

# Sel Punca Karsinoma Nasofaring

*by* Chusnu Romdhoni

---

**Submission date:** 30-Apr-2021 10:59AM (UTC+0800)

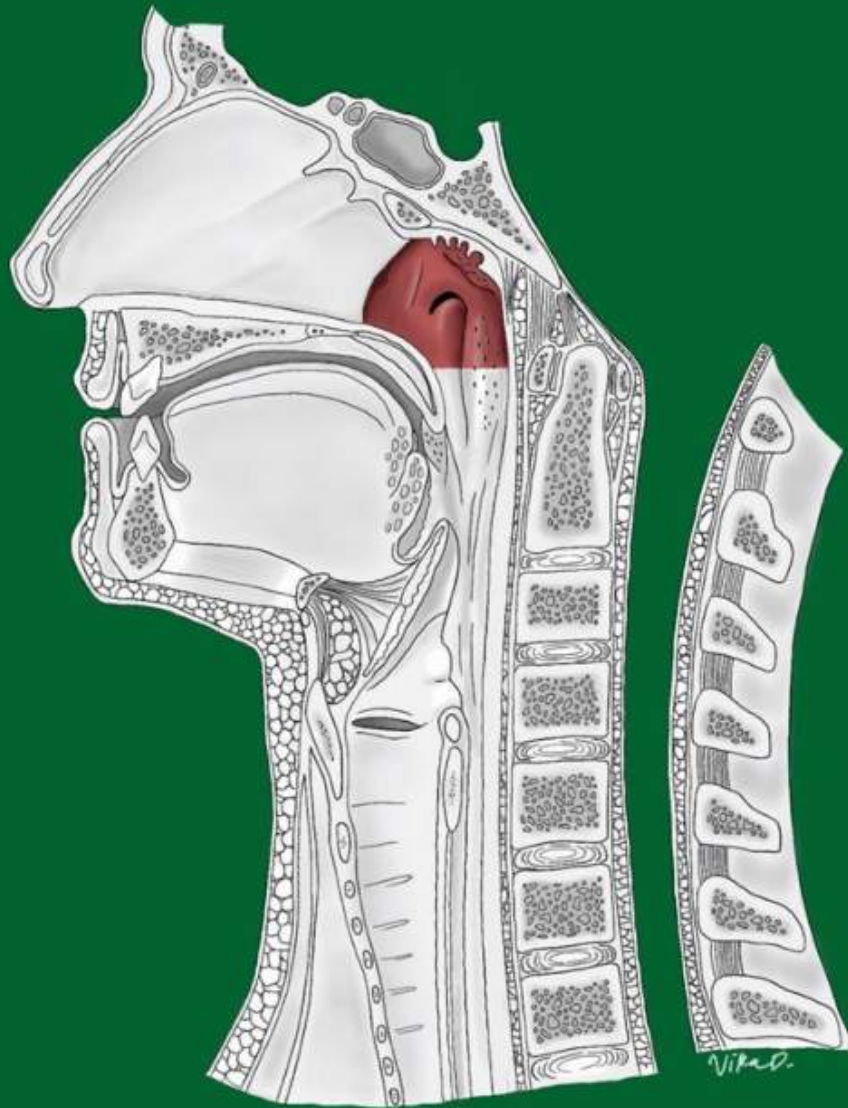
**Submission ID:** 1574008616

**File name:** Sel\_punca\_karsinoma\_nasofaring\_t.doc (3.6M)

**Word count:** 8956

**Character count:** 58580

# SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING



**Editor**  
**Achmad Chusnu Romdhoni**



# **SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING**

**Achmad Chusnu Romdhoni**

**2021**

**(daftar penulis & editor)**



## DAFTAR ISI

|                                                                |                                     |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| SEL PUNCA .....                                                | 5                                   |
| Pendahuluan .....                                              | 6                                   |
| Potensi Sel Punca .....                                        | 7                                   |
| Homeostasis Sel Punca.....                                     | 9                                   |
| Bukti Sel Punca .....                                          | 11                                  |
| SEL PUNCA KANKER.....                                          | 12                                  |
| Pendahuluan .....                                              | 13                                  |
| Asal Sel Punca Kanker .....                                    | 16                                  |
| Peran Sel Punca Kanker Dalam Progresivitas Tumor .....         | 17                                  |
| Sel Punca Kanker Pada Resistensi Terapi .....                  | 23                                  |
| Mekanisme Resistensi Terapi Sel Punca Kanker .....             | 23                                  |
| Kesimpulan.....                                                | 30                                  |
| SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING.....                            | 32                                  |
| Pendahuluan .....                                              | 32                                  |
| Bukti Eksperimental untuk Sel Punca Karsinoma Nasofaring ..... | 36                                  |
| Asal Sel Punca Kanker Karsinoma Nasofaring .....               | 54                                  |
| Kesimpulan dan perspektif masa depan .....                     | 62                                  |
| <b>6</b> Daftar Pustaka .....                                  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Sel punca normal dan sel punca kanker . **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 2. Teori pembentukan sel punca kanker .... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 3. Identifikasi LRCs pada epitel nasofaring tikus normal. .... 37
- Gambar 4. Gambar. Pelabelan (BrdU/3 H-TdR) normal ..... 37
- Gambar 5. Pemeriksaan histologis tumor xenograft..... 38
- Gambar 6. Pelabelan Sel kanker pada tumor xenograft ..... 38
- Gambar 7. Pembentukan klon pada sel SP..... 40
- Gambar 8. Pembentukan tumor pada sel SP ..... 42
- Gambar 9. Klonogenisitas dan proliferasi (ALDH)High ..... 43
- Gambar 10. Level ekspresi mRNA relatif sel ALDH+ ..... 44
- Gambar 11. Analisis ekspresi gen ALDH1 dan ABCG2 ..... 45
- Gambar 12. Resistensi sel aldehyde dehydrogenase (ALDH)High ..... 46
- Gambar 13. Hubungan antara CD44, asam hyaluronat, dan PI3K-Akt... 47
- Gambar 14. Kurva pertumbuhan sel dan formasi klon CD44..... 49
- Gambar 15. Aktivitas pembentukan tumor sel CD133 pada tikus ..... 50
- Gambar 16. Laporan profil fungsional/ ekspresi yang baru ditemukan untuk mengidentifikasi dugaan sel punca KNF manusia ..... 53
- Gambar 17. Epithelial-Mesenchymal Transition ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 18. Asal sel punca KNF ..... 58
- Gambar 19. Potensi pendekatan terapi terhadap sel punca kanker..... 61

## SEL PUNCA

Achmad Chusnu Romdhoni

Departemen/SMF Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya



## Pendahuluan

1 Sel punca atau *stem cell* adalah sel yang memiliki 3 karakteristik penting, yaitu:

- belum berdiferensiasi (*undifferentiated*)
- mampu memperbanyak diri sendiri (*self renewal*), dan
- dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari 1 jenis sel (totipoten, pluripoten, multipoten, oligopoten, dan unipoten)

Sel punca merupakan sel yang belum memiliki bentuk dan fungsi spesifik layaknya sel lainnya pada organ tubuh. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa bahwa populasi sel punca dalam suatu jaringan matur, tampak sebagai suatu populasi sel inaktif, yang fungsinya baru terlihat dalam waktu dan kondisi tertentu.<sup>(1)</sup>

Berdasarkan tingkat maturasi tubuh yang menjadi sumber keberadaannya, secara praktis sel punca dibagi menjadi dua jenis, yaitu sel punca embrionik dan sel punca dewasa. Sel punca embrionik didapatkan saat perkembangan individu masih berada dalam tahap embrio. Sel punca ini adalah massa sel dalam (*inner cell mass*) yang terdapat dalam blastosis. Sel punca embrionik tergolong sel punca yang bersifat totipoten. Selain itu sel punca embrionik juga mempunyai daya proliferasi sel yang tinggi, telomer yang panjang, dan aktivitas enzim telomerase yang tinggi.

Sel punca dewasa adalah sel punca yang ditemukan di antara sel-sel lain yang telah berdiferensiasi, dalam suatu jaringan yang telah mengalami maturasi. Dengan kata lain, sel punca

dewasa adalah sekelompok sel yang belum berdiferensiasi, dan ditemukan dalam keadaan inaktif, pada suatu jaringan yang telah memiliki fungsi spesifik dalam tubuh individu. Keberadaan sel punca ini diperkirakan bertujuan untuk menjaga homeostasis pada jaringan tempatnya berada.<sup>(1)</sup>

Di dalam organ tubuh yang normal, sel punca didefinisikan sebagai suatu himpunan bagian sel dengan kapasitas pembaruan diri dalam mempertahankan sel punca reservoir dan diferensiasi untuk menghasilkan berbagai jenis sel dalam jaringan. Sel punca memiliki kemampuan pembaruan diri (*self-renewal*) secara simetris dan membagi diri dengan menghasilkan sel anak yang memiliki kemampuan identik dengan sel induk. Melalui diferensiasi, sel punca berubah dengan hirarki yang terbatas dalam berproliferasi membentuk sel dewasa fungsional. Model ini awalnya ditemukan pada sistem hematopoietik, di mana sejumlah kecil sel donor yang diidentifikasi dengan karakteristik sel induk mampu melanjutkan kembali pembelahan setelah transplantasi sumsum tulang. Sel punca juga dapat diisolasi dari beberapa organ termasuk paru, kulit, hati, dan otak.

### **Potensi Sel Punca**

1 Salah satu sifat penting sel punca adalah mempunyai sifat plastisitas (diferensiasi) untuk menjadi berbagai jenis sel. Terdapat 5 sifat dasar potensi plastisitas atau diferensiasi sel punca, yaitu:

- a) Totipoten dapat membentuk semua jenis sel yang berkontribusi untuk membentuk organisme. Sifat ini hanya dimiliki oleh sel telur yang telah mengalami fertilisasi atau zigot.
- b) Pluripoten dapat membentuk hampir semua jenis sel organisme termasuk sel germinal tetapi tidak dapat membentuk jaringan plasenta. Sifat ini dimiliki oleh sel embrio dan sel germinal.
- c) Multipoten dapat membentuk hampir semua sel pada jaringan tertentu (mesodermal, endosermal, ektodermal). Sifat ini dimiliki oleh sel punca dewasa.
- d) Oligopoten dapat memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi sel yang berkaitan erat dengan tipe sel punca tersebut. Contohnya adalah sel punca hematopoietik yang dapat berdiferensiasi menjadi *lineage* myeloid dan lymphoid.
- e) Unipoten adalah jenis sel yang paling tidak poten dalam berberdiferensiasi. Sel unipoten hanya bisa membentuk satu jenis sel saja. Contohnya adalah sel punca otot. Sel punca otot dapat memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi satu tipe saja

1 Potensi sel punca sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dari sel, apakah mengandung gen yang sesuai atau gen yang telah teraktivasi dan diprogram untuk menjadi sel tertentu atau beberapa sel. Lingkungan dimana sel punca berada juga sangat berpengaruh, sebagai contoh adalah perubahan faktor pertumbuhan lokal, sitokin, hormon, kontak sel dengan sel, sel dengan matriks sangat penting pada *switching on* dan *off* gen dan *gene pathway* bahkan

*reprogramming gene pathway*, yang selanjutnya akan merubah tipe sel.

Klasifikasi potensi sel punca menjadi 5 tipe di atas tidak konsisten, penelitian terbaru membuktikan bahwa perbedaan antara pluripoten dan multipoten menjadi tidak jelas, beberapa sel mempunyai potensi yang lebih besar daripada yang diperkirakan sebelumnya.<sup>(2)</sup>

## **Homeostasis Sel Punca**

<sup>1</sup> Di dalam tubuh, pembelahan sel punca sangat jarang terjadi, sel punca tetap pada kondisi tidak aktif dan dorman dalam waktu yang panjang sampai mendapat sinyal yang sesuai untuk mulai dan akhirnya berhenti membelah. Kontrol yang ketat pada

proses *self renewal in vivo* dibutuhkan untuk memastikan sel punca tidak membelah tanpa kontrol, yang akan mengakibatkan pertumbuhan berlebihan dan menjadi kanker. Karena alasan tersebut sel punca di dalam jaringan atau organ jumlahnya sangat sedikit.<sup>(2)</sup>

Homeostasis sel punca bergantung pada interaksi antara sel punca dengan sel-sel endotel vaskular, *nurse cell*, dan matriks ekstrasel didalam relung (*niche*). *Niche* sel punca merupakan lingkungan mikro khusus yang mengatur pemeliharaan sel punca normal dengan mengendalikan proses fase *self-renewal* atau fase berdiferensiasi. *Niche* juga berfungsi untuk mencegah ekspansi sel punca.

Populasi sel punca seringkali berada dalam keadaan diam di *niche* dalam kondisi fisiologis. Sel punca mampu aktif memasuki proses proliferasi dan membedakan respon terhadap rangsangan spesifik. Jumlah sel yang memperbarui dan berdiferensiasi secara akurat diatur untuk mempertahankan homeostasis jaringan.

*Niche* adalah suatu habitat yang mensuplai faktor-faktor yang dibutuhkan untuk eksistensi dari organisme atau spesies.<sup>(3)</sup> *Niche* sel punca adalah istilah yang diperkenalkan pertama kali oleh Schofield pada tahun 1978, digunakan dalam menggambarkan *microenvironment* yang terbatas yang mendukung sel punca. *Niche* sel punca ditemukan pada ovarium dan testis *Drosophila* dan *C. elegans*, sedangkan pada mamalia didapatkan di *bone marrow*, folikel rambut, *intestine*, otak, dan testis.<sup>(4)</sup>

1 *Niche* sel punca terdiri dari beberapa kelompok sel di suatu jaringan khusus yang menjaga sel punca tersebut. Struktur *niche* bervariasi dan jenis sel yang berbeda tergantung lingkungan *niche* tersebut. Misalkan *N-cadherin-positive osteoblastic lining cell* di dalam trabekula tulang membentuk *niche* untuk HSC, sedangkan sel endotel membentuk *niche* sel NSC.<sup>(4)</sup>

1 Selama perkembangan embrio, berbagai faktor *niche* bertindak atas sel punca embrio untuk mengubah ekspresi gen, dan menginduksi proliferasi atau diferensiasi bagi perkembangan janin. Di dalam tubuh manusia, *niche* sel punca memelihara sel punca dewasa dalam keadaan diam, tapi setelah trauma, *microenvironment* sekitarnya secara aktif memberi *signal* ke sel punca untuk mempromosikan pembaruan diri atau diferensiasi untuk membentuk jaringan baru. Beberapa faktor penting untuk mengatur karakteristik sel punca dalam *niche* yaitu: interaksi sel-sel antara sel-sel punca, serta interaksi antara sel punca dan sel diferensiasi sekitarnya, interaksi antara sel-sel punca dan molekul adesi, komponen matriks ekstraseluler, konsentrasi oksigen, *growth factor*, sitokin, dan sifat fisiokimia lingkungan, termasuk pH, kekuatan ion (misalkan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$ ) dan metabolitnya. Sel punca dan *niche* dapat memicu satu sama lain selama pengembangan dan timbal balik *signal* untuk mempertahankan satu dengan lain masih ada.<sup>(4)</sup>

## Bukti Sel Punca

1 Penelitian telah menunjukkan adanya sel punca pada jaringan normal. Zhang dkk. berhasil mengidentifikasi *stemlike cell* dalam

epitel nasofaring tikus normal dengan pendekatan *well-established label-retaining cell* (LRC), yang didasarkan pada teori bahwa sel punca mempunyai ciri mampu mempertahankan analog nukleosida dengan *bromodeoxyuridine* (BrdU). Epitel skuamosa *stratified* mukosa nasofaring tikus, menunjukkan kurang dari 3% adalah *long term* BrdU LRCs, dimana 64,12% berada di lapisan basal dan 35,88% berada di lapisan super-basal. Selain itu, sekitar 12% dari LRCs direkrut ke dalam perkembangan siklus sel, yang ditunjukkan oleh *double-label* dengan BrdU dan 3H-TDR. Penemuan ini menunjukkan keberadaan sel punca dalam nasofaring normal.<sup>(5)</sup>

## **SEL PUNCA KANKER**

Ac<sup>4</sup>mad Chusnu Romdhoni

Departemen / KSM Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala  
Leher

## Pendahuluan

Kanker adalah penyakit yang sangat heterogen, tersusun dari berbagai macam sel dengan variasi genetik, epigenetik, dan morfologik yang sangat berbeda. Heterogenitas dan progresi dari kanker dapat dijelaskan menggunakan 2 model: (1) model stokastik atau klonal evolusioner; dan (2) model cancer stem cells (sel punca kanker) atau cancer initiating cells (CICs).<sup>(6,7)</sup>

Model stokastik/ klonal evolusioner pertama kali dikemukakan oleh Peter Nowell pada 1976. Model ini secara tradisional diterima sebagai dasar teori heterogenitas tumor. Berdasarkan model ini, sel dalam sebuah tumor bersifat homogen dan memiliki potensi yang sama untuk menjadi *tumor initiating cell* yang memiliki proliferasi tak terbatas. Heterogenitas fenotip diperoleh akibat eksposur berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik yang acak. Dalam pengaruh faktor-faktor tersebut, sebagian sel tumor akan mendapatkan kemampuan untuk menjadi tumor initiating cell. Dalam model ini, setiap sel pada massa kanker dianggap memiliki potensi yang sama untuk mempromosikan karsinogenesis, menyebabkan progresi tumor, dan menghasilkan malignansi yang mematikan. Isolasi subpopulasi yang berpotensi memiliki sifat tumorigenik tidak konsisten dalam model ini, akibat setiap fraksi sel diprediksi memiliki kemampuan inisiasi tumor yang sama.<sup>(8)</sup> Sebagian besar pendekatan terapi yang telah ada

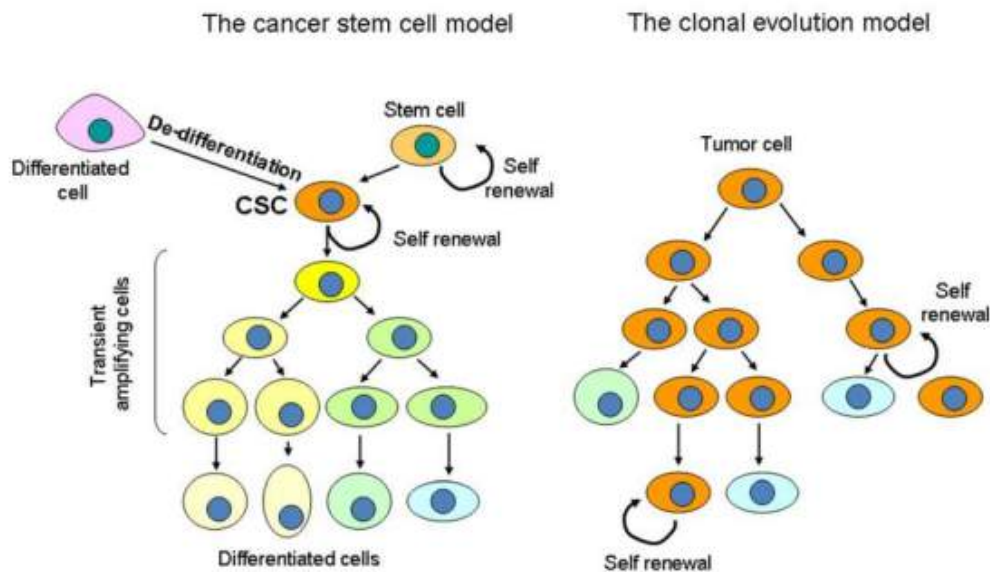


didasarkan pada model ini. Terapi tersebut bekerja menarget bagian terbesar dari sel tumor dengan anggapan bahwa seluruh sel tersebut memiliki kemampuan inisiasi tumor yang sama. Model ini tidak menjelaskan mengapa pada pasien yang menjalani terapi yang sama terdapat sebagian pasien mengalami relaps dan sebagian yang lain remisi total.<sup>(9,10,11)</sup>

Berdasarkan model sel punca kanker, kanker mengandung sel dengan populasi kecil yang dinamakan cancer stem cells (sel punca kanker). Populasi kecil ini bertanggung jawab atas inisiasi kanker, progresi kanker, metastasis, resistensi terhadap terapi, dan rekurensi.<sup>(12)</sup> Berdasarkan model ini, kanker terorganisasi secara hirarki dengan sel punca kanker pada puncak tertinggi hirarki tersebut. Populasi sel punca kanker adalah sel yang memiliki kemampuan inisiasi tumor. Mereka menunjukkan sifat *stemness* (self renewal dan kemampuan diferensiasi multilineage) dan mampu meregenerasi tumor pada uji xenotransplan.<sup>(7,9,13)</sup> Sel punca kanker telah berhasil diidentifikasi dalam berbagai jenis keganasan pada manusia, misal kanker otak<sup>(14)</sup>, kanker payudara<sup>(15)</sup>, kanker kolon<sup>(16,17)</sup>, kanker pankreas<sup>(18,19)</sup>, dan seterusnya.

Kemampuan *self renewal* dan kapasitas diferensiasi yang luas ini akan memproduksi tipe sel kanker yang beragam, yang pada akhirnya akan menyebabkan sifat heterogenitas yang dimiliki oleh kanker.<sup>(20)</sup> Konsep sel punca kanker memberikan kerangka yang mampu memberikan alasan adanya resistensi terapi dan progresi penyakit, dimana sel punca kanker adalah subpopulasi yang mampu melanjutkan progresifitas penyakit setelah pemberian terapi diakibatkan resistensinya terhadap kemo dan radioterapi

konvensional.<sup>(21)</sup> Studi menunjukkan bahwa sel punca kanker memiliki siklus sel yang lambat, hal ini mengakibatkan sel punca kanker dapat selamat dari gangguan kemoradioterapi antiproliferatif dan berkontribusi pada progresifitas penyakit.<sup>(22)</sup>



Gambar 1 Model patogenesis kanker. (A) Pada model sel punca kanker (CSC), hanya subpopulasi kecil sel kanker (sel punca kanker) yang memiliki kemampuan 'stemness' dan memiliki kapasitas untuk menginisiasi, mempertahankan, dan meregenerasi tumor pada resipien baru. Sel-sel ini berbeda secara fungsional dari sel kanker yang telah berdiferensiasi. (B) Pada model evolusi klonal, semua sel kanker ekuivalen secara biologis dan memiliki kapasitas yang sama untuk membentuk tumor dan dapat meregenerasi tumor pada resipien baru.<sup>(23)</sup>

1

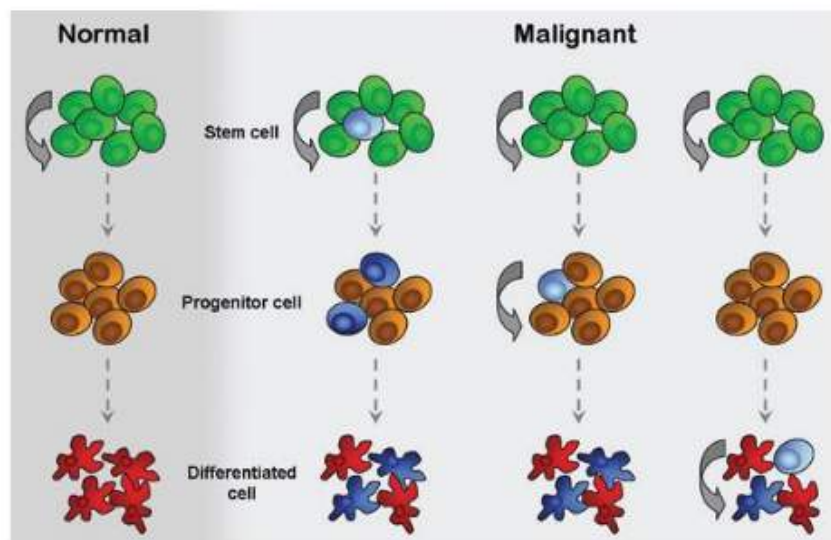
Gagasan bahwa kanker muncul dari sel punca pertama kali diusulkan lebih dari 150 tahun yang lalu sebagai teori sisa embrional kanker. Namun, pada awal abad ke-20, teori sisa embrional kanker tidak digunakan, dan hipotesis bahwa kanker muncul dari de-diferensiasi menjadi berlaku umum. Kemudian,

sekitar 50 tahun yang lalu, studi tentang kanker sel germinal (teratokarsinoma) memunculkan kembali prinsip-prinsip dari sel punca kanker, bahwa kanker mengandung sel punca, dan kanker yang dapat diobati dengan induksi diferensiasi (terapi diferensiasi). Namun, teratokarsinoma dianggap pengkhuisan terhadap aturan, dan teori de-diferensiasi asal tetap berlaku umum untuk kanker sampai tahun 1980. Kemudian studi seluler mengenai asal kanker hepatokarsinogenesis menunjukkan bahwa kanker hati tidak timbul dari de-diferensiasi dari hepatosit, seperti yang umum diyakini, melainkan dari penangkapan pematangan sel dalam garis keturunan hepatosit.<sup>(24)</sup> Akhir-akhir ini, model sel punca kanker telah direvaluasi untuk menjelaskan biologi seluler kanker. Pengetahuan terkait sel punca kanker ini membantu peneliti mengembangkan terapi kanker baru dengan sel punca kanker sebagai targetnya. Studi-studi terbaru mendukung bahwa kanker dikendalikan oleh sel punca kanker, dan untuk mencegah adanya relaps dan memperoleh respon terapi yang baik dan tahan lama, sel punca kanker harus dihilangkan.<sup>(25,26)</sup>

### **Asal Sel Punca Kanker**

Teori yang berkembang saat ini menjelaskan bahwa terdapat tiga jenis mekanisme awal mula terciptanya cancer stem cell. Mekanisme pertama menjelaskan bahwa awal sel punca kanker adalah sel punca dewasa yang normal, kemudian berubah sifat dan menjadi pencetus terjadinya keganasan. Hal ini yang mendasari sel punca kanker dari acute myelogenous leukemia

berasal dari sel punca hematopoietik yang normal. Mekanisme kedua menjelaskan bahwa sel punca kanker berasal dari sel progenitor unipoten maupun sel somatis yang mengalami dediferensiasi. Mekanisme yang ketiga menyatakan bahwa sel punca kanker berasal dari transformasi sel yang terjadi saat bermigrasi ke area tubuh tertentu, seperti yang terjadi pada transformasi sel sumsum tulang yang bermigrasi dalam lapisan epitel lambung yang sebelumnya terinfeksi *Helicobacter pylori*.<sup>(27)</sup>



Gambar 2 Mutasi dapat terjadi pada sel punca, sel progenitor dan sel yang telah berdiferensiasi.<sup>(27)</sup>

### Peran Sel Punca Kanker Dalam Progresivitas Tumor

Sel punca kanker memiliki sifat tumorigenik. Sel punca kanker memiliki kemampuan *stemness* (kemampuan untuk melakukan *self-renewal* dan diferensiasi) dan berkontribusi terhadap progresivitas tumor dengan mengendalikan proses

fundamental perkembangan tumor, seperti proliferasi sel, pertumbuhan, angiogenesis, invasi, dan penyebaran metastatik.<sup>(25,28)</sup>

#### 1. Sel punca kanker dalam inisiasi tumor

Sel punca kanker mampu mengganggu kontrol ketat terhadap proses *self renewal* dan differensiasi dan menyebabkan terjadinya *bypass* terhadap mekanisme protektif dalam sel. Hasilnya adalah proliferasi yang tak terkontrol dan terlepas dari apoptosis.<sup>(26,29)</sup> Sebagai contoh, mutasi pada p53 dan PTEN (homolog fosfatase dan tensin) dapat menstimulasi aktivasi *c-Myc* yang *mendukung self renewal* dan mengganggu differensiasi pada sel inisiasi glioblastoma.<sup>(30)</sup> Sel punca kanker dari kanker kolon mampu membentuk massa koloni yang terdiri dari tiga macam sel epitelial yang telah berdifferensiasi. Isolasi terhadap sel punca kanker tunggal pada koloni ini mampu menghasilkan tumor baru pada tikus coba yang immunodefisiensi.<sup>(31)</sup>

Selain itu, beberapa sarang sel punca dapat ditemukan pada satu massa tumor, masing-masing memiliki potensi untuk menginisiasi dan berkembang menjadi kanker. Subpopulasi sel punca kanker yang berbeda ini dapat timbul seiring progresivitas kanker akibat adanya modifikasi epigenetik dan mutasi.<sup>(25)</sup> Populasi sel punca kanker baru ini menunjukkan sifat yang lebih agresif. Sel kanker differensiasi yang berasal dari sel punca kanker membentuk komponen mayoritas dari tumor dan

memegang peran penting dalam pertumbuhan tumor yang berkelanjutan

## 2. Sel punca kanker dan vaskulatur tumor

Vaskularisasi tumor (angiogenesis: yaitu pembentukan pembuluh darah baru; dan lymphangiogenesis: yaitu pembentukan pembuluh limfa baru) berperan penting dalam pertumbuhan, invasi, dan metastasis tumor.<sup>(32,33)</sup> Sel punca kanker menyebabkan terjadinya angiogenesis dan lymphangiogenesis dengan cara mensekresikan VEGF dalam jumlah yang meningkat pada tumor. Pembuluh darah dan limfe yang baru ini menyediakan nutrisi untuk pertumbuhan dan perkembangan kanker.<sup>(34)</sup> Studi menunjukkan bahwa sel punca kanker memiliki potensi untuk menginduksi angiogenesis dan memproduksi sel angiogenik. Sel tumor non- sel punca kanker yang telah berdiferensiasi bersifat non angiogenik.<sup>(28,35-38)</sup> Sel punca kanker berinteraksi dengan *niche* vaskular dan mempromosikan angiogenesis melalui sekresi VEGFs, stromal-derived factor 1(SDF-1), dan mikrovesikel tumor. Mikrovesikel ini membawa sekumpulan mRNA dan microRNA proangiogenik yang berikutnya memberi fenotip pada angiogenik pada sel endotel normal manusia. Pemberian mikrovesikel ini kepada tikus coba yang immunodefisien menghasilkan peningkatan angka metastasi paru yang sangat tinggi.<sup>(37)</sup> Maka dari itu, mikrovesikel yang dihasilkan oleh sel punca kanker ini berkontribusi dalam aktivasi angiogenik dan

koordinasi difusi metastasis pada progresi tumor. Sel punca kanker (sel CD133) pada karsinoma hepatoseluler merangsang angiogenesis dan tumorigenesis dengan mengaktifasi jalur pensinyalan neurotensin/interleukin-8/CXCL1.<sup>(28)</sup> Niche vaskular sel punca kanker mensekresikan berbagai faktor vaskulogenik yang menginduksi angiogenesis dan lymphangiogenesis tumor.<sup>(34,39)</sup>

### 3. Metastasis kanker dan circulating tumor cells

Model sel punca kanker sejalan dengan hipotesis metode penyebaran dan distribusi kanker klasik, yaitu “benih dan lahan”.<sup>(40)</sup> Berdasarkan konsep ini, sel punca kanker berperan sebagai benih dan dengan mencapai lahan yang subur (lokasi metastasis), benih tersebut dapat membangkitkan kanker metastasis sekunder. Diseminasi metastasis kanker ini terjadi dalam beberapa langkah: sel kanker menyebar menuju jaringan sekitar (invasi), memasuki kapiler (intravasasi), bersirkulasi dalam darah dan mencapai organ target (transport), infiltrasi dari darah (ekstravasasi), dan barulah mengkolonisasi untuk membentuk kanker metastasis cancer.<sup>(41)</sup> Hasil studi menunjukkan bahwa epithelial to mesenchymal transition (EMT), sebuah proses dimana sel epitel yang terpolarisasi berubah menjadi sel mesenkimal yang motil, terlibat dalam sel kanker, invasi, dan metastasis menuju lokasi jauh.<sup>(42)</sup> Menariknya, sel punca kanker dapat memperoleh kemampuan EMT dan dapat pula mengubah diri mereka

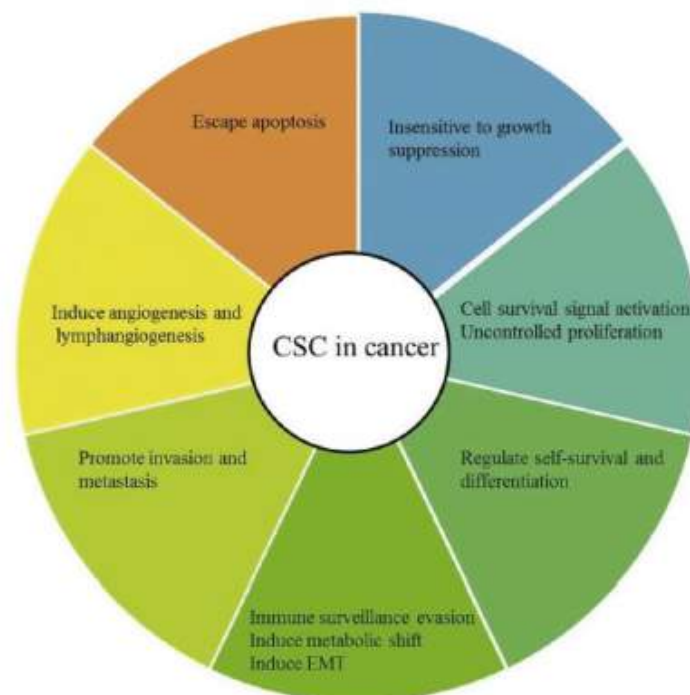
diantara fenotip epitelial dan mesenkimal dan menjalankan proses metastasis.<sup>(43)</sup> Dengan akuisisi EMT, sel punca kanker mendapat kemampuan hilangnya polaritas, kemampuan untuk bermigrasi, resisten terhadap apoptosis, meningkatnya produksi enzim pengdegradasi matriks ekstraseluler, dan kemampuan invasi yang lebih tinggi, yang dimana hal-hal ini menyebabkan metastasis dan progresi tumor. Contohnya, sel punca kanker dari kanker ovarium menunjukkan peningkatan invasi dan kemampuan migrasi dengan mengaktifasi NF-kB dan meningkatkan ekspresi matrix metalloproteinase 9.<sup>(44)</sup>

Selain itu, sel punca kanker dapat mendukung progresi kanker dengan meloloskan diri dari *surveilans* imun, disregulasi terhadap metabolisme seluler, dan menginduksi instabilitas genomik. Ketiga hal tersebut mempermudah penyusunan tumor baru pada organ atau resipien baru. Contohnya, sel punca kanker dari glioblastoma berkontribusi pada supresi imun dengan menghambat proliferasi sel T dan menginduksi apoptosis sel T dengan mengaktifasi sel *T regulatory*.<sup>(45)</sup> pada karsinoma sel ginjal, sel punca kanker meloloskan diri dari *surveilans* imun dengan menghambat ekspresi *Fas-ligand* dan *Fas-receptor* dan protein regulator komplemen.<sup>(46)</sup>

Sel punca kanker menunjukkan lebih banyak metabolisme glikolitik dibandingkan fosforilasi oksidatif, fenomena ini dinamakan efek Warburg. Non- sel punca kanker tidak menunjukkan fenomena serupa.<sup>(47)</sup> Sel punca kanker dari glioblastoma menunjukkan peningkatan



aktivitas glikolitik dan aldehyde dehydrogenase, yang menyebabkan pergeseran metabolik pada sel punca kanker dari fosforilasi oksidatif menuju glikolisis. <sup>(48)</sup> Maka dari itu, sel punca kanker juga dapat memodulasi progresi kanker dengan meregulasi metabolisme dan meloloskan diri dari respon imun pejamu.



Gambar 3 Peran sel punca kanker pada progresi kanker. Sel punca kanker memegang kunci dari proses patogenesis kanker, seperti aktivasi dari pensinyalan survival sel, proliferasi tak terkontrol dari sel punca kanker, tidak responsif terhadap sinyal inhibisi pertumbuhan, menghindari apoptosis, dan mempromosikan angiogenesis dan apoptosis. Sel punca kanker juga menghindari pantauan sistem imun dan menginduksi transisi epitel mesenkimal (EMT) dan meningkatkan aktivitas glikolitik. Sel punca kanker juga memproduksi bermacam-macam subpopulasi yang terdiri dari sel kanker yang telah terdifferensiasi. <sup>(11)</sup>

### **Sel Punca Kanker Pada Resistensi Terapi**

Meskipun terus terjadi perbaikan terhadap modalitas terapi, kekambuhan kanker dan resistensi terhadap terapi kemoradiasi konvensional tetap terjadi pada penderita kanker stadium lanjut. Studi kanker menggunakan kultur sel, model hewan, dan pasien kanker menunjukkan bahwa sel punca kanker bertanggung jawab untuk resistensi terapi dan kekambuhan kanker pada pasien dengan kanker. <sup>(48-51)</sup> sel punca kanker dapat menjadi resisten secara selektif terhadap apoptosis yang diinduksi oleh kemoterapi konvensional. Berbeda dengan sel punca kanker, sel kanker yang telah terdiferensiasi akan mengalami apoptosis ketika terpapar dengan kemoterapi konvensional.<sup>(52)</sup> Selain itu, sel punca kanker yang selamat dapat kembali membangun massa tumor dan bertanggung jawab terhadap adanya resistensi kemoterapi.<sup>(52)</sup>

Sel punca kanker juga menunjukkan resistensi terhadap radioterapi pada berbagai kanker.<sup>(51,53)</sup> Contohnya, terapi radiasi terhadap tikus dengan glioma menunjukkan peningkatan jumlah sel CD133 dibandingkan dengan tumor yang tidak diterapi radiasi.<sup>(54)</sup> Frekuensi sel punca kanker pada kanker payudara (sel Thy11 CD241 Lin2) dan kanker kepala leher (sel CD441 Lin2) mengalami peningkatan hingga dua kali lipat setelah terapi radiasi dibandingkan dengan tikus yang tidak diterapi radiasi.<sup>(55)</sup> Maka dari itu, dapat disimpulkan bahwa sel punca kanker merupakan

subpopulasi sel kanker yang berkontribusi pada resistensi terhadap terapi kemoradiasi.

### **Mekanisme Resistensi Terapi Sel Punca Kanker**

Resistensi terhadap apoptosis, peningkatan aktivitas pompa *efflux* obat, kapasitas perbaikan DNA, ekspresi enzim detoksifikasi, dan quiescence, berkontribusi pada mekanisme prosurvival sel punca kanker dan menyebabkan adanya resistensi terhadap terapi konvensional pada kanker. Berbagai mekanisme di atas akan dibahas lebih dalam pada bagian ini.<sup>(11)</sup>

#### 1. Aktivasi jalur pensinyalan

Aktivasi jalur pertumbuhan dan/atau self renewal seperti *Hedgehog, Notch, TGF- $\beta$ , and Wnt/ $\beta$ -catenin* terlibat dalam resistensi sel punca kanker terhadap terapi pada berbagai macam kanker.<sup>(56)</sup> telah terdapat studi yang menunjukkan bahwa obat yang menarget jalur pensinyalan yang telah disebutkan sebelumnya mampu meningkatkan hasil terapi. Strategi terapi adjuvan konvensional yang beredar hingga saat ini dirancang untuk menarget dan mengeliminasi seluruh sel yang telah berdiferensiasi pada kanker. Kegagalan tubuh untuk mendeteksi dan membunuh sel punca kanker pada akhirnya menyebabkan lolosnya sel punca kanker dari terapi, resistensi, dan rekurensi.<sup>(49,56)</sup> Inhibisi terhadap jalur ini atau downregulation dari komponen tersebut menghasilkan peningkatan sensitivitas terapi sel punca kanker. Contohnya, intervensi

farmakologis terhadap jalur *Notch* dan *Hedgehog* menggunakan *gamma secretase inhibitors* dan cyclopamine dapat meningkatkan sensitivitas sel punca kanker pada glioblastoma terhadap agen kemoterapi temozolomide (agen alkilasi yang digunakan untuk mengobati pasien glioblastoma).<sup>(57)</sup> Inaktivasi genetik atau modulasi farmakologik terhadap jalur *Wnt/β-catenin* dapat sangat meningkatkan sensitivitas sel punca kanker pada keganasan hematopoetik terhadap imatinib (agen kemo yang berperan sebagai inhibitor tyrosin kinase).<sup>(58)</sup> Selain jalur-jalur yang disebutkan sebelumnya, cascades pensinyalan yang lain, seperti PI3K/Akt/ mTOR, JAK/STAT, dan BMI1, juga berkontribusi pada resistensi sel punca kanker terhadap terapi.

2. Peningkatan *efflux* obat menggunakan *transporter ATP-binding cassette*

*ATP-binding cassette transporters* adalah jenis dari protein transmembran (49 macam) yang mentranslokasikan berbagai substrat, termasuk obat, lemak, dan metabolit lain, melewati membran intraseluler dan ekstraseluler.<sup>(59)</sup> Dari 49 macam tersebut, ekspresi yang berlebihan dari transporter ABCB1 (*multidrug resistance protein 1*), ABCC1 (*multidrug resistant-associated protein 1*), ABCG2, dan ABCB5 pada sel punca kanker memiliki hubungan dengan resistensi terapi sel punca kanker pada kanker.<sup>(60,61)</sup> Protein ini mengurangi atau menguras kadar obat dengan cara melakukan *efflux* terhadap agen

terapeutik dari dalam sel. Contohnya pada leukemia myeloid kronik, sel punca kanker yang menunjukkan ekspresi ABCB1 dan ABCG2 yang berlebihan menunjukkan resistensi terhadap agen kemoterapi *imatinib mesykate*, namun sel kanker yang telah berdifferensiasi menunjukkan ekspresi ABCB1 dan ABCG2 yang sedikit menunjukkan sensitivitas terhadap terapi *imatinib mesylate*.<sup>(62)</sup> Studi tersebut menunjukkan bahwa sel punca kanker dapat meloloskan diri dari terapi dengan cara meningkatkan transporter obat, yang berikutnya menyebabkan rendahnya *bioavailabilitas* pada sel dan resistensi pada kanker. Ekspresi ABCB1 yang berlebihan pada sel punca kanker juga menunjukkan korelasi yang signifikan dengan resistensi pada jenis kanker yang lain, termasuk kanker paru, prostat, dan payudara.<sup>(64)</sup> Pada melanoma, upregulation ABCG5 pada sel punca kanker dilaporkan sebagai mediator resistensi terhadap terapi kanker.<sup>(64)</sup> Selain berfungsi memediasi ekspor dan impor dari obat, transporter ini juga mampu mengeluarkan substrat toksin dari sel kanker.

### 3. *ROS-scavenging* dan aktivitas perbaikan DNA

Terapi yang ada saat ini, termasuk radioterapi dan banyak agen kemoterapi (seperti cisplatin, oxalplatin, methotrexate, doxorubicin, dan lainnya) menyebabkan kematian sel kanker dengan menginduksi kerusakan DNA.<sup>(49,65)</sup> Sel punca kanker mampu meloloskan diri dari

kerusakan DNA yang disebabkan oleh berbagai terapi tersebut melalui beberapa mekanisme, seperti mengubah *checkpoint* siklus sel, meningkatkan kapasitas perbaikan DNA, dan *ROS-scavenging* yang efisien.<sup>(66)</sup> Proses perbaikan DNA yang tinggi diaktivasi pada sel punca kanker berbagai macam jenis sel kanker, termasuk glioma, karsinoma nasofaring, karsinoma paru, dan karsinoma payudara.<sup>(49)</sup>

Pada karsinoma paru *non-small cell* kerusakan DNA yang diinduksi oleh agen terapeutik pada sel punca kanker berhasil diperbaiki dengan mekanisme aktivasi dari jalur pensinyalan *G2-checkpoint-Chk1*, yang berikutnya menyebabkan berhentinya siklus sel dan perbaikan DNA yang efisien. Mekanisme perbaikan DNA ini menyebabkan peningkatan *survival* sel punca kanker dibandingkan non-sel punca kanker yang telah berdiferensiasi.<sup>(67)</sup> Selain itu, sel punca kanker dari kanker yang lain menunjukkan resistensi terhadap *stress* genotoksik dengan mekanisme rendahnya produksi dan tingginya *scavenging* terhadap *ROS* setelah terapi. Uperegulation gen *ROS-scavenging* seperti superoxide dismutase, glutathione peroxidase, dan catalase pada sel punca kanker mengindikasikan bahwa sel punca kanker mampu meloloskan diri dari terapi yang menyebabkan kerusakan DNA dengan cara melakukan *scavenging* terhadap *ROS* dan meminimalisir gangguan toksik akibat terapi.<sup>(55)</sup>

#### 4. *Quiescence* sel punca kanker:

Mekanisme kemoterapi dan radioterapi konvensional adalah menarget fase S sel kanker yang sangat proliferasif. Dikarenakan sel punca kanker bersifat lambat bertumbuh dan pada sebagian besar waktu bersifat quiescent, diasumsikan bahwa Sel punca kanker mampu meloloskan diri dari terapi yang bekerja dengan cara tersebut. Aktivasi sel punca kanker *quiescent* yang telah dorman dalam waktu lama menyebabkan timbulnya rekurensi. Sel yang *quiescent* tidak hanya menunjukkan resistensi terhadap terapi, namun juga memiliki potensi untuk memperbaiki kerusakan yang ada. Sel punca kanker yang quiescent ini kembali memasuki siklus sel dan mengakselerasi regenerasi tumor melalui aktivasi berbagai jalur pensinyalan.<sup>(60,68)</sup> Maka dari itu, eliminasi yang efektif terhadap sel kanker hanya dapat dicapai dengan mengembangkan obat yang dapat mengincar populasi sel punca kanker yang *quiescent* ini.<sup>(11)</sup>

5. Peningkatan aktivasi enzim detoksifikasi pada sel punca kanker

Peningkatan aktivasi enzim detoksifikasi yaitu *aldehyde dehydrogenase* (ALDH) adalah ciri khas dari sel punca kanker.<sup>(49)</sup> Isoform ALDH meningkat secara tajam pada tumor yang agresif dan resisten terhadap radioterapi. Peningkatan isoform ini juga dapat digunakan sebagai penanda prediktif buruknya respon terhadap radioterapi.<sup>(69)</sup> Aktivasi yang tinggi dari isoform ALDH

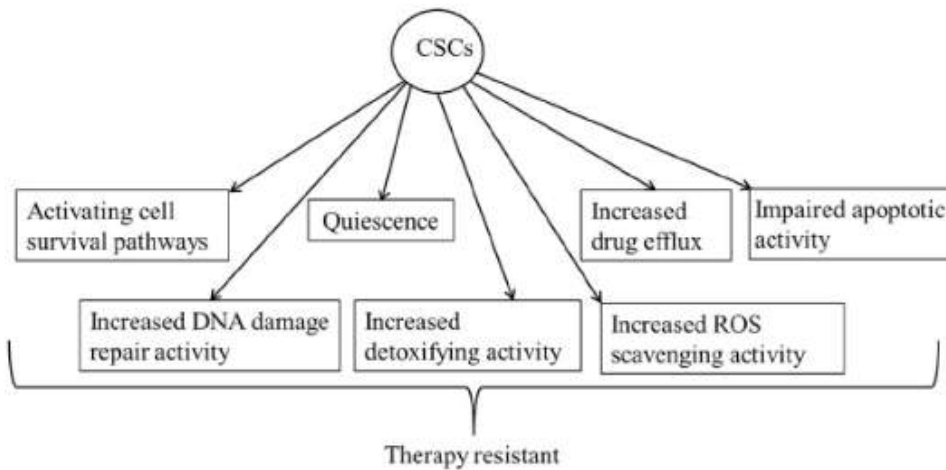
(e.g. ALDH1A1 dan ALDH3A1) menyebabkan sel punca kanker mampu mencerna berbagai obat kemoterapi, seperti cyclophosphamide dan derivatnya, dan mendetoksifikasi produk intermediat obat-obat tersebut, sehingga mampu meminimalisir efek yang ditimbulkan obat.<sup>(70,71)</sup> Upregulasi dari isoform ALDH yang berbeda pada sel punca kanker menyebabkan resistensi terhadap radio dan kemoterapi (e.g., doxorubicin, paclitaxel, gemcitabine, gefitinib, cisplatin, 5-fluorouracil, dan temozolomide) pada berbagai kanker.

Strategi terapi yang mengincar aktivitas ALDH meningkatkan sensitifitas terhadap kemoradioterapi pada berbagai kanker. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan pada aktivitas ALDH sel punca kanker berkorelasi dengan kemampuan resistensi sel punca kanker terhadap terapi.<sup>(49)</sup> Selain itu, Aktivitas ALDH berasosiasi dengan jalur pensinyalan pro-survival pada sel punca kanker. Inhibisi aktivitas ALDH berkorelasi dengan downregulasi jalur pensinyalan rapamycin (mTOR) activity, Notch, PI3K/AKT, dan MAPK/ERK.<sup>(72-74)</sup> Maka dari itu, ALDH memiliki peran yang kompleks pada biologi dan resistensi terapi sel punca kanker, dan inhibisi terhadap aktivitas ALDH adalah potensi terapi yang menjanjikan terhadap sel punca kanker.

Selain beberapa mekanisme yang telah disebutkan sebelumnya, perubahan pada metabolisme, alterasi pada fenomena autofagi, modulasi niche lingkungan mikro tumor, dan gangguan pada jalur apoptosis pada sel punca



kanker dapat berkontribusi pada resistensi sel punca kanker terhadap terapi konvensional. Pengembangan terapi yang mengincar sel punca kanker dapat meningkatkan keluaran klinis pada pasien kanker



Gambar 4 Skema mekanisme resistensi sel punca terhadap terapi. Aktivasi dari jalur sinyal *survival* sel, *quiescence*, meningkatnya *efflux* obat, kegagalan jalur apoptosis, meningkatnya perbaikan kerusakan DNA, meningkatnya aktivitas detoksifikasi, dan meningkatnya pengambilan radikal bebas merupakan kontributor yang mungkin pada resistensi terapi sel punca kanker<sup>(11)</sup>

## Kesimpulan

Model sel punca kanker sebagai patogenesis kanker terus-menerus mengalami perubahan. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa model stokastik dan model sel punca kanker tidak berdiri sendiri-sendiri, namun saling berdampingan. Studi menunjukkan bahwa kanker dikendalikan oleh subpopulasi sel punca kanker. Terapi yang ada hingga saat ini difokuskan terhadap sel kanker yang telah berdiferensiasi dan tidak memberikan pengaruh pada sel punca kanker. Hal tersebut menyebabkan adanya rekurensi. Strategi

terapi yang menggabungkan terapi konvensional dan terapi yang spesifik terhadap sel punca kanker memiliki potensi untuk meningkatkan efektifitas terapi kanker. Halangan yang ada adalah identifikasi yang spesifik terhadap sel punca kanker pada berbagai macam kanker dikarenakan hampir semua penanda yang terdapat pada sel punca kanker juga ditemukan pada sel punca normal. Kurangnya penanda spesifik sel punca kanker mengganggu perkembangan terapi spesifik sel punca kanker dikarenakan potensi efek toksik pada sel punca normal. Identifikasi terhadap fitur utama metabolik dan biologik Sel punca kanker dan terapi yang dapat mengincar sel punca kanker, seperti menginduksi differensiasi, menghancurkan niche sel punca kanker, dan mengaktifkan sel T sitotoksik, dapat menjadi opsi yang menjanjikan untuk eliminasi sel punca kanker. Sel punca kanker berpotensi terlibat dalam progresi tumor dan berkontribusi pada resistensi tumor terhadap terapi. Pemahaman yang lebih baik terhadap fitur seluler dan molekular sel punca kanker bisa memberi manfaat pada manajemen pasien kanker.

# SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING

Achmad Chusnu Romdhoni

Departemen/SMF Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher

RSUD Dr. Soetomo Surabaya

## Pendahuluan

Berdasar pandangan *neural stem cells* (NSCs), sel punca kanker ditengarai merupakan suatu populasi kecil sel dalam tumor, yang mampu melakukan pembaruan diri dan menghasilkan keturunan heterogen untuk membentuk massal tumor. Sejumlah bukti mendukung keberadaan sel punca kanker pada KNF. Pertama, LRCs (*label-retaining cells*) ditemukan pada tikus dengan KNF *xenografts* yang diinsersikan pada faring tikus biasa, dengan yang memiliki persentase kurang dari 0,5% pada *xenografts* tikus dari tiga *cell line* KNF manusia. Kedua, Wang dkk. mengisolasi *side population* (SP) sel mengikuti kriteria sel punca kanker dari *cell line* KNF manusia dengan menggunakan sel-permeable-DNA spesifik *bisbenzimidazole dye* Hoechst 33342 dan diteliti lebih lanjut karakteristik biologis sel *side population* termasuk proliferasi, pembaruan diri, dan tumor-inisiasi. Dalam salah satu *cell line* KNF *undifferentiated* CNE-2, jumlah sel *side population* tampak kurang dari 3% dari seluruh

populasi. Setelah disortir secara *in vitro*, sel-sel *side population* menunjukkan potensi proliferasi yang lebih besar dan menghasilkan klon lebih signifikan dari sel-sel *non- side population*. Selain itu, sel *side population* dapat membantu berkembangnya sel-sel *non- side population*, sedangkan *non- side population* sel tidak mungkin mampu membangkitkan sel *side population*. Selain itu, peningkatan ketahanan terhadap terapi konvensional termasuk kemoterapi dan radioterapi dapat diamati dalam sel *side population*. Selain itu, didapatkan bahwa sepuluh ribu sel *side population* mencukupi untuk membentuk tumor sementara sel *non- side population* memerlukan 200.000.<sup>(30,75)</sup> Hal ini menunjukkan bahwa sel *side population* dan *non- side population* berbeda dalam kemampuan untuk mengawali terjadinya tumor.

Jika hipotesis tersebut terbukti benar tentang adanya sel punca di nasofaring normal dan KNF, maka akan membuka bidang baru untuk meneliti tentang onkogenesis, kemajuan dan pengobatan serta resistensi KNF. Konsep ini menantang pandangan tradisional tentang pertumbuhan tumor, yang menyebutkan bahwa sel-sel tumor diasumsikan sama untuk tumorigenesis, dan heterogenitas tumor berkembang dari mutasi acak (*random mutation*) atau seleksi alam. Sedangkan hipotesis sel punca kanker mengusulkan bahwa tumor di inisiasi dan dipelihara oleh minoritas sel tumor dan heterogenitas tumor berasal dari penyimpanan "diferensiasi" sel ini.<sup>(30)</sup>

Hipotesis sel punca kanker banyak menjelaskan tentang asal dari KNF. Pembaruan diri (*self-renewal*) sangat penting dalam menunjukkan *stemness* dari sel punca kanker. Jika

### **Pendekatan terapeutik sel punca kanker karsinoma nasofaring**

Berbagai studi yang dilakukan menunjukkan bahwa menarget sel punca kanker dapat menjadi strategi yang cukup menjanjikan dalam terapi kanker. Berdasar atribut dari sel punca kanker KNF, banyak upaya telah dikembangkan untuk menarget sel punca kanker KNF secara spesifik (gambar).

Nigericin baru-baru ini dilaporkan dapat menarget sel punca kanker secara selektif dan dapat mensensitisasi sel punca kanker pada KNF terhadap cisplatin baik *in vitro* dan *in vivo*. Nigericin mengurangi persentasi SP pada derivat *cell line* CNE-2 yaitu sel S18 (memiliki kemampuan metastasis yang lebih tinggi) dan pada sel S16 (memiliki kemampuan metastasis yang lebih rendah). *Downregulation* dari *polycomb group protein* Bmi-1 berkontribusi terhadap efek inhibisi dari nigericin terhadap sel punca kanker.<sup>(104)</sup> Blok terhadap CCR7 dengan antibodi anti CCR7 menghapuskan kemampuan membentuk *sphere* oleh c666-1 *in vitro*.<sup>(112)</sup>

Shen and *colleagues* pada penelitiannya mendapatkan bahwa resveratrol menghambat atribut sel punca kanker melalui aktivasi dari p53 dan efek ini dapat dibalikkan dengan cara mematikan p53. Selanjutnya, resveratrol dapat mensupresi *stemness* dan transisi epitelial mensenkimal melalui reaktivasi p53 dan menginduksi miR-145 dan miR-200c, yang pada sel punca kanker KNF telah mengalami *downregulated*.<sup>(127)</sup> Epigallocatechin gallate, catechin yang paling berlimpah pada teh hijau, dilaporkan

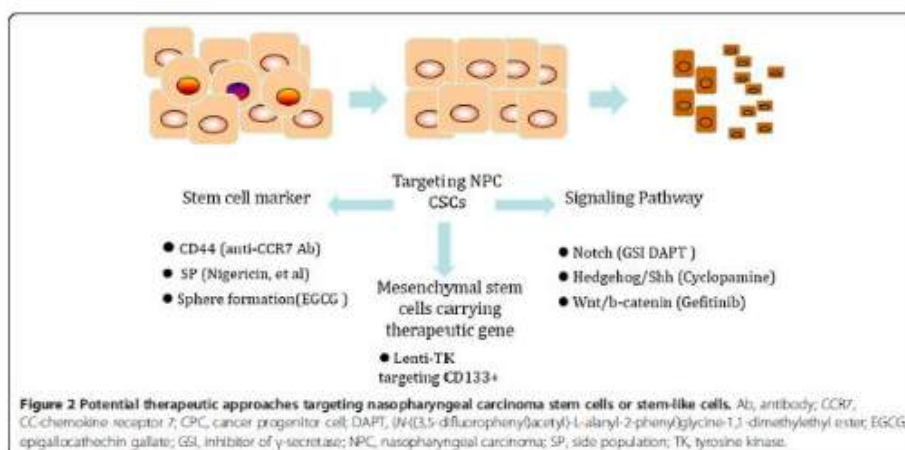
mampu meregulasi sel punca kanker KNF dan kapasitas *self-renewal* mereka, dan menghambat karakteristik invasif mereka.<sup>(128)</sup> Smac mimetics dikombinasikan dengan TRAIL secara selektif mampu menarget sel punca kanker, mengurangi persentase sel SP, menghambat kemampuan *colony-forming* dan *sphere-forming*, dan mengeliminasi sel punca kanker pada *xenograft* tikus.<sup>(127)</sup>

Sinyal *Notch* penting untuk kemampuan *self-renewal* dan pemeliharaan dari sel punca. Pada sel punca kanker, jalur sinyal *Notch* ini umumnya dalam keadaan aktif. Yu and colleagues melaporkan bahwa *Notch inhibitor*, (N-((3,5-difluorophenyl)acetyl)-L-alanyl-2-phenyl)glycine-1,1 dimethylethyl ester, dapat mereduksi proporsi sel SP pada *cell line* CNE 1,2 dari KNF.<sup>(129)</sup> Ester ini menghambat proliferasi sel KNF, menghambat sel SP, mengurangi pembentukan koloni, dan pembentukan tumor pada *xenograft* pada tikus telanjang yang mengalami defisiensi imun, dan menginduksi apoptosis dari sel KNF. Studi ini menunjukkan bahwa inhibisi jalur sinyal *Notch* dapat menjadi pendekatan klinis yang menjanjikan pada terapi KNF dengan menjadikan sel punca kanker sebagai target.

Jalur reseptor *epidermal growth factor* memegang peran penting pada regulasi sel punca kanker.<sup>(130)</sup> Efek dari reseptor *epidermal growth factor* pada pemeliharaan sel punca kanker utamanya dimediasi oleh sinyal AKT, dan  $\beta$ -catenin bertanggung jawab untuk mengatur atribut sel punca dalam merespon aktivasi *epidermal growth factor receptor*/AKT. Sel tumor yang berasal dari tikus yang telah diterapi dengan cisplatin tumbuh secara cepat, dimana pertumbuhan ulang pada sel tumor tikus yang diterapi

dengan gefitinib sangat berkurang. Ekspresi dari reseptor *epidermal growth factor* berhubungan dengan ekspresi  $\beta$ -catenin dan nanog pada spesimen tumor primer pasien KNF. Penemuan ini menyediakan bukti mekanik dan preklinikal yang mendukung penggunaan gefitinib secara sendirian, atau secara kombinasi dengan agen kemoterapeutik pada terapi pasien KNF.

Jalur *hedgehog* merupakan sebuah jalur yang terlibat dalam pemeliharaan sel punca, jalur ini diaktivasi melalui pengikatan ligan *hedgehog* (*Sonic hedgehog*) kepada reseptor protein transmembran *patched*, melepaskan inhibisi dari *smoothened* dan kemudian mengaktifasi komponen sinyal *downstream* dan transkripsi *-gli-mediati*d dari gen target. EBV mengaktifasi jalur sinyal *hedgehog* melalui induksi autokrin terhadap ligan *sonic hedgehog*.<sup>(131,132)</sup> Blok terhadap jalur ini menggunakan cyclopamine, sebuah inhibitor spesifik terhadap jalur sinyal *sonic hedgehog*, terbukti mampu mengurangi proliferasi dari sel epitelia KNF dan menginduksi apoptosis dari sel KNF.



**Gambar 20.** Potensi pendekatan terapi terhadap sel punca kanker<sup>(113)</sup>

## **Kesimpulan dan perspektif masa depan**

Perilaku biologik EBV dan penanda permukaan spesifik KNF membuat peneliti berhipotesis bahwa patogenesis KNF berasal dari ekspansi klonal *undifferentiated* dari limfosit B atau dediferensiasi dari epitel nasofaring melalui pemrograman ulang transisi epitelial mesenkimal atau mutasi dari sel epitel nasofaring normal. Asumsi ini masih membutuhkan bukti eksperimen yang lebih lanjut. Serupa dengan sifat yang heterogen dari kanker solid, asal muasal dari sel punca kanker pada individual yang berbeda dengan tipe yang sama dapat bervariasi dikarenakan faktor epigenetik, genetik dan lingkungan mikro tumor. Meskipun banyak studi menunjukkan agen terapi yang menarget sel punca KNF ini menjanjikan, masih sedikit bukti komprehensif yang menunjukkan bahwa agen yang diajukan tersebut spesifik terhadap sel punca kanker KNF dan lebih efektif dari terapi konvensional. Terapi yang diajukan tersebut masih membutuhkan penelitian lebih jauh, terutama melalui eksperimen *in vivo* yang teliti, sebelum pada akhirnya digunakan pada percobaan klinis.

Beberapa faktor harus dipertimbangkan dalam pengembangan terapi spesifik terhadap sel punca kanker KNF; pertama, reliabilitas menggunakan penanda permukaan sel atau skrining fungsional sebagai metode untuk mengisolasi sel punca kanker dinilai masih kontroversial. ABCG2+ dan ALDH1high tidak dapat berperan sendirian sebagai penanda sel punca kanker<sup>(133,134)</sup> Faktor kedua adalah dikarenakan sifat heterogen dari sel KNF dan sel punca kanker KNF membutuhkan perencanaan terapi yang sifatnya individual. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan



untuk memperoleh karakteristik primer dan profil ekspresi regulasi molekular pada sel punca kanker.

Sel punca kanker terlihat lebih resisten terhadap reagen kemoterapeutik dibandingkan dengan sel tipe dewasa. Sel punca kanker secara karakteristik mengekspresikan protein yang mampu menyebabkan resistensi terhadap obat. Apabila hal ini benar merupakan atribut sel punca kanker KNF, terapi dengan target sel punca kanker secara langsung diharapkan menghasilkan respon yang lebih reliabel pada penyakit primer maupun metastasis.

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut baik *in vitro* maupun *in vivo* untuk mengetahui sensitivitas sel punca kanker terhadap berbagai macam agen terapi yang diusulkan. Apabila terapi berhasil, bagian dari sel kanker yang dapat berubah secara cepat menjadi massa kanker yang berbahaya dapat dieliminasi (gambar). Penelitian terkait atribut unik dari sel punca kanker KNF merupakan prioritas yang tinggi dalam pengembangan diagnostik awal dan strategi terapi yang efektif terhadap KNF.

# Sel Punca Karsinoma Nasofaring

## ORIGINALITY REPORT

20%

SIMILARITY INDEX

19%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[adoc.pub](http://adoc.pub)

Internet Source

18%

2

[link.springer.com](http://link.springer.com)

Internet Source

1%

3

Farhadul Islam, Vinod Gopalan, Alfred King-Yin Lam. "Cancer Stem Cells", Elsevier BV, 2019

Publication

<1%

4

[repository.unair.ac.id](http://repository.unair.ac.id)

Internet Source

<1%

5

Hong-Bo Zhang, Cai-Ping Ren, Xu-Yu Yang, Lei Wang, Hui Li, Ming Zhao, Hong Yang, Kai-Tai Yao. "Identification of label-retaining cells in nasopharyngeal epithelia and nasopharyngeal carcinoma tissues", Histochemistry and Cell Biology, 2006

Publication

<1%

6

[www.scribd.com](http://www.scribd.com)

Internet Source

<1%

Exclude quotes Off

Exclude matches < 10 words

Exclude bibliography On