

Sel Punca Kanker (*Cancer Stem Cells*): Sebuah tinjauan pustaka

K. Kartini^{1,2}, Jeanne Adiwinata Pawitan³

¹Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

³Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Kanker merupakan jaringan yang mengalami penyimpangan dalam pertumbuhannya dan kemungkinan terjadi sebagai respons terhadap kerusakan jaringan. Sel punca yang secara normal diperlukan dalam perbaikan jaringan yang rusak, kini dipertimbangkan memiliki peran dalam pembentukan, pertumbuhan, dan pemeliharaan tumor. Para peneliti dari kelompok tertentu menemukan bahwa suatu jenis sel punca dapat menyebabkan kanker. Pembelahan sel punca secara asimetrik merupakan syarat paling mendasar bagi perkembangan organisme multiselular. Kegagalan dalam pembelahan asimetrik dapat memicu terjadinya tumorigenesis. Proses tumorigenesis membutuhkan kondisi tambahan seperti perluasan faktor lingkungan mikro (*stem cell niche*) yang merupakan faktor ekstrinsik, atau mutasi sel punca sehingga tidak lagi bergantung pada *niche*. Sel penginisiasi kanker dikenal dengan sel punca kanker (*cancer stem cells*). Sel punca kanker (SPK) saat ini dilaporkan banyak ditemukan pada tumor manusia dengan menggunakan metode identifikasi yang umumnya digunakan pada sel punca normal. Penemuan tentang sel punca kanker dan karakteristiknya membawa suatu harapan baru dalam menentukan prognosis kekambuhan dan terapi kanker. Penemuan terapi anti kanker baru yang target spesifiknya adalah sel kanker yang *undifferentiated* dan *dormant* dengan dipandu oleh petanda gen SPK dalam proses terapinya, diharapkan meningkatkan angka perbaikan dalam pengobatan pasien kanker.

Kata kunci : asimetrik, sel punca kanker, tumorigenesis,

ABSTRACT

Cancers are characterized by aberrant growth processes and may occur in response to tissue damage. It has been speculated that they may enable tumor formation, growth, and maintenance while stem cells are normally necessary for repair of injured tissues. The researchers from certain group found that some type of stem cells may evoke cancer. Asymmetric stem cell division is the basic condition for the growth of multicellular organism. The failure of asymmetric stem cell division may lead to tumorigenesis. The process of tumorigenesis requires additional conditions, such as an expanded stem cell niche (extrinsic factor) or mutations that free stem cell from niche dependence. Tumor initiating cells, are known as cancer stem cells (undifferentiated tumor cells), and are now reported in most human tumors. They are commonly identified using strategies for identifying normal stem cells. A discovery about cancer stem cells and their characteristic bring a new hope for recurrent prognosis and cancer therapeutic. Discovery of more and novel therapies that specifically target the undifferentiated and dormant tumor cells, which is guided by CSC gene in the therapy process, is expected to achieve much improved cure rate in cancer patients.

Key words: asymmetric, cancer stem cells, tumorigenesis.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan jaringan yang terbentuk akibat penyimpangan dalam pertumbuhannya dan kemungkinan terjadi sebagai respon terhadap kerusakan jaringan. Sel punca (*stem cell*) yang secara normal diperlukan dalam perbaikan jaringan yang rusak, kini dipertimbangkan memiliki peran dalam pembentukan, pertumbuhan, dan pemeliharaan sel tumor.¹ Para peneliti dari kelompok tertentu menemukan bahwa suatu jenis sel punca dapat menyebabkan kanker dan disebut *cancer stem cell* (CSC)/ sel punca kanker (SPK).

Penelitian oleh Wang *et al* (2012) pada *primary lung cancer cell lines* (PLCCLs) yang dikultur dari jaringan tumor paru primer segar, menemukan adanya sub-populasi dengan CD44^{high}CD90⁺ yang mewakili SPK sub-tipe *small cell lung cancer* (SCLC) dan *large cell carcinoma* (LCC), sebaliknya sub-populasi CD44^{high}CD90^{+/-} merupakan SPK yang mewakili sub-tipe *squamous cell carcinoma* (SCC). Hasil yang didapat ini mengindikasikan bahwa marker CD44 dan CD90 dapat digunakan sebagai marker SPK, yang menampilkan intensitas berbeda pada masing-masing subtipe *cell line* tersebut. Selain itu, CD44 juga teridentifikasi pada beberapa jenis kanker lain, seperti kanker payudara, kanker pada daerah kepala dan leher, kanker pankreas, lambung, kolorektal, dan prostat. Sebaliknya marker CD90 juga diekspresikan pada sel normal (*mesenchymal stem cell*) dan juga sel punca kanker lainnya, yaitu *liver cancer stem cell*. Hal ini mengindikasikan bahwa kanker disebarkan dan dipelihara oleh populasi kecil SPK.²

Penelitian oleh Xu *et al* (2009) berhasil mengisolasi *tumour stem-like cell* dari tumor jinak hipofisis (*pituitary adenoma*). Hal yang sama juga ditemukan pada glioma (Singh *et al*, 2004; Yuan *et al*, 2004; Lee *et al*, 2004, yang dikutip dari Xu, 2009)³ dan glioblastoma (Xu *et al*, 2008, yang dikutip dari Xu, 2009).³ Maka dapat disimpulkan bahwa adanya *tumour stem-like cell* tidak berhubungan dengan keganasan.³

Beberapa sari pustaka, misalnya oleh Oliveira *et al* (2010), mendiskusikan pengetahuan mutakhir tentang SPK payudara, dan konsekuensinya pada tumorigenesis payudara;⁴ sari pustaka oleh Ailles dan Weissman (2007) mengatakan bahwa SPK adalah sel yang menggerakkan tumorigenesis dan telah teridentifikasi pada berbagai tumor pada manusia.⁵ Kendo

(2007) mengatakan bahwa sejumlah kecil sel kanker mengekspresikan berbagai petanda sel punca (*stem cell marker*), dan karenanya sel tersebut dinamakan sel punca kanker (SPK).⁶

Pada review kali ini akan dibahas secara khusus mengenai hal yang berhubungan dengan sel punca pada kanker, yang meliputi: pembelahan sel punca secara asimetris yang kemungkinan memunculkan SPK, mekanisme pembelahan asimetris, dan sel punca kanker, serta SPK sebagai target terapi dan penggunaan petanda SPK untuk menentukan prognosis kekambuhan.

Pembelahan sel punca secara asimetrik

Pembelahan sel punca secara asimetrik merupakan syarat paling mendasar bagi perkembangan organisme multiselular. Suatu organisme multiselular merupakan perpaduan berbagai tipe sel yang berbeda yang memiliki peran penting pada waktu dan lokasi tertentu dalam menjalankan fungsinya secara menyeluruh. Tubuh manusia tersusun oleh lebih dari 100 triliun sel, yang terdiri dari sekitar 200 jenis sel yang berbeda fungsinya satu sama lain.⁷

Berbagai sel yang menyusun tubuh organisme multiselular berasal dari sel tunggal, yaitu *zygote* (sel punca totipoten). *Zygote* berkembang menjadi suatu organisme multiselular melalui serangkaian pembelahan sel yang asimetrik. Sel punca terus melakukan pembelahan di sepanjang kehidupan organisme, dan terus melakukan pembaharuan diri untuk melengkapi pemenuhan berbagai sel terdiferensiasi.

Sel punca dewasa (*adult stem cell*) berpotensi membelah secara asimetrik menjadi satu sel punca dan satu sel terdiferensiasi, dalam rangka menjaga kedua populasi sel dalam rasio yang tepat (homeostasis jaringan).^{8,9} *Stem cell self-renewal* (pembaharuan diri) mengacu pada pembelahan sel punca yang hasilnya adalah sel anak yang mempertahankan semua karakteristik sel punca, termasuk kemampuan berproliferasi, menjaga keadaan *undifferentiated*, dan menghasilkan sel anak yang menjalani diferensiasi.⁹

Kegagalan dalam menjaga jumlah sel punca pada proporsi yang tepat diperkirakan mengakibatkan tumorigenesis/hiperplasia jaringan melalui hiperproliferasi sel punca ataupun degenerasi jaringan/*aging* melalui berkurangnya jumlah dan aktivitas sel punca.⁹

Disfungsi dan malfungsi sel punca dipertimbangkan sebagai penyebab progresi beberapa penyakit akibat peran mendasar sel punca dalam menjaga homeostasis jaringan. Pembaharuan diri pada sel punca secara berlebihan memicu terjadinya tumorigenesis, sebaliknya proses diferensiasi yang berlebihan memicu terjadinya degenerasi jaringan karena kehabisan populasi sel punca.⁸

Mekanisme pembelahan sel punca secara asimetrik

Pembelahan sel punca secara asimetris diatur secara intrinsik atau ekstrinsik. Pengaturan intrinsik adalah pembelahan sel asimetrik menjadi dua sel anak yang dikontrol oleh *fate determinant* yang ada di dalam sel itu sendiri; pengaturan ekstrinsik adalah pengaturan yang disebabkan oleh lingkungan mikro (*niche*). Kedua mekanisme ini dapat dikombinasi ataupun berdiri sendiri-sendiri.⁸

1. Pembelahan sel punca secara asimetrik yang diatur oleh *fate determinants* intrinsik

Model yang digunakan oleh para ahli dalam mempelajari mekanisme pengaturan intrinsik adalah neuroblast *Drosophila*. Di dalam neuroblast *Drosophila* terdapat dua kelompok *fate determinants*, yang membentuk kompleks polaritas apikal dan basal, yang nantinya akan berada pada masing-masing sel anak setelah pembelahan (Gambar 1). Neuroblast *Drosophila* membelah secara asimetrik sepanjang aksis di antara kompleks apikal-basal. Beberapa *fate determinants* seperti **Numb**, **Miranda**, dan **Prospero** membentuk kompleks basal (*basal crescent*), dan akan berada pada sel anak yang dinamakan *ganglion mother cell*, yang hanya membelah satu kali lagi dan kemudian berkomitmen menjalani diferensiasi terminal. *Fate determinants* pada kompleks basal ini merupakan faktor pemicu diferensiasi.⁸

Kelompok *fate determinant* lainnya, yaitu **aPKC**, **Par6**, **Baz (Par3)** dan protein lain seperti **Inscutable** dan **Pins**, membentuk kompleks apikal (*apical crescent*) dan menempati sisi yang berlawanan dari kompleks basal pada pembelahan neuroblast. Kompleks apikal ini merupakan kompleks polaritas yang akan dipertahankan di dalam neuroblast. Dengan kata lain *fate determinants* pada kompleks apikal merupakan faktor untuk pembaharuan diri.

Kompleks apikal akan mengontrol pembentukan dan posisi kompleks basal dan berfungsi mengarahkan spindle mitotik sepanjang aksis apikal-basal, dan memastikan bahwa *fate determinant* dipisahkan secara asimetrik pada dua sel anak.⁸

2. Pembelahan sel punca secara asimetrik yang diatur oleh *fate determinants* ekstrinsik

Mekanisme pembelahan yang ditentukan faktor ekstrinsik dapat dipelajari pada *germ line stem cell* (GSC) *Drosophila* jantan dan betina.^{8,9} GSC berada pada suatu lingkungan mikro sel punca yang disebut *stem cell niche* yang akan menentukan identitas sel punca.⁸ Lingkungan mikro (*niche*) akan menyediakan berbagai sinyal penting untuk memelihara identitas sel punca dan kemudian menentukan batasan ekspansi dari populasi sel punca.⁸ Pembelahan sel punca secara asimetrik mengandalkan hubungannya dengan lingkungan mikro tersebut (**Gambar 2**).

2.1. *Germ line stem cell* (GSC) pada *Drosophila* betina

GSC betina dan *niche*-nya terletak pada struktur yang dinamakan germarium, yang terdapat di ujung anterior masing-masing *ovariole* (ovarium).⁹ *Niche* GSC betina antara lain tersusun oleh tiga jenis populasi sel somatik, yaitu: *terminal filament (TF) cells* pada ujung germarium; *cap cell* pada dasar *terminal filament cell*; dan *escort stem cell* (ESC).^{8,9} Pembelahan GSC secara asimetrik menghasilkan satu sel anak yang tetap berhubungan dengan *cap cell* dan mempertahankan identitas sel punca, dan sel anak lainnya yang akan menjauhi *cap cell* dan menjadi *cystoblast* yang berkomitmen diferensiasi (menjadi *cystocyte*).⁹ Beberapa GSC (kira-kira dua sampai tiga) terikat erat pada lima sampai tujuh *cap cell* melalui taut *adheren* dan menerima sinyal jarak dekat yang disekresi *cap cell* dan *TFcell* untuk mengadakan pembaharuan diri. Taut *adheren* ini membantu menahan sel punca pada *niche*-nya, tempat sel punca tersebut menerima berbagai sinyal penting dan menyediakan isyarat bagi pembentukan kutub yang membantu sel punca memutuskan apakah akan membelah secara simetris atau asimetrik. Apabila terjadi kehilangan taut *adheren* antara *cap cell* dan GSC, maka sel punca bermigrasi jauh dari *cap cell* dan mengalami diferensiasi.⁹

Antara empat sampai enam ESC juga terikat pada *cap cell* dan berkontak dengan

GSC. ESC akan membungkus GSC dan berperan dalam proses sinyal JAK-STAT serta menyediakan sinyal penting untuk mengatur tingkah laku GSC (jalur sinyaling JAK-STAT bekerja pada GSC dan ESC untuk memelihara identitas GSC betina). Bila terjadi hiperaktivasi jalur JAK-STAT maka akan terjadi proliferasi berlebihan ESC dan GSC. ESCs menghasilkan *escort cell* yang membungkus *germ line cyst* terdiferensiasi (*cystocyte*).⁸ *Escort cell* ini kemungkinan menyediakan sinyal penting yang memicu diferensiasi.⁸ Kemudian, *escort cell* akan mengalami apoptosis dan perannya akan digantikan oleh sel folikel.⁹

Jalur sinyal BMP (*bone morphogenic protein*) adalah mekanisme pemeliharaan GSC betina. Dua ligand BMP yaitu **dpp** dan **gbb** disekresi oleh *cap cell*. Kemudian, dpp yang merupakan molekul sinyal akan mengaktifkan **TGF β** di dalam GSC untuk memelihara identitas sel punca. Fungsi utama TGF β adalah menekan **Bam**, molekul utama pengatur diferensiasi. Ekspresi berlebihan dpp secara total memblok diferensiasi *cystoblast*, menyebabkan terjadinya *GSC-like tumor*. Yang menarik adalah terjadinya dediferensiasi dari *cystocyte* menjadi GSC akibat keberadaan dpp di sekitar populasi sel somatik (*cap cell* dan *TF cell*). Hal tersebut menggambarkan dominansi dari *niche* dalam pemeliharaan GSC.⁹

Piwi dan **Yb** merupakan molekul sinyal yang juga dibutuhkan dalam pemeliharaan GSC. Piwi terlibat dalam perkembangan *germ line*, identitas sel punca, dan regulasi epigenetik. Ekspresi berlebihan Yb dan Piwi meningkatkan *GSC-like* atau *cystoblast-like germ cell*. Dilaporkan bahwa proses sinyaling yang dimediasi BMP dan Piwi bekerja sama secara sinergis akan menghilangkan Bam (menghambat diferensiasi).⁹

Pada GSC betina, salah satu kutub *spindle* diorientasikan pada *spectrosome*, suatu organel spesifik di dalam sel germinal, yang terletak di sisi apikal GSC. Hilangnya *spectrosome* akan menyebabkan orientasi spindle terjadi secara random.⁹

2.2. Germ line stem cells (GSCs) pada *Drosophila* jantan

GSC *Drosophila* jantan terletak di dalam *stem cell niche* yang komponen mayoritasnya adalah *hub cell* dan *cyst stem cell* (CySC atau *Cyst Progenitor Cell* [CPC]).^{8,9} *Hub cell* menempel

pada dinding apikal testis, terdiri dari 8-16 sel. *Hub cell* ini dikelilingi oleh 7-12 GSC, dan masing-masing GSCs melekat pada *hub cell* dan dibungkus oleh sepasang CySC, yang juga berkontak dengan *hub cell*. Pada pembelahan asimetrik GSC jantan menghasilkan satu GSC dan satu *gonioblast*, yang kemudian menjalani *transit-amplifying divisions* menjadi spermatogonia. Spermatogonia berkembang menjadi spermatisit yang akan bermeiosis dan berdiferensiasi lebih jauh menjadi spermatid. CySC juga mengalami pembelahan asimetrik menghasilkan satu CySC dan satu *cyst cell*. Sepasang *cyst cell* akan membungkus *gonioblast*, spermatogonia, dan spermatisit.⁹ CySC diperkirakan mengeluarkan molekul sinyal penting yang akan menentukan identitas GSC dan diferensiasi menjadi berbagai sel germinal.⁸

Pembaharuan sel (*self-renewal*) GSC dan CySC ditentukan melalui jalur sinyal JAK-STAT yang diaktivasi oleh molekul sinyal Unpaired (**Upd**), yang disekresi oleh *hub cell*.^{8,9} Jalur JAK-STAT dalam menentukan identitas CySC dan GSC sangat mirip dengan yang terjadi pada gonad betina.⁸ Ekspresi berlebihan Upd pada sel germinal (GSC dan spermatogonia) dan sel somatik (CySC dan *cyst cell*) akan menghambat diferensiasi dan menghasilkan akumulasi *undifferentiated stem-like cell* yang membentuk tumor.⁹

Molekul sinyal Upd bekerja dalam jarak pendek sehingga hanya sel yang menempel dengan *hub cell* akan memelihara identitas sel punca, dan yang terletak jauh dari *hub cell* akan menjalani diferensiasi.⁹ Dalam hal ini, dua sel anak yang dihasilkan secara intrinsik sama, tetapi dalam lingkungan mikro yang berbeda menyebabkan mereka menjadi jenis sel yang berbeda (*stem cell niche* akan memerintahkan sel germinal untuk menjadi sel punca).⁸ Apabila sel germinal terdiferensiasi ditempatkan kembali pada *stem cell niche* maka sel tersebut akan kembali menjadi sel punca.^{8,10}

Leatherman dan Dinardo 2008, dikutip dari Y. Yamashita, 2010,⁹ menemukan bahwa CySC berperan dalam penentuan identitas GSC dan sel germinal yang dibungkusnya. Di dalam CySC dan *cyst cell* diekspresikan faktor transkripsi **Zfh-1** melalui jalur JAK-STAT. Ekspresi berlebihan Zfh-1 pada *cyst cell* akan menyebabkan hiperproliferasi CySC yang pada akhirnya menyebabkan hiperproliferasi GSC. Ini menjelaskan kompleksitas interaksi berbagai sel

dalam menentukan nasib sel, khususnya interaksi antara dua populasi sel punca.⁹

Regulasi pensinyal lain yang juga berperan dalam menentukan nasib sel germinal (*self-renewal* atau *commitment to differentiation*) adalah melalui jalur sinyal *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Peran EGFR adalah mengontrol interaksi antar sel dan memfasilitasi penghantaran sinyal pembaharuan diri dengan menempatkan sel germinal dan sel somatik secara berdekatan (mengontrol perlekatan *germ cell-somatic cell*).⁹ Bila terjadi mutasi sel germinal melalui jalur sinyal EGFR, misalnya pada komponen jalur sinyal **stet**, atau pada ligand EGFR, **splitz**, akan menyebabkan gagalannya *cyst cells* membungkus *germ cells*, akibatnya terjadi gangguan diferensiasi *germ cell*.⁹ Mutasi pada mediator **Raf** (suatu molekul sinyal yang berperan dalam diferensiasi) pada *cyst cell* menyebabkan hiperproliferasi sel dengan karakteristik GSC atau *gonialblast* (hasil diferensiasi dari GSC).⁹

Untuk pemeliharaan sel punca dan menjaganya tetap dalam *niche* dibutuhkan perlekatan antara GSC dan *hub cell* melalui molekul adhesi. Taut *adheren* terdapat pada membran *hub cell* dan GSC yang berhadapan.⁸⁻¹⁰

Pada GSC *Drosophila* jantan terdapat *centrosome* yang merupakan komponen penting pembentuk spindel mitotik dan penentu orientasinya. *Centrosome* yang terletak pada regio apikal berdekatan dengan *hub cell* disebut *mother centrosome*, sedangkan *daughter centrosome* bergerak ke sisi distal pada permulaan mitosis. Spindel mitotik diorientasikan tegak lurus terhadap membran *hub-GSC* yang berhadapan, dan menyebabkan pembelahan asimetrik GSC dan menghasilkan satu sel anak di dalam *niche* (*self-renewal*) dan sel anak yang lain (*commitment to differentiation*) di luar *niche*.⁸⁻¹⁰

Sel punca kanker (SPK)

Kegagalan dalam pembelahan asimetrik dapat memicu terjadinya tumorigenesis. Contohnya bila terjadi mutasi pada GSC *Drosophila* jantan yang mengakibatkan gangguan dalam orientasi spindel mitotik dan *centrosome* terhadap *hub cell*. Pada kondisi ini GSC di sekitar *hub cell* menjadi lebih banyak akibat pembelahan secara simetris. Karena keterbatasan permukaan sel tempat perlekatan *hub-GSC*, maka beberapa

GSC keluar dari *hub*. Namun demikian, keadaan ini belum cukup untuk menginduksi terjadinya tumor. Proses tumorigenesis membutuhkan kondisi tambahan seperti perluasan *niche* sel punca (faktor ekstrinsik) atau mutasi lain pada sel punca sehingga tidak lagi bergantung pada *niche* (faktor intrinsik).⁸ Mutasi pada sel punca merupakan tahap inisiasi yang dapat memicu tumorigenesis yang pada awalnya dapat saja bersifat *dormant*, yang bila digabungkan dengan faktor lingkungan (*niche*) yang mendukung akan menyebabkan progresi ke arah karsinogenesis.

Satu pengamatan yang menarik pada penelitian neuroblast *Drosophila* adalah terjadinya sekelompok mutasi yang menyebabkan hilangnya polaritas sel atau pembelahan asimetrik dari neuroblast. Adanya mutasi, misalnya pada gen **lgl**, **dlg**, **numb**, dan **miranda**, menyebabkan neuroblast gagal membelah secara asimetrik dan membentuk tumor ganas dengan kemampuan proliferasi yang tinggi, bersifat invasif, dan menyebabkan kematian. Mutan *lgl* dan *dlg* menyebabkan neuroblast membelah simetris sehingga kompleks apikal dan kompleks basal membelah secara setara menjadi dua sel anak. Sel anak yang seharusnya menjalani diferensiasi mengalami kekurangan faktor pemicu diferensiasi (karena *numb* dan *miranda* mengalami mutasi) sehingga gagal berdiferensiasi. Neuroblast *Drosophila* tidak bergantung pada *niche* sel punca sehingga kegagalan pembelahan asimetrik memicu tumorigenesis.⁸

Pada studi neuroblast *Drosophila* yang lain ditemukan bahwa *multiple centrosomes* dapat memicu tumorigenesis. Terjadinya *multiple centrosomes* diinduksi oleh ekspresi berlebihan kinase yang memicu amplifikasi *centrosome* (SAK-Plk4). Neuroblast dengan *centrosome* yang teramplifikasi akan gagal mengorientasikan spindel mitotik pada aksis apikal-basal dan menyebabkan pembelahan yang simetris.⁸

Proses tumorigenesis sesungguhnya mirip dengan yang terjadi pada organogenesis dan biasanya suatu tumor terdiri dari berbagai sel yang berbeda secara fenotip maupun fungsional. Keheterogenan sel tumor kemungkinan disebabkan oleh evolusi klonal yang dipicu instabilitas genetik dan atau berasal dari maturasi/diferensiasi *stem-like cell* yang disebut sel punca kanker (SPK) atau *tumor-initiating cell*. Kedua mekanisme tersebut bekerja sama dalam menciptakan heterogenitas sel tumor.¹¹ SPK

(*tumorigenic undifferentiated cell*) kemudian berkembang menjadi sel tumor yang terdiferensiasi secara fenotip dan secara fungsional memiliki kapasitas *tumor-regenerating* yang rendah atau bahkan tidak ada. Pada awal perkembangannya, SPK menjalani proses maturasi satu arah menjadi tumor progenitor bahkan kemudian berdiferensiasi menjadi sel tumor (non-SPK); jadi, mengikuti suatu model hierarki.¹¹

Dari beberapa studi yang dilakukan (*in vitro*) ditemukan bahwa ternyata non-SPK dan SPK dapat saling berkonversi dan non-SPK dapat menjalani dediferensiasi menjadi SPK (plastisitas spontan). Namun demikian, laju konversi spontan dari non-SPK menjadi SPK kemungkinan sangat rendah dan pergerakan dediferensiasi lambat. Dalam kondisi tanpa gangguan, misalnya tumor yang tidak diobati, proses dediferensiasi dari non-SPK menjadi SPK biasanya jarang terjadi.¹¹

Analog dengan plastisitas yang dimiliki sel punca normal, sifat plastisitas dari non-SPK kemungkinan terjadinya lebih merata dibawah kondisi terinduksi, misalnya beriringan dengan pertumbuhan tumor di dalam tubuh, atau akibat manipulasi eksperimental *in vitro* maupun akibat terapi *in vivo*. Dalam pertumbuhannya, sel tumor mengalami hipoksia dan perubahan lingkungan mikro tempatnya berada. Hal ini memicu peningkatan infiltrasi berbagai sel inflamasi, penumpukan sitokin, kemokin, dan berbagai molekul bioaktif lain seperti interleukin (IL-1, IL-6, dll) dan TGF β , yang mungkin menyebabkan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Semua keadaan tersebut dapat memicu dediferensiasi non-SPK, dan meningkatkan persentase SPK dalam tumor. Beberapa molekul onkogenik (Nanog, CD44, Twist, hTERT, dll) cukup untuk menyebabkan sel non tumor atau sel tumor menjalani pemrograman kembali menjadi *stem-like cancer cell*.¹¹

Sebagai kelompok sel yang hanya mencakup sebagian kecil (<1%) dari total sel kanker maka populasi murni sel punca kanker hanya bisa didapatkan melalui sejumlah tahapan disagregasi dan isolasi berdasarkan karakteristik yang membedakan dengan sel kanker lain. Beberapa teknik isolasi SPK yang umum digunakan adalah:¹²

a. Pembentukan *sphere*

Pembentukan *sphere* mendasari metode isolasi SPK berdasarkan kemampuannya dalam membentuk *sphere*. *Sphere* adalah

sekelompok sel yang membentuk suatu kesatuan dengan struktur bulat dan tidak menempel pada dasar cawan kultur. *Sphere* akan terbentuk dalam populasi sel yang mengandung SPK. Karena *sphere* dibentuk oleh SPK dan sel progenitor kanker maka jumlah sel yang terdapat dalam *sphere* tidak dapat digunakan untuk menghitung kuantitas SPK secara akurat. Pembentukan *sphere* hanya dapat digunakan sebagai bukti keberadaan SPK.¹²

b. *Side Population*

Salah satu potensi yang diduga membuat SPK resistan terhadap banyak obat kemo-terapi adalah aktivitas *ATP-Binding Cassette (ABC) transporter* yang dimilikinya. Melalui aktivitas *ABC transporter*, SPK dapat melakukan efluk berbagai senyawa yang bersifat toksik dan membahayakan kehidupan sel dengan sangat cepat. Berdasarkan potensi ini maka salah satu metode identifikasi dan isolasi SPK adalah dengan mengenali *side population*. *Side population* adalah populasi minoritas sel yang menunjukkan fluoresensi minimal ketika sel diwarnai dengan senyawa pewarna DNA, seperti *Hoechst 33342*. Fluoresensi akibat *Hoechst 33342* disebabkan oleh ikatan senyawa pewarna tersebut dengan daerah pada rantai DNA yang banyak mengandung pasangan basa A-T. Efluk *Hoechst 33342* merupakan hasil aktivitas transpor yang dimediasi oleh *ABC transporter* dari protein *Multidrug Resistance (MDR)*. Banyaknya senyawa *Hoechst 33342* yang mengalami efluks dianggap menggambarkan keprimitifan sel, sehingga sel yang tidak dapat diwarnai dengan *Hoechst 33342* adalah sel yang lebih primitif dan memiliki aktivitas *ABC transporter* yang lebih tinggi dibandingkan sel lainnya. Jadi *side population* merupakan populasi sel yang masih primitif dan mengekspresikan banyak molekul petanda sel punca. Metode ini merupakan metode pilihan untuk melakukan identifikasi dan isolasi SPK, terutama jika molekul protein permukaan spesifik yang dimiliki SPK yang diinginkan belum diketahui.

c. Identifikasi keberadaan molekul protein permukaan spesifik

Secara morfologis, SPK tidak dapat dibedakan dengan sel kanker lain yang telah lebih berdiferensiasi. Pengenalan molekul protein permukaan (marker) spesifik adalah metode

isolasi SPK yang paling dapat diandalkan. Sejak dicetuskannya teori sel punca kanker, pengenalan sub-populasi sel kanker yang mampu menyelenggarakan aktivitas pembaharuan diri didasarkan pada pengenalan molekul protein permukaan spesifik/*Cluster of Differentiation* (CD) yang dimilikinya. Contohnya: permukaan *hematopoietik stem cell* dan *cancer stem cell* pada leukemia mieloblastik akut mengekspresikan CD34. Molekul CD34 ini berperan dalam adhesi leukosit, aktivitas homing sel punca, dan adhesinya di sumsum tulang. Molekul permukaan lain yang sering ditemukan pada permukaan SPK adalah CD44 (pada SPK kanker payudara, pankreas, kolorektal, dan kanker kepala dan leher), serta CD133 (pada SPK kanker otak, kolorektal, dan kanker hati).

SPK pada tumor manusia

SPK saat ini dilaporkan banyak ditemukan pada tumor manusia dengan menggunakan metode identifikasi yang umumnya digunakan pada sel punca normal. Sel punca kanker payudara (BCSC) manusia dapat diisolasi dengan metode *side population* dan *PKH26 dye retaining cell*, serta diidentifikasi dengan uji aktivitas ALDH⁺ (*aldehyde dehydrogenase*) dan melihat marker permukaan CD44⁺CD24^{-lo}.¹¹

Sel punca kanker juga dilaporkan pada tumor otak, khususnya pada *glioblastoma multiforme* (GBM). SPK pada GBM permukaannya mengandung molekul CD133, SSEA-1 (*stage specific embryonic antigen-1*), EGFR, CD44, serta merupakan *side populations* (SP). Meskipun CD133 adalah molekul yang berhubungan dengan pola ekspresi gen sel punca pada GBM, namun sel tumorigenik ada yang memiliki CD133⁺ maupun tidak (CD133⁻). Kedua populasi sel tersebut kemungkinan berbeda asalnya. Selain itu, pada BTSC (*brain tumor stem cell*), *side population* dapat ditemukan ataupun tidak. Hal ini menjelaskan bahwa glioma maligna pada manusia bersifat heterogen dan mengandung BTSC yang mampu memperbaharui diri dan menginisiasi berbagai sel dengan fenotip beragam.¹¹

Pada kanker colon juga terdeteksi adanya SPK dengan fenotip SP, yang dapat

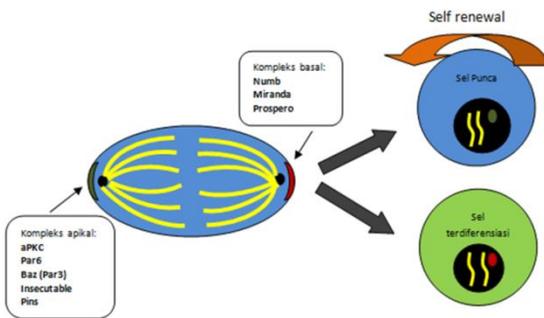
diuji dengan *clonal analysis*, dan *Aldefluor assay* (ALDH⁺), serta melihat marker permukaan CD133, CD44, atau ABCB5. Pada studi berikutnya ternyata ditemukan bahwa epitop AC133 yang spesifik pada SPK kolon ekspresinya akan hilang pada diferensiasi.¹¹ Selain itu, *Stem-like cancer cell* juga dilaporkan terdapat pada kanker prostat, paru, hepar, pankreas, ovarium, ginjal, dan lain-lain.

Keberadaan marker permukaan spesifik pada berbagai SPK yang telah diuraikan di atas dapat digunakan sebagai prognosis kekambuhan kanker.

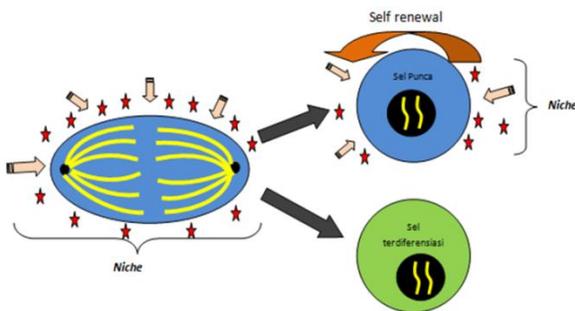
Sel punca kanker sebagai target terapi

Saat ini kebanyakan terapi anti kanker umumnya menjadikan sel kanker terdiferensiasi sebagai targetnya, dan sayangnya tidak efektif terhadap sel kanker *undifferentiated* (SPK) yang kebanyakan tidak berproliferasi. Berbagai studi yang telah dilakukan terhadap SPK menunjukkan bahwa sel ini resisten terhadap kemoterapi, radiasi, maupun imunoterapi, bahkan menunjukkan kemampuan untuk bermetastasis. Selain itu, banyak terapi anti kanker yang malahan memperbanyak SPK. Hal ini kemungkinan disebabkan karena terapi tersebut menginduksi dediferensiasi non-SPK menjadi SPK. Terlihat bahwa SPK dan non-SPK memiliki pengaturan timbal balik secara dekat, saling mengaktivasi dan melindungi.¹¹

Penemuan tentang sel punca kanker dan karakteristiknya membawa suatu harapan baru dalam terapi kanker. Para ilmuwan di berbagai pusat kanker terus melakukan usaha dalam mengidentifikasi marker spesifik SPK dan mekanisme molekuler yang menyokong potensi tumorigenik sel ini.¹³ Diharapkan dapat dihasilkan suatu terapi kombinasi yang menargetkan baik sel penguatan tumor (SPK) maupun sel tumor terdiferensiasi (non-SPK), sehingga pada akhirnya dapat mengatasi heterogenitas dan plastisitas sel kanker. Penemuan terapi anti kanker baru yang target spesifiknya adalah sel kanker yang *undifferentiated* dan *dormant* dengan dipandu oleh pentanda gen SPK dalam proses terapinya, diharapkan meningkatkan angka perbaikan dalam pengobatan pasien kanker.¹¹



Gambar 1. Pembelahan sel punca secara asimetrik diatur oleh *fate determinants* intrinsik. *Fate determinants* yang berbeda, yaitu faktor untuk pembaharuan diri (hijau) dan faktor pemicu diferensiasi (merah), bergerak ke dua kutub (terpolarisasikan) pada pembelahan sel punca, kemudian berada pada dua sel anak yang berbeda.



Gambar 2. Pembelahan sel punca secara asimetrik yang ditentukan oleh *stem cell niche* (tanda bintang merah dan panah). Kedua sel anak akan ditempatkan dalam lingkungan seluler tertentu, di dalam dan di luar *stem cell niche*.

KESIMPULAN

Berbagai tumor, terutama tumor ganas mengandung SPK yang resisten terhadap berbagai terapi, karena sifatnya yang *dormant*. Keberadaan marker permukaan spesifik SPK dapat digunakan sebagai prognosis kekambuhan kanker. Selain itu penemuan terapi anti kanker baru yang target spesifiknya adalah SPK diharapkan meningkatkan angka perbaikan dalam pengobatan pasien kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baraniak PR, McDevitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regen Med.* 2010; 5: 121-43.

2. Wang P, Gao Q, Suo Z, Munthe E, Solberg S, Ma Lea. Identification and characterization of cells with cancer stem cell properties in human primary lung cancer cell lines. *J PLoS One.* 2013; 8: 1-15.

3. Xu Q, Yuan X, Tunici P, Liu G, Fan X, Xu Mea. Isolation of tumour stem-like cells from benign tumours. *Br J Cancer.* 2009; 101: 303-11.

4. Oliveira L, Jeffrey S, Ribeiro-Silva A. Stem cells in human breast cancer. PMID: 20054808. 2010; 25: 371-85.

5. Ailles L, Weissman I. Sel punca kanker in solid tumors. PMID: 18023337. 2007; 18: 460-6.

6. Kendo T. Stem cell-like cancer cells in cancer cell lines. PMID:17917153. 2007; 3: 245-50.

7. Halim D, Murti H, Sandra F, Boediono A, Djuwantono T, Setiawan B. Stem cell dasar teori dan aplikasi klinis. Astikawati R, editor. Jakarta: Erlangga; 2010.

8. Yamashita Y. Asymmetric stem cell division and pathology: insights from *Drosophila* stem cell systems. *J Pathol.* 2009; 217: 181-5.

9. Yamashita Y, Yuan H, Cheng J, Hunt AJ. Polarity in stem cell division: Asymmetric Stem Cell Division in tissue homeostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010; 2: 1-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827902/pdf/cshperspect-SYM-a001313.pdf>

10. Yamashita Y. Cell adhesion in regulation of asymmetric stem cell division. *Curr Opin Cell Biol.* 2010; 22: 605-10.

11. Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res.* 2012; 22: 457-72.

12. Halim D, Djuwantono T, Achmad TH, Septiani L, Faried A. Cancer stem cell: target baru obat anti kanker. *Indonesian J Cancer.* 2010; 4: 111-8.

13. Piccirillo S, Vescovi A. Brain tumour stem cells: possibilities of new therapeutic strategies. PMID:17696813. 2007; 7: 1129-35.