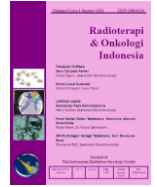




Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

STEM CELL PADA KANKER

Nikrial Dewin, Soehartati Gondhowiardjo

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima November 2012

Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:

Dr. Nikrial Dewin

Departemen Radioterapi RSUPN

Dr. Cipto Mangunkusumo,

Fakultas Kedokteran Universitas

Indonesia, Jakarta

E mail: nikrial.dewin@gmail.com

Abstrak / Abstract

Semenjak ditemukan sel yang bersifat pluripoten, *stem cell* menjadi fenomena baru yang menjanjikan dalam pengobatan berbagai penyakit, terutama penyakit yang membutuhkan kemampuan regeneratif seluler untuk membentuk jaringan atau organ baru. Kemampuan *stem cell* yang dapat membentuk jaringan bahkan organ utuh membuat para peneliti menempatkan harapan yang tinggi terhadap kesuksesan program ini. Seiring bertambahnya pengetahuan mengenai *stem cell*, terbukalah wawasan mengenai penggunaan pengetahuan *stem cell* untuk mengobati kanker. Apalagi setelah ditemukan bahwa didalam jaringan tumor ganas terdapat sel yang bekerja menyerupai *stem cell*. Dipercaya bahwa bila kita dapat memusnahkan *stem cell* tersebut maka angka kesembuhan dapat meningkat. Hal ini memberikan harapan yang tinggi terhadap pengobatan kanker yang lebih baik.

Kata Kunci: sel punca, kanker, *stem cell* kanker

Since the discovery of existing highly potential cells within our body, stem cell become a new phenomena that bring us hope in finding the cure for many disease, especially disease that require cellular regenerative properties to form new tissue or organ. The ability of stem cells that can form tissue or maybe entire organ make scientists put high expectation for the outcome of this program. The further we known about stem cell, it is realized that stem cell existed within tumor mass (cancer stem cell). There are some cell that act like stem cell in a solid tumor mass. It is believed that if we could eradicate the cancer stem cells we may find that we are one step closer into finding the cure for cancer. This knowledge then leads into efforts finding better approach to the treatment.

Key words: stem cell, cancer, cancer stem cells

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Stem cell ditemukan pertama kali pada tahun 1961 secara tidak sengaja oleh peneliti Ontario *Cancer Institute* Kanada, James Till (Biofisika) dan Ernest McCulloch (Hematologi). Mereka menemukan adanya sekelompok sel yang tumbuh dan melakukan *self renewal* pada limpa mencit percobaan. Mencit tersebut awalnya diradiasi hingga sumsum tulangnya rusak kemudian disuntikkan sel sumsum tulang dari mencit sehat secara intravena. Setelah dilihat ternyata sel-sel yang tumbuh dan membentuk koloni pada limpa tersebut adalah sel-sel hematopoietik.¹

Stem cell adalah sel biologis yang ditemukan pada organisme multiseluler, dapat membelah dan berdiferensiasi menjadi berbagai macam bentuk sel spesifik, juga dapat memperbaharui diri membentuk *stem cell* baru. Pada mamalia terdapat dua jenis *stem cell*, *embryonic stem cell*, yang didapat dari bagian dalam sel blastocyst, dan *adult stem cell*, yang ditemukan pada berbagai jaringan. Pada organisme dewasa *stem cells* dan *progenitor cells* bertindak sebagai sistem replikasi untuk tubuh, mengganti sel-sel yang sudah mati. Pada embrio yang sedang tumbuh, *stem cell*

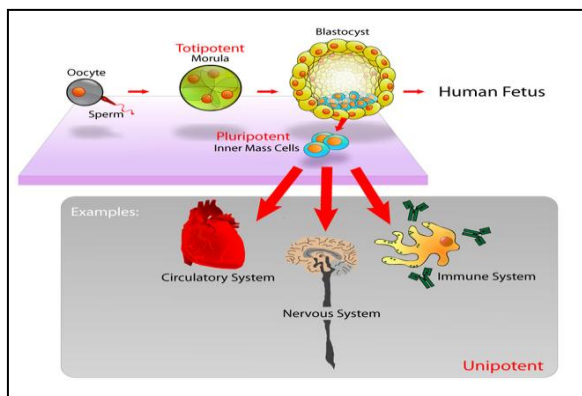
dapat berkembang menjadi berbagai tipe seluler spesifik (*pluripotent*), namun juga berperan menjaga keseimbangan normal organ regeneratif, seperti darah, kulit atau jaringan intestinal.

Saat ini *stem cell* dapat ditumbuhkan secara buatan (kultur sel) dan dikembangkan menjadi sel spesifik yang secara karakteristik menyerupai berbagai jaringan spesifik seperti otot atau saraf. *Stem cell* dapat diambil dari berbagai sumber, termasuk *umbilical cord* dan sumsum tulang.

Terdapat tiga sumber utama yang lazim untuk mendapatkan *autologous adult stem cells* : 1) Sumsum tulang, yang membutuhkan ekstraksi dengan mengebor kedalam tulang (femur atau krista iliaka), 2) Jaringan adiposa (sel lemak), diekstraksi dengan *liposuction*, dan 3) Darah, diekstraksi dengan pheresis, diambil dari donor, (mirip donor darah) menggunakan alat yang hanya mengekstraksi *stem cell*, sisanya dikembalikan ke pendonor.

Suatu sel disebut *Stem cell* harus memiliki kriteria dasar *Self renewal* dan *potency*. Hal ini membutuhkan sel

untuk memiliki kemampuan totipotensi atau pluripotensi agar mampu menghasilkan berbagai bentuk sel matur.



Gambar 1. Skema hirarki diferensiasi sel.

Self Renewal dan Potency

Self Renewal adalah kemampuan *stem cell* untuk membentuk *stem cell* lain.

Dua mekanisme yang menjaga populasi *stem cell*.

1. *Obligatory asymmetric replication* : *Stem cell* membelah menjadi dua sel, satu sel identik dengan sel awal dan satu sel lagi terdiferensiasi.
2. *Stochastic differentiation* : sel awal membelah menjadi dua sel anak yang terdiferensiasi, sedangkan *stem cell* lainnya akan membelah menjadi dua *stem cell* yang identik.

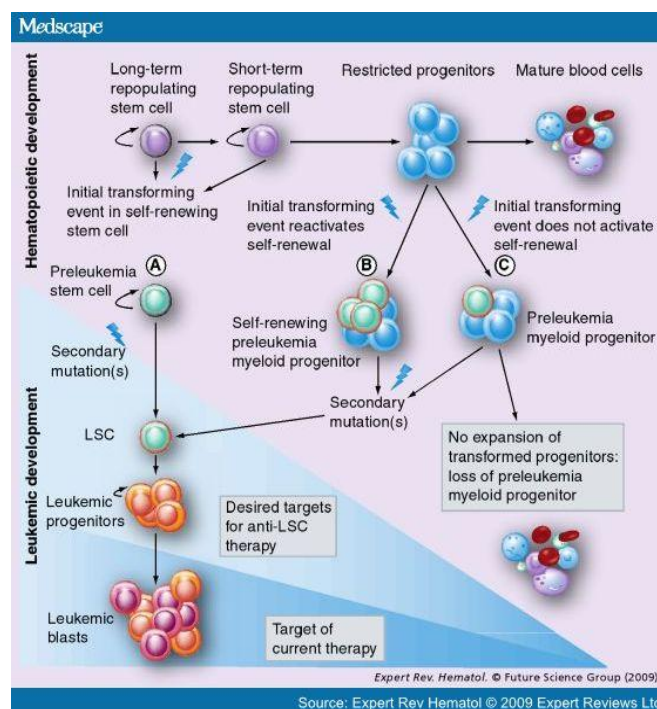
Potensi adalah kemampuan *stem cell* untuk berdiferensiasi menjadi tipe sel yang lain. *Stem cell* yang pluripotent berasal dari bagian sebelah dalam dari blastocyst. *Stem cell* dapat menjadi jaringan apa saja yang terdapat di tubuh, selain plasenta. Namun hanya sel morula yang memiliki kemampuan totipotensi, yaitu kemampuan menjadi semua bentuk jaringan termasuk plasenta.

Sifat Biologis *Stem cell* Dan Hubungannya Dengan Kanker

Dengan ditemukan adanya *stem cell* pada tubuh manusia, munculah konsep *stem cell* kanker. *Stem cell* kanker adalah suatu sel kanker yang memiliki sifat dan potensi yang sama seperti *stem cell* normal, namun mengalami mutasi dan menghasilkan sel-sel kanker yang terdiferensiasi membentuk kanker di berbagai jaringan tubuh. *Stem cell* normal berdiferensiasi membentuk sel normal sedangkan *stem cell* kanker berdiferensiasi menjadi *stem cell* abnormal. Dengan kata lain *stem cell* kanker adalah sel kanker yang mempunyai kemampuan seperti *stem cell* (*Stem cell Like*). Dengan memahami sifat biologis *stem cell* kita dapat membuka wawasan terhadap pengobatan kanker. Beberapa tahun yang lalu telah ditemukan bahwa hanya sebagian kecil dari sekelompok sel kanker yang tumbuh secara ekstensif di dalam pengamatan *in vitro* atau *in vivo*, hal ini menjelaskan bahwa didalam sekelompok sel kanker tidak semua sel dapat tumbuh secara ekstensif. Hal ini membuktikan bahwa di dalam jaringan kanker terdapat beberapa sel yang belum terdiferensiasi secara matang dan memiliki kemampuan proliferasi yang tinggi (*stem cell kanker*).^{2,3}

Keberadaan dari *stem cell* kanker ini telah dibuktikan pertama kali pada *acute myeloid leukaemia*

(AML). Sel AML manusia dapat tumbuh pada tubuh mencit, sel ini memiliki kemampuan untuk *self renewal* maupun kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel hematopoietik. Terdapat sistem hirarki seluler yang jelas pada kasus ini, seperti layaknya sistem hirarki *stem cell* normal (gambar2). Bila dilihat secara histologis ditemukan bahwa didalam sekelompok sel kanker dapat ditemukan berbagai macam jenis sel, hal ini memperlihatkan bahwa terdapat proses diferensiasi yang merupakan bukti adanya kesamaan karakter dengan *stem cell* normal. Untuk mengidentifikasinya *Stem cell* kanker AML ini mengekspresikan marker CD34⁺⁺ dan tidak memiliki marker CD38⁻.⁴



Gambar 2. Model pertumbuhan leukemia. (A) Sebuah sel induk hematopoietik memperbaharui diri sendiri mengubah sebuah peristiwa onkogenik untuk menimbulkan sel induk pre-leukemia yang, dari waktu ke waktu, dapat menimbulkan perubahan LSC sepenuhnya. (B) Sebuah progenitor terbatas dapat diubah oleh mutasi yang memberikan pembaruan diri. pre-leukemia stem nenek moyang sel dipertahankan dan, dengan mutasi lanjut, memunculkan LSC. (C) Sebuah mutasi pertama dalam progenitor terbatas tidak mempromosikan pembaruan diri. Dengan tidak adanya mutasi sekunder, sel pra-ganas hilang dan tidak menimbulkan LSC. Dua hasil terapi yang mungkin juga digambarkan oleh segitiga yang diarsir, menunjukkan sel-sel yang ditargetkan oleh dua rejimen terapeutik: (1) leukemic blasts (bagian paling bawah); dan (2) leukemic blasts, stem, progenitors cells, dan potentially preleukemic cell types (seluruh segitiga). LSC: Leukemic stem cell.²⁹

Pada tumor otak telah berhasil ditemukan adanya sekelompok sel yang proliferasif, heterogen dan dapat melakukan *self renewal*. Kemampuan untuk *self renewal* pada tumor otak sesuai dengan agresifitas tumor, secara klinis medulloblastoma lebih agresif dibandingkan dengan *low grade* glioma, maka medulloblastoma memiliki kemampuan *self renewal* dan proliferasi yang lebih tinggi. *Stem cell* kanker dari tumor otak ini mengekspresikan marker CD133. Sel-sel yang memiliki marker CD133⁺ tersebut jika diisolasi dan dilakukan kultur ditempat lain dapat tumbuh menjadi tumor layaknya tumor otak pada tubuh manusia. Menunjukkan adanya kriteria dasar sifat *stem cell*.⁵

Kanker payudara merupakan tumor yang cukup umum di dunia ini. Tumor ini terdiri dari berbagai jenis populasi sel di dalamnya. Dengan menggunakan mencit yang disupresi sistem imunnya sebagai objek untuk menumbuhkan kanker payudara, ditemukan adanya sekelompok kecil sel kanker yang dapat membentuk tumor baru. Sel kanker itu berhasil dipisahkan dari sel lainnya berdasarkan ekspresi marker $CD44^+CD24^-$ -lowlineage- yang ditemukan pada 8 dari 9 pasien. *Stem cell* kanker payudara ini bila ditanamkan pada tubuh mencit hampir pasti dapat membentuk tumor baru. Sedangkan sel lainnya dari kanker ini (yang non tumorigenik) tidak dapat membentuk tumor baru. Kemampuan untuk dapat mengidentifikasi dan mematikan sel ini dapat berpengaruh besar terhadap prognosis dan hasil terapi. Dengan ditemukannya ekspresi marker ($CD44^+CD24^-$ -lowlineage-) ini dapat memberikan pandangan pada strategi baru terapi kanker payudara yang lebih efektif.⁶

Kanker kolon memiliki prognosis yang cukup buruk dan memiliki angka mortalitas yang cukup tinggi jika dibandingkan dengan keganasan lainnya. Hal ini menimbulkan kecurigaan terhadap adanya sel kanker sisa yang tidak berhasil dimusnahkan menggunakan terapi konvensional saat ini. Dari penelitian ini ditemukan bahwa terdapat sel inisiasi (sel yang dapat membentuk sel tumor baru), sel tersebut mengandung marker $CD133^+$ sedangkan yang mengandung $CD133^-$ tidak dapat membentuk sel tumor baru. Sel inisiasi ini jika di transplantasi ke tempat lain dapat tumbuh sendiri dan menghasilkan sel-sel tumor baru yang mampu berdiferensiasi. Ditemukannya sel inisiasi potensi tinggi pada kanker kolon ini memperkuat teori hirarki adanya organisasi seluler yang sesuai dengan prinsip *stem cell* kanker, dan untuk mendapatkan hasil yang baik, terapi kanker hendaknya ditujukan pada *stem cell* kanker ini.⁷

Pada kanker ovarium telah ditemukan adanya sel inisiasi yang mampu membentuk tumor baru pada tempat lain, penelitian tersebut menggunakan mencit. Percobaan ini mencoba mengimplan sel kanker ovarium adenokarsinoma serosa ke tubuh mencit. Ternyata lebih dari 10^5 (sebagian besar) sel yang diambil adalah non-tumorigenik, sedangkan kira-kira hanya 100 sel saja yang memiliki karakteristik *stem cell* kanker. Jika dibandingkan dengan sebagian besar jaringan tumor yang telah berdiferensiasi sel-sel ini menunjukkan ketahanan yang tinggi terhadap kemoterapi (kemoresisten) cisplatin atau paclitaxel, dan peningkatan regulasi marker *stem cell* (*Bmi-1*, *stem cell factor*, *Notch-1*, *Nanog*, *nestin*, *ABCG2*, dan *Oct-4*). Untuk mendeteksi keberadaan *stem cell* kanker ini dapat dilihat pada banyaknya reseptor permukaan $CD44^+$ (reseptor hyaluronate) dan $CD117^+$ (oncoprotein tyrosin kinase).⁸

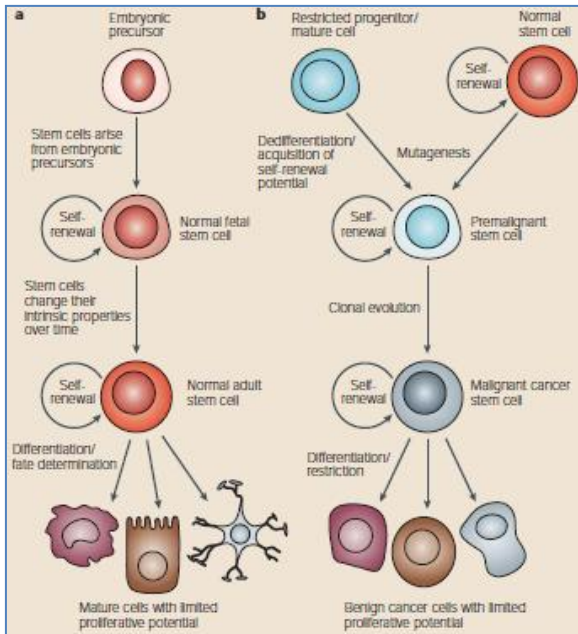
Sel-sel kanker pankreas yang mengandung $CD44^+CD24^+ESA^+$ dapat menunjukkan karakteristik *stem cell* normal yaitu self renewal, kemampuan untuk melahirkan sel yang terdiferensiasi dan peningkatan ekspresi molekul sinyal sonic hedgehog. Jika kita dapat mengidentifikasi *stem cell* kanker ini dan dapat memanipulasi jalur sinyal yang mempengaruhi pertumbuhan sel ini maka kita dapat menemukan cara baru yang lebih efektif untuk dapat menyembuhkan kanker pankreas yang hingga saat ini terkenal resisten terhadap kemoterapi dan radiasi.

Cukup banyak bukti yang mendukung bahwa tumor ganas prostat berasal dari sel undifferentiated yang menyerupai sifat *stem cell*. Sel yang tidak terdiferensiasi ini terdapat diantara masa tumor yang heterogen. Sel ini bekerja mempertahankan kelangsungan hidup tumor dan berperan juga dalam proses metastasis. *Stem cell* kanker prostat ini memiliki marker $CD133^+/\alpha2\beta1$ integrin/ $CD44^+$, tidak memiliki reseptor androgen, dan melahirkan sel-sel yang juga tidak punya reseptor androgen, hal ini menjelaskan mengapa sel ini tidak terpengaruh oleh terapi hormonal. *Stem cell* kanker prostat sangat sulit ditemukan, karena proporsinya hanya 0.1% dari seluruh masa tumor.^{10,11}

Pada melanoma juga telah dibuktikan adanya sekelompok kecil populasi sel yang bersifat *self renewal* dan mampu berdiferensiasi. Peneliti berhasil mengisolasi sekelompok kecil sel tersebut yang mengekspresikan mediator kemoresisten ABCB5, dan membuktikan bahwa dengan menghambat pertumbuhan sel-sel tersebut maka pada akhirnya juga dapat menghambat pertumbuhan melanoma secara keseluruhan. Sel tumor melanoma yang mengandung mediator ABCB5⁺ menunjukkan karakter *stem cell* (*self renewal* dan *potency*) dan berhubungan dengan pertumbuhan melanoma secara klinis.¹² Peneliti lain juga berhasil mengidentifikasi adanya peningkatan ekspresi reseptor faktor pertumbuhan (*growth factor receptor*) $CD271^+$ pada populasi *stem cell* melanoma. Sel-sel yang memiliki $CD271^+$ ini mampu menumbuhkan tumor baru yang persis sama pada 90% mencit percobaan, selain itu sel-sel ini juga mampu membentuk fokus metastasis *in vivo*. Sel-sel ini juga mampu ditumbuhkan dan diekstraksi sebanyak 5 kali ke tempat yang berbeda dan tetap menghasilkan sifat yang sama dengan tumor asal.^{13,15} Dengan menggunakan sitotoksik sel T yang telah dimodifikasi dan ditargetkan kepada sekelompok *stem cell* kanker yang mengekspresikan *high molecular weight melanoma-associated antigen* (HMW-MAA) *melanoma-associated chondroitin sulfate proteoglycan* (MCSP) dan $CD20$, terbukti efektif dalam menghilangkan lesi melanoma, dalam hal ini bukan melanoma yang bulky.¹⁴

Pada multiple myeloma berhasil diidentifikasi bahwa sekelompok kecil sel tumorigenik tidak mengekspresikan antigen $CD138$, sel-sel inilah yang memiliki sifat proliferasi berpotensi tinggi. Sel-sel yang mengandung antigen $CD138^-$ ini mampu tumbuh menyerupai jaringan asal baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (pada tubuh mencit). Ditemukan pula bahwa sel-sel ini mampu disupresi pertumbuhannya menggunakan anti- $CD20$ *monoclonal antibody* rituximab, namun $CD138^-$ relatif lebih resisten terhadap kemoterapi dibandingkan $CD138^+$ (non-tumorigenik). Sel-sel tumorigenik yang mengandung antigen $CD138^-$ ternyata memiliki kemampuan untuk mendetoksifikasi obat-obat kemoterapi secara intraseluler. Selain antigen $CD138$, juga ditemukan marker $CD20$ dan $CD27$ pada multipel myeloma yang bersifat layaknya *stem cell* kanker.^{16,17}

Asal Usul Terbentuknya Stem cell Kanker



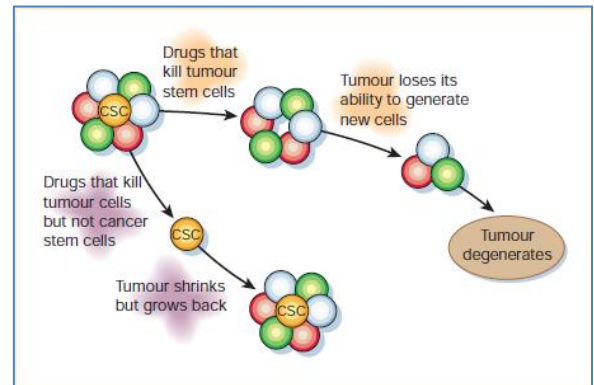
Gambar 3. Skematik yang menggambarkan hirarki paralel antara *stem cell* normal dengan *stem cell* kanker; dari sel yang memiliki potensi tinggi hingga yang memiliki potensi terbatas.²

Selain karena faktor onkogenik, hipotesis lain menyatakan bahwa proses *self-renewal* pada *stem cell* normal turut mempengaruhi terbentuknya mutasi *stem cell* kanker menjadi berbagai jenis kanker. Hal ini menunjukkan bahwa kanker dapat dianggap suatu proses *self-renewal* yang tidak semestinya, sehingga menyebabkan proliferasi *stem cell* normal menjadi neoplasma. Studi-studi terbaru saat ini mendukung teori tersebut.^{2,3}

Pemanfaatan Ilmu Stem cell Dalam Pengobatan Kanker

Terapi konvensional saat ini dinilai belum cukup untuk menyembuhkan kanker, setelah ditemukan adanya *Stem cell* pada kanker, hal ini membuka wawasan para peneliti bahwa mungkin inilah penyebab dari kekambuhan dan resistensi. Untuk mengobati kanker biasanya kita perlu menemukan dulu dimana letak sel-sel kanker tersebut, namun ternyata lebih dari itu, kita juga harus menemukan sumber dari sel kanker itu (*Stem cell* kanker), bila tidak semua sel tersebut berhasil dimatikan maka tumor dapat muncul kembali.

Dengan ditemukannya *stem cell* kanker maka terbukalah jalan menuju pengobatan kanker yang lebih baik seperti : identifikasi penyakit, *selective drug targets*, pencegahan metastasis, dan pengembangan strategi intervensi. *Stem cell* kanker diketahui memiliki sifat yang sama layaknya *stem cell* normal, yaitu sulit untuk dimatikan secara konvensional, khususnya kemoterapi. *Stem cell* memiliki mekanisme pertahanan yang baik dan dapat mendetoksifikasi zat-zat yang berbahaya bagi dirinya. Namun saat ini keberadaan *stem cell* dapat diidentifikasi karena mengekspresikan protein yang unik dari setiap jenisnya. Hipotesis mengenai *stem cell* kanker menyatakan bahwa bila sel tersebut dimatikan maka tumor akan mengalami regresi karena proses diferensiasi maupun apoptosis, dan akhirnya hilang.



Gambar 4. Terapi kanker masa depan yang diharapkan lebih efektif.²

Terapi konvensional dapat mengecilkan tumor dengan menghancurkan mayoritas sel tumor yang pada umumnya memiliki kemampuan proliferasi yang rendah. Jika *stem cell* kanker tidak sensitif terhadap terapi tersebut maka tumor ini akan mampu bertahan dan akan membentuk tumor baru. Namun jika terapi dapat diarahkan pada *stem cell* kanker maka pengobatan menjadi lebih efektif. Walaupun tidak terlihat pengecilan tumor secara langsung, dengan mengarahkan terapi ke *stem cell* kanker hal ini dapat menghentikan pertumbuhan tumor dan mencegah terjadinya metastasis yang pada akhirnya dapat memberikan kesembuhan. Sayangnya telah ditemukan bahwa *stem cell* normal maupun kanker lebih resisten terhadap kemoterapi dibandingkan sel dewasa. Alasan untuk resistensi ini masih belum jelas namun mungkin berhubungan dengan tingginya ekspresi protein anti-apoptosis dan gen multidrug resistance pada *stem cell*.^{2,3}

Pembuatan obat baru yang lebih efektif untuk kanker membutuhkan pemahaman mengenai mekanisme proliferasi seluler *stem cell*. Berawal dari penelitian *stem cell* hematopoietik dan leukemia, saat ini makin dibuktikan bahwa kanker pada organ lain juga memiliki kesamaan *pathway* seluler.

Bmi-1 adalah protein onkogen jenis polycomb yang meregulasi p16 dan p19 yang merupakan gen inhibitor siklus sel. Protein Bmi-1 dibutuhkan oleh DNA untuk reparasi, kehilangan protein ini akan menyebabkan hilangnya kemampuan untuk perbaikan DNA. Bmi-1 digunakan oleh *stem cell* sebagai bagian dari proses *self-renewal* pada sistem saraf pusat maupun perifer namun tidak untuk survival ataupun proses diferensiasi. Selain itu diketahui pula bahwa Bmi-1 menghambat penuaan sel saraf dengan menekan kerja p53. Bmi-1 digunakan untuk proliferasi *stem cell* namun kehilangan Bmi-1 tidak menyebabkan kematian sel.¹⁸

Notch adalah protein membran seluler yang menerima sinyal dari ekstra sel untuk mengirim pesan ke nukleus yang akan memodifikasi ekspresi gen. Cara kerja *Notch* tidak seperti resptor membran pada umumnya, *Notch* berkomunikasi dengan sel lain melalui kontak langsung dengan membran sel. *Notch* berperan dalam regulasi gen yang mengatur proses diferensiasi banyak sel, baik saat embrional maupun saat dewasa. Pada *stem cell* kanker *Notch* berperan dalam proses *self-renewal* dan diferensiasi sel-sel progenitor. *Notch1* dan *Notch4* bekerja mengatur pertumbuhan *stem cell* kelenjar payudara normal, namun

Notch yang bermutasi dapat ditemukan pada tumor payudara (pada mencit percobaan). Pada percobaan mencit ini ditemukan bahwa bila reseptor *Notch* ini di blok maka tidak akan terjadi *self renewal*, proliferasi maupun diferensiasi sel kelenjar payudara. Dengan ini *Notch* dinyatakan sebagai onkogen pertumbuhan tumor payudara.^{19,20}

Sonic Hedgehog (SHH) merupakan salah satu protein sinyal dari golongan *pathway* Hedgehog. Golongan Sonic ini merupakan yang paling banyak dipahami dari golongan Hedgehog lainnya. SHH berfungsi mengatur organogenesis pada embrio dan organisasi sel pada *stem cell* dewasa. SHH berperan dalam membentuk banyak sistem organ antara lain: ekstremitas, otak, *spinal cord*, dan gigi. Mutasi atau defek pada kerja *pathway* Hedgehog dapat menyebabkan gagalnya pembentukan suatu organ. Kerjasama SHH bersama dengan Wnt juga dibuktikan sebagai regulator *self renewal* dan pertumbuhan kanker pada *stem cell*. Kadar SHH dan Wnt meningkat pada pertumbuhan tumor, dan kedua protein ini dibutuhkan oleh tumor untuk mempertahankan diri.^{21,22} Telah ditemukan bahwa zat bernama Cyclopamine dapat melakukan blok terhadap fungsi *pathway* Hedgehog. Saat ini cyclopamine dan derivatnya masih dalam pengembangan untuk pengobatan kanker tertentu yang mengekspresikan peningkatan Hedgehog.^{23,24} Fungsi inhibitor Hedgehog ini juga ternyata juga berpotensi menjadi pencegah proses metastasis.²⁵

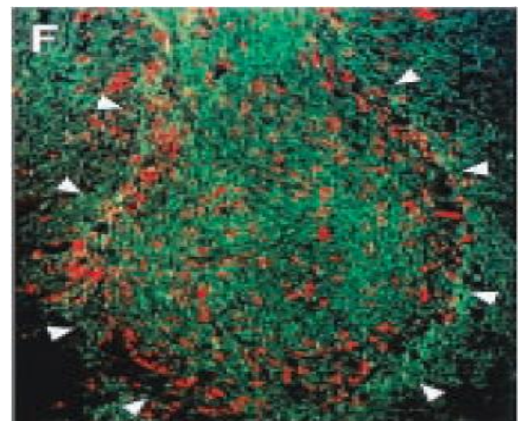
Wnt *signaling pathway* merupakan jaringan protein yang diketahui berperan pada embriogenesis, diferensiasi sel, pertumbuhan kanker, dan bekerja juga pada fisiologi normal hewan maupun manusia. Protein Wnt melekat di reseptor transmembran dimana kompleks protein tersebut akan mengirimkan sinyal berupa β -Catenin kedalam nukleus, yang kemudian akan berikatan dengan faktor transkripsi TCF dan menghasilkan ekspresi gen yang spesifik. Proses kontrol aktivitas β -Catenin didalam sitoplasma diatur oleh Axin dan APC, mereka akan membentuk suatu “*destruction complex*” yang dapat menghancurkan β -Catenin sehingga tidak mencapai nukleus. Bila terjadi mutasi atau kelainan pada APC maupun β -Catenin maka dapat terjadi *self renewal* dan proliferasi yang ekstensif, membuat pertumbuhan suatu jaringan menjadi tidak normal dan terjadilah tumor. Wnt juga merupakan sistem yang menjaga *Stem cell* agar tetap pada kondisi *Self Renewing* dan tidak terdiferensiasi.²⁶

Salah satu cara untuk mengobati kanker adalah dengan mempengaruhi kerja β -Catenin. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dapat mengganggu kerja β -Catenin, dan cukup menjanjikan dalam pencegahan kanker kolorektal. NSAID menghambat produksi prostaglandin, yang kemudian dapat mengganggu proses transkripsi yang diatur oleh β -Catenin/TCF dependen. Metode lain yang dapat digunakan adalah dengan antagonis alami dari Wnt *pathway*, seperti *secreted frizzled-related proteins* (sFRPs), protein ini melakukan block terhadap interaksi β -Catenin dengan TCF. Peneliti juga mengembangkan adenovirus rekombinan yang dapat meningkatkan paparan β -Catenin dengan APC (*destruction complex*), sehingga dapat menekan jumlah β -Catenin yang menuju nukleus. Selain itu peneliti juga sedang mengembangkan penggunaan antibodi monoklonal untuk mempengaruhi kerja Wnt *pathway* sehingga dapat menyebabkan apoptosis pada sel kanker.

Saat ini terdapat banyak penelitian yang berfokus pada *pathway* Wnt untuk menemukan pengobatan kanker yang lebih baik.^{27,28}

Stem cell yang mengejar tumor

Peneliti telah menemukan bahwa *stem cell* neural dapat mendeteksi dan bermigrasi ke tumor otak. *Stem cell* neural ini mampu tumbuh menjadi berbagai tipe seluler jaringan otak, pada dasarnya *stem cell* ini digunakan untuk mendeteksi dan memperbaiki jaringan saraf yang rusak. Namun pada percobaan ini *stem cell* neural terbukti dapat mengejar dan melekat pada lesi tumor, walaupun disuntikkan pada sembarang daerah di tubuh. *Stem cell* neural disuntikkan ke mencit percobaan yang telah diimplan tumor otak (glioma), *stem cell* tersebut bermigrasi mengelilingi tumor. Kemudian peneliti melakukan modifikasi agar *stem cell* ini dapat membawa “*prodrug*” Cytosine Deaminase (CD). Cytosine Deaminase dapat mengubah 5-FC (5-fluorocytosine) yang aman bagi tubuh menjadi 5-FU (5-fluorouracil) yang bersifat sitotoksik. Kemudian 5-FC disuntikkan ke tubuh mencit yang mengandung tumor, 5-FC berinteraksi dengan CD mengubahnya menjadi 5-FU. Dengan cara inilah *stem cell* neural dapat berguna sebagai pemandu kemoterapi terarah ke lesi tumor. Berdasarkan penelitian ini, lesi tumor berkurang sebanyak 80%.³⁰



Gambar 5. *Stem cell* neural (merah) mengelilingi glioma (hijau).³⁰

Stem cell neural diketahui memiliki kemampuan migrasi yang tinggi dan sepertinya tertarik oleh kelainan patologis pada otak seperti lesi iskemik atau neoplastik. Kemampuan migrasi ini juga dimiliki oleh *stem cell* mesenkim. Karakteristik dari migrasi *stem cell* ini membuatnya berpotensi sebagai vektor terapi genetik pada sistem saraf pusat. Peneliti telah membuktikan bahwa *stem cell* ini dapat dijadikan sebagai media pengiriman gen antikanker atau agen terapeutik enzim prodrug yang selektif hanya menuju lesi kanker, termasuk lesi-lesi metastasis jauhnya. *Stem cell* neural dapat digunakan sebagai *cell replacement therapies* pada berbagai kelainan degeneratif saraf. Sel-sel ini dapat diisolasi, dilakukan manipulasi genetik dan dibiakkan secara *in vitro*.^{31,32}

Stem cell sebagai terapi suportif

Dalam pengobatan kanker terkadang jaringan normal dapat rusak akibat metode terapi saat ini (pembedahan, radiasi, dan kemoterapi). Usai terapi jaringan-jaringan ini kadang mengalami kerusakan yang *irreversible*, penggunaan fungsi regeneratif *stem cell* dapat menjadi pilihan untuk memulihkan sel-sel jaringan rusak tersebut. Saat ini sudah banyak laporan mengenai penggunaan *stem cell* hematopoietik dalam terapi suportif kerusakan sumsum tulang akibat terapi kanker dengan kemoterapi dosis tinggi. Hasil akhir dari penggunaan *stem cell* hematopoietik ini masih meragukan, kadang ada yang memberikan hasil positif namun ada juga yang tidak bermakna.

Penelitian lain dalam penggunaan terapi *stem cell* suportif adalah mengenai kerusakan jaringan kulit akibat terapi radiasi. Kerusakan jaringan normal akibat radiasi masih menjadi masalah dalam pengobatan kanker. Sebuah penelitian tentang penggunaan *stem cell* mesenkim dalam kecelakaan luka bakar akibat radiasi memberikan hasil yang menjanjikan. Mereka menggunakan pendekatan

multidisiplin teknik pembedahan dan terapi selular menggunakan *adult stem cell*.³³

Kesimpulan

Walaupun masih dalam tahap awal, pemahaman *stem cell* telah membuka harapan dalam terapi berbagai penyakit saat ini termasuk kanker. Khusus untuk kanker, *stem cell* digunakan bukan karena kemampuan regeneratifnya, namun karena ditemukan kesamaan dengan sel kanker (*cancer stem cell*). Dengan memahami sifat-sifatnya yang dapat: melahirkan berbagai macam sel dengan fungsi yang spesifik, dapat memperbaharui diri (*self renewal*), dan dapat terus bekerja sepanjang jangka waktu hidup manusia. Disini terlihat bahwa *stem cell* bekerja menjaga fungsi tubuh agar dapat bekerja semestinya. Namun *stem cell* bisa mengalami mutasi dan berefek buruk terhadap kesehatan. Jika kita dapat memanipulasi kerja *stem cell* dan menggunakannya sebagai terapi maka hal ini akan menjadi kontribusi yang sangat besar bagi dunia kesehatan.

Daftar Pustaka

1. Till JE, McCulloch EA. A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiation Research*. 196 ; 14(2): 213-22.
2. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying The Principles Of Stem-Cell Biology To Cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2003 December; 3: 895-901
3. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. *Stem cells*, Cancer, and Cancer *Stem cells*. *Nature Reviews Cancer*. 2001 November 1; 414: 105-11
4. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997 Jul;3(7):730-7.
5. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a Cancer *Stem cell* in Human Brain Tumors. *Cancer Res*. 2003 September 15; 63 :5821-8.
6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003 January 16; 100 (7): 3983-8.
7. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature*. 2007 January 4; 445 (7123): 106-10.
8. Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer research*. 2008 June 1; 68 (11): 4311-20.
9. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer *stem cells*. *Cancer research*. 2007 February 1; 67 (3): 1030-7.
10. Maitland NJ, Collins AT. Prostate cancer *stem cells*: a new target for therapy. *J. Clin. Oncol*. 2008 June 10; 26 (17): 2862-70.
11. Lang SH, Frame F, Collins A. Prostate cancer *stem cells*. *J. Pathol*. 2009 January; 217 (2): 299-306.
12. Schatton T, Murphy GF, Frank, NY, Yamaura K, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Zhan Q, Jordan S, Duncan LM, Weishaupt C, Fuhlbrigge RC, Kupper TS, Sayegh MH, Frank MH. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*. 2008 January 17; 451 (7176): 345-9.
13. Boiko AD, Razorenova OV, van de Rijn M, Swetter SM, Johnson DL, Ly DP, Butler PD, Yang GP, Joshua B, Kaplan MJ, Longaker MT, Weissman IL. Human melanoma-initiating cells express neural crest nerve growth factor receptor CD271. *Nature*. 2010 July 1; 466 (7302): 133-7.
14. Schmidt P, Kopecky C, Hombach A, Zigrino P, Mauch C, Abken H. Eradication of melanomas by targeted elimination of a minor subset of tumor cells. *PNAS*. 2011 February 8; 108 (6): 2474-9.
15. Civenni G, Walter A, Kobert N, Mihic-Probst D, Zipser M, Belloni B, Seifert B, Moch H, Dummer R, van den Broek M, Sommer L. Human CD271-Positive Melanoma *Stem cells* Associated with Metastasis Establish Tumor Heterogeneity and Long-Term Growth. *Cancer Res*. 2011 March 10; 71 (8): 3098-109.
16. Matsui W, Huff CA, Wang Q, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood*. 2004 March 15; 103 (6): 2332-6.
17. Matsui W, Wang Q, Barber JP, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, *stem cell* properties, and drug resistance. *Cancer Res*. 2008 January 1; 68 (1): 190-7.
18. Molofsky AV, Pardal R, Iwashita T, Park IK, Clarke MF, Morrison SJ. Bmi-1 dependence distinguishes neural *stem cell* self-renewal from progenitor proliferation. *Nature*. 2003 October 30; 425 (6961): 962-7.

19. Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Abdallah WM, Wicha MS. Role of *Notch* signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast cancer research*. 2004 August 16; BCR 6 (6): R605–15.
20. Diévert A, Beaulieu N, Jolicoeur P. Involvement of *Notch1* in the development of mouse mammary tumors. *Oncogene*. 1999 October 28; 18 (44): 5973–81.
21. Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM (November 2004). Tissue repair and *stem cell* renewal in carcinogenesis. *Nature*. 2004 November 18; 432 (7015): 324–31.
22. Zhou BP, Hung MC. Wnt, hedgehog and snail: sister pathways that control by GSK-3beta and beta-Trcp in the regulation of metastasis. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2005 June; 4 (6): 772–6.
23. Beachy PA, Taipale J, Chen JK, Cooper MK, Wang B, Mann RK, Milenkovic L, Scott MP. Effects of oncogenic mutations in Smoothed and Patched can be reversed by cyclopamine. *Nature*. 2000 August 31; 406 (6799): 1005–9.
24. Bar EE, Chaudhry A, Lin A, Fan X, Schreck K, Matsui W, Piccirillo S, Vescovi AL, DiMeco F, Olivi A, Eberhart CG. Cyclopamine-Mediated Hedgehog Pathway Inhibition Depletes Stem-Like Cancer Cells in Glioblastoma. *Stem cells*, 2007 July 12; 25: 2524–33.
25. Feldmann G, Fendrich V, McGovern K, Bedja D, et al. An orally bioavailable small-molecule inhibitor of Hedgehog signaling inhibits tumor initiation and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*. 2008 September 11; 7(9):2725–35.
26. Nusse R. Wnt signaling and *stem cell* control. *Cell Res*. 2008 April 8; 18 (5): 523–7.
27. Macdonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. *Developmental Cell*. 2009 July 21; 17(1): 9–26.
28. Luu HH, Zhang R, Haydon RC, Rayburn E, et al. Wnt/ β -catenin Signaling Pathway as Novel Cancer Drug Targets. *Current Cancer Drug Targets*. 2004 December; 4: 653–71.
29. Roboz GJ, Guzman M. Acute Myeloid Leukemia *Stem cells: Seek and Destroy: Models of Leukemogenesis*. *Expert Rev Hematol*. 2009;2(6):663-72.
30. Aboody KS, Brown A, Snyder EY, et al. Neural *stem cells* display extensive tropism for pathology in adult brain: Evidence from intracranial gliomas. *Proc Natl Acad Sci*. 2000 November 7; 97: 12846-51.
31. Müller FJ, Snyder EY, Loring JF. Gene Therapy: Can Neural *Stem cells* deliver ? *Nature Rev. Neurosci*. 2006 January; 7: 75-84.
32. Aboody KS, Najbauer J, Danks MK. Stem and progenitor cell-mediated tumor selective gene therapy Cell-mediated anticancer therapy. *Gene Therapy*. 2008 May; 15: 739-752
33. Lataillade JJ, Doucet C, Bey E, et al. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal *stem cell* therapy. *Regen.Med*. 2007; 2(5):785-794.