

Peran Stem Sel Kanker pada Kegagalan Kemoterapi

Fariz Nurwidya, Elisna Syahrudin

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RS Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Berbagai penelitian tentang resistensi kanker terhadap kemoterapi dan targeted-therapy berujung pada cancer stem cells (CSC). Hipotesis CSC pada prinsipnya menjelaskan bahwa kanker terdiri dari beragam fenotip heterogen yang hanya sebagian kecil populasi sel saja yang mampu membentuk tumor dan kebal terhadap kemoterapi. Berbagai penjelasan molekuler tentang resistensi kanker telah diungkapkan di berbagai jurnal internasional. Artikel telaah pustaka ini akan membatasi pembahasan pada peran CSC pada resistensi kanker terhadap kemoterapi yang berujung pada kekambuhan kanker. (*J Respir Indo. 2015; 35: 57-60*)

Kata kunci: cancer stem cells, resistensi, kekambuhan

Role of Cancer Stem cells in Chemotherapy Failure

Abstract

Various studies on cancer resistance to chemotherapy and targeted-therapy led to possible role cancer stem cells (CSCs). The CSCs hypothesis argued that cancer consists of heterogeneous cell phenotypes of which only a small subset can fully regenerate the tumor and resist to chemotherapy. Various molecular explanations for the resistance of cancer have been disclosed in several international journals. This paper will limit the discussion to the role of cancer stem cells (CSCs) in cancer resistance to chemotherapy which leads to cancer recurrence. (*J Respir Indo. 2015; 35: 57-60*)

Keywords: cancer stem cells, resistance, relapse.

Korespondensi: Fariz Nurwidya

Alamat: fariz.nurwidya@gmail.com, **Hp:** +81-80-3690-2529

PENDAHULUAN

Cancer stem cells (CSC) kini menarik banyak perhatian dari berbagai pusat penelitian kanker seluruh dunia, karena tidak hanya dihubungkan dengan resistensi terhadap kemoterapi, tapi juga metastasis dan progresivitas kanker pada pasien. Kita ketahui bersama bahwa *stem cells* memiliki tanggung-jawab untuk mempertahankan struktur jaringan dari berbagai keadaan stress, baik lingkungan maupun penyakit dalam tubuh sehingga struktur DNA tetap terjaga.

Artikel singkat ini bertujuan untuk memperkenalkan *cancer stem cell* dan implikasinya dalam terapi kanker

STEM CELLS

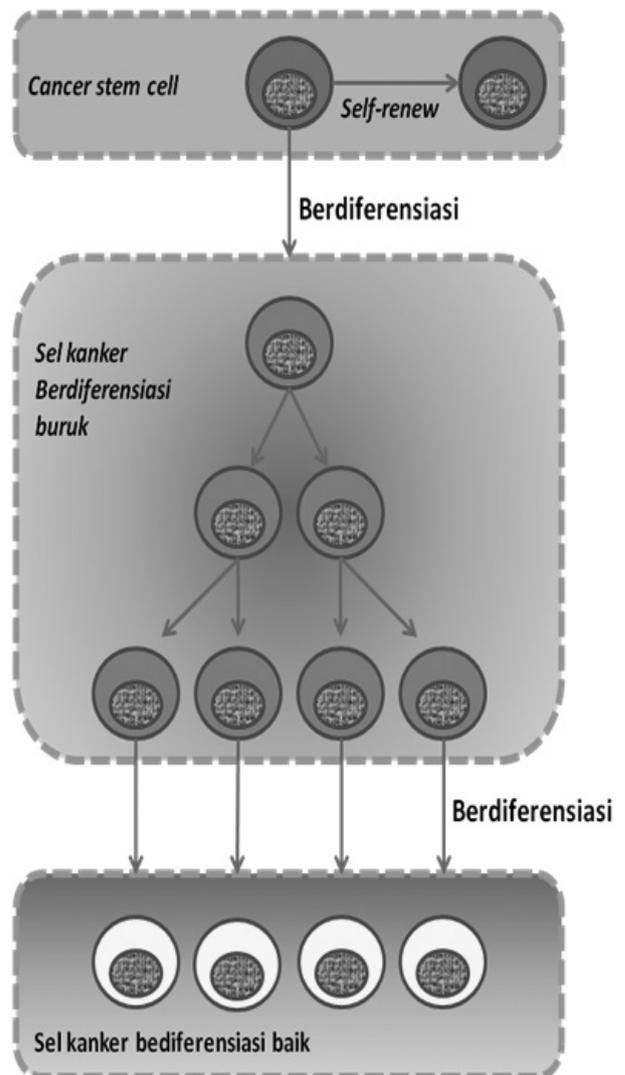
Jaringan tubuh manusia memiliki populasi *stem cells* yang memiliki kemampuan memperbaiki jaringan setelah trauma, penyakit maupun ataupun proses penuaan.¹ Sumsum tulang dewasa memiliki sedikitnya dua tipe *stem cells* yaitu *hematopoietic stem cells* dan *mesenchymal stem cells*.² *Mesenchymal stem cells* (MSC) adalah sel stromal non-hematopoetik yang mampu berdiferensiasi dan berkontribusi terhadap regenerasi jaringan mesenkimial seperti tulang, kartilago, otot, ligament, tendon dan jaringan adipose.³ Hasil penelitian tahap *in vivo* maupun klinis, *stem cells* telah memberikan banyak sekali manfaat dalam terapi berbagai penyakit metabolik maupun degeneratif, mulai dari penyakit metabolik neurodegeneratif,⁴ penyakit ginjal,⁵ infark miokard,⁶ sampai penyakit paru obstruktif kronik.⁷

Hipotesis *Cancer stem cells* (CSC)

Secara teori pada prinsipnya mengatakan bahwa tumor, apapun jenis tumornya, sebetulnya berasal dari induk utama yang memiliki kemampuan menginisiasi tumor, membelah secara asimetris melahirkan keturunan populasi massa tumor dan sesama *cancer stem cells* (gambar 1). *Cancer stem cells* tahan terhadap berbagai stres karena kemoterapi, memperbaiki dirinya sendiri (*self-renewal*) serta memiliki sejumlah marker yang tidak dimiliki oleh *non-stem cells cancer cells*.⁹ Konsep CSC ini juga menerangkan bahwa

seperti jaringan normal, tumor sebetulnya terdiri dari populasi sel yang sangat heterogen yang terdiri dari CSC dan non-CSC.¹⁰ Tugas CSC adalah membentuk tumor di tahap inisiasi awal penyakit kanker dan metastasis, adapun non-CSC berperan membentuk massa tumor (*bulk of tumor*) yang bisa terlihat secara makroskopis.¹¹

Skema *Cancer Stem Cells*



Gambar 1. Skema *cancer stem cell* (CSC) dalam populasi sel kanker yang heterogen. CSC memiliki kemampuan berdiferensiasi dan memperbanyak dirinya. Keturunan langsung CSC dikategorikan sebagai sel kanker berdiferensiasi buruk dengan sifat antara CSC dengan sel kanker non-CSC, sehingga sebagaimana mampu bertahan terhadap kemoterapi dan radioterapi. Keturunan akhir dari CSC adalah sel kanker berdiferensiasi baik yaitu jenis sel kanker yang membentuk massa tumor, bersifat tumbuh cepat dan sensitif terhadap kemoterapi dan radioterapi, dikutip dari (8).

Kemoterapi yang digunakan sekarang ini bekerja dengan prinsip sitostatika yaitu merusak DNA sel kanker yang berujung pada apoptosis atau kematian sel terprogram (programmed cell death). Pada tahap awal dapat dilihat respons pasien kanker terhadap kemoterapi dengan ditemukan perbaikan klinis disertai pengecilan ukuran kanker. Jika kemudian penderita kanker diikuti atau dievaluasi pascakemoterapi akan sangat mungkin ditemukan kekambuhan/relaps maupun perburukan/ progresif. Hal itu mungkin saja terjadi pada saat penderita sedang dalam proses kemoterapi. Efek yang tidak diharapkan dari pemberian kemoterapi adalah kalau sel-sel tumor yang sedang apoptosis justru mengeluarkan berbagai sitokin, sebagai *defence mechanism* mereka, seperti interleukin-8 yang justru menstimulasi CSC untuk berproliferasi.¹²

Progresivitas sel kanker terhadap obat-obat antikanker yang digunakan sebagai rejimen kemoterapi dapat terjadi akibat terjadinya resistensi. Kanker yang awalnya sensitif terhadap kemoterapi kemudian menjadi resisten ini digolongkan sebagai *acquired resistance* (resistensi-didapat) atau resistensi sekunder.¹³ Sebaliknya dapat saja ditemukan sel kanker yang dari awal sudah resisten, misalnya kanker paru adenokarsinoma dengan mutasi KRAS yang resisten primer terhadap *tyrosine kinase inhibitor* seperti gefitinib dan erlotinib.¹⁴

Hubungan *Cancer stem cells* dengan resistensi terapi dan peluang untuk penggunaan *CSC-targeted therapy*?

Sebagaimana telah dijelaskan diatas tentang populasi sel yang heterogen pada suatu kanker, terdapat hubungan yang kuat antara heterogenitas dengan fenomena kekebalan kanker.¹⁵ Kemoterapi memang memiliki kemampuan untuk membunuh populasi mayoritas sel kanker yang kita lihat sebagai pengecilan ukuran kanker. Namun sebetulnya yang dibunuh oleh kemoterapi tersebut adalah golongan non-CSC. Ternyata CSC yang populasinya minoritas mampu bertahan dari efek letal kemoterapi.¹⁶ Dalam keadaan stress oleh kemoterapi, CSC ini kemudian berstatus *quiescent*, yaitu tumbuh sangat lambat,

kalau tidak dikatakan berhenti berproliferasi sama sekali. Status *quiescent* ini dalam rangka mempertahankan eksistensi tumor seterusnya. Dalam status *quiescent* inilah, berbagai peristiwa molekular yang melibatkan modifikasi genetik terjadi.¹⁷ Tujuan utamanya adalah untuk beradaptasi terhadap obat kemoterapi agar dikemudian hari sel tumor dapat kembali berproliferasi walau ditengah stress akibat pemberian kemoterapi itu. Sifat utama CSC adalah kemampuan untuk membentuk massa tumor yang sama sekali baru, dengan karakteristik utama yaitu kebal terhadap kemoterapi dan juga mungkin memiliki resistensi silang dengan kemoterapi dari golongan sejenis.¹⁷

Hipotesis kini yang coba dibangun oleh banyak peneliti adalah kalau seorang pasien masih dalam tahap awal kanker, maka kanker tersebut sangat bergantung kepada CSC. yang berperan penting dalam pembentukan populasi mayoritas tumor yang lebih berdiferensiasi untuk kemudian membentuk massa tumor (bulk of tumor). Disamping itu, CSC juga berproliferasi membentuk sesama CSC, proses yang dinamakan *self-renew*. Tahapan inilah yang diprediksi dapat diintervensi dengan menggunakan *CSC-targeted therapy*. Berbeda halnya jika pasien sudah memasuki tahap lanjut kanker atau *advance-stage cancer*. Pada tahap itu, *CSC-targeted therapy* saja tidak bisa memperbaiki klinis pasien karena klinis penderita telah memburuk akibat massa tumor yang kian membesar. Sehingga tetap saja dibutuhkan kemoterapi konvensional untuk mengurangi ukuran massa tumor. Kombinasi antara kemoterapi dengan *CSC-targeted therapy* diharapkan bisa memberikan remisi total pada pasien kanker.

KESIMPULAN

Jika benar-benar terwujud *CSC-targeted therapy*, tantangan kedepan yang harus dijawab adalah: (1) bagaimana terapi nanti bisa membedakan antara CSC dengan *adult stem cells* yang normal, (2) apakah mungkin populasi mayoritas yang non-CSC terstimulasi sehingga ber-diferensiasi kembali menjadi CSC pada saat pemberian *CSC-targeted therapy*?

DAFTAR PUSTAKA

1. Pittenger MF. Multilineage potential of adult human *mesenchymal stem cells*. *Science*. 1999;284(5411):143–7.
2. Oswald J, Boxberger S, Jorgensen B, Feldmann S, Ehninger G, Bornhauser M, et al. *Mesenchymal stem can be differentiated into endothelial cells in vitro*. *Stem cells*. 2004;22:377–84.
3. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: *mesenchymal stem cells*: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem cells*. 2007;25(11):2739–49.
4. Lee J-P, Jeyakumar M, Gonzalez R, Takahashi H, Lee P-J, Baek RC, et al. *Stem cells* act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease. *Nature Med*. 2007;13(4):439–47.
5. Yokote S, Yamanaka S, Yokoo T. De novo kidney regeneration with *stem cells*. *J Biomed Biotech*. 2012;2012:1–10.
6. Hou J, Wang L, Jiang J, Zhou C, Guo T, Zheng S, et al. Cardiac *stem cells* and their roles in myocardial infarction. *Stem Cell Rev*. 2012;(DOI 10.1007/s12015-012-9421-4).
7. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled randomized trial of *mesenchymal stem cells* in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2012;10:137.
8. Blanpain C. Cancer: A disease of *stem cells*. *Eurostemcell*; 2012.
9. Eramo A, Haas TL, De Maria R. Lung cancer *stem cells*: tools and targets to fight lung cancer. *Oncogene*. 2010;29(33):4625–35.
10. Kratz JR, Yagui-Beltrán A, Jablons DM. Cancer *stem cells* in lung tumorigenesis. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(6):S2090–5.
11. Boman BM, Wicha MS. Cancer *stem cells*: a step toward the cure. *J Clin Oncol*. 2008;26(17):2795–9.
12. Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Regulation of cancer *stem cells* by cytokine networks: attacking cancer's inflammatory roots. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6125–9.
13. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne P a, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England J Med*. 2005;352(8):786–92.
14. Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2005;2(1):e17.
15. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer *stem cells*: an old idea--a paradigm shift. *Cancer Res*. 2006;66(4):1883–90.
16. Perona R, López-Ayllón BD, Castro Carpeño J, Belda-Iniesta C. A role for cancer *stem cells* in drug resistance and metastasis in non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(5):289–93.
17. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour *stem cells* and drug resistance. *Nature Rev Cancer*. 2005;5(4):275–84.