasi yaitu *PubMed* dan *Science Direct*, dengan menggunakan teknik *Boolean search engine* dengan beberapa kata kunci yang dapat digunakan sebagai berikut:

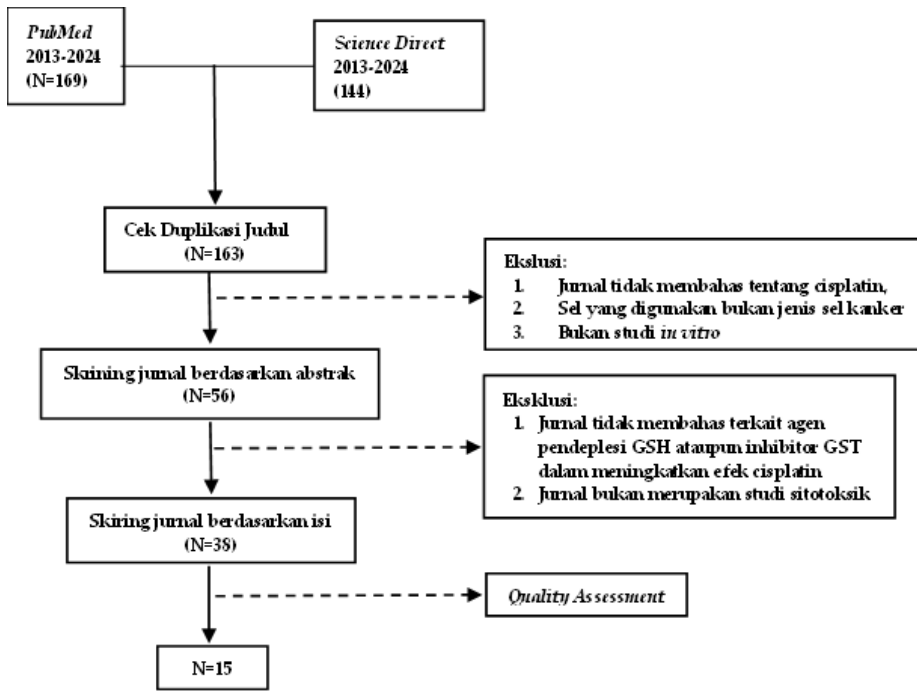
Tabel 1. Kata kunci yang digunakan dalam *search engine*

1. ("GSH Depletion*" OR "Glutathione Depletion*") AND ("Cisplatin*")	7. ("GST Inhibitor*" OR "Glutathione S-Transferase Inhibitor*") AND ("Cisplatin*")
2. ("GSH Depletion*" OR "Glutathione Depletion*") AND ("Sensitivity Cisplatin*")	8. ("GST Inhibitor*" OR "Glutathione S-Transferase Inhibitor*") AND ("Sensitivity Cisplatin*")
3. ("GSH Depletion*" OR "Glutathione Depletion*") AND ("Resistance Cisplatin*")	9. ("GST Inhibitor*" OR "Glutathione S-Transferase Inhibitor*") AND ("Resistance Cisplatin*")
4. ("Reduced GSH" OR "Reduced Glutathione*") AND ("Cisplatin*")	10. ("Reduced GST Inhibitor" OR "Reduced Glutathione S-Transferase Inhibitor*") AND ("Cisplatin*")
5. ("Reduced GSH" OR "Reduced Glutathione*") AND ("Sensitivity Cisplatin*")	11. ("Reduced GST Inhibitor" OR "Reduced Glutathione S-Transferase Inhibitor*") AND ("Sensitivity Cisplatin*")
6. ("Reduced GST" OR "Reduced Glutathione*") AND ("Resistance Cisplatin*")	12. ("Reduced GST Inhibitor" OR "Reduced Glutathione S-Transferase Inhibitor*") AND ("Resistance Cisplatin*")

Setelah pencarian literatur dengan menggunakan kata kunci yang telah ditentukan, ditemukan 313 pustaka mentah. Selanjutnya, pustaka-pustaka tersebut disaring dengan mengikuti langkah-langkah berikut:

- Pengecekan Duplikasi:** Pustaka yang duplikat atau serupa antara satu sama lain dihapus untuk menghindari bias dalam analisis.
- Penyaringan Abstrak:** Abstrak dari jurnal yang tersisa diperiksa untuk memastikan bahwa isi artikel berhubungan langsung dengan tema penelitian mengenai kombinasi agen pendeplesi GSH dan inhibitor GST terhadap resistensi cisplatin pada sel kanker. Artikel yang tidak relevan atau tidak membahas topik tersebut dieliminasi.
- Kriteria Inklusi:** Jurnal yang dipilih harus memenuhi kriteria berikut:
 - Studi *in vitro* yang menguji efek kombinasi agen pendeplesi GSH dan inhibitor GST pada sel kanker.
 - Jurnal yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris antara tahun 2013 hingga 2024.
 - Artikel yang membahas mekanisme resistensi cisplatin dan potensi terapi yang melibatkan agen pendeplesi GSH dan inhibitor GST.
- Kriteria Eksklusi:** Jurnal yang dikeluarkan dari proses seleksi adalah:
 - Studi yang tidak relevan dengan topik resistensi cisplatin.
 - Penelitian yang tidak menggunakan sel kanker atau tidak dilakukan dalam pengaturan *in vitro*.
 - Artikel yang tidak membahas peran agen pendeplesi GSH atau inhibitor GST dalam meningkatkan efek sitotoksik cisplatin.
- Quality Assessment:** Selanjutnya, jurnal yang lolos penyaringan abstrak diperiksa lebih lanjut untuk mengevaluasi kualitas metodologi dan kelengkapan data yang disajikan. Hanya jurnal yang memenuhi standar kualitas metodologi yang dimasukkan dalam analisis akhir.

Proses seleksi ini menghasilkan 15 jurnal terpilih yang akan dibahas lebih lanjut dalam penelitian ini.



Gambar 1. Skema seleksi jurnal.

Hasil dan Pembahasan

Terdapat beberapa jenis agen pendeplesi GSH yang telah diketahui memiliki aktivitas sitotoksik pada kasus resistensi sel kanker terhadap cisplatin, yaitu *Buthionine sulfoximine* (BSO), α -*hederin*, *Micheliolide* (MCL), DPP23, *hederagenin*, *phenylethyl isothiocyanate* (PEITC), artesunat, dan ekstrak fucoidan. Kemudian, beberapa inhibitor GST seperti asam etakrinat, ethacraplatin, NBDHEX, auranofin, piperlongumine, sulfasalazin dan indometasin.

Tabel 2. Jenis Agen Pendeplesi GSH beserta Mekanisme

No	Agen Pendeplesi GSH	Sel Kanker (langsung ke sel yang dituju)	Mekanisme Penurunan GSH	Pustaka
1	<i>Buthionine sulfoximine</i> (BSO)	Kanker kandung empedu manusia (GBC-SD) dan garis sel kolangiokarsinoma manusia (RBE)	Penghambatan <i>glutamylcystein synthetase</i>	Li et al., 2016
2	DPP-23	Sel kanker kepala dan leher HNC (HN3, HN4 dan HN9)	Penghambatan <i>pathway</i> Nrf 2-ARE	Kim et al., 2016
3	Hederagenin	Sel kanker kepala dan leher HNC (HN3, HN4 dan HN9)	Penghambatan <i>pathway</i> Nrf 2-ARE	Kim et al., 2017
4	alfa-Hederin	Sel kanker pencernaan (SGC-7901, HGC-27, dan MGC-803)	Akumulasi ROS	Deng et al., 2019
5	<i>Micheliolide</i> (MCL)	Sel kanker payudara (MCF-7)	NA	Jia et al., 2015
6	<i>Phenylethyl isothiocyanate</i> (PEITC)	Sel kanker usus besar (HT-29)	NA	Li et al., 2016
7	Artesunat (obat antimalaria)	Sel kanker kepala dan leher HNC (HN2-10)	NA	Roh et al., 2017
8	Ekstrak Fucoidan	Sel kanker payudara (4T1 dan MDA-MB-231)	Pengaktifan <i>pathway</i> MAPK	Hsu & Hwang, 2019
9	Diethyl Maleate (DEM)	C3H10T1/2 dan BALB/c3T3	Pengaktifan <i>pathway</i> MAPK	Priya et al., 2014

Tabel 3. Jenis Inhibitor GST beserta Mekanisme

No	Inhibitor GST	Sel Kanker (langsung ke sel yang dituju)	Mekanisme Penurunan GST	Pustaka
1	Asam Etakrinat dan analognya	Sel kanker paru-paru (A549), sel kanker payudara (MCF7 dan T47D), sel kanker usus besar (HT-29)	Konjugasi GSH	Mignani et al., 2016
2	Ethacraplatin	Sel kanker servik (BEL7404-CP20)	Peningkatan difusi ion Pt	Li et al., 2017
3	NBDHEX	Sel kanker tulang	Pembentukan kompleks dengan GSTP-1	Luisi et al., 2016
4	Auranofin	Sel kanker ovarium (sel A2780)	Penghambatan aktivitas enzim	De Luca et al., 2013
5	Piperlongumine	Sel kanker serviks (Sel HeLa), sel kanker adenokarsinoma kolorektal (sel SW620) dan sel karsinoma pancreas (sel PANC-1)	Peningkatan ROS dan pengikatan enzim langsung	Harshbarger et al., 2017
6	Sulfasalazin	Sel kanker kulit (sel melanoma B16F10)	Menurunkan kandungan glutathion intratumoral	Nagane et al., 2018
7	Indometasin	Sel kanker darah <i>Acute Myeloid Leukemia</i> (AML)	Menghambat ekspresi GST-Pi	Ebeed et al., 2017

Tabel 4. Kemampuan Sitotoksik Kombinasi Cisplatin dan Agen Pendepleksi GSH dan GST

Agen Pendepleksi GSH dan GST	Mekaisme Apoptosis
BSO	<i>Mitochondrial pathway</i>
DPP-23	<i>Mitochondrial pathway</i>
Hederagenin	<i>Mitochondrial pathway</i>
alfa-Hederin	<i>Mitochondrial pathway</i>
<i>Micheliolide</i> (MCL)	<i>Mitochondrial pathway</i>
<i>Phenylethyl isothiocyanate</i> (PEITC)	<i>Mitochondrial pathway</i>
Artesunat (obat antimalaria)	NA
Ekstrak Fucoidan	Extracellular Regulated Kinase pathway
Asam Etakrinat	NA
Ethacraplatin	NA
NBDHEX	NA
Auranofin	NA
Piperlongumine	NA
Sulfasalazine	Penurunan kandungan glutathion intratumoral
Indometasin	Induksi Obat Langsung

Mekanisme Penurunan GSH oleh Masing-Masing Agen Pendepleksi GSH

Buthionine sulfoximine (BSO) adalah inhibitor spesifik γ -glutamyl-cysteine synthetase yang mampu memblokir langkah pembatas laju biosintesis GSH. Depleksi GSH oleh BSO mengembalikan sensitivitas tumor yang resistan terhadap obat secara *in vitro* dan *in vivo*. Sejumlah kelompok penelitian melakukan studi klinis fase I untuk menentukan secara klinis apakah BSO menghasilkan titik akhir biokimia yang diinginkan dari depleksi GSH [16].

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa BSO dapat menguras GSH intraseluler dan menyebabkan stres oksidatif, yang dapat menyebabkan peningkatan kerentanan berbagai jenis sel kanker terhadap obat. Penipisan GSH intraseluler dan stres oksidatif yang disebabkan oleh BSO telah terbukti meningkatkan kemampuan banyak jenis sel kanker untuk merespons obat. BSO dapat mengurangi kadar GSH intraseluler dan memicu stres oksidatif, yang berpotensi meningkatkan kemampuan banyak jenis sel kanker untuk merespons pengobatan [16].

Protein antiapoptosis, termasuk Bcl-2, Bcl-xL dan Mcl-1, diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai jenis sel kanker dan berkontribusi pada resistensi obat tumor. Untuk lebih memahami mekanisme yang bertanggung jawab atas kemampuan BSO untuk mengatasi resistensi cisplatin, ekspresi protein antiapoptosis ini dianalisis dalam lisat dari sel BTC diobati dengan 50 μ M BSO selama 24 jam. Hasil dari analisis western blot mengungkapkan bahwa BSO secara efektif menurunkan regulasi Mcl-1, Bcl-2 dan Bcl-xL mengurangi viabilitas sel jika dosisnya 500 μ g/mL gemcitabine [16].

Penelitian menunjukkan bahwa BSO dapat meningkatkan efek antikanker cisplatin dan gemcitabine secara signifikan pada sel BTC *in vitro*. Pada uji coba fase I, konsentrasi BSO dalam darah dilaporkan mencapai 0,5–1 mM. Dengan demikian, konsentrasi BSO yang digunakan dalam penelitian ini dapat dicapai secara klinis. Selain itu, perlu dicatat bahwa penelitian fase I BSO yang diberikan dengan obat antikanker melphalan menunjukkan bahwa infus BSO yang berkesinambungan relatif tidak beracun dan mengakibatkan penipisan GSH tumor. Selain itu, dengan adanya BSO yang dikombinasikan dengan cisplatin, maka viabilitas sel menurun dari 80% hingga 44% dengan selisih 36%. Penelitian ini menambah bukti yang berkembang bahwa BSO dapat menjadi sensitizer yang sangat efektif untuk pengobatan kemoterapi pasien BTC [16].

DPP-23 [(E)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(2-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one] adalah konjugat polifenol sintetis baru yang baru-baru ini dikembangkan untuk menjadi toksik selektif bagi sel kanker tetapi bukan sel normal. DPP-23 menginduksi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada sel kanker dan kemudian menargetkan respons protein yang tidak terlipat di retikulum endoplasma, menghasilkan apoptosis yang bergantung pada caspase. Generasi selektif ROS pada sel kanker diusulkan menjadi mekanisme kerja utama DPP-23, tetapi cara kerjanya memerlukan penjelasan lebih lanjut. Efek DPP-23 dalam mengembalikan resistensi multi obat juga jarang diuji pada sel HNC dalam studi eksperimental atau klinis [17].

DPP-23 mampu menginduksi kematian sel dalam sel kanker yang resisten akan cisplatin dengan nilai IC₅₀ 29,7; 25,5; dan 38,9 μ M/L. Siklus sel diubah pada sel HNC, dengan penurunan fase G2–M dan peningkatan populasi apoptosis sub-G1. DPP-23 juga menginduksi kematian sel yang signifikan pada sel HNC yang resisten terhadap cisplatin setelah pengobatan DPP-23. Penghambatan pertumbuhan sel, perubahan siklus sel, dan kematian sel diblokir oleh koinkubasi sel HNC dengan antioksidan NAC atau dengan penghambat pan-caspase zVAD-fmk. Selain itu, DPP-23 dapat membunuh sel kanker yang tidak normal secara selektif melalui akumulasi seluler ROS, mengganggu perkembangan sistem antioksidan Nrf2, mengaktifkan ekspresi p53, dan *overcome* resistensi cisplatin pada sel HNC secara *in vitro* dan *in vivo* dengan adanya kombinasi antara cisplatin-DPP-23. Dengan adanya DPP-23 yang dikombinasikan dengan cisplatin, maka viabilitas sel menurun dari 100% hingga 15% dengan selisih 85% [17].

Hederagenin adalah triterpenoid yang diisolasi dari daun ivy (*Hedera helix* L.), daun teh manis Cina (*Cyclocarya paliurus*). Akumulasi bukti menunjukkan bahwa hederagenin memberikan efek sitotoksik yang signifikan pada beberapa jenis kanker. Hederagenin saponin menginduksi apoptosis pada berbagai jenis sel kanker manusia dengan mengaktifkan komponen jalur apoptosis intrinsik yang dimediasi mitokondria, seperti polimerase poli (ADP-ribosa) yang dibelah (PARP), caspase-3 yang dibelah, caspase-9 yang dibelah, dan Bax, dan dengan menghambat protein antiapoptosis Bcl-2 hingga menghasilkan viabilitas diturunkan hingga 70% dari 100%, dengan selisih 30% [18].

Hederagenin telah dilaporkan memberikan efek sitoprotektif pada jaringan normal. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa hederagenin dapat mencegah cedera hati alkoholik melalui aktivitas anti-inflamasi dan antiapoptosisnya. Ekspresi protein apoptosis dan sitokin proinflamasi lebih rendah pada sel

normal daripada pada sel kanker. Hederagenin menunjukkan efek terapeutik pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson dan penyakit Huntington dengan menginduksi autophagy dan mempromosikan degradasi protein terkait penyakit. Dalam penelitian ini, hederagenin secara selektif menginduksi apoptosis pada sel kanker sambil menyelamatkan sel normal. Menariknya, pengobatan hederagenin tidak terkait dengan penurunan berat badan atau perubahan histologis pada sistem organ utama. Sebagai bukti yang menunjukkan aktivitas antikanker hederagenin telah terakumulasi, turunan hederagenin baru sedang dikembangkan untuk digunakan sebagai agen antikanker potensial [18].

Penggunaan kombinasi cisplatin dan α -Hederin meningkatkan efek apoptosis pada garis sel GC (*gastric cancer*) yang diinduksi cisplatin. Kombinasi cisplatin dan α -Hederin meningkatkan ekspresi protein terkait apoptosis. Dengan menggunakan percobaan *in vitro*, bahwa kombinasi cisplatin dan α -Hederin meningkatkan akumulasi ROS dalam garis sel GC dan juga mengurangi MMP, sehingga menghambat proliferasi dan mempromosikan apoptosis pada sel GC [19].

Jalur apoptosis mitokondria dapat diaktifkan oleh berbagai stres seluler, peristiwa sentral dalam jalur mitokondria apoptosis disebut transisi permeabilitas mitokondria (Mpt). Mitokondria adalah sumber utama ROS dan target kerusakan ROS. Pembukaan pori transisi permeabilitas transien mitokondria (MPTP) memainkan peran fisiologis penting dalam menjaga keseimbangan dinamis mitokondria yang sehat. Pembukaan MPTP transien dan reversibel terkait dengan pelepasan ROS, yang membantu adaptasi dan respons adaptif terhadap stress redoks dengan melepaskan ROS yang berpotensi beracun dari mitokondria secara tepat waktu. Pada tingkat ROS yang lebih tinggi, pembukaan MPTP yang lebih lama dan terus menerus dapat melepaskan ROS, mengakibatkan kerusakan mitokondria dan menyebabkan kerusakan sel [19].

α -Hederin meningkatkan efek anti-tumor yang diinduksi cisplatin pada GC baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dengan mempromosikan akumulasi ROS dan menurunkan (*Mitochondrial Membrane Potential*) MMP. α -Hederin adalah kandidat yang menjanjikan untuk intervensi pada kanker lambung, dengan adanya α -Hederin yang dikombinasikan dengan cisplatin, maka viabilitas sel menurun dari 75% hingga 10% dengan selisih 65% [19].

Parthenolide, lakton sesquiterpene alami dengan struktur cincin 10,5 yang diisolasi dari *Tanacetum parthenium*, adalah molekul kecil yang baru diidentifikasi dan ditemukan mematikan secara selektif terhadap *Cancer Stem Cells* (CSC) dengan menargetkan jalur metabolisme GSH. *Micheliolide* (MCL), analog partenolida yang tersedia secara hayati secara oral yang juga dapat secara selektif menghilangkan CSC, hanya dilaporkan telah digunakan pada leukemia myelogenous akut dan kanker kolorektal. Namun, mekanisme molekuler terperinci dari efek antikanker MCL masih belum terselesaikan. Untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan ini, penelitian ini dirancang untuk mengidentifikasi efek potensial MCL dalam membalikkan resistensi cisplatin yang dimediasi KLF4 dan mekanisme terkait pada sel kanker payudara [20].

Setelah perawatan selama 24 jam, pengobatan dengan MCL saja mengurangi viabilitas sel dan secara nyata meningkatkan efek sitotoksik cisplatin pada sel MCF-7. Kandungan GSH seluler total merupakan penentu penting resistensi cisplatin, dan hubungan antara peningkatan kadar GSH seluler dan resistensi cisplatin menunjukkan bahwa inaktivasi cisplatin dapat terjadi melalui konjugasi dengan GSH. Resistensi yang dimediasi KLF4 terhadap cisplatin dalam sel MCF-7 ditemukan sepenuhnya dihambat dengan pengobatan dengan BSO, penghambat sintesis GSH. Dengan adanya α -Hederin yang dikombinasikan dengan cisplatin, maka viabilitas sel menurun dari 75% hingga 55% dengan selisih 20% temuan ini membuat para peneliti berhipotesis bahwa sensitivitas cisplatin sel MCF-7 akan responsif terhadap penghambatan GSH. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan MCL sebagai senyawa yang menginduksi penipisan GSH dan kematian sel pada sel MCF-7 yang mengekspresikan KLF4 secara berlebihan yang terpapar cisplatin oleh karena itu, penipisan langsung GSH yang dimediasi MCL merupakan mekanisme utama pembalikan resistensi cisplatin [20].

Phenylethyl isothiocyanate (PEITC) hadir dalam konsentrasi tinggi sebagai prekursor glukonasturtiin dalam sayuran silangan, seperti selada air. PEITC dilepaskan sebagai produk hidrolisis yang dimediasi oleh mirosinase. Penelitian menunjukkan bahwa PEITC dapat menghambat pertumbuhan sel dan menginduksi apoptosis pada berbagai sel kanker, menunjukkan nilai potensialnya sebagai agen antikanker atau terapi tambahan untuk strategi pengobatan kanker saat ini, dibuktikan dari nilai viabilitas sel dengan selisih 15%, dari 70% hingga 55% [16].

Artesunat dapat membunuh sel kanker sekaligus mempertahankan sel normal secara selektif viabilitas sebagian besar garis sel HNC menurun secara signifikan, menurunkan jumlah sel dan koloni. Aktivasi ini di

Nrf2 berkontribusi pada resistensi HNC terhadap ferroptosis yang diinduksi artesunat. Sementara sebagian besar keratinosit oral manusia normal (HOK) dan fibroblas oral (HOF) selamat dari pengobatan dengan 50 μ M artesunat. Kemampuan pembentukan koloni menurun secara signifikan pada sel HNC yang sensitif terhadap cisplatin dan dipertahankan dalam sel normal jika dibandingkan dengan sel HNC yang resisten terhadap cisplatin. Dengan adanya Artesunat yang dikombinasikan dengan cisplatin, maka viabilitas sel menurun dari 100% hingga 30% dengan selisih 70% [21].

Komposisi fucoidan, sejenis polisakarida sulfat yang berasal dari rumput laut coklat, Fucoidan memiliki berbagai aktivitas biologis dan farmakologis, seperti anti-kanker/anti-tumor, anti-proliferasi, fungsi anti-inflamasi dan imun-modulator, dan suplemen makanan dan nutraseutikal terkait fucoidan baru-baru ini menarik perhatian yang cukup besar. Pada penggunaan senyawa fucoidan, mekanisme penurunan GSH dilakukan menggunakan jalur *Extracellular Regulated Kinase* (ERK). Fucoidan akan mengaktifkan jalur ERK yang selanjutnya ERK akan beraktivitas pada mitokondria sel dengan memodulasi protein Bcl-2 dan akan mempengaruhi siklus sel baik proses transkripsi maupun translokasi sel hingga terjadi apoptosis. Kemudian pada senyawa *micheliolide* (MCL) juga memiliki mekanisme yang sama dengan fucoidan yaitu melalui jalur ERK dan kemudian akan memengaruhi salah satu faktor transkripsi sel (KLF-4) sehingga dapat memicu apoptosis sel kanker payudara. Dengan kombinasi antara ekstrak fucoidan dengan cisplatin, viabilitas sel menurun dari 67,1% hingga 47,6% dengan selisih 19,5% [22].

Mekanisme Penurunan GST oleh Masing-Masing Inhibitor GST

Inhibitor GST dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap obat antitumor sehingga dapat digunakan untuk beberapa aplikasi terapeutik. Karena alasan ini, sejumlah besar inhibitor GST telah disintesis serta analog GSH dengan spesifisitas yang lebih baik dan toksisitas yang lebih rendah. Selain itu, berbagai penghambat alami yang ditemukan pada tumbuhan juga ditemukan dan diselidiki [23].

Asam ethacrynic (EA) sebuah keton tidak jenuh α,β yang digunakan sebagai obat diuretik adalah substrat/inhibitor umum dari beberapa GST. EA aktif melawan sel tumor manusia khususnya melalui aktivitas penghambatannya pada GSTP1-1 melalui pengikatan kovalen kompleks GSH-EA. Namun, meskipun sifat farmakologis yang baik yang ditunjukkan oleh molekul ini pada beberapa jenis kanker, penggunaannya di klinik menimbulkan masalah karena sifat diuretiknya yang kuat. Oleh karena itu, beberapa laboratorium telah mengembangkan analog EA dengan sifat yang lebih baik. Misalnya, EA dikonjugasikan menjadi 2-amino-2-deoksi-D -glukosa (EAG), memperoleh produk tambahan dengan aktivitas antikanker yang signifikan seperti EA tetapi tanpa aktivitas diuretik yang tidak diinginkan. EAG secara struktural mirip dengan EA, terkonjugasi oleh GSH dan hasil aduknya menghambat GSTP1-1. Baru-baru ini, aktivitas antikanker turunan EA baru telah diuji dalam uji antiproliferasi pada dua lini sel tumor yang berbeda. Molekul baru ini menunjukkan aktivitas anti-proliferasi yang efisien terhadap sel kanker manusia dan menekankan potensinya sebagai agen antikanker baru [24].

Ethacraplatin adalah obat bifungsional yang dikembangkan untuk mengatasi resistensi cisplatin yang dimediasi GST92. Ethacraplatin sebuah *prodrug* dual-threat platinum (IV) – adalah molekul cisplatin yang terkoordinasi dengan dua ligan asam ethacrynic yang mampu menghambat aktivitas enzimatis GSTP1-1 secara ireversibel menjadi berkurang dan terpecah sebagai akibat dari pengikatan. Hal ini pada gilirannya memungkinkan peningkatan difusi ion Pt dan mengembalikan resistensi obat platinum. Ethacraplatin juga mampu mengembalikan resistensi cisplatin pada sel mikrosomal yang mengekspresi GST1-1. Baru-baru ini, persiapan obat potensial baru dikembangkan dengan merangkul etacraplatin dalam misel skala nano. Hal ini secara signifikan meningkatkan akumulasi cisplatin dalam sel tumor, meningkatkan kemanjuran pada sel yang resisten terhadap cisplatin dan menurunkan toksisitas (Johnstone et al., 2016; S. Li et al., 2017).

Senyawa 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio) hexanol (NBDHEX) adalah penghambat GSTP1-1 dan GST lainnya yang sangat efisien, yang memicu apoptosis pada beberapa sel kanker. GSTP1-1 diekspresikan secara berlebihan pada beberapa jenis kanker yang melindungi sel dari kematian sel dengan menghambat aktivitas JNK. NBDHEX mengikat situs H GSTP1-1 dan membentuk kompleks dengan GSH, menonaktifkan enzim, NBDHEX juga mampu memisahkan GSTP1-1 dari kompleksnya dengan JNK dan TRAF2. Studi kombinasi obat menunjukkan bahwa NBDHEX secara signifikan aktif pada sel osteosarkoma manusia yang resisten terhadap cisplatin. Salah satu masalah dalam penggunaan klinis NBDHEX kurangnya spesifisitasnya terhadap GSTP1-1, obat ini menunjukkan afinitas yang jauh lebih tinggi terhadap GSTM2-2 dibandingkan GSTP1-1. Beberapa analog NBDHEX baru dengan selektivitas yang lebih baik untuk GSTP1-1, telah disintesis

dan dikarakterisasi untuk digunakan sebagai terapi baru pada pengobatan kanker yang resisten terhadap obat, seperti pada kanker melanoma. Salah satu turunan MC3181 baru-baru ini ditemukan sangat efisien dalam menghambat pertumbuhan kanker dan metastasis pada model tikus xenograft dari melanoma resisten vemurafenib [27].

Auranofin adalah senyawa fosfin antiartritis yang juga menunjukkan efek antikanker serupa dengan cisplatin. Berbeda dengan cisplatin dan obat antiartritis berbasis logam mulia lainnya, auranofin mengerahkan aktivitasnya melalui penghambatan aktivitas enzim daripada kerusakan DNA. Mekanisme molekuler yang berbeda ini akan memungkinkan untuk mengatasi resistensi sel terhadap agen platinum. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa salah satu enzim yang dihambat oleh auranofin adalah GSTP1-1. Khususnya, penghambatan serupa diamati baik dengan enzim tipe liar dan mutan sisteinnya, menunjukkan bahwa konjugasi tiol dapat digunakan untuk inaktivasi GST oleh auranofin. Oleh karena itu, upaya penelitian di masa depan diperlukan untuk memperjelas mekanisme penghambatan enzim yang dilakukan oleh auranofin pada GST, efek antiplasmodial auranofin yang dijelaskan dengan baik mungkin berkorelasi dengan penghambatan GST [28].

Piperlongumine (PL) adalah alkaloid alami yang diperoleh dari buah lada panjang, memiliki potensi antikanker dan antiproliferasi pada semua tumor yang diuji secara *in vitro* yang dalam beberapa tahun terakhir telah dipelajari secara luas karena potensi antikankernya, mampu menghambat proliferasi di beberapa lini sel kanker. Telah diamati bahwa efek antikanker berhubungan dengan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) dan penurunan kadar GSH [29].

Baru-baru ini, telah dibuktikan bahwa PL menghambat GSTP1-1 dengan mengikat enzim secara langsung. Model struktural interaksi menunjukkan bahwa molekul aktif adalah bentuk terhidrolisis dari PL (hPL) yang membentuk kompleks dengan GSH di situs aktif enzim. Ketika PL memasuki sel, PL dihidrolisis dalam bentuk aktifnya (hPL) dengan pembentukan selanjutnya dari kompleks Hpl, GSH yang mengikat situs aktif GSTP1-1 yang menyebabkan penghambatannya. Penurunan konsentrasi sel GSH dan peningkatan kadar ROS juga berkontribusi terhadap kematian sel [29].

Baru-baru ini, sebuah studi eksplorasi untuk inhibitor xCT menunjukkan bahwa obat antiinflamasi nonsteroid, sulfasalazine (SAS) berpotensi menghambat fungsi xCT. Selain itu, telah dilaporkan bahwa penipisan GSH mempengaruhi kemoresistensi sel induk kanker payudara, yang menunjukkan bahwa penipisan GSH oleh SAS berpotensi membuat sel kanker sensitif terhadap radiasi. Sulfasalazin mampu menurunkan kadar GSH seluler melalui GST serta meningkatkan sitotoksitas obat kanker pada sel B16F10 [30].

GST-Pi dapat berperan dalam resistensi kemoterapi pada pasien leukemia myeloid akut (AML), sedangkan MRP-1 diharapkan tidak memiliki peran signifikan dalam proses tersebut. Dengan demikian, untuk membalikkan MDR, indometacin, penghambat isoenzim GST-Pi, digunakan bersama dengan rejimen kemoterapi untuk siklus ke-dua pada pasien UR. Setelah siklus kedua dalam kombinasi dengan indometacin, persentase positivitas GST-Pi menurun secara signifikan (dari 80% menjadi 20%), mungkin karena efek penghambatan indometacin pada ekspresi GST-Pi [31].

Penurunan ekspresi GST-Pi diharapkan dapat meningkatkan kematian sel atau apoptosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sensitivitas indometacin bergantung pada penghambatan langsung GST dan aktivasi jalur apoptosis yang diinduksi obat kemoterapi. Indometacin adalah sensitizer pada sel leukemia resisten doxorubicin, yang menurunkan ekspresi MRP-1 dengan menghambat aktivitas promotor MRP-1. Tetapi hasil tidak mendukung penghambatan tersebut karena kepositifan awal MRP-1 yang sangat rendah pada kelompok pasien. GST-Pi mungkin memiliki peran dalam fenotipe MDR pada pasien AML, tetapi tidak MRP-1. Selain itu, penghambatan GST-Pi oleh indometacin secara signifikan mengurangi MDR pada pasien AML dan meningkatkan kelangsungan hidup [31].

Gossypol adalah polifenol tumbuhan dengan pigmen kuning. Ini ditemukan di kelenjar pigmen antar sel kecil di daun, batang, akar, dan biji tanaman kapas (*Gossypium hirsutum* L.). *Gossypol* secara tradisional dianggap sebagai senyawa beracun antinutrisi. Diketahui bahwa konsumsi minyak biji kapas yang mengandung *gossypol* berkontribusi pada toksisitasnya yang menyebabkan infertilitas pria. Oleh karena itu, *gossypol* dianggap tidak aman untuk sebagian besar konsumsi hewan dan manusia. Akan tetapi, *Gossypol* baru-baru ini diusulkan memiliki aplikasi biomedis potensial *gossypol* dan senyawa terkait dilaporkan memiliki aktivitas antikanker payudara, kanker usus besar, kanker pankreas dan kanker prostat. Ini memiliki aktivitas antiobesitas, aktivitas antiinflamasi, dan aktivitas antijamur [32]. *Gossypol* mampu menghambat

enzim GSTP1-1 secara lebih efektif dibandingkan katekin. *Gossypol* berikatan pada antarmuka subunit dalam suatu *manner* unkompetitif, yang akan meningkatkan keparahan sitotoksik [33].

Konflik Kepentingan

Artikel review ini disusun secara mandiri dan objektif tanpa intervensi pihak luar, menjunjung tinggi integritas akademik dan etika ilmiah. Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan ini.

Ucapan Terima Kasih

Referensi

- [1] Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014;740:364–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>.
- [2] Gold JM, Raja A. Cisplatin 2023.
- [3] Dasari S, Njiki S, Mbemi A, Yedjou CG, Tchounwou PB. Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci* 2022;23:1–25. <https://doi.org/10.3390/ijms23031532>.
- [4] Hu S, Leblanc AF, Gibson AA, Hong KW, Kim JY, Janke LJ, et al. Identification of OAT1/OAT3 as Contributors to Cisplatin Toxicity. *Clin Transl Sci* 2017;10:412 20. <https://doi.org/10.1111/cts.12480>.
- [5] Wen X, Buckley B, McCandlish E, Goedken MJ, Syed S, Pelis R, et al. Transgenic expression of the human MRP2 transporter reduces cisplatin accumulation and nephrotoxicity in Mrp2-Null mice. *American Journal of Pathology* 2014;184:1299 308. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.01.025>.
- [6] Sprowl J, Doorn L van, Gerven L van, Bruijn D, Li L, Gibson A, et al. Conjunctive therapy of cisplatin with the OCT2 inhibitor cimetidine 2013;94:585 92. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.145>. Conjunctive.
- [7] Karasawa T, Steyger SP. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett* 2015;237:219 27. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.06.012>. An.
- [8] Potęga A. Glutathione-Mediated Conjugation of Anticancer Drugs: An Overview of Reaction Mechanisms and Biological Significance for Drug Detoxification and Bioactivation. *Molecules* 2022;27. <https://doi.org/10.3390/molecules27165252>.
- [9] Chen SH, Chang JY. New insights into mechanisms of cisplatin resistance: From tumor cell to microenvironment. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20174136>.
- [10] Galluzzi L, Vitale I, Michels J, Brenner C, Szabadkai G, Harel-Bellan A, et al. Systems biology of cisplatin resistance: Past, present, and future. *Cell Death Dis* 2014;5:e1257-18. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.428>.
- [11] Lugones Y, Loren P, Salazar LA. Cisplatin Resistance: Genetic and Epigenetic Factors Involved. *Biomolecules* 2022;12:1–12. <https://doi.org/10.3390/biom12101365>.
- [12] Chen HHW, Kuo MT. Role of Glutathione in Regulation of Cisplatin Resistance in Cancer Chemotherapy 2010;2010. <https://doi.org/10.1155/2010/430939>.
- [13] Tewari-Singh N, Agarwal C, Huang J, Day BJ, White CW, Agarwal R. Efficacy of glutathione in ameliorating sulfur mustard analog-induced toxicity in cultured skin epidermal cells and in SKH-1 mouse skin in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2011;336:450 9. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.173708>.
- [14] Singh RR, Reindl KM. Glutathione s-transferases in cancer. *Antioxidants* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/antiox10050701>.
- [15] Priya S, Nigam A, Bajpai P, Kumar S. Diethyl maleate inhibits MCA+TPA transformed cell growth via modulation of GSH, MAPK, and cancer pathways. *Chem Biol Interact* 2014;219:37 47. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.04.018>.
- [16] Li Q, Zhan M, Chen W, Zhao B, Yang K, Yang J, et al. Phenylethyl isothiocyanate reverses cisplatin resistance in biliary tract cancer cells via glutathionylation-dependent degradation of Mcl-1. *Oncotarget* 2016;7:10271–82. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7171>.

- [17] Kim EH, Jang H, Roh JL. A novel polyphenol conjugate sensitizes cisplatin-resistant head and neck cancer cells to cisplatin via Nrf2 inhibition. *Mol Cancer Ther* 2016;15:2620 9. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0332>.
- [18] Kim EH, Baek S, Shin D, Lee J, Roh JL. Hederagenin Induces Apoptosis in Cisplatin-Resistant Head and Neck Cancer Cells by Inhibiting the Nrf2-ARE Antioxidant Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5498908>.
- [19] Deng H, Ma J, Liu Y, He P, Dong W. Combining α -Hederin with cisplatin increases the apoptosis of gastric cancer in vivo and in vitro via mitochondrial-related apoptosis pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2019;120:109477. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109477>.
- [20] Jia Y, Zhang C, Zhou L, Xu H, Shi Y, Tong Z. Micheliolide overcomes KLF4-mediated cisplatin resistance in breast cancer cells by downregulating glutathione. *Onco Targets Ther* 2015;8:2319 27. <https://doi.org/10.2147/OTT.S88661>.
- [21] Roh J-L, Kim EH, Jang H, Shin D. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis. *Redox Biol* 2017;11:254 62. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.010>.
- [22] Hsu H, Hwang P. Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. *Clin Transl Med* 2019;8:1 18. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0234-9>.
- [23] Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Federici L. Glutathione transferases: Substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis* 2018;7. <https://doi.org/10.1038/s41389-017-0025-3>.
- [24] Mignani S, El Brahmi N, El Kazzouli S, Eloy L, Courilleau D, Caron J, et al. A novel class of ethacrynic acid derivatives as promising drug-like potent generation of anticancer agents with established mechanism of action. *Eur J Med Chem* 2016;122:656 73. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.063>.
- [25] Johnstone CT, Suntharalingam K, Lippard JS. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Physiol Behav* 2016;116:3436 86. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00597>.The.
- [26] Li S, Li C, Jin S, Liu J, Xue X, Eltahan AS, et al. Overcoming resistance to cisplatin by inhibition of glutathione S-transferases (GSTs) with ethacraplatin micelles in vitro and in vivo. *Biomaterials* 2017;144:119–29. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.08.021>.
- [27] Luisi G, Mollica A, Carradori S, Lenoci A, De Luca A, Caccuri AM. Nitrobenzoxadiazole-based GSTP1-1 inhibitors containing the full peptidyl moiety of (pseudo)glutathione. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016;31:924 30. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1070845>.
- [28] De Luca A, Hartinger CG, Dyson PJ, Lo Bello M, Casini A. A new target for gold(I) compounds: Glutathione-S-transferase inhibition by auranofin. *J Inorg Biochem* 2013;119:38 42. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.08.006>.
- [29] Harshbarger W, Gondi S, Ficarro SB, Hunter J, Udayakumar D, Gurbani D, et al. Structural and biochemical analyses reveal the glutathione S-transferase Pi 1 inhibition mechanism by the anti-cancer compound piperlongumine. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292:11220. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.750299>.
- [30] Nagane M, Kanai E, Shibata Y, Shimizu T, Yoshioka C, Maruo T, et al. Sulfasalazine, an inhibitor of the cystine-glutamate antiporter, reduces DNA damage repair and enhances radiosensitivity in murine B16F10 melanoma. *PLoS One* 2018;13:1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195151>.
- [31] Ebeed SA, Sadek NA, Zaher ER, Mahmoud MM, Nabil G, Elbenhawy SA. Role of MRP-1 and GST-Pi in MDR and their inhibition by indomethacin in AML. *Alexandria Journal of Medicine* 2017;53:251 9. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2016.04.002>.
- [32] Cao H, Sethumadhavan K, Cao F, Wang TTY. Gossypol decreased cell viability and down-regulated the expression of several genes in human colon cancer cells. *Sci Rep* 2021;11:1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84970-8>.
- [33] Guneidy RA, Zaki ER, Saleh NS, Shokeer A. Inhibition of human glutathione transferase by catechin and gossypol: comparative structural analysis by kinetic properties, molecular docking, and their efficacy on the viability of human MCF-7 cells. *The Journal of Biochemistry* 2024;175:69 83.