



Potensi Kurkumin Kombinasi Silibinin (Cur-Sil)-Loaded Nanopartikel Magnetik (Fe₃O₄) Termodifikasi [Poly(Ethylene Caprolactone)-Poly(Ethylene Glycol) (PCL-PEG)] Ko-polimer sebagai *Inhibitor* Gen Leptin dalam Tata Laksana Kanker Paru

Ayu Dilia Febriani Wisnawa

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar Bali, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker paru merupakan kanker dengan insiden paling tinggi dan menyebabkan mortalitas yang signifikan pada pria. Leptin, sitokin derivat adiposit, memainkan peran penting pada proses karsinogenesis kanker paru. Kurkumin dan silibinin adalah komponen herbal alami dengan karakteristik antikanker bersifat multitarget. **Diskusi:** Teknologi nanopartikel magnetik (Fe₃O₄) memiliki sifat super-paramagnetik yang unik, sehingga meningkatkan kemampuan untuk mencapai target spesifik. Nanopartikel magnetik dilapisi dengan kopolimer *polyethylene-caprolactone-polyethylene glycol* (PCL-PEG) untuk meningkatkan stabilitas dan mengeliminasi kemungkinan agregasi permukaan substansi kurkumin dan silibinin yang dilapisi nanopartikel. Substansi kurkumin dan silibinin dalam nanopartikel magnetik (Fe₃O₄) berbasis PCL-PEG termodifikasi digunakan sebagai *inhibitor* ekspresi leptin. **Simpulan:** Tinjauan pustaka menunjukkan berbagai manfaat farmakologi kurkumin dan silibinin ter-enkapsulasi nanopartikel magnetik berbasis kopolimer PCL-PEG termodifikasi sebagai *inhibitor* ekspresi leptin yang efektif tanpa toksisitas pada jaringan normal. Penemuan ini dapat digunakan sebagai alternatif tata laksana kanker paru di Indonesia.

Kata kunci: Curcumin, kanker paru, leptin Gene, magnetic nanoparticle (Fe₃O₄), PCL, PEG, silibinin

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the highest incidence of cancer and causes significant mortality in male. Leptin, an adipocyte derivative cytokine, plays a role in carcinogenesis in lung cancer. Curcumin (CUR) and silibinin (SIL) are natural herbal compounds with multitargeted anticancer properties. **Discussion:** Magnetic nanoparticle (Fe₃O₄) technology has unique super-paramagnetic properties, increasing the ability to reach specific targets. Magnetic nanoparticles are coated with polyethylene-caprolactone-polyethylene glycol (PCL-PEG) copolymers to improve stability and to eliminate the possibility of surface aggregation of nanoparticles-load curcumin and silibinin substances. The modified PCL-PEG-based magnetic nanoparticles (Fe₃O₄) of curcumin and silibinin are used as inhibitors of leptin expression. **Conclusion:** Literature studies reveal various pharmacological advantages of curcumin and silibinin encapsulated with modified PCL-PEG copolymers magnetic nanoparticles as effective inhibitors in leptin expression without toxicity in normal tissue. It can be used as an alternative in lung cancer management in Indonesia. Ayu Dilia Febriani Wisnawa. **The Potency of Modified PCL-PEG-based Magnetic Nanoparticles (Fe₃O₄) of Curcumin and Silibinin as Inhibitors of Leptin Expression in Lung Cancer Management**

Keywords: Curcumin, leptin gene, lung cancer, magnetic nanoparticle (Fe₃O₄), PCL, PEG, silibinin

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyebab kedua kematian di dunia setelah penyakit kardiovaskular.¹ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) dan *GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer* (IARC), terdapat sekitar 19 juta kasus baru dan 9 juta kasus kematian akibat kanker di seluruh dunia pada tahun 2020; peningkatan yang cukup signifikan jika dibandingkan dengan tahun 2008 dengan prevalensi 12,7 juta atau sekitar 188 kasus per 100.000 penduduk dan 7,6 juta kasus kematian

atau sekitar 14% dari semua kematian di dunia.^{2,3} Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, menunjukkan bahwa prevalensi penderita kanker pada golongan penduduk semua umur di Indonesia adalah sebesar 1,4 per 1000 atau sekitar 34.000 penduduk.^{4,5} Data lain menunjukkan prevalensi kanker di Indonesia sebesar 6%, menempati urutan terbesar ketiga di dunia.⁶

Salah satu jenis kanker dengan angka kesakitan dan kematian cukup tinggi adalah kanker

paru. Data statistik *GLOBOCAN* tahun 2020, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), menunjukkan bahwa kanker paru merupakan kanker dengan insiden tertinggi, pada laki-laki mencapai persentase 14,3% kasus kanker dengan mortalitas mencapai 21,5%.^{3,7} Selain itu, kanker paru juga cukup sering dijumpai pada perempuan, mencapai 8,4% dan penyebab 13,7% mortalitas akibat kanker.³ Secara histologis, terdapat dua jenis kanker paru, yaitu *non-small-cell lung cancer* (NSCLC) yang insidennya 85% dari seluruh

Alamat Korespondensi email: ayudillia@gmail.com



kanker paru dan *small-cell lung cancer* (SCLC) dengan insidennya 10-15% dari seluruh kanker paru.⁸ Tingkat kematian pada pasien kanker paru dengan jenis NSCLC atau SCLC makin meningkat setiap tahun berhubungan dengan kecenderungan peningkatan prevalensi perokok; kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor risiko utama kanker paru dan bertanggung jawab terhadap 80-90% kasus kanker paru di dunia.⁹⁻¹¹

Saat ini, diagnosis dan tata laksana kanker paru masih kurang efektif dan efisien mengingat angka harapan hidup pasien kanker paru dalam 5 tahun tidak melebihi 15%.⁸ Tata laksana utama kanker paru saat ini adalah dengan metode konvensional, seperti operasi, radioterapi, dan kemoterapi. Namun, upaya tata laksana tersebut masih kurang efektif dalam meningkatkan harapan hidup penderita kanker paru dan sering menyebabkan toksisitas, efek samping, dan cedera pada penderita kanker paru.¹² Kemoterapi dengan obat-obatan konvensional masih memiliki banyak kelemahan, seperti distribusi tidak sesuai, metabolisme obat relatif cepat sebelum mencapai lokasi tumor, dan efek samping pada jaringan normal.¹³ Tindakan operasi juga sering tidak memberikan hasil signifikan karena kasus kanker paru yang sering telah bermetastasis.¹⁴ Masih diperlukan inovasi teknologi terapi kanker paru yang dapat meningkatkan hasil tata laksana dengan toksisitas minimal.

Kurkumin merupakan salah satu senyawa alami dari rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dengan aktivitas antikanker yang menjanjikan.¹⁵ Kurkumin memiliki potensi sebagai agen anti-proliferasi dan agen pro-apoptotik pada kanker paru serta memiliki efek kemopreventif dan kemoterapeutik untuk melawan tumor secara *in-vitro* ataupun *in vivo* dengan target molekuler seperti *Jun N-terminal kinase* (JNK), *c-Jun/AP-1*, *p53*, *NF-kB*, dan memengaruhi regulasi jalur *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K)/*protein kinase B* (Akt)/*mTor* yang menginduksi inhibisi proliferasi sel, invasi, metastasis, dan angiogenesis serta memicu apoptosis.¹⁶⁻²¹ Kurkumin lebih baik digunakan dalam kombinasi dengan *bioenhancer* alami, seperti silibinin untuk mengatasi kelemahan kurkumin *in vivo*.²²

Silibinin atau *silybinin* merupakan *bioenhancer* alami, yaitu peningkat kelarutan kurkumin

yang merupakan flavonoid alami dari ekstrak *milk thistle*. Penelitian Singh, *et al*, menunjukkan bahwa silibinin dapat mengurangi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan memiliki sifat anti-proliferasi dan antioksidan tanpa sifat toksik.²³⁻²⁴ Selain sebagai *bioenhancer*, data lain menunjukkan bahwa kombinasi kurkumin dan silibinin (CUR-SIL) saling memperkuat dan meningkatkan efek *inhibitor* satu sama lain terhadap ekspresi leptin/LEP dan reseptornya (Ob-R).^{22,25} LEP bertindak dengan berikatan dengan *domain* ekstraseluler reseptor membran khusus; ikatan LEP dengan reseptornya akan mendesak aktivasi jalur *janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK/ERK), *immuno reactive score* (IRS), dan *suppressor of cytokine signaling-3* (SOCS3) yang memfasilitasi efek proliferasi sel dan *survival*.^{22,25-27}

Dibalik kelebihan dan potensi sebagai anti-kanker, kurkumin memiliki kelemahan dalam mekanisme penghantarannya menuju organ target, antara lain karena rendahnya bioavailabilitas kurkumin dalam tubuh; kurkumin akan diekskresikan dalam satu jam setelah administrasi dosis substansial.²⁸⁻³⁰ Selain itu, kurkumin dan silibinin merupakan senyawa herbal alami dengan struktur hidrofobik dengan kelarutan dalam air rendah, sehingga administrasi dosis tinggi sangat terbatas.³¹ Untuk mengatasi hal tersebut, diaplikasikan sistem penghantaran obat berbasis teknologi nanopartikel sebagai *nanocarrier* senyawa kurkumin dan silibinin (Cur-Sil-NPs) menuju target kanker dengan fitur khusus yang sesuai.

Sistem penghantaran obat dengan pendekatan *nanomedicine* untuk menarget obat secara spesifik menjadi pilihan terapi yang berpotensi dalam tata laksana kanker untuk meningkatkan bioavailabilitas dan distribusi obat, memperbaiki *targeting* dan *release* obat ke sel tumor dan untuk meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping. Nanopartikel merupakan materi biologis dan sintetik dengan dimensi <1 mikrometer.³² Saat ini, nanopartikel magnetik (MNPs) dipertimbangkan sebagai sistem penghantaran obat berbasis nano yang potensial karena merupakan agen *magnetic resonance imaging contrast*, *biodegradable*, biokompatibilitas, mediator panas dalam terapi kanker hipertermia, efisiensi penghantaran

tinggi dengan *nanovector* untuk menarget jaringan kanker dan *bioseparation* magnetik.³³ Salah satu material magnetik yang memiliki potensi sebagai material ideal untuk aplikasi magnetik secara biologi adalah *magnetite* Fe_3O_4 .³⁴ Partikel magnetik besi oksida (Fe_3O_4) memiliki sifat non-toksik dan stabilitas kimia yang baik. Namun, nanopartikel Fe_3O_4 memiliki permukaan hidrofobik dengan area dan rasio volume permukaan yang luas; hal ini akan memicu terjadinya agregasi antar-partikel menyebabkan peningkatan ukuran partikel. *Pre-coating* pada nanopartikel magnetik dapat mengurangi terjadinya agregasi dan meningkatkan stabilitas nanopartikel secara *in vitro*.³⁴ Nanopartikel polimer dapat digunakan untuk mengatasi kelemahan nanopartikel magnetik karena memiliki stabilitas kimia yang baik dan mudah dimodifikasi; salah satu nanopartikel polimer dengan karakteristik *biodegradable* dan tidak toksik adalah *poly(ethylene-caprolactone)* (PCL).³⁵ Sifat *biodegradable* PCL akan makin meningkat oleh modifikasi ko-polimerisasi seperti oleh *poly(ethylene-glycol)* (PEG).³⁶ PEG merupakan polimer non-toksik dan non-imunogenik dengan kelebihan antara lain: memperbaiki stabilitas *in vivo*, menjauhkan dari opsonisasi dan destruksi nanopartikel oleh sel imun (*surface absorbed*) pada permukaan nanopartikel, meningkatkan waktu paruh, mengurangi klirens *reticuloendothelial system* (RES), meningkatkan akumulasi pada sel target, sehingga meningkatkan aktivitas anti-kanker, menyebabkan polimer PCL yang dimodifikasi dengan PEG dapat mengurangi *uptake* oleh RES secara efektif.³⁷⁻³⁸

Kurkumin kombinasi silibinin (CUR-SIL)-loaded nanopartikel magnetik (Fe_3O_4) termodifikasi *polyethylene caprolactone* (PCL) dan *polyethylene glycol* (PEG) berpotensi sebagai *inhibitor* ekspresi gen leptin pada tata laksana kanker paru.

METODE

Penulisan tinjauan pustaka ini menggunakan metode studi pustaka hasil studi yang telah teruji validitasnya, berhubungan satu sama lain, serta mendukung uraian atau analisis pembahasan. Studi pustaka (*literature review*) menggunakan *database* www.pubmed.com dan scholar.google.com menggunakan kata kunci: "Kanker Paru, Kurkumin, Silibinin, Nanopartikel Magnetik (Fe_3O_4), Polyethylene-Caprolactone (PCL), Polyethylene-Glycol



(PEG), *Gen Leptin*". Studi pustaka ini hanya meliputi jurnal ilmiah yang menggunakan bahasa Inggris, bahasa Indonesia, dan memiliki abstrak. Judul dan abstrak akan menjalani proses pemindaian (*scanning*) untuk mengeksklusi jurnal yang tidak relevan. Setelah melewati proses eksklusi, jurnal akan dibaca secara keseluruhan untuk menjalani proses inklusi berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan oleh penulis. Selanjutnya, daftar pustaka jurnal ilmiah yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan menjalani proses pemindaian kembali untuk mengetahui adanya publikasi tambahan mengenai kanker paru, kurkumin, silibinin, nanopartikel magnetik (Fe_3O_4), *polyethylene-caprolactone* (PCL), *polyethylene-glycol* (PEG), dan gen leptin.

Tinjauan pustaka ini menggunakan seluruh jurnal ilmiah yang membahas analisis manfaat, mekanisme kerja, dan efek klinis kurkumin kombinasi silibinin terenkapsulasi nanopartikel magnetik (Fe_3O_4) termodifikasi PCL-PEG dalam tata laksana kanker paru. Jurnal ilmiah dengan tahun publikasi atau tahun terbit jurnal melebihi 10 tahun, dieksklusi. Terdapat 77 artikel atau jurnal ilmiah yang sesuai topik yang dibahas, namun hanya 55 jurnal atau publikasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peranan Kurkumin-Silibinin (Cur-Sil) dalam Patogenesis Kanker Paru

Beberapa permasalahan dalam kemoterapi konvensional, salah satunya adalah efek samping pada jaringan normal akibat belum ditemukannya obat kanker yang memiliki selektivitas tinggi dengan toksisitas minimal. Di sisi lain, timbul kejadian kemoresisten, yaitu kemoterapi tidak efektif lagi untuk menangani kanker.³⁹

Belakangan ini, pemanfaatan fitofarmaka mulai dipertimbangkan sebagai agen kemoterapi kanker karena memiliki banyak manfaat, seperti aman bagi tubuh dan memiliki sifat anti-kanker yang potensial.³⁸⁻⁴⁰ Senyawa alami yang dilaporkan memiliki potensi anti-kanker adalah kurkumin dan silibinin. Kurkumin memiliki aktivitas anti-kanker yang sangat potensial melalui mekanisme dan jalur pensinyalan yang bersifat multitarget, salah satunya adalah sebagai *inhibitor* jalur Akt/PI3K dan *mitogen-activating protein kinase* (MAPKs)

melalui jalur JAK/STAT yang memfasilitasi efek inhibisi terhadap proliferasi sel dan *survival*.²⁷ Senyawa alami lainnya adalah silibinin yang merupakan flavonoid alami dan berperan dalam mekanisme anti-kanker dengan induksi apoptosis melalui mekanisme independen termasuk *caspase-8* dan perubahan mitokondrial yang akan memicu fragmentasi DNA.⁴¹ Selain itu, silibinin *downregulates* pensinyalan NOTCH dan *epithelium growth factor receptor* (EGFR) yang akan mengurangi ekspresi target faktor transkripsi selanjutnya, yaitu STAT3 dan NF-Kb.⁴²

Penelitian Nasiri, dkk. menunjukkan kombinasi kurkumin dan silibinin memiliki efek *inhibitor* terhadap gen LEP dan reseptornya.⁴³ Pengikatan LEP dengan reseptornya akan mengaktifkan jalur JAK/STAT yang memodulasi sinyal PI3K/AKT3 yang memfasilitasi efek proliferasi sel, mengaktifkan ekspresi protein antiapoptotik (seperti XIAP), inflamasi sistemik (TNF- α , IL6), dan faktor angiogenesis (VEGF).⁴⁴ Potensi *inhibitor* yang makin intensif dihasilkan dari kombinasi kurkumin dan silibinin, akan menghambat pengikatan gen leptin dengan reseptornya, sehingga menghambat aktivasi jalur JAK/STAT yang berakibat inhibisi proliferasi sel, angiogenesis, dan memicu apoptosis sel tumor.⁴³

Mekanisme Magnetik	Konstruksi (Fe_3O_2)	Nanopartikel Termodifikasi
<i>Polyethyelene Glycol</i> (PCL-PEG)	<i>Caprolactone- Glycol</i> (PCL-PEG)	<i>Polyethyelene Berbasis Kurkumin</i>

Kombinasi Silibinin

Kurkumin (**Gambar 1a**) merupakan bagian terbesar pigmen kuning dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa*).⁴⁵ Kurkumin memiliki toksisitas intrinsik rendah dengan aktivitas farmakologi yang luas. Kurkumin dapat dipisahkan melalui tahapan ekstraksi; senyawa kurkumin terbaik diperoleh melalui metode ekstraksi multi tahap dengan pelarut terbaik

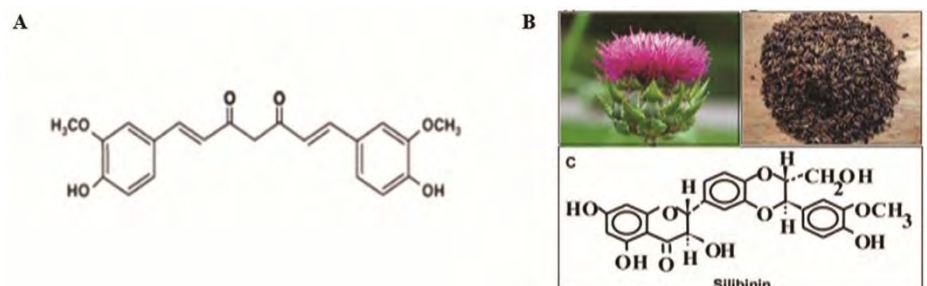
etanol sebanyak 300 mL dan suhu ekstraksi 70oC.⁴⁶⁻⁴⁸

Silibinin merupakan flavonolignan dari senyawa aktif biologi terbesar *silymarin*; sekitar 50-60% diekstraksi dari biji dan buah kering *Silybum marianum* (*milk thistle*) (**Gambar 1b**).⁴⁹ Senyawa silibinin terdiri dari kerangka karbon dan hidroksil dengan rumus kimia $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ (**Gambar 1c**).

Ekstraksi *milk thistle* atau silibinin standar terdiri dari 70-80% *silymarin*, campuran kompleks 7 flavonolignan dan 1 flavonoid. *Silymarin* pertama kali diisolasi tahun 1968 dengan kandungan silibinin (50-60%), *silichristin* (20%), silidianin (10%), isosilibinin (5%), taxifolin, dan *quercetin*.⁵⁰ Ekstrak silibinin mengandung 20-30% polifenol dan asam lemak alifatik. Silibinin terdiri dari campuran 1:1 dari diastereoisomer, yaitu silibin A dan silibin B.

Nanopartikel superparamagnetik disusun dengan metode presipitasi. Sesuai metode tersebut, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ dan $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dilarutkan dalam 280 mL air deionisasi. Campuran larutan tersebut kemudian diaduk di bawah aliran nitrogen dengan suhu 80°C selama 1 jam. Selanjutnya ditambahkan 40 mL $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ke dalam kombinasi secara cepat, diaduk kembali dalam aliran nitrogen selama 1 jam dan didinginkan dalam temperatur ruangan. Partikel hasil presipitasi kemudian dibilas dengan air panas selama 6 jam. Terakhir dipisahkan dengan dekantasi magnetik.⁵¹

Triblok ko-polimer PCL-PEG-PCL disintesis dari pembukaan rantai polimerisasi *ethylene-CL* menggunakan PEG 2000 sebagai inisiator dan $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ [*stannous 2-ethylhexanoate*] sebagai agen katalis. PEG ditambahkan dan dipanaskan pada suhu 120°C di bawah nitrogen atmosfer selama 5 jam sampai kering. *Ethylene-CL* dan $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ditambahkan ke dalam *round-*



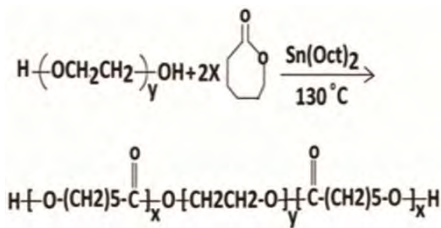
Gambar 1a. Struktur senyawa kurkumin; **1bc.** *Silybum marianum* (*Milk Thistle*).^{45,49}



ANALISIS



bottomed flask; reaksi polimerisasi selesai pada suhu 140°C dengan pengadukan selama 5 jam (**Gambar 2**). Pertama, biarkan mendingin pada suhu ruang, campuran kombinasi akan mencair pada metilen diklorida dan larutan akan menggumpal menjadi jumlah berlebih etanol dingin untuk purifikasi; kemudian kombinasi disaring dan proses disempurnakan dalam 3 jam. Selanjutnya keringkan pada oven *vacuum* sampai berat persisten dan disimpan dalam desikator sampai digunakan.⁵²



Gambar 2. Skema ilustrasi sintesis tri-blok (PCL-PEG-PCL) kopolimer.⁵²

Untuk menggabungkan senyawa antikanker kurkumin dan silibinin terenkapsulasi nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG, selanjutnya dipreparasi dengan metode *double emulsion*. Pertama, larutkan 200 mg bubuk kopolimer PCL-PEG dan CUR-SIL (2-3 mg/mL) ke dalam metilen klorida (sebagai fase minyak). Campuran ini kemudian ditambahi 5 mg Fe₃O₄ yang dicairkan dengan air destilasi (sebagai fase cair). Kemudian, campuran dipindahkan ke tabung *falcon* untuk homogenisasi dengan kecepatan 10.000 rpm, tambahkan 15 mL polivinil alkohol (diperoleh larutan air kedua) dihomogenisasi selama 3-5 menit pada *ice bath* (untuk 15 menit dengan kecepatan 6000 rpm). Campuran akhir diultra-sentrifugasi dan *lyophilized* untuk pengemasan obat yang lebih baik ke dalam nanopartikel.⁵³

Potensi Nanopartikel Magnetik (Fe₃O₄) Termodifikasi Polyethylene Caprolactone dan Polyethylene Glycol (PCL-PEG-MNPs) Berbasis Kurkumin dan Silibinin (CUR-SIL)

Nanopartikel magnetik (Fe₃O₄) termodifikasi PCL-PEG berbasis kurkumin dan silibinin dapat menjadi potensi yang menjanjikan sebagai terapi kanker paru. Pembentukan nanopartikel magnetik kopolimer PCL-PEG tersebut membantu bioavailabilitas obat menjadi 100% dalam mencapai sel target.⁵⁴ Penelitian Askari S, dkk. menunjukkan bahwa tingkat saturasi magnetik Fe₃O₄-PCL-PEG-

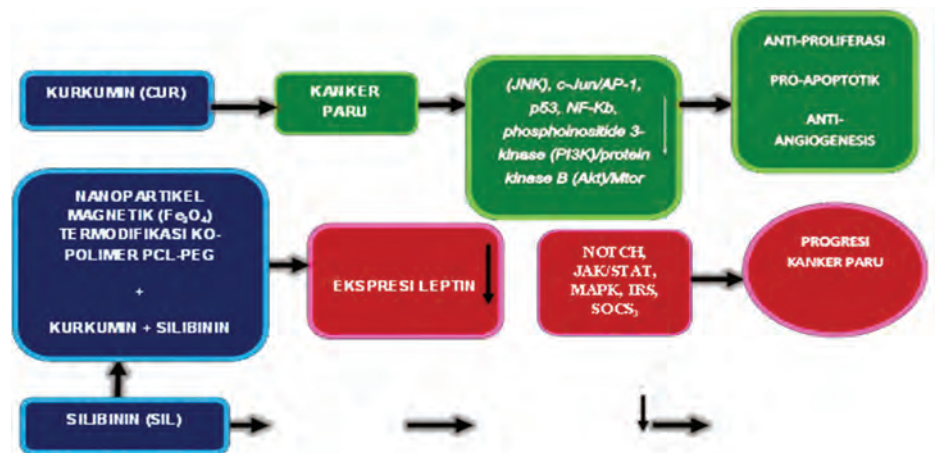
CUR-SIL adalah 2,2 emu/g lebih kecil daripada Fe₃O₄ murni. Dengan saturasi magnetik yang luas, Fe₃O₄-PCL-PEG-CUR-SIL dapat dipisahkan dalam medium reaksi dengan cepat dan mudah dalam jangkauan magnetik. Selain itu, tidak ada histeresis dalam magnetisasi dengan kedua remanensi dan koersivitas menjadi nol, menunjukkan bahwa nanopartikel magnetik ini bersifat superparamagnetik.⁵³ Jika medan magnet eksternal dilepaskan, nanopartikel magnetik Fe₃O₄ bisa terdispersi dan lembut. Sifat-sifat magnetik ini sangat penting dalam penerapan bidang biomedis dan bioteknologi, sehingga sangat berpotensi sebagai pembawa senyawa kurkumin dan silibinin dalam penanganan kanker paru.⁵³

Kurkumin kombinasi silibinin terenkapsulasi nanopartikel magnetik termodifikasi kopolimer PCL-PEG menunjukkan *loading content* dan efisiensi enkapsulasi mencapai 85%.⁵³ Melalui mikroskop SEM, potensi besar membawa senyawa kurkumin dan silibinin dalam konsentrasi tinggi dengan ukuran partikel kecil akan memberikan efek farmakologi yang lebih besar. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa nanopartikel magnetik thermo-sensitif memiliki *loading capacity* dan sistem ini berpotensi dalam penghantaran obat ke target spesifik pada kanker dengan kombinasi kopolimer PCL-PEG untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan pada air, sehingga dapat diberikan secara intravena.³⁶ Berdasarkan penelitian Zhang L, dkk. nanopartikel magnetik dapat diadministrasikan melalui jalur intravena.⁵⁵ Kemudian nanopartikel berbasis kurkumin dan silibinin tersebut masuk ke peredaran

darah sistemik dan akan mencari target reseptor spesifik terhadap sel kanker.^{42,53}

Struktur Fe₃O₄ dan PCL-PEG *coated* nanopartikel Fe₃O₄ menunjukkan bahwa sintesis nanopartikel magnetik adalah seragam berbentuk nanopartikel bulat (sferis) dengan diameter rata-rata 15-25 nm. Setelah *coating* Fe₃O₄ dengan ko-polimer PCL-PEG, ukuran partikel berubah menjadi 20-100 nm dan kehilangan keseragaman bentuk dan sifat agregasinya.⁵³ Setiap partikel nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG akan membawa senyawa kurkumin dan silibinin dengan aktivitas antikanker dengan jalur pensinyalan multitarget dengan ukuran 20-100 nm. Setelah itu, terjadi interaksi antara reseptor sel kanker paru dan nanopartikel magnetik kopolimer PCL-PEG berbasis kurkumin dan silibinin. Selanjutnya, CUR-SIL-loaded PCL-PEG-MNPs akan endositosis ke dalam sel kanker paru. Di dalam sel akan terjadi degradasi nanopartikel mengeluarkan zat aktif kurkumin dan silibinin yang saling bersinergis menginduksi apoptosis dan mencegah proliferasi sel kanker paru melalui jalur inhibisi pengikatan gen leptin dengan reseptornya.⁵³ Hasil inhibisi ini akan menginaktivasi jalur pensinyalan Notch dan JAK/STAT3 pada kanker paru dengan mengurangi *level* Notch-1, *phosphorylated-JAK1* (p-JAK1), p-JAK2 dan p-STAT3, tetapi tidak mengurangi *level* total-JAK1 (t-JAK1), t-JAK2, dan t-STAT3 yang akan menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi.⁵⁵⁻⁵⁶

Leptin bertindak melalui pengikatan dengan reseptornya yang dikenal sebagai leptin



Gambar 3. Skema potensi kurkumin kombinasi silibinin (CUR-SIL) berbasis nanopartikel magnetik (Fe₃O₄) termodifikasi co-polimer PCL-PEG pada tata laksana kanker paru.^{53,56}



ANALISIS



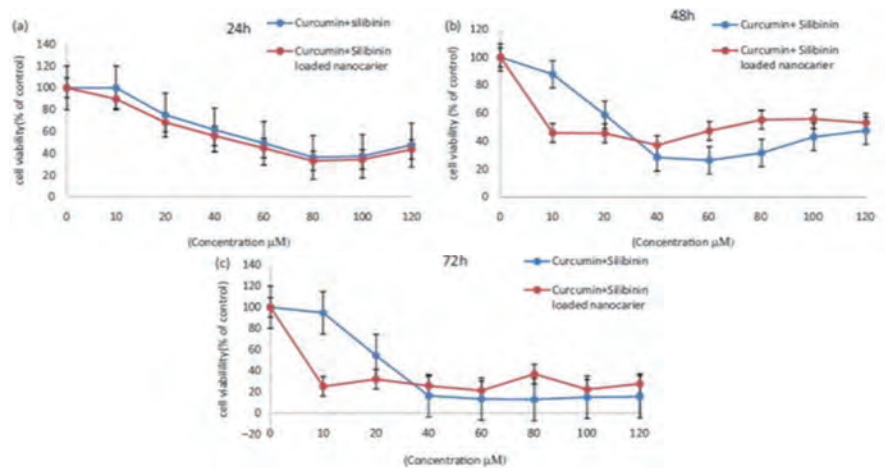
reseptor (Ob- R), sebuah reseptor sitokin tipe 1 yang terletak pada target membran reseptor. Peningkatan ekspresi pengikatan leptin dengan reseptor akan menginduksi beberapa jalur pensinyalan, termasuk JAK/STAT, MAPK, PKC, JNK, dan PI3K/Akt yang merupakan mediator aksi leptin. Pengikatan leptin terhadap reseptornya OB-R memicu tirosin fosforilasi dari JAK1 dan JAK2 ataupun homodimerisasi dari OB-R dan fosforilasi ujung faktor transkripsi STAT.⁵³ Battle, dkk. menunjukkan bahwa inhibisi terhadap ekspresi leptin akan menginduksi inaktivasi pensinyalan *notch*. *Notch* terdiri dari empat reseptor dan empat *ligand*, yaitu *jagged 1* (JAG1), JAG 2, *Delta-like 1* (DLL 1), DLL 3, dan DLL 4 yang memengaruhi proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel kanker paru yang invasif dan metastasis.⁵⁴

Ekspresi leptin pada kanker paru bukan sel kecil garis sel A549 menunjukkan tingkat ekspresi relatif tinggi.⁵⁵ Kandungan kurkumin dan silibinin yang secara intensif dapat meningkatkan efek *inhibitor* terhadap gen leptin, akan menyebabkan inaktivasi jalur pensinyalan JAK/STAT3 dan *notch* (Gambar 3).

Kurkumin dan Silibinin

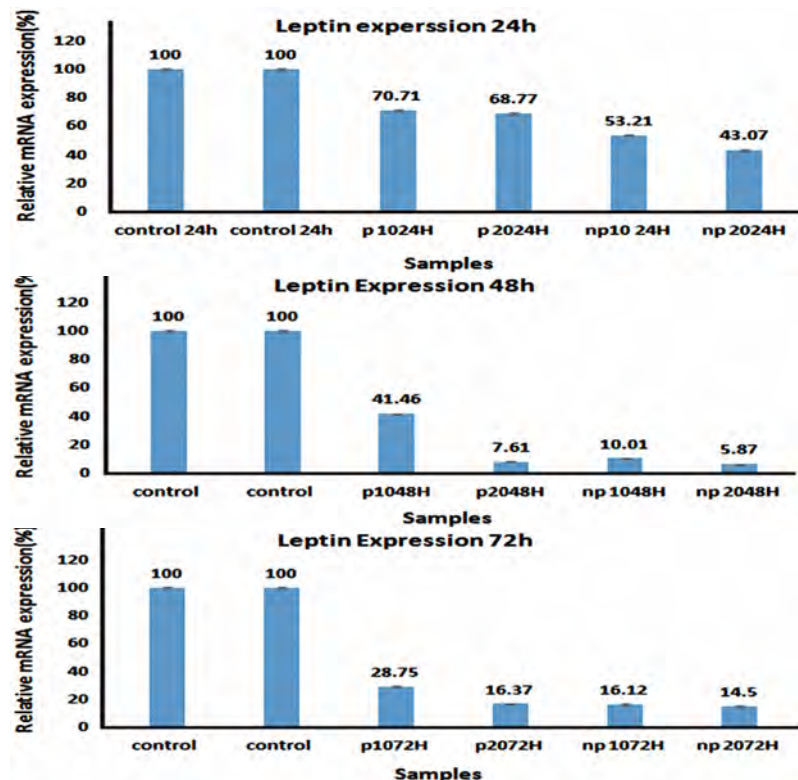
Kombinasi kurkumin-silibinin terenkapsulasi nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG menurunkan viabilitas sel kanker paru dalam interval waktu yang berbeda dibandingkan dengan kombinasi kurkumin dan silibinin tanpa *nanocarrier*⁵³ (Gambar 4). Kemudian IC_{50} dari nanopartikel magnetik PCL-PEG berbasis CUR-SIL terbatas pada konsentrasi dibandingkan kurkumin kombinasi silibinin murni. Kurkumin kombinasi silibinin-loaded nanopartikel magnetik PCL-PEG dapat menginhibisi LEP dengan *dose and time dependent* (Gambar 5).⁵³

Kurkumin dan silibinin menginhibisi ekspresi LEP melalui induksi apoptosis dan menyebabkan *down-regulation* ekspresi gen telomerase pada kanker paru. Selain itu, kombinasi silibinin terenkapsulasi nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG dapat menginhibisi angiogenesis tumor sebagai agen kemopreventif untuk menekan progresi kanker paru. Kombinasi silibinin dan kurkumin yang dibawa oleh nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG memberikan efek *inhibitor* terhadap ekspresi gen LEP lebih tinggi dibandingkan kombinasi kurkumin dan



Gambar 4. Viabilitas sel dari kurkumin-silibinin murni (garis biru) dan kurkumin-silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG (garis merah) pada sel garis A549 pada kanker paru setelah waktu yang berbeda. (A) 24 jam. (B) 48 jam. (C) 72 jam.⁵³

Ket.: Nilai konsentrasi penghambatan setengah maksimal (IC_{50}) kurkumin kombinasi silibinin murni dibandingkan kurkumin kombinasi silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi ko- polimer PCL-PEG terbatas konsentrasi. Jika konsentrasi makin tinggi maka tingkat inhibisi sel makin baik. Setelah 72 jam, IC_{50} menurun sangat signifikan, menunjukkan bahwa kurkumin kombinasi silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi ko-polimer PCL-PEG memiliki potensi besar menghambat sel garis A549 pada kanker paru.



Gambar 5. Hasil kuantitatif *real-time* PCR untuk kontrol dan konsentrasi berbeda terhadap kurkumin-silibinin murni dan kurkumin-silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi ko-pilimer PCL-PGE setelah (A) 24 jam; (B) 48 jam; (C) 72 jam.⁵³

Ket.: Level ekspresi gen leptin yang diinhibisi oleh kurkumin-silibinin murni dan kurkumin silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG dinilai dengan *real-time* PCR. Perubahan level ekspresi gen leptin antara kontrol dan sel A549 yang mendapat perlakuan dinormalisasi menjadi level β -actin mRNA yang kemudian dikalkulasi dengan metode 2-DDct. *Real-time* PCR menunjukkan penurunan ekspresi gen leptin lebih signifikan pada sel A549 yang mendapat perlakuan daripada kontrol. Analisis data *real-time* PCR mengindikasikan konsentrasi kurkumin-silibinin murni dan kurkumin-silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG akan menurunkan level ekspresi mRNA leptin. Kurkumin kombinasi silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi ko-polimer PCL-PEG menurunkan ekspresi gen leptin lebih tinggi daripada kombinasi kurkumin dan silibinin tanpa *nanocarrier*.



silibinin tanpa *nanocarrier*. Inhibisi tersebut bersifat *dose and time dependent*.⁵³

Keunggulan Kurkumin Kombinasi Silibinin (Cur-Sil)-Loaded Nanopartikel Magnetik (Fe₃O₄) Termodifikasi [Poly(Ethylene Caprolactone)-Poly(Ethylene Glycol) (PCL-PEG)] Ko-polimer sebagai Inhibitor Gen Leptin dalam Tata Laksana Kanker Paru

Nanopartikel magnetik (Fe₃O₄) termodifikasi ko-polimer PCL-PEG merupakan nanopartikel yang aman digunakan dengan sifat unik, salah satunya adalah sifat superparamagnetik dari Fe₃O₄ dengan tingkat saturasi magnetik tinggi yang kemudian dimodifikasi dengan polimer PCL dan PEG; penggabungan sifat superparamagnetik nanopartikel magnetik ini menjadi pembawa yang *biocompatible*, akan menstimulasi kapabilitas *targeting* nanopartikel ke jaringan kanker melalui bantuan *magnetic resonance field* ditambah EPR, dengan demikian akan mengurangi distribusi sistemik senyawa sitotoksik *in vivo*, meningkatkan *uptake* pada target, dan meningkatkan efektivitas pengobatan dengan dosis minimal.^{33,53}

Kurkumin kombinasi silibinin merupakan senyawa alami yang dapat menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi, mencegah metastasis dan invasi sel kanker paru melalui jalur bersifat multitarget.^{22,25}

sehingga menjadi pendekatan yang efektif dalam penanganan kanker paru. Selain itu, silibinin dapat bertindak sebagai *bioenhancer*, juga dapat bertindak sebagai *inhibitor* spesifik leptin, sehingga sinergis dengan kurkumin dengan efek farmakologi lebih tinggi.⁵³

Modalitas ini tidak hanya dapat digunakan untuk kanker paru, tetapi juga memiliki keunggulan sebagai bahan alami dan fitofarmaka kunyit dan tumbuhan *Silymarin marianum*. Silibinin diekstrak dari tanaman yang tidak banyak dijumpai di Indonesia, tetapi saat ini telah mulai dikembangkan di seluruh dunia. Sedangkan kurkumin yang diekstrak dari kunyit, merupakan tanaman rempah yang banyak tersebar di Indonesia. Pemanfaatan bioaktivitas kurkumin kombinasi silibinin secara maksimal dapat meningkatkan potensi alam dan kekayaan Indonesia selain ramah lingkungan dan aman.

Keterbatasan

Keterbatasan nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG berbasis kurkumin dan silibinin adalah minimnya pembahasan mekanisme seluler kurkumin kombinasi silibinin bersama nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG.⁵⁷

SIMPULAN

Penyakit kanker paru masih menjadi masalah

kesehatan utama masyarakat Indonesia. Berbagai penelitian *in vitro* ataupun *in vivo* menunjukkan bahwa kurkumin kombinasi silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG memiliki potensi besar dalam tata laksana kanker paru. Keunggulan nanopartikel magnetik termodifikasi PCL-PEG dalam membawa senyawa aktif kurkumin dan silibinin sebagai *inhibitor* spesifik ekspresi leptin, antara lain stabilitas kimia yang baik dalam air, *biodegradable*, biokompatibel, menarget yang baik pada sel kanker paru serta tidak bersifat toksik. Selain itu, senyawa kurkumin dan silibinin bertindak sinergis, sehingga meningkatkan efek *inhibitor* terhadap ekspresi leptin. Kurkumin kombinasi silibinin berbasis nanopartikel magnetik termodifikasi ko-polimer PCL-PEG dapat menjadi modalitas terapi mutakhir kanker paru.

SARAN

Diperlukan penelitian lanjutan nanopartikel magnetik (Fe₃O₄) termodifikasi PCL-PEG berbasis kurkumin kombinasi silibinin untuk mengetahui efikasi pada sel kanker paru baik *in vitro* maupun *in vivo*. Diharapkan dengan bukti ilmiah yang cukup, nanopartikel magnetik (Fe₃O₄) termodifikasi PCL-PEG berbasis kurkumin kombinasi silibinin dapat digunakan sebagai terapi kanker paru di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmad A, Patong R. Aktivitas antikanker senyawa bahan alam kurkumin dan analognya pada tingkat molekuler. *J Kedokt Yarsi* 2006;14(2):158-63.
2. World Health Organization (WHO). Prevention cancer control: Knowledge into action: WHO guide for effective programmes: Module (2). Geneva: World Health Organization. 2012.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Profil-kesehatan-indonesia 2013 [Internet]. [cited 2017 Jul 4]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2013.pdf>
5. Infodatin-kanker-pdf [Internet]. [cited 2017 Jul 4]. Available from: http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin_kanker.pdf
6. CDC Global Health – Indonesia [Internet]. [cited 2017 Jul 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/globalhealth/countries/indonesia/>
7. Buletin-kanker [Internet]. [cited 2017 Jul 5]. Available from: http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/buletin/buletin/buletin_kanker.pdf
8. Liu D, Yang Y, Zhao S. Autophagy facilitates the EGFR- TKI acquired resistance of non- small-cell lung cancer cells. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:141-2.
9. Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Cancers of the lung and pleura. In: Schottenfeld, D, Fraumeni J Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. New York (NY): Oxford University Press; 1996. pp. 537-65
10. Horn L. Chapter 89. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th Ed McGraw-Hill; 2012
11. Shopland DR. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 8):131-42.
12. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo- radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41.
13. Chabner BA, Roberts Jr. TG. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer, 1782 *Nat. Rev. Cancer* 2005;5:65-72.
14. Lee WH, Loo CY, Traini D, Young PM. Inhalation of nanoparticle-based drug for lung cancer treatment: Advantages and challenges. *Asian J Pharma Sci*. 2015;10(6):481-9.
15. Chao IC, Wang CM, Li SP, Lin LG, Ye WC, Zhang QW. Simultaneous quantification of three curcuminoids and three volatile components of *Curcuma longa* using pressurized liquid extraction. *Molecules* 2018;23(1568):1-9.



16. Chen Q, Wang Y, Xu K, Lu G, Ying Z, Wu L, et al. Curcumin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells through a reactive oxygen species-dependent mitochondrial signaling pathway. *Oncol Rep.* 2010;23:397–403.
17. Kim SY, Jung SH, Kim HS. Curcumin is a potent broad spectrum inhibitor of matrix metalloproteinase gene expression in human astrogloma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;337:510–6.
18. Singh M, Singh N. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Mol Cell Biochem.* 2011;347:1–11.
19. Yu T, Li J, Qiu Y, Sun H. 1- phenyl-2-decanoylamino-3- morpholino-1-propanol (PDMP) facilitates curcumin-induced melanoma cell apoptosis by enhancing ceramide accumulation, JNK activation, and inhibiting PI3K/AKT activation. *Mol Cell Biochem.* 2012;361:47–54.
20. Ye M, Zhang J, Zhang J, Miao Q, Yao L, Zhang J. Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215- XIAP pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2015;357:196–205.
21. Jin H, Qiao F, Wang Y, Xu Y, Shang Y. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol Rep.* 2015;34:2782–9.
22. Moorthi C, Kumar CS, Kathiresan K. Synergistic anti- cancer activity of curcumin and bio-enhancer combination against various cancer cell lines. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6:901-3.
23. Rami A, Zarghami N. Comparison of inhibitory effect of curcumin nanoparticles and free curcumin in human telomerase reverse transcriptase gene expression in breast cancer. *Adv Pharm Bul.* 2013;3:127
24. Singh RP, Deep G, Chittezhath M, Kaur M, Dwyer-Nield LD, Malkinson AM, et al. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:846-55.
25. Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, Pourhasan-Moghadam M, Joo S. Inhibition of leptin and leptin receptor gene expression by silibinin-curcumin combination. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:6595-9
26. Lai Q, Sun Y. Human leptin protein induce proliferation of A549 cell via inhibition of PKR- Like ER kinase and activating transcription factor-6 mediated apoptosis. *Yonsei Med J.* 2013;54:1407-15
27. Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, Giordano A, Normanno N. Leptin signaling in breast cancer: An overview. *J Cell Biochem.* 2008;105:956-64
28. Fridlender M, Kapulnik Y, Koltai H. Plant derived substances with anti-cancer activity: From folklore to practice. *Front Plant Sci.* 2015;6:799,
29. Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos.* 1999;27:486–94,
30. Ravindranath V, Chandrasekhara N. Metabolism of curcumin– studies with [3H] curcumin. *Toxicology* 1981;22:337–44.
31. Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of micrometastases. *J Clin Oncol.* 2002;20:1984-8
32. Buzea C, Blandino IIP, Robbie K. Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases* 2007;2:170–2
33. Zhang Z. A sensitive and selective molecularly imprinted sensor combined with magnetic molecularly imprinted solid phase extraction for determination of dibutyl phthalate. *Biosensors and Bioelectronics* 2013;49:367-73
34. Ghazanfari MR, Kashefi M, Shams SF, Jaafari MR. Perspective of Fe3O4 nanoparticles role in biomedical applications. *Biochemistry Res Internat.* 2016;7840161. <https://doi.org/10.1155/2016/7840161>
35. Pawar KR, Babu RJ. Polymeric and lipid-based materials for topical nanoparticle delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2010;27(5):419-59. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v27.i5.20.
36. Zhang J, Misra R. Magnetic drug-targeting carrier encapsulated with thermosensitive smart polymer: Core-shell nanoparticle carrier and drug release response. *Acta Biomater.* 2007;3:838–50.
37. Danafar H, Davaran S, Rostamizadeh K, Valizadeh H, Hamidi M. Biodegradable m-PEG/PCL core-shell micelles: Preparation and characterization as a sustained release formulation for curcumin. *Adv Pharm Bull.* 2014;4:501-10.
38. Heidel JD, Davis ME. Clinical development in nanotechnology for cancer therapy. *Pharm Res.* 2011;28(2):187-99
39. Elless MP, Blaylock MJ, Huang JW, Gussman CD. Plants as a natural source of concentrated mineral nutritional supplements. *Food Chem.* 2000;71(2):181–8.
40. Mirzaei H, Naseri G, Rezaee R, Mohammadi M, Banikazemi Z, Mirzaei HR, Salehi H, Peyvandi M, Pawelek JM, Sahebkar A. Curcumin: A new candidate for melanoma therapy? *Int J Cancer.* 2016;139(8):1683-95. doi: 10.1002/ijc.30224. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27280688.
41. Cheung CW, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Silibinin—a promising new treatment for cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2010;10(3):186-95. doi: 10.2174/1871520611009030186. PMID: 20015009.
42. Mirzaei M, Mirzaei H, Sahebkar A, Bagherian A, Khoi MJM, Mirzaei HR, et al., Phylogenetic analysis of selected menthol- Producing species belonging to the Lamiaceae family. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2015;34(9):650–7.
43. Tiwari P, Mishra KP. Silibinin in cancer therapy: A promising prospect. *Cancer Res Frontiers* 2015;1(3):303-18.
44. Nasiri M, Zarghami N, Koshki KN, Mollazadeh M, Moghaddam MP, Rahmati M. Curcumin and silibinin inhibit telomerase expression in T47D human breast cancer cell. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:3449-53
45. Zaibunnisa AH, Norashikin S, Mamot S, Osman H. Stability of curcumin in turmeric oleoresin – β – cyclodextrin. Inclusion Complex During Storage, *Malaysian J Analytical Sci.* 2009;13(2):165
46. Harjanti RS. Pemungutan kurkumin dari kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan pemakaiannya sebagai indikator analisis volumetri, *J Rekamaya Proses* 2008;2(2):51-3
47. Hardjono WA, Yamrewav PH. Ekstraksi kurkumin dari kunyit. *Prosiding Seminar Nasional Rekamaya Kimia dan Proses, Semarang, 2004*;F-17-1 dan F-17-5.
48. Popuri AK, Pagala B. Extraction of curcumin from turmeric roots. *Internat J Innovative Res Studies* 2013;2(5):293
49. Muhiedin F. Efisiensi proses ekstraksi oleoresin lada hitam dengan metode ekstraksi multi tahap [Skripsi]. Program Sarjana, Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya, Malang; 2008 .pp. 2-3, 29.
50. Mateen S, Komal R, Agarwal R. Chemopreventive and anti-cancer efficacy of silibinin against growth and progression of lung cancer. *Nutr Cancer.* 2013;65(Suppl 1):3-11. doi: 10.1080/01635581.2013.785004.
51. Chittezhath M, Deep G, Singh RP, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin inhibits cytokine- induced signaling cascades and down-regulates inducible nitric oxide synthase in human lung carcinoma A549 cells. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:1817–26



ANALYSIS



52. Kliman HJ, Nestler JE, Sermasi E, Sanger JM, Strauss III JF. Purification, characterization, and in vitro differentiation of cytotrophoblast from human term placenta. *Endocrinology* 1986;118:1567-82.
53. Askari S, Salehi R, Zarghami N, Akbarzadeh A, Rahmati-Yamchi M. The anticancer effects of biodegradable nanomagnetic dual natural components on the leptin gene expression in lung cancer. *Artificial Cells Nanomed. Biotechnol.* 2016;44(7):1753-63. DOI: 10.3109/21691401.2015.1101000.
54. Zhang L, Yu F, Cole AJ, Chertok B, David AE, Wang J, et al. Gum arabic-coated magnetic nanoparticles for potential application in simultaneous magnetic targeting and tumor imaging. *AAPS J.* 2009;11:693-9.
55. Ray A, Cleary MP. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;38:80-97. doi:10.1016/j.cytogfr.2017.11.002
56. Zheng XJ, Yang ZX, Dong YJ, Zhang GY, Sun MF, An XK, et al. Downregulation of leptin inhibits growth and induces apoptosis of lung cancer cells via the Notch and JAK/STAT3 signaling pathways. *Biol Open.* 2016;5(6):794-800. doi: 10.1242/bio.017798. PMID: 27185268; PMCID: PMC4920192.
57. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M, Pirzadeh M. Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:4449-60. doi:10.2147/IJN.S208332.