

Review Artikel : Cathelicidins sebagai Imunomodulator dan Antikanker

Kevin Gabriel¹ and Tina Rostinawati¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Kabupaten Sumedang, 45363

Reception date of the manuscript: 12 November 2024

Acceptance date of the manuscript: 19 Februari 2025

Publication date: 30 Agustus 2025

Abstract— Cathelicidin LL-37 is a type of cathelicidin found in humans that belongs to a large group of cationic antimicrobial peptides and is a major part of the human immune system. In addition to acting as an antimicrobial, cathelicidin has a wide range of immunomodulatory functions that both enhance and decrease the immune system. Some studies show that cathelicidin can induce tumorigenic effects in lung cancer, squamous cell carcinoma, malignant melanoma, and colon cancer. However, on the other hand, cathelicidin can show anti-cancer effects on liver, pancreatic, brain, colon, and oral squamous cell carcinoma. In this review, the various functions of cathelicidin as both immunomodulator and anticancer are discussed, with a focus on the results of *in vitro* and *in vivo* assays showing that Cathelicidins are expressed as diverse immunomodulatory and anticancer functions, depending on various factors. This diversity makes them potential for the therapy of several types of cancer and as immunomodulators. LL-37 is also now associated with the therapy of various tumor types, so further exploration and research into its role in other cancers and the relationship between LL-37 induction factors and tumorigenesis is needed.

Keywords—cathelicidin; antimicrobial peptide; immunomodulator; anti-cancers

Abstrak— Cathelicidin LL-37 merupakan salah jenis cathelicidin yang terdapat pada manusia termasuk ke dalam kelompok besar peptida antimikroba kationik dan merupakan bagian utama dari sistem kekebalan pada manusia. Selain bertindak sebagai antimikroba, cathelicidin memiliki berbagai macam fungsi imunomodulator baik meningkatkan maupun menurunkan sistem imun. Beberapa studi menunjukkan bahwa Cathelicidin dapat menginduksi efek tumorigenik pada kanker paru-paru, karsinoma sel skuamosa, malignant melanoma, serta kanker kolon. Namun, di lain sisi cathelicidin dapat menunjukkan efek anti-kanker pada kanker hati, pankreas, otak, usus besar, dan karsinoma sel skuamosa mulut. Dalam ulasan ini, dibahas berbagai fungsi cathelicidin baik sebagai imunomodulator maupun sebagai antikanker, dengan fokus pada hasil pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* yang menunjukkan bahwa Cathelicidins diekspresikan sebagai fungsi imunomodulator dan antikanker yang beragam, bergantung pada berbagai faktor. Keragaman ini menjadikannya potensial untuk terapi beberapa jenis kanker dan sebagai imunomodulator. LL-37 juga kini dikaitkan dengan terapi berbagai jenis tumor, sehingga perlu eksplorasi dan penelitian lebih lanjut mengenai perannya dalam kanker lain serta hubungan antara faktor-faktor induksi LL-37 dan tumorigenesis.

Kata Kunci—cathelicidin; peptida antimikroba; imunomodulator; anti-kanker

1. PENDAHULUAN

Peptida antimikroba atau antimicrobial peptide (AMP) adalah komponen molekul yang diproduksi dari respon imun bawaan di semua organisme eukariotik, termasuk pada tumbuhan, hewan, dan manusia. Antimicrobial peptide (AMP) bervariasi dalam urutan, struktur, dan ukuran asam amino yang menjadi salah satu lini pertahanan pertama pada sistem imun bawaan yang disimpan oleh sel epitel, neutrofil, makrofag, atau limfosit dan berperan penting sebagai mekanisme pertahanan terhadap infeksi bakteri, virus, atau jamur pada sel eukariotik serta memiliki spektrum aktivitas yang luas dalam membunuh sel kanker (Kardani & Bolhassani, 2021;

Madera & Hoskin, 2017; Tornesello et al., 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, AMP telah menarik perhatian lebih di kalangan ilmuwan, profesional kesehatan, dan perusahaan farmasi karena potensinya yang sangat luas. AMP memiliki keterbatasan dalam hal stabilitas dan aktivitas *in vivo*, disebabkan oleh rentang bioavailabilitas yang sempit karena dekomposisi enzimatis oleh peptidase serta interaksi dengan spesies anionik dalam cairan tubuh. Selain itu, rute administrasi AMP menjadi terbatas yaitu injeksi, infus, atau terapi lepas lambat. Oleh karena itu, diperlukan matriks pelindung untuk memungkinkan pengobatan yang efisien (Mahlapuu et al., 2016; Nordström & Malmsten, 2017).

Cathelicidins, bersama dengan defensins termasuk dalam kelompok besar peptida antimikroba kationik dengan sifat amfipatik dan merupakan bagian utama dari sistem kekebalan pada banyak vertebrata, termasuk manusia dan hewan ter-

Penulis koresponden: Gabriel, kevingabriel71076@gmail.com

nak. Cathelicidin dinamai berdasarkan kemampuannya untuk menghambat protease cathepsin-L. Ini adalah bagian dari kelompok besar peptida yang beragam, yang mengandung domain terminal-N yang konservatif, dikenal sebagai domain cathelin. Aktivitas antimikroba cathelicidin muncul melalui proses pelepasan proteolitik dari domain cathelin, yang merupakan bagian dari mekanisme sekresinya (Bals, 2000; Bals & Wilson, 2003). Meskipun ada beberapa AMP, peptida Cathelicidin LL-37 yang biasa disebut sebagai LL-37 adalah satu-satunya anggota keluarga cathelicidin pada manusia. Dalam beberapa tahun terakhir, peptida ini telah menarik perhatian komunitas ilmiah karena selain sifat antimikrobanya, LL-37 dapat bersifat sebagai imunomodulator baik meningkatkan atau menghambat peradangan, mengarahkan kemotaksis, dan mempengaruhi diferensiasi sel, terutama terhadap respons imun tipe 1 serta dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit autoimun (Moreno-Angarita et al., 2020; van Harten et al., 2018; Z. Wang & Wang, 2004).

Kanker merupakan penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan berlebih dan tidak terkendali dari sel-sel abnormal dalam jaringan tubuh. Oleh karena itu, kanker menjadi salah satu masalah kesehatan utama dengan angka kematian tertinggi di dunia. Menurut data *Global Cancer Statistics 2022* (GLOBOCAN), kasus kanker di Indonesia mencapai 1.018.110 kasus dengan kematian di angka 242.988 di tahun 2022. Kasus kanker paru-paru di Indonesia menyentuh angka 38.904 kasus baru diikuti dengan kanker usus besar sebanyak 35.676 kasus baru serta kanker otak sebanyak 5.738 kasus baru (Bray et al., 2024). Pemerintah saat ini sedang aktif menggalakkan upaya pencegahan dan pengendalian kanker. Berbagai langkah dan metode deteksi dini serta penanganan yang menyeluruh telah dirancang dan difokuskan pada kelompok yang berisiko. Untuk meningkatkan efektivitas pencegahan dan pengendalian kanker di Indonesia, diperlukan keterlibatan masif dari semua pihak, baik pemerintah maupun masyarakat, dalam mengatasi dan mencegah penyakit kanker (Kemenkes RI, 2019). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa Cathelicidin LL-37 dapat bersifat sebagai antikanker pada dengan menginduksi sitotoksitas pada kanker kolon, lambung, pankreas, hati, otak, lymphoma, dan leukemia. Namun di sisi lain, terdapat juga penelitian yang menyebutkan bahwa cathelicidins dapat bersifat menginduksi sel kanker pada kanker paru, hati, multiple myeloma, dan kolon, yang berarti cathelicidin LL-37 dapat bersifat pro-tumorigenik dan juga antikanker tergantung pada jenis tumor (Piktet et al., 2016). Tujuan penulisan review artikel ini adalah untuk memberikan ulasan kajian terkait antimicrobial peptide (AMP) cathelicidin LL-37 yang sudah dilakukan selama 10 tahun terakhir dalam fungsinya sebagai imunomodulator, penginduksi kanker, dan antikanker.

2. BAHAN DAN METODE

2.1. Strategi Pencarian Data

Kami mencari artikel jurnal melalui beberapa mesin pencari seperti Google, Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan Springer-Link menggunakan kata kunci "Cathelicidins immunomodulatory", "Cathelicidins as anticancer", "Cathelicidins cytotoxicity", serta kata kunci terkait lainnya. Artikel yang ditemukan kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, dan hasilnya dibahas dalam bentuk narasi.

2.2. Kriteria Eksklusi dan Inklusi

Artikel yang digunakan meliputi artikel dalam bahasa Indonesia atau Inggris dari sumber nasional dan internasional, dengan syarat Open Access serta Close Acces. Artikel penelitian yang digunakan harus berasal dari 10 tahun terakhir dan membahas tentang penelitian cathelicidins yang sudah dilakukan dalam 10 tahun terakhir terkait aktivitasnya sebagai antikanker dan imunomodulator.

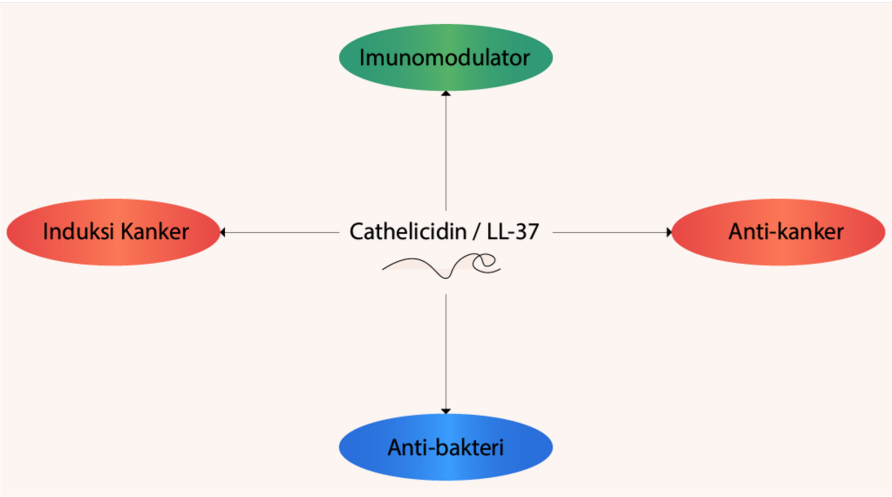
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Cathelicidins atau CAMP luas dikenal dapat bersifat antimikroba untuk banyak patogen, termasuk bakteri Gram positif dan Gram negatif, jamur, parasit, dan virus yang diseliditi secara in vitro. Cathelicidins bersifat kationik dan dapat mengikat serta mengganggu membran bermuatan negatif, yang menyebabkan kematian sel. Peptida ini juga dapat melintasi membran dan menargetkan proses intraseluler seperti sintesis RNA dan DNA, merusak fungsi enzim dan pendamping, dan dapat merangsang degradasi protein (Mansour et al., 2014; Veldhuizen et al., 2014). Namun, ternyata potensi peptida cathelicidins tidak hanya sebatas antimikroba saja. Cathelicidin juga memiliki fungsi lain yaitu dapat bersifat penginduksi pertumbuhan sel kanker, sebagai anti kanker, serta sebagai imunomodulator yang dapat dilihat pada Gambar 1.

3.1. Cathelicidins sebagai Imunomodulator

Beberapa mekanisme cathelicidin sebagai imunomodulator pada berbagai penyakit serta beberapa model uji seperti dapat dilihat pada Tabel 1. Cathelicidin LL-37 selain memiliki fungsi antimikroba, dapat berperan sebagai imunomodulator (Pistolici et al., 2009). Imunomodulator sendiri merupakan substansi yang mengubah fungsi sistem kekebalan tubuh dan respons biologis. Imunomodulator dapat digunakan untuk pengobatan penyakit menular serta dapat bermanfaat ketika terdapat gangguan pada sistem kekebalan tubuh yang mengganggu pengobatan antimikroba. Selain itu, imunomodulator juga dapat digunakan untuk meredakan respons inflamasi yang berlebihan (J. E. Sykes & Papich, 2014).

Pada kulit yang mengalami psoriasis, cathelicidins bersama dengan peptida antimikroba lain seperti hBD2, hBD3, dan lisozim dapat menstimulasi produksi IFN- γ oleh pDC. Oleh karena itu, cathelicidins turut berperan dalam proses terjadinya psoriasis (Lande et al., 2015). Selain itu pada penelitian lain, disebutkan bahwa cathelicidin LL-37 bersifat sebagai autoantigen sel T dan memiliki kemampuan untuk menginfiltrasi lesi kulit pada psoriasis. Dilakukan juga analisa terhadap keratinosit epidermis manusia yang dirangsang oleh CAMP dimana LL-37 dapat menginduksi kemokin, termasuk CXCL1, CXCL8/IL8, CXCL10/IP-10, dan CCL20/MIP3a, serta IL-36 (10-100 ng/ml) dapat menambah produksi kemokin ini oleh LL37 (Lande et al., 2014). Hal ini menunjukkan bahwa fungsi alarmin LL-37 sebagian bergantung pada IL-36 γ dan reseptornya (Li et al., 2014a). Uji microarray DNA, reaksi berantai polimerase transkripsi terbalik, immunoblotting, dan uji ligasi kedekatan menggunakan keratinosit yang dikultur yang diobati dengan cathelicidins menunjukkan hasil bahwa cathelicidins sendiri menginduksi gen yang terkait dengan proses metabolisme biologis seperti VEGFA dan PTGS2 (COX-2). Selain itu, penghambatan FPR2, reseptor yang dikenal untuk cathelicidin, sebagian menekan induksi VEGFA dan PTGS2 yang menunjuk-



Gambar 1: Fungsi Cathelicidins

TABEL 1: MEKANISME CATHELICIDINS SEBAGAI IMMUNOMODULATOR

Penyakit/Model Uji	Mekanisme	Pustaka
Psoriasis	↑ aktivasi pDCs dan ↑ IFN- γ serta CD4(+)	(Lande et al., 2015)
	Bersifat autoantigen dari sel T dan infiltrasi kulit lesi	(Lande et al., 2014)
Infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	↓ kadar TNF- α dan IL-17 serta ↑ IL-10 dan TGF- β	(Torres-Juarez et al., 2015)
Radang Usus	↓ LPS-induced IL-6 dan IL-8	(Kusaka et al., 2018)
Infeksi Saluran Kemih	↑ eATP dan aktivitas influx kalsium	(Kiattiburut et al., 2021)
Lupus Eritematosus Sistemik	↑ produksi IFN oleh pDCs	(Moreno et al., 2019)
COVID-19	↑ efektivitas klirens NET oleh makrofag dan memperbaiki pemulihan endotelial	(Aloul et al., 2022)
Radang Sendi	↓ TNF- α dan IL-1 β serta ↑ MKP-1	(Choi et al., 2014)
Keratinocytes	↑ IL-36 γ dan chemokines	(Li et al., 2014a)
	↑ VEGFA dan PTGS2	(Amagai et al., 2023)
Hepatosit	↑ CXCLi2 dan IFN- γ serta ↓ M-CSF	(Sebok et al., 2022)
Epitel Kolon	↑ TOLLIP dan ↓ IFN- γ serta TNF- α	(Holani et al., 2023)
Sel Mononuklear Manusia	↑ Fc γ Rs, TLR4, dan CD14	(Wan et al., 2014)
Makrofag Ayam	Stimulasi fagositosis makrofag, ↑ IL-10 dan ↓ IFN- β , IL-1 β , IL-6, IL-8	(Peng et al., 2020)
Tikus terinfeksi <i>S. aureus</i>	↓ NO, IL-6, TNF- α , IL-1 β dan ↑ CXCL1, CXCL2, CCL2 pada makrofag	(Shi et al., 2022)
Sel Epitel Usus Ikan Trout Pelangi	Sinergi dengan zymosan untuk menginduksi produksi IL-1 β	(Schmitt et al., 2015)

kan korelasi antara FPR2 dan cathelicidins (Amagai et al., 2023).

Pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, cathelicidins dapat menurunkan kadar TNF- α dan IL-17 serta meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi IL-10 dan TGF- β tanpa kehilangan aktivitas dari anti-mycobacterialnya. Hasil ini menunjukkan bahwa cathelicidins dapat memodulasi respon makrofag dengan mengontrol ekspresi sitokin pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Torres-Juarez et al., 2015).

Di sisi lain, ekspresi mRNA LL-37 meningkat secara signifikan pada pasien yang terkena kolitis ulseratif dan penyakit Crohn. Lebih jauhnya, mekanisme regulasi induksi LL-37

diamati pada sel SEMFs dimana pada sel tersebut LL-37 dapat menekan produksi IL-6 dan IL-8 yang diinduksi lipopolisakarida secara signifikan. Dalam hal ini, cathelicidins distimulasi oleh TLR-3 dan menunjukkan efek antimikroba melalui interaksi dengan lipopolisakarida (Kusaka et al., 2018). LL-37 juga memainkan peran penting dalam patogenesis infeksi saluran kemih dimana peptida ini dapat mempengaruhi produksi eATP dan aktivitas influks kalsium (Kiattiburut et al., 2021).

LL-37 dapat berkontribusi dalam perkembangan penyakit autoimun seperti SLE dan inflammatory arthritis. Pada pasien SLE, LL-37 merupakan molekul yang penting dalam

TABEL 2: CATHELICIDINS SEBAGAI ANTIKANKER (IN VITRO)

Model Uji	Mekanisme	Pustaka
Hepatocellular Cancer		
Huh-7	Mengurangi proliferasi dengan menghambat transisi fase G1-S	(Huang et al., 2023)
Lung Cancer		
A549	Mengganggu kestabilan membran sel	(Tzitzilis et al., 2020)
Oral Squamous Carcinoma		
HSC-3	Induksi caspase-3 apoptosis via p53-Bcl-2/BAX signaling pathway	(Chen et al., 2020)
Pancreatic Cancer		
PANC1	Menghambat proliferasi, siklus sel, dan induksi kerusakan DNA	(Zhang et al., 2022b)
MIA PaCa-2	Menghambat proliferasi, siklus sel, dan induksi kerusakan DNA	(Zhang et al., 2022)
Brain Cancer		
C6 Glioma	Induksi apoptosis via GPCR	(Chernov et al., 2022)
Burkitt Lymphoma		
P493-6	Induksi kematian sel dalam mitokondria	(Bruns et al., 2015)
Colon Cancer		
p5 HCT 116	Induksi apoptosis dan perubahan profil metabolisme sel	(Kuroda et al., 2015)
WiDr	Menghambat ekspresi FOXE1 dan PTCSC2	(Darraji et al., 2022)
SW742	Menghambat ekspresi FOXE1 dan PTCSC2	(Darraji et al., 2022)
HT-29	Menghambat pertumbuhan tumor faktor B-1 dan proliferasi fibroblast	(Cheng et al., 2014)
SW-620	Menghambat metastasis dan migrasi via P2RX7	(Wang et al., 2019)

TABEL 3: CATHELICIDINS SEBAGAI ANTIKANKER (IN VIVO)

Model Uji	Mekanisme	Pustaka
Tikus Model C57BL/6	Mengurangi ukuran dan jumlah tumor	(Cheng et al., 2014)
Tikus Jantan Model C57/BL6	Menghambat pertumbuhan tumor dengan menurunkan ekspresi Ki67	(Zhang et al., 2022b)
Tikus Jantan dan Betina yang diinduksi HT-29	Mengurangi ukuran tumor	(Wang et al., 2019)

manifestasi SLE karena perannya yang dapat meningkatkan produksi IFN oleh pDC sehingga dapat berfungsi sebagai biomarker penyakit tersebut (Moreno-Angarita et al., 2020). IL-32 memainkan peran penting untuk mengetahui tingkat keparahan dari inflammatory arthritis karena dapat memproduksi sitokin proinflamasi. LL-37 dan turunannya IG-19 dapat menekan secara signifikan produksi sitokin proinflamasi yang diinduksi oleh IL-32 seperti TNF- α dan IL-1(β) serta meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi IL-1RA yang menunjukkan bahwa LL-37 dan turunannya dapat berkontribusi dalam pengendalian penyakit inflamasi yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh (Choi et al., 2014).

Kematian pada pasien COVID-19 banyak dikaitkan dengan prevalensi pembentukan neutrophil extracellular trap (NET) dan mikrotrombosis yang diperburuk oleh hiperglikemia, diabetes, dan usia lanjut. LL-37 diperkirakan dapat bertindak sebagai terapi dengan meningkatkan pembersihan NET oleh makrofag, mempercepat perbaikan endotel, mencegah agregasi α -sinuklein, dan mendukung stabilitas kadar glukosa darah dengan memfasilitasi pelepasan insulin dan neogenesis sel β . LL-37 juga dapat secara langsung mengi-

kat domain S1 SARS-CoV-2, menutupi reseptor enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2), dan membatasi infeksi SARS-CoV-2 (Aloul et al., 2022).

LL-37 berdampak pada peningkatan fagositosis bakteri gram negatif dan gram positif yang diopsonisasi IgG dengan cara yang bergantung pada dosis dan waktu oleh sel dTHP-1. Secara konsisten, LL-37 meningkatkan ekspresi Fc γ Rs pada makrofag tetapi tidak pada reseptor komplemen CD11b dan -c. Selain itu, terdapat studi yang mengungkapkan bahwa ekspresi TLR4 dan CD14 juga meningkat pada makrofag yang diobati dengan LL-37 (Wan et al., 2014).

Cathelicidin-2 adalah peptida antimikroba (AMP) yang diproduksi sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh bawaan ayam dan memiliki efek yang meningkat pada konsentrasi proinflamasi CXCLi2, interferon- γ , antiinflamasi IL-10 dalam hepatosit. Sementara itu, faktor perangsang koloni makrofag (M-CSF), yang memainkan peran kompleks dalam peradangan, dikurangi cathelicidin. Berdasarkan hasil penelitian ini, cathelicidin-2 memainkan peran penting dalam memodulasi respon imun hati dengan mekanisme yang beragam (Sebők et al., 2022). Cathelicidins ayam lainnya adalah

CATH-B1. Hasil penelitian CATH-B1 terhadap sel makrofag ayam menunjukkan bahwa CATH-B1 menurunkan ekspresi gen yang diinduksi APEC dari sitokin pro-inflamasi (IFN- β), IL-1 β), IL-6 dan IL-8) pada makrofag primer. Selain itu, makrofag yang diinkubasi sebelumnya dengan CATH-B1 menunjukkan ekspresi gen IL-10 yang jauh lebih tinggi ketika diinduksi APEC (Peng et al., 2020).

Analisis dengan model kolitis *Citrobacter rodentium* patogen yang menempel pada tikus yang kekurangan cathelicidin (Camp^{-/-}), dan epitel kolon menunjukkan bahwa cathelicidins mencegah apoptosis dengan mempertahankan sintesis pasca-transkripsi adaptor TLR, protein yang berinteraksi dengan tol (TOLLIP). Regulasi TOLLIP yang diinduksi oleh cathelicidin ini mencegah apoptosis pada epitel kolon dengan mengurangi kadar caspase-3 dan poli (ADP-ribosa) polimerase (PARP)-1 sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi, interferon- γ (IFN γ) dan faktor nekrosis tumor- α (TNF α)) (Holani et al., 2023).

Terdapat juga penelitian mengenai peptida cathelicidins dari kulit katak *Nanorana ventripunctata* yaitu Nv-CATH yang secara signifikan melindungi tikus dari infeksi disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* serta menekan produksi NO, IL-6, TNF- α), dan IL-1 α . Jalur pensinyalan inflamasi NF- κ B-NLRP3 dan MAPK terlibat dalam perlindungan *in vitro* dan *in vivo*. Nv-CATH juga memodulasi makrofag/monosit dan neutrofil ke tempat infeksi dengan merangsang produksi CXCL1, CXCL2, dan CCL2 pada makrofag (Shi et al., 2022). Pada ikan trout pelangi, cathelicidins bersinergis dengan zymosan dalam menginduksi produksi IL-1 β dalam sel RTgutGC dan dapat disimpulkan bahwa terdapat kolokalisasi antara rtCATH-2 dan IL-1 β) yang terdeteksi pada sel epitel usus ikan trout pelangi yang diberi makan zymosan 0,3 % (Schmitt et al., 2015).

3.2. Cathelicidins sebagai Antikanker

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa cathelicidin merupakan antimicrobial peptide yang dapat memiliki efek penginduksi pada sel kanker tertentu diantaranya adalah kanker paru-paru, SCC, MM, dan kanker kolon dengan mekanisme yang beragam baik secara *in vitro* dan *in vivo* (Chen et al., 2018; Jia et al., 2017; H. Zhang et al., 2023). Namun, dengan dosis dan pemberian yang tepat, cathelicidin dapat berpotensi sebagai antikanker pada beberapa jenis tumor tertentu. Mekanisme antikanker cathelicidin yang diuji pada berbagai sel kanker (*in vitro*) dapat dilihat pada Tabel 2.

Beberapa mekanisme cathelicidin sebagai potensi antikanker yang diuji pada berbagai model uji (*in vivo*) dapat dilihat pada Tabel 3.

Cathelicidins berpotensi sebagai antikanker pada tumor kanker tertentu seperti kanker kolon, otak, paru-paru, (β)-cells lymphoma, squamous carcinoma. Pada kanker hati Huh-7, kadar protein faktor von Willebrand (VWF), peptida antimikroba cathelicidin (CAMP), dan proteasome subunit beta tipe-2 (PSMB2) diubah dalam HCC. Peningkatan kadar VWF dan PSMB2 tetapi penurunan kadar CAMP dalam serum pasien dengan HCC divalidasi oleh uji imunisorben terkait enzim. Kadar CAMP juga menurun dalam sirkulasi eksosom pada pasien HCC. Serum dengan penurunan kadar protein CAMP pada pasien HCC meningkatkan proliferasi sel Huh-7 dan efek ini berkurang setelah penambahan protein CAMP. Berkurangnya protein CAMP dalam serum orang yang sehat meningkatkan proliferasi sel Huh-7. Selain

itu, suplementasi dengan CAMP sintetis mengurangi proliferasi sel dengan cara yang bergantung pada dosis dan secara signifikan menunda transisi G1-S pada sel Huh-7. Dengan demikian, CAMP dapat berperan sebagai penghambat proliferasi sel tumor pada HCC (Huang et al., 2023).

Terdapat penelitian pada sel kanker paru-paru A549 dimana senyawa analog baru dari segmen amida cathelicidin 17-29 asam amino F17KRIV21QR23IK25DF27LR-NH2 disiapkan dan diperiksa untuk aktivitas antimikroba dan hemolitiknya, serta sitotoksitasnya terhadap sel epitel paru-paru kanker. Substitusi yang dipilih dilakukan pada residu R23 dan K25 di sisi hidrofilik, V21 dan F27 di sisi hidrofobik antarfase, dan F17 yang berinteraksi dengan membran sel. Hasil menunjukkan bahwa substitusi muatan positif amino-terminal dengan asetilasi dan penggantian lisin oleh leusin alifatik dalam analog peptida Ac-FKRIVQRIL25DFLR-NH2 menghasilkan sitotoksitas yang signifikan terhadap sel kanker A549 dengan nilai IC50 3,90 microg / mL, tanpa sitotoksitas terhadap eritrosit manusia (Tzitzilis et al., 2020).

Di lain sisi, mutan delesi terminal-C LL-37 (CDEL) atau ekspresi stabil CAMP pada sel HSC-3 mengurangi pembentukan koloni, proliferasi, migrasi, dan kemampuan invasi sel. Analisis menunjukkan bahwa ekspresi ekspresi stabil CDEL atau CAMP pada sel HSC-3 menginduksi apoptosis yang dimediasi caspase-3 melalui jalur pensinyalan P53-Bcl-2 / BAX, sedangkan tingkat protein terkait siklus sel, cyclin B1 dan ER kinase seperti PKR, secara signifikan diregulasi dalam CAMP, tetapi tidak pada sel yang mengekspresikan CDEL secara berlebihan. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa CAMP dapat bertindak sebagai penekan tumor pada sel OSCC, dan mekanisme yang mendasarinya melibatkan induksi apoptosis yang dimediasi oleh caspase-3 melalui jalur pensinyalan P53-Bcl-2 / BAX (Chen et al., 2020).

Cathelicidins juga memiliki efek antikanker terhadap sel PANC1 dan MIA PaCa-2 dengan menekan autofagi pada sel kanker pankreas melalui aktivasi pensinyalan mTOR, yang menyebabkan akumulasi produksi (*Reactive Oxygen Species*) ROS dan induksi disfungsi mitokondria. Lebih lanjut, kombinasi pengobatan LL-37 dengan inhibitor mTOR rapamycin menyebabkan produksi ROS dan kemampuan penghambatan pertumbuhan sel kanker yang diinduksi oleh LL-37 menjadi berkurang. Hal ini juga didukung dengan penelitian *in vivo* pada model xenograft tumor di tikus C57/BL6 di mana LL-37 dosis tinggi (20 mg/kg) secara signifikan menyebabkan penurunan 42 % dalam pertumbuhan tumor pankreas yang dianalisis oleh IHC LC3B dan mengungkapkan penurunan ekspresi Ki67 dalam nukleus. Namun hal ini sangat bergantung pada dosis karena pada dosis rendah (10 mg/kg) efek penghambatan tumor itu tidak signifikan (Z. Zhang et al., 2022).

Uji sitotoksitas dilakukan terhadap sel glioma C6 dengan membandingkan terhadap sel fibroblas normal dan diamati dengan uji MTT, uji trypan blue, dan sistem xCELLigence. Hasil menunjukkan bahwa peptida cathelicidins menunjukkan efisiensi antitumor yang tinggi terhadap sel glioma C6 baik Pada Burkitt Lymphoma (BL), makrofag M1 membunuh sel limfoma sel B yang berkembang biak dengan melepaskan peptida antimikroba cathelicidin dengan cara yang bergantung pada vitamin D. Lebih lanjutnya, cathelicidins

dapat menginduksi kematian sel Burkitt Lymphoma (BL) secara langsung dengan menargetkan mitokondria sel BL. Makrofag M2 anti-inflamasi dan Tumor associated macrophages (TAM) seperti M2 pada sel BL menunjukkan metabolisme vitamin D yang berubah sehingga menyebabkan berkurangnya produksi cathelicidin dan akibatnya ketidakmampuan untuk melisis sel BL (Bruns et al., 2015).

Penelitian terhadap sel HT-29 menyebutkan bahwa cathelicidin tidak secara langsung mempengaruhi viabilitas sel HT-29, tetapi secara signifikan mengurangi EMT yang diinduksi oleh faktor pertumbuhan tumor- β 1 dari sel kanker usus besar. Pemberian cathelicidin tikus secara signifikan mengurangi ukuran dan jumlah tumor kolon pada tikus yang diobati dengan azoksimetana dan dekstran sulfat tanpa menginduksi apoptosis pada tumor dan jaringan kolon normal yang berdekatan (Cheng et al., 2015). Didukung dengan penelitian lainnya, disebutkan bahwa cathelicidin dengan rute administrasi intravena yang diberikan kepada tikus yang telah diinduksi sel tumor HT-29 dapat mengurangi ukuran tumor (J. Wang et al., 2019). Cathelicidins yang dimodifikasi (FF/CAP18) juga memiliki efek antiproliferasi terhadap sel HCT-116 dengan mengubah profil metabolik purin, glikolisis, siklus TCA pada sel (Kuroda et al., 2015). Cathelicidin dapat menghambat metastasis kanker usus besar yang dibuktikan pada sel SW620 (sel kanker usus besar manusia) yang diinkubasi dengan penambahan cathelicidin dengan dosis tertentu dapat mengurangi migrasi sel, mengganggu struktur sitoskeletal, dan mengurangi ekspresi mRNA β III-tubulin (TUBB3) (J. Wang et al., 2019). Penelitian terbaru menyebutkan bahwa LL 37 AMP dapat menurunkan PTCSC2 dan ekspresi gen FOXE1 secara signifikan yaitu sebesar 1,95 kali lipat pada sel kanker kolorektal SW-742, WiDr, HT-29, dan HCT-116 ($p < 0,001$) (Al-Darraj et al., 2022).

4. KESIMPULAN

Cathelicidins diekspresikan dalam berbagai bentuk oleh sebagian besar hewan dan memiliki fungsi imunomodulator yang bervariasi. Efek spesifiknya sangat bergantung pada berbagai macam faktor tertentu. Keragaman ini menunjukkan bahwa cathelicidin berpotensi dapat diterapkan dalam berbagai macam terapi imunomodulator. Selain itu, semakin banyak jenis tumor yang sekarang dikaitkan dengan LL-37, dan perlu eksplorasi lebih lanjut mengenai hubungan antara LL-37 dan kanker lain yang belum diteliti. Mempertimbangkan fakta bahwa ekspresi LL-37 dalam berbagai sel dapat diinduksi, hubungan antara faktor-faktor yang dapat diinduksi ini seperti tumorigenesis perlu dipertimbangkan dan diselidiki lagi.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Ibu Tina Rostinawati yang memberikan bantuan dan masukan dalam penyusunan narrative review ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

Al-Darraj, M. N., Jasim, S. A., Salah Aldeen, O. D. A., Ghasemian, A., & Rasheed, M. (2022). The Effect of LL37 Antimicrobial Peptide on FOXE1 and lncRNA PTCSC 2 Genes Expression in Colorectal Cancer (CRC) and Normal Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(10), 3437–3442.

- <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.10.3437>
- Aloul, K. M., Nielsen, J. E., Defensor, E. B., Lin, J. S., Fortkort, J. A., Shamloo, M., Cirillo, J. D., Gombart, A. F., & Barron, A. E. (2022). Upregulating Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 Expression May Prevent Severe COVID-19 Inflammatory Responses and Reduce Microthrombosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 880961. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880961>
- Amagai, R., Takahashi, T., Terui, H., Fujimura, T., Yamasaki, K., Aiba, S., & Asano, Y. (2023). The Antimicrobial Peptide Cathelicidin Exerts Immunomodulatory Effects via Scavenger Receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/ijms24010875>
- Bals, R. (2000). Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respiratory Research*, 1(3), 141–150. <https://doi.org/10.1186/rr25>
- Bals, R., & Wilson, J. M. (2003). Cathelicidins—a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 60(4), 711–720. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-2186-9>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Bruns, H., Büttner, M., Fabri, M., Mougiakakos, D., Bittenbring, J. T., Hoffmann, M. H., Beier, F., Pasemann, S., Jitschin, R., Hofmann, A. D., Neumann, F., Daniel, C., Maurberger, A., Kempkes, B., Amann, K., Mackensen, A., & Gerbitz, A. (2015). Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Science Translational Medicine*, 7(282), 282ra47. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3230>
- Chen, X., Ji, S., Si, J., Zhang, X., Wang, X., Guo, Y., & Zou, X. (2020). Human cathelicidin antimicrobial peptide suppresses proliferation, migration and invasion of oral carcinoma HSC-3 cells via a novel mechanism involving caspase-3 mediated apoptosis. *Molecular Medicine Reports*, 22(6), 5243–5250. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11629>
- Chen, X., Zou, X., Qi, G., Tang, Y., Guo, Y., Si, J., & Liang, L. (2018). Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 47(3), 1060–1073. <https://doi.org/10.1159/000490183>
- Cheng, M., Ho, S., Yoo, J. H., Tran, D. H.-Y., Bakirtzi, K., Su, B., Tran, D. H.-N., Kubota, Y., Ichikawa, R., & Koon, H. W. (2015). Cathelicidin suppresses colon cancer development by inhibition of cancer associated fibroblasts. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 8, 13–29. <https://doi.org/10.2147/CEG.S70906>
- Chernov, A. N., Tsapieva, A., Alaverdian, D. A., Filatenkova, T. A., Galimova, E. S., Suvorova, M., Shamova, O. V., & Suvorov, A. N. (2022). In vitro Evaluation of the Cytotoxic Effect of Streptococcus pyogenes Strains, Protegrin PG-1, Cathelicidin LL-37,

- Nerve Growth Factor and Chemotherapy on the C6 Glioma Cell Line. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/molecules27020569>
- Choi, K.-Y. G., Napper, S., & Mookherjee, N. (2014). Human cathelicidin LL-37 and its derivative IG-19 regulate interleukin-32-induced inflammation. *Immunology*, 143(1), 68–80. <https://doi.org/10.1111/imm.12291>
- Holani, R., Rathnayaka, C., Blyth, G. A. D., Babbar, A., Lahiri, P., Young, D., Dufour, A., Hollenberg, M. D., McKay, D. M., & Cobo, E. R. (2023). Cathelicidins Induce Toll-Interacting Protein Synthesis to Prevent Apoptosis in Colonic Epithelium. *Journal of Innate Immunity*, 15(1), 204–221. <https://doi.org/10.1159/000526121>
- Huang, L.-H., Rau, C.-S., Liu, Y.-W., Lin, H.-P., Wu, Y.-C., Tsai, C.-W., Chien, P.-C., Wu, C.-J., Huang, C.-Y., Hsieh, T.-M., & Hsieh, C.-H. (2023). Cathelicidin Antimicrobial Peptide Acts as a Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinoma. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 21). <https://doi.org/10.3390/ijms242115652>
- Jia, J., Zheng, Y., Wang, W., Shao, Y., Li, Z., Wang, Q., Wang, Y., & Yan, H. (2017). Antimicrobial peptide LL-37 promotes YB-1 expression, and the viability, migration and invasion of malignant melanoma cells. *Mol Med Rep*, 15(1), 240–248. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5978>
- Kardani, K., & Bolhassani, A. (2021). Antimicrobial/anticancer peptides: bioactive molecules and therapeutic agents. *Immunotherapy*, 13(8), 669–684. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0312>
- Kiattiburut, W., Burton, J. P., & Hickling, D. R. (2021). MP29-04 IMMUNOMODULATORY ROLES OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE LL-37 IN URINARY BLADDER BACTERIAL INFECTION. *The Journal of Urology*, 206, e491–e491. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:237917301>
- Kemenkes RI. (2019). Hari Kanker Sedunia 2019. <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20190131/2329273/hari-kanker-sedunia-2019/>
- Kuroda, K., Fukuda, T., Isogai, H., Okumura, K., Krstic-Demonacos, M., & Isogai, E. (2015). Antimicrobial peptide FF/CAP18 induces apoptotic cell death in HCT116 colon cancer cells via changes in the metabolic profile. *International Journal of Oncology*, 46(4), 1516–1526. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2887>
- Kusaka, S., Nishida, A., Takahashi, K., Bamba, S., Yasui, H., Kawahara, M., Inatomi, O., Sugimoto, M., & Andoh, A. (2018). Expression of human cathelicidin peptide LL-37 in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 191(1), 96–106. <https://doi.org/10.1111/cei.13047>
- Lande, R., Botti, E., Jandus, C., Dojcinovic, D., Faneli, G., Conrad, C., Chamilos, G., Feldmeyer, L., Marinari, B., Chon, S., Vence, L., Ricciari, V., Guillaume, P., Navarini, A. A., Romero, P., Costanzo, A., Piccolella, E., Gilliet, M., & Frasca, L. (2014). The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature Communications*, 5, 5621. <https://doi.org/10.1038/ncomms6621>
- Lande, R., Chamilos, G., Ganguly, D., Demaria, O., Frasca, L., Durr, S., Conrad, C., Schröder, J., & Gilliet, M. (2015). Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *European Journal of Immunology*, 45(1), 203–213. <https://doi.org/10.1002/eji.201344277>
- Li, N., Yamasaki, K., Saito, R., Fukushima-Takahashi, S., Shimada-Omori, R., Asano, M., & Aiba, S. (2014). Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36 γ induction in human epidermal keratinocytes. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 193(10), 5140–5148. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302574>
- Madera, L., & Hoskin, D. W. (2017). Protocols for Studying Antimicrobial Peptides (AMPs) as Anticancer Agents. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 1548, 331–343. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7_24
- Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., & Björn, C. (2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6, 194. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194>
- Mansour, S. C., Pena, O. M., & Hancock, R. E. W. (2014). Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends in Immunology*, 35(9), 443–450. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.07.004>
- Moreno-Angarita, A., Aragón, C. C., & Tobón, G. J. (2020). Cathelicidin LL-37: A new important molecule in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Journal of Translational Autoimmunity*, 3, 100029. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100029>
- Nordström, R., & Malmsten, M. (2017). Delivery systems for antimicrobial peptides. *Advances in Colloid and Interface Science*, 242, 17–34. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.01.005>
- Peng, L., Scheenstra, M. R., van Harten, R. M., Haagsman, H. P., & Veldhuizen, E. J. A. (2020). The immunomodulatory effect of cathelicidin-B1 on chicken macrophages. *Veterinary Research*, 51(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00849-y>
- Piktel, E., Niemirowicz, K., Wnorowska, U., Wątek, M., Wollny, T., Głuszek, K., Gózdź, S., Levental, I., & Bucki, R. (2016). The Role of Cathelicidin LL-37 in Cancer Development. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 64(1), 33–46. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0359-5>
- Pistollic, J., Cosseau, C., Li, Y., Yu, J. J., Filewod, N. C. J., Gellatly, S., Rehaume, L. M., Bowdish, D. M. E., & Hancock, R. E. W. (2009). Host defence peptide LL-37 induces IL-6 expression in human bronchial epithelial cells by activation of the NF-kappaB signaling pathway. *Journal of Innate Immunity*, 1(3), 254–267. <https://doi.org/10.1159/000171533>
- Schmitt, P., Wacyk, J., Morales-Lange, B., Rojas, V., Guzmán, F., Dixon, B., & Mercado, L. (2015). Immunomodulatory effect of cathelicidins in response to a β -glucan in intestinal epithelial cells from rainbow trout. *Developmental and Comparative Immunology*, 51(1), 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.03.007>
- Sebők, C., Walmsley, S., Tráj, P., Mackei, M., Vörösházi, J., Petrilla, J., Kovács, L., Kemény, Á., Neo-

- grády, Z., & Mátiš, G. (2022). Immunomodulatory effects of chicken cathelicidin-2 on a primary hepatic cell co-culture model. *PloS One*, 17(10), e0275847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275847>
- Shi, J., Wu, J., Chen, Q., Shen, Y., Mi, K., Yang, H., & Mu, L. (2022). A Frog-Derived Cathelicidin Peptide with Dual Antimicrobial and Immunomodulatory Activities Effectively Ameliorates *Staphylococcus aureus*-Induced Peritonitis in Mice. *ACS Infectious Diseases*, 8(12), 2464–2479. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00260>
- Sykes, J. E., & Papich, M. G. (2014). Chapter 7 - Antiviral and Immunomodulatory Drugs (J. E. B. T.-C. and F. I. D. Sykes (ed.); pp. 54–65). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0795-3.00007-7>
- Tornesello, A. L., Borrelli, A., Buonaguro, L., Buonaguro, F. M., & Tornesello, M. L. (2020). Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(12). <https://doi.org/10.3390/molecules25122850>
- Torres-Juarez, F., Cardenas-Vargas, A., Montoya-Rosales, A., González-Curiel, I., Garcia-Hernandez, M. H., Enciso-Moreno, J. A., Hancock, R. E. W., & Rivas-Santiago, B. (2015). LL-37 immunomodulatory activity during *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages. *Infection and Immunity*, 83(12), 4495–4503. <https://doi.org/10.1128/IAI.00936-15>
- Tzitzilis, A., Boura-Theodorou, A., Michail, V., Papadopoulos, S., Krikorian, D., Lekka, M. E., Koukkou, A.-I., Sakarellos-Daitsiotis, M., & Panou-Pomonis, E. (2020). Cationic amphipathic peptide analogs of cathelicidin LL-37 as a probe in the development of antimicrobial/anticancer agents. *Journal of Peptide Science*, 26(7), e3254. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/psc.3254>
- van Harten, R. M., van Woudenberg, E., van Dijk, A., & Haagsman, H. P. (2018). Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/vaccines6030063>
- Veldhuizen, E. J. A., Schneider, V. A. F., Agustindari, H., van Dijk, A., Tjeerdsma-van Bokhoven, J. L. M., Bikker, F. J., & Haagsman, H. P. (2014). Antimicrobial and immunomodulatory activities of PR-39 derived peptides. In *PloS one* (Vol. 9, Issue 4, p. e95939). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095939>
- Wan, M., van der Does, A. M., Tang, X., Lindbom, L., Agerberth, B., & Haeggström, J. Z. (2014). Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, 95(6), 971–981. <https://doi.org/10.1189/jlb.0513304>
- Wang, J., Cheng, M., Law, I. K. M., Ortiz, C., Sun, M., & Koon, H. W. (2019). Cathelicidin Suppresses Colon Cancer Metastasis via a P2RX7-Dependent Mechanism. *Molecular Therapy Oncolytics*, 12, 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.01.004>
- Wang, Z., & Wang, G. (2004). APD: the Antimicrobial Peptide Database. *Nucleic Acids Research*, 32(Database issue), D590-2. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh025>
- Zhang, H., Yuan, X., Yang, Y., Wanyan, Y., Tao, L., & Chen, Y. (2023). Cathelicidin LL-37 promotes EMT, migration and metastasis of hepatocellular carcinoma cells in vitro and mouse model. *Cell Adhesion & Migration*, 17(1), 20–34. <https://doi.org/10.1080/19336918.2023.2168231>
- Zhang, Z., Chen, W.-Q., Zhang, S.-Q., Bai, J.-X., Lau, C.-L., Sze, S. C.-W., Yung, K. K.-L., & Ko, J. K.-S. (2022). The human cathelicidin peptide LL-37 inhibits pancreatic cancer growth by suppressing autophagy and reprogramming of the tumor immune microenvironment. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 906625. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.906625>