



# **SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING**

**ACHMAD CHUSNU ROMDHONI**

# SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING

Penulis

**Achmad Chusnu Romdhoni**



## **SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING**

Penulis: Achmad Chusnu Romdhoni

ISBN 978-602-473-780-1 (PDF)

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: [adm@aup.unair.ac.id](mailto:adm@aup.unair.ac.id)

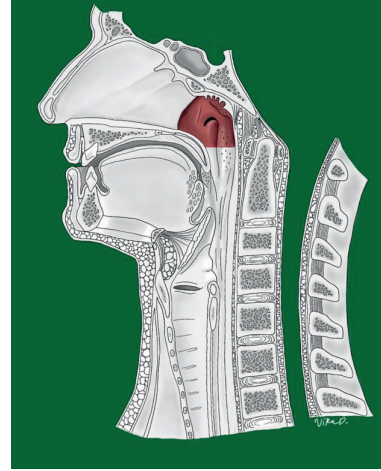
Redaktur (Anas Abadi)

Layout (Djaiful Eko Suharto)

AUP (1137/11.21)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis  
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



## Prakata

Puji syukur ke hadirat Allah Swt. atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga Buku Sel Punca Karsinoma Nasofaring (KNF) dapat diselesaikan. Buku ini diharapkan bisa menjadi tambahan referensi bagi teman sejawat, khususnya dokter spesialis THT dan Onkologi, serta masyarakat pada umumnya. Buku ini diharapkan mampu untuk menambah wawasan tentang Sel Punca KNF yang dirangkum dengan bahasa yang mudah dipahami. Buku ini juga menghadirkan penjelasan mengenai Sel Punca KNF secara lengkap dan mendalam sesuai kondisi di Indonesia.

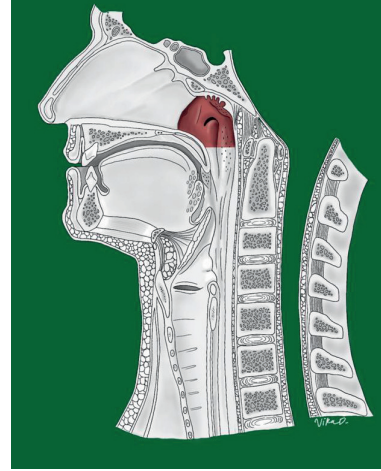
Terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah ikut membantu dalam proses penyempurnaan dan penyelesaian buku ini.

Kami menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam buku ini. Untuk itu, kritik dan saran terhadap penyempurnaan buku ini sangat diharapkan. Semoga buku ini dapat memberi manfaat bagi pembaca, khususnya di bidang Kedokteran dan bagi semua pihak yang membutuhkan.

Surabaya, Juni 2021

**Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.THT-KL(K), FICS.**





# Daftar Isi

Prakata .....	v
<b>1 SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING .....</b>	<b>1</b>
1. Pendahuluan .....	1
2. Potensi Sel Punca .....	2
3. Homeostasis Sel Punca .....	3
4. Bukti Sel Punca .....	5
<b>2 SEL PUNCA KANKER .....</b>	<b>7</b>
1. Pendahuluan .....	7
2. Asal Sel Punca Kanker.....	10
3. Peran Sel Punca Kanker dalam Progresivitas Tumor .....	11
A. Sel Punca Kanker dalam Inisiasi Tumor ....	11
B. Sel Punca Kanker dan Vaskulatur Tumor ..	12
C. Metastasis Kanker dan <i>Circulating Tumor Cells</i> .....	13
4. Sel Punca Kanker pada Resistansi Terapi .....	15

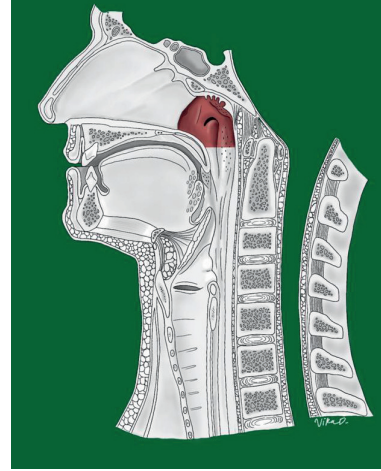
5. Mekanisme Resistansi Terapi Sel Punca Kanker	16
A. Aktivasi Jalur Pensinyalan.....	16
B. Peningkatan <i>Efflux</i> Obat Menggunakan <i>Transporter ATP-Binding Cassette</i> .....	17
C. <i>ROS-Scavenging</i> dan Aktivitas Perbaikan DNA .....	18
D. <i>Quiescence</i> Sel Punca Kanker .....	18
E. Peningkatan Aktivasi Enzim Detoksifikasi pada Sel Punca Kanker .....	19
5. Kesimpulan.....	20

# 3

## SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING ..... 23

1. Pendahuluan .....	23
2. Bukti Eksperimental untuk Sel Punca Karsinoma Nasofaring .....	25
A. <i>Label-Retaining Cells</i> .....	26
B. <i>Side Population Cells</i> .....	29
C. Sel ALDH1 <i>High</i> .....	31
D. Sel CD44+ .....	33
E. Sel CD133+.....	36
F. Faktor lain .....	37
G. <i>Sphere-Forming Cells</i> .....	37
3. Asal Sel Punca Kanker Karsinoma Nasofaring	38
A. Hilangnya Diferensiasi dari Sel Limfosit B Mukosa atau Sel Epitel Nasofaring .....	39
B. Transisi Epitelial-Mesenkimal Menginduksi Sel Progenitor Kanker .....	40
C. Berasal dari Sel Punca Normal .....	41
4. Pendekatan Terapeutik Sel Punca Kanker Karsinoma Nasofaring.....	42
5. Kesimpulan dan Perspektif Masa Depan .....	44

Daftar Pustaka.....	47
Indeks.....	59



# Daftar Gambar

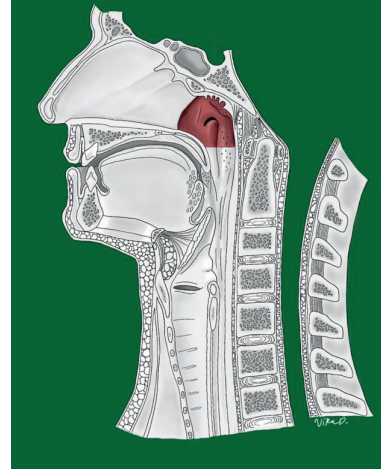
<b>Gambar 1.</b>	Model patogenesis kanker .....	9
<b>Gambar 2.</b>	Mutasi dapat terjadi pada sel punca, sel progenitor, dan sel yang telah berdiferensiasi.....	10
<b>Gambar 3.</b>	Peran sel punca kanker pada progresi kanker.....	14
<b>Gambar 4.</b>	Skema mekanisme resistansi sel punca terhadap terapi .....	20
<b>Gambar 5.</b>	Identifikasi LRCs pada epitel nasofaring tikus normal.....	26
<b>Gambar 6.</b>	Pelabelan (BrdU/3 H-TdR) pada sel epitel nasofaring, lidah, dan esofagus tikus.....	27
<b>Gambar 7.</b>	Pemeriksaan histologi tumor <i>xenograft</i> yang diberikan pada tikus normal .....	27
<b>Gambar 8.</b>	Pelabelan sel kanker pada tumor <i>xenograft</i> diberi label BrdU dan/atau 3 H-TdR .....	28
<b>Gambar 9.</b>	Pembentukan klon pada sel SP .....	29
<b>Gambar 10.</b>	Pembentukan tumor pada sel SP .....	30
<b>Gambar 11.</b>	Klonogenisitas dan proliferasi (ALDH) <sup>high</sup> .....	31



<b>Gambar 12.</b> Level ekspresi mRNA relatif dari OCT-4, BMI-1, KLF4, dan SOX2 pada sel ALDH1 positif dan ALDH1 negatif dinilai menggunakan <i>real time</i> PCR.....	32
<b>Gambar 13.</b> Analisis ekspresi gen ALDH1 dan ABCG2 .....	33
<b>Gambar 14.</b> Resistansi sel <i>aldehyde dehydrogenase</i> (ALDH)high terhadap kemo/radioterapi.....	33
<b>Gambar 15.</b> Hubungan antara <i>marker</i> sel CD44, asam hialuronat, dan sistem PI3K-Akt .....	34
<b>Gambar 16.</b> Kurva pertumbuhan sel dan formasi klon CD44+ dan CD44-.....	36
<b>Gambar 17.</b> Aktivitas pembentukan tumor sel CD133 pada tikus normal.....	37
<b>Gambar 18.</b> Laporan profil fungsional/ekspresi yang baru ditemukan untuk mengidentifikasi dugaan sel punca KNF manusia .....	38
<b>Gambar 19.</b> Asal sel punca KNF.....	41
<b>Gambar 20.</b> Potensi pendekatan terapi terhadap sel punca kanker.....	44

# BAB 1

## Sel Punca Karsinoma Nasofaring



### 1. PENDAHULUAN

Sel punca atau *stem cell* merupakan jenis sel dengan tiga karakteristik sebagai berikut, belum berdiferensiasi, mampu memperbanyak diri, serta mampu berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel. Sel punca merupakan sel yang belum memiliki bentuk dan fungsi spesifik. Sel ini memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel totipoten, pluripoten, multipoten, oligopoten, dan unipoten. Populasi sel punca dalam suatu jaringan *mature*, digambarkan sebagai suatu populasi sel inaktif, yang fungsinya baru terlihat pada saat dan keadaan tertentu.<sup>(1)</sup>

Sel punca terbagi menjadi dua jenis sesuai tingkat maturasinya, yaitu sel punca embrionik dan sel punca dewasa. Sel punca embrionik ditemukan saat perkembangan individu masih berada dalam tahap embrio. Sel punca ini merupakan *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 akitivitas enzim telomerase yang tinggi.

Sel punca dewasa adalah sel punca yang tampak di antara 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 *self-renewal* secara simetris dan membagi diri dengan menghasilkan sel anak yang memiliki kemampuan identik dengan sel induk. Melalui diferensiasi, sel punca berubah dengan hierarki 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.

## 2. POTENSI SEL PUNCA

Salah satu sifat penting sel punca adalah mempunyai sifat plastisitas (diferensiasi) untuk menjadi berbagai jenis sel. Terdapat lima 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.

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 di mana 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 mengubah 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>

### 3. HOMEOSTASIS SEL PUNCA

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 di dalam 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 respons terhadap rangsangan spesifik. Jumlah sel yang memperbarui dan berdiferensiasi secara akurat diatur untuk mempertahankan homeostasis jaringan.

*Niche* adalah suatu habitat yang menyuplai 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>

*Niche* sel punca terdiri atas 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>

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>

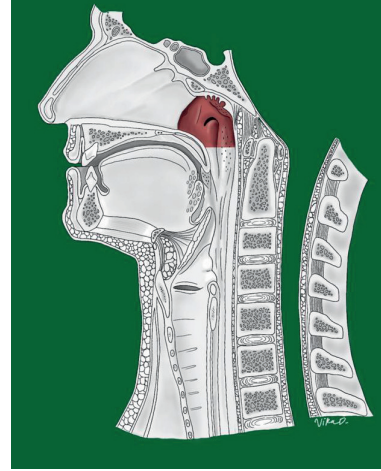
## 4. BUKTI SEL PUNCA

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, di mana 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>



## BAB 2

## Sel Punca Kanker



## 1. 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>

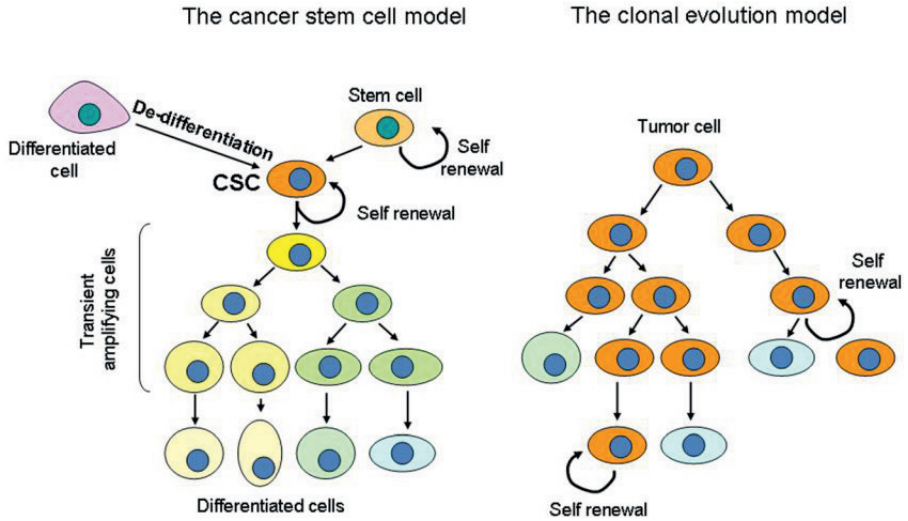
Model stokastik/klonal evolusioner pertama kali dikemukakan oleh Peter Nowell pada 1976. Model ini secara tradisional diterima sebagai dasar teori heterogenitas tumor. Berdasarkan model ini, sel dalam sebuah tumor bersifat homogen dan memiliki potensi yang sama untuk menjadi *tumor initiating cell* yang 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, resistansi terhadap terapi, dan rekurensi.<sup>(12)</sup> Berdasarkan model ini, kanker terorganisasi secara hierarki dengan sel punca kanker pada puncak tertinggi hierarki 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 resistansi terapi dan progresi penyakit, di mana sel punca kanker adalah subpopulasi yang mampu melanjutkan progresivitas penyakit setelah pemberian terapi diakibatkan resistansinya 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 progresivitas penyakit.<sup>(22)</sup>



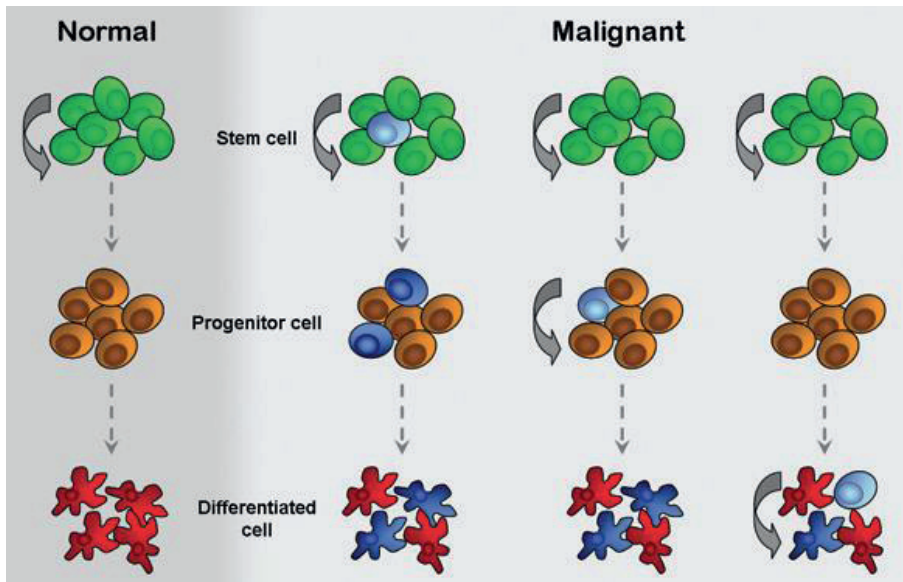
**Gambar 1.** Model Patogenesis Kanker. (A) Pada model sel punca kanker (CSC), hanya subpopulasi kecil sel kanker (sel punca kanker) yang memiliki kemampuan ‘stemness’ dan memiliki kapasitas untuk menginisiasi, mempertahankan, dan meregenerasi tumor pada resipien baru. Sel-sel ini berbeda secara fungsional 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>

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 dediferensiasi 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 pengkhususan terhadap aturan, dan teori dediferensiasi asal tetap berlaku umum untuk kanker sampai tahun 1980. Kemudian studi seluler mengenai asal kanker hepatokarsinogenesis menunjukkan bahwa kanker hati tidak timbul dari dediferensiasi 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 dievaluasi 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 respons terapi yang baik dan tahan lama, maka sel punca kanker harus dihilangkan.<sup>(25,26)</sup>

## 2. 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



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

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 de-diferensiasi. 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>

### 3. 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>

#### A. Sel Punca Kanker dalam Inisiasi Tumor

Sel punca kanker mampu mengganggu kontrol ketat terhadap proses *self-renewal* dan diferensiasi, serta 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 diferensiasi pada sel inisiasi glioblastoma.<sup>(30)</sup> Sel punca kanker dari kanker kolon mampu membentuk massa koloni yang terdiri atas tiga macam sel epitelial yang telah berdiferensiasi. 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 diferensiasi yang berasal dari sel punca kanker membentuk komponen mayoritas dari tumor dan memegang peran penting dalam pertumbuhan tumor yang berkelanjutan.

## B. 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 menyekresikan 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 nonangiogenik.<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 imunodefisien 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 CD1331) pada karsinoma hepatoseluler merangsang angiogenesis dan tumorigenesis dengan mengaktifkan jalur pensinyalan neurotensin/interleukin-8/CXCL1.<sup>(28)</sup> *Niche*

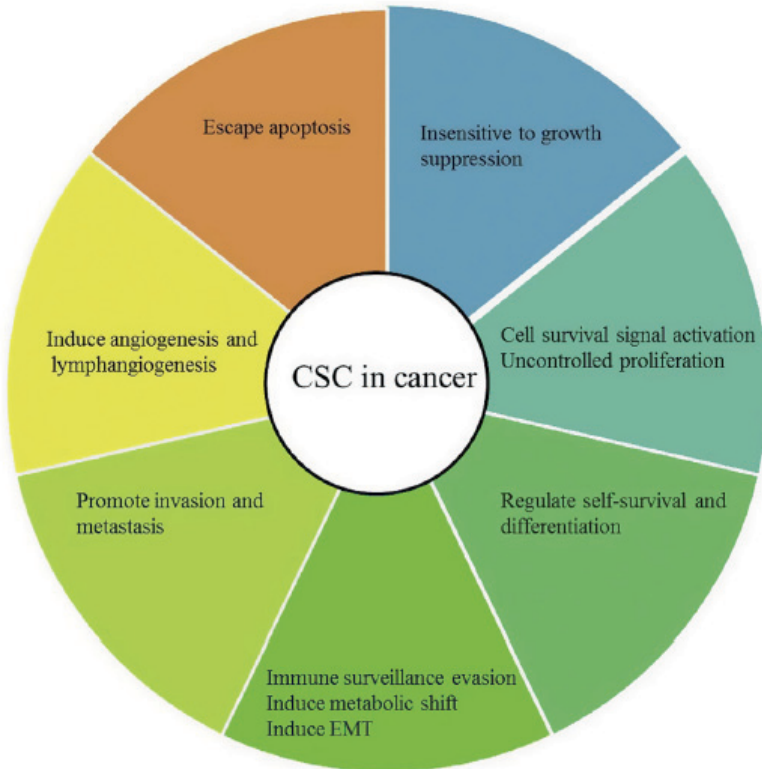
vaskular sel punca kanker menyekresikan berbagai faktor vaskulogenik yang menginduksi angiogenesis dan lymphangiogenesis tumor.<sup>(34,39)</sup>

### C. 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 mengolonisasi untuk membentuk kanker metastasis cancer.<sup>(41)</sup> Hasil studi menunjukkan bahwa epithelial to mesenchymal transition (EMT), sebuah proses di mana 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 di antara fenotip epitelial dan mesenkimal dan menjalankan proses metastasis.<sup>(43)</sup> Dengan akuisisi EMT, sel punca kanker mendapat kemampuan hilangnya polaritas, kemampuan untuk bermigrasi, resistan terhadap apoptosis, meningkatnya produksi enzim pendegradasi matriks ekstraseluler, dan kemampuan invasi yang lebih tinggi, di mana hal-hal ini menyebabkan metastasis dan progresi tumor. Contohnya, sel punca kanker dari kanker ovarium menunjukkan peningkatan invasi dan kemampuan migrasi dengan mengaktivasi NF- $\kappa$ B dan meningkatkan ekspresi matrix metallopeptidase 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 mengaktivasi 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>



**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 atas sel kanker yang telah terdiferensiasi.<sup>(11)</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 respons imun pejamu.

#### 4. SEL PUNCA KANKER PADA RESISTANSI TERAPI

Meskipun terus terjadi perbaikan terhadap modalitas terapi, kekambuhan kanker dan resistansi 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 resistansi terapi dan kekambuhan kanker pada pasien dengan kanker.<sup>(48-51)</sup> sel punca kanker dapat menjadi resistan 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 resistansi kemoterapi.<sup>(52)</sup>

Sel punca kanker juga menunjukkan resistansi 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 resistansi terhadap terapi kemoradiasi.

## 5. MEKANISME RESISTANSI TERAPI SEL PUNCA KANKER

Resistansi 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 resistansi terhadap terapi konvensional pada kanker. Berbagai mekanisme di atas akan dibahas lebih dalam pada bagian ini. (11)

### A. Aktivasi Jalur Pensinyalan

Aktivasi jalur pertumbuhan dan/atau *self-renewal* seperti *Hedgehog*, *Notch*, *TGF- $\beta$* , and *Wnt/ $\beta$ -catenin* terlibat dalam resistansi 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, resistansi, 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/ $\beta$ -catenin* dapat sangat meningkatkan

sensitivitas sel punca kanker pada keganasan hematopoetik terhadap imatinib (agen kemo yang berperan sebagai inhibitor tirosin 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 resistansi sel punca kanker terhadap terapi.

## **B. 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 resistansi 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 resistansi terhadap agen kemoterapi *imatinib mesylate*, namun sel kanker yang telah berdiferensiasi 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 resistansi pada kanker. Ekspresi ABCB1 yang berlebihan pada sel punca kanker juga menunjukkan korelasi yang signifikan dengan resistansi 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 resistansi terhadap terapi kanker.<sup>(64)</sup> Selain berfungsi memediasi ekspor dan impor dari obat, transporter ini juga mampu mengeluarkan substrat toksin dari sel kanker.

### C. 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 resistansi 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>

### D. Quiescence Sel Punca Kanker

Mekanisme kemoterapi dan radioterapi konvensional adalah menarget fase S sel kanker yang sangat proliferasif. Oleh karena 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

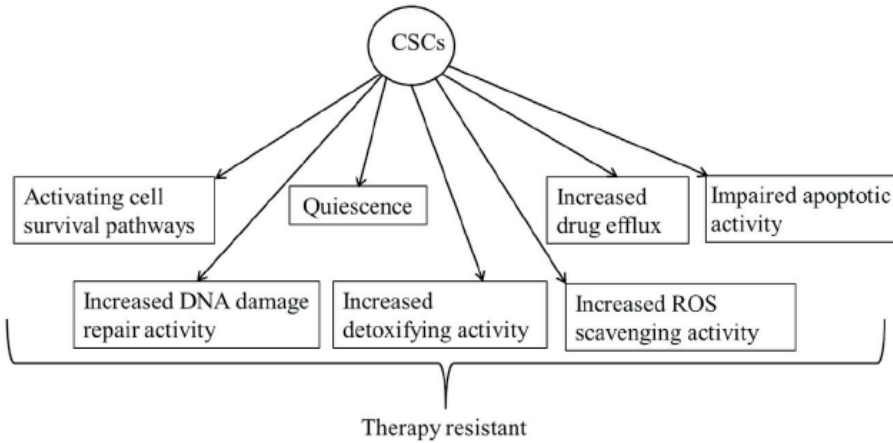
rekurensi. Sel yang *quiescent* tidak hanya menunjukkan resistansi terhadap terapi, namun juga memiliki potensi untuk memperbaiki kerusakan yang ada. Sel punca kanker yang *quiescent* ini kembali memasuki siklus sel dan mengakselerasi regenerasi tumor melalui aktivasi berbagai jalur pensinyalan.<sup>(60,68)</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>

### **E. 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 resistan terhadap radioterapi. Peningkatan isoform ini juga dapat digunakan sebagai penanda predikatif buruknya respons 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 resistansi 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 sensitivitas terhadap kemoradioterapi pada berbagai kanker. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan pada aktivitas ALDH sel punca kanker berkorelasi dengan kemampuan resistansi 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 resistansi 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 resistansi sel punca kanker terhadap terapi konvensional. Pengembangan terapi yang mengincar sel punca kanker dapat meningkatkan keluaran klinis pada pasien kanker.



**Gambar 4.** Skema Mekanisme Resistansi 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 resistansi terapi sel punca kanker.<sup>(11)</sup>

## 5. KESIMPULAN

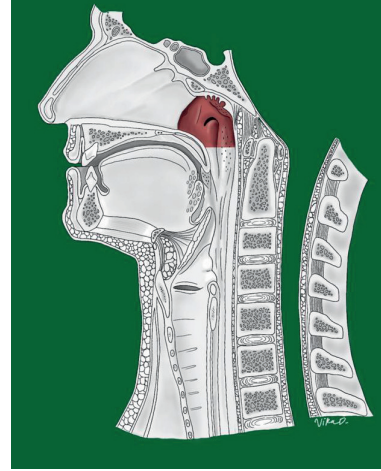
Model sel punca kanker sebagai patogenesis kanker terus-menerus mengalami perubahan. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa model stokastik dan model sel punca kanker tidak berdiri sendiri-sendiri, namun saling berdampingan. Studi menunjukkan bahwa kanker dikendalikan oleh subpopulasi sel punca kanker. 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 mengombinasikan terapi konvensional dan terapi yang spesifik terhadap sel punca kanker memiliki potensi untuk meningkatkan efektivitas 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 diferensiasi, 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 resistansi tumor terhadap terapi. Pemahaman yang lebih baik terhadap fitur seluler dan molekuler sel punca kanker bisa memberi manfaat pada manajemen pasien kanker.

Proof 1\_07/07/21

## BAB 3

# Sel Punca Karsinoma Nasofaring



## 1. 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 resistansi 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 diinisiasi dan dipelihara oleh minoritas sel tumor dan heterogenitas tumor berasal dari penyimpangan “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 sel punca KNF berproliferasi tetapi gagal untuk memperbarui diri, maka kelompok sel punca KNF suatu saat nanti akan habis. Melalui pertimbangan dalam hal kesamaan antara sel punca kanker dan sel punca normal, dalam hal pembaruan diri dan sel penanda permukaan, dapat dipahami bahwa sel punca kanker berasal dari mutasi NMS, yang menghindar dari kontrol proliferasi sehingga dapat melakukan pembaruan-diri. Sejumlah bukti menunjukkan bahwa hal ini dapat terjadi. Sebagai contoh, Kim *et al.* mengisolasi *putative bronchio-alveolar stem cells* (BASC) dari paru-paru tikus. Ditemukan K-ras untuk mengaktifkan perluasan BASCs dan mengubah sel-sel ini menjadi adenokarsinoma prekursor.<sup>(76)</sup> Selain itu, Guo *et al.* menunjukkan bahwa delesi PTEN dalam sel punca hematopoietik tikus

diduga mengakibatkan gangguan *myeloproliferative* dan diikuti oleh kejadian leukemia akut *T-lymphoblastic*.<sup>(30,77)</sup>

Selain itu, ada kemungkinan lain bahwa sel progenitor atau sel yang telah berdiferensiasi yang mengalami mutasi dan mendapatkan kemampuan pembaruan diri, menimbulkan subset dari tumor sel dengan beberapa sifat NMSc. Banyak jalur yang penting untuk pemeliharaan NMSs dengan ditemukannya disregulasi dalam berbagai jenis kanker. Sebagai contoh, IMT-1, anggota kelompok gen *Polycomb* (PCG), diperlukan untuk pemeliharaan dan *self-renewal* sel punca embrional dan somatik. Dalam konteks KNF, Song *et al.* menyatakan bahwa Bmi-1 ditemukan sangat banyak tereksresi dalam kedua jenis *cell line* KNF maupun sampel jaringan KNF, namun tidak berhubungan dengan prognosis pasien KNF. Secara eksperimental, *over* ekspresi Bmi-1 cukup untuk membuat sel epitel normal nasofaring menjadi immortal melalui induksi aktivitas *telomerase reverse transcriptase* dan inhibisi ekspresi p16<sup>Ink 4a</sup>.<sup>(30,78)</sup>

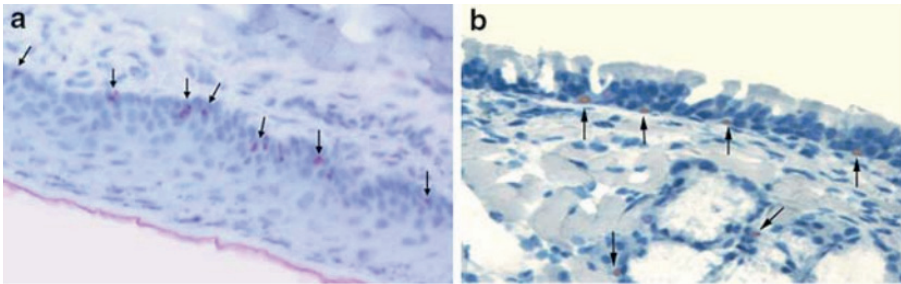
Identifikasi sel punca KNF diperlukan untuk menunjukkan keberadaannya. Su, *et al.* menggunakan *cell line* SUNE-1 5-8F untuk mengidentifikasi keberadaan sel punca KNF melalui kemampuan proliferasi, ekspresi petanda sel punca kanker, faktor kemampuan memperbarui dirinya (*self-renewal*) dan ketahanannya terhadap kemoterapi serta radiasi, menunjukkan bahwa CD44<sup>+</sup> merupakan petanda permukaan (*surface marker*) dari sel punca KNF. Pendapat ini didukung oleh beberapa peneliti lain yang melaporkan bahwa fenotip sel punca KNF adalah CD44<sup>+</sup>.<sup>(79-81)</sup>

## 2. BUKTI EKSPERIMENTAL UNTUK SEL PUNCA KARSINOMA NASOFARING

Berikut merupakan beberapa bukti eksperimental untuk sel punca karsinoma nasofaring.

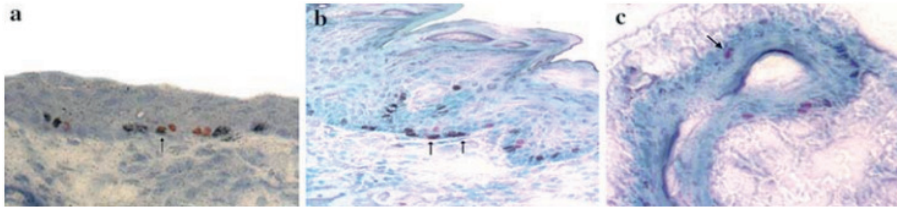
### A. Label-Retaining Cells

Sel punca dewasa dapat dikenali dengan menggunakan pendekatan *label-retaining cells* (LRCs). Pendekatan ini berdasarkan kemampuan sel punca untuk menahan analog nukleosida, misal bromodeoxyuridine. Zhang *et al.*, berhasil mengidentifikasi LRCs dari epitel nasofaring dengan cara menginjeksi tikus neonatal dengan bromodeoxyuridine (BrdU).<sup>(82)</sup> Didapatkan 2% sel dengan kemampuan *label retaining* jangka panjang terhadap bromodeoxyuridine pada nasofaring tikus dewasa dengan menggunakan teknik *immunostaining*. Dengan menggunakan teknik label radioaktif thymidine, ditemukan bahwa dari seluruh LRCs tersebut didapatkan 12% di antaranya sedang mengalami fase S pembelahan sel, mengindikasikan bahwa sel punca juga membelah, kemungkinan secara asimetrik. Selain BrdU, <sup>3</sup>H-thymine deoxyribose (<sup>3</sup>H-TdR) juga biasa digunakan sebagai petanda sel punca dewasa.



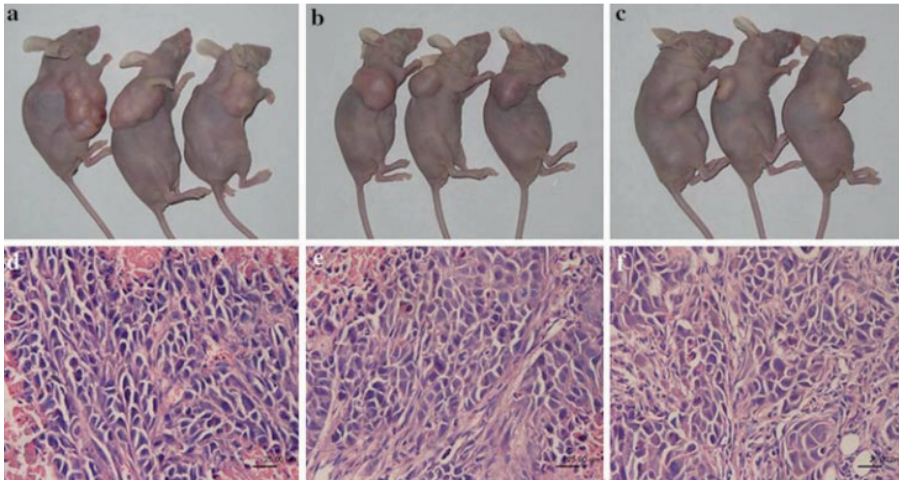
**Gambar 5.** Identifikasi LRCs pada Epitel Nasofaring Tikus Normal. Sel diberi suntikan zat BrdU. Terlihat terdapat sel yang mampu menahan BrdU (panah). a) Epitel skuamos nasofaring; b) Epitel kolumnar nasofaring. Hal ini menunjukkan adanya sel punca pada jaringan normal.<sup>(82)</sup>

Tiga *cell lines* dari kanker nasofaring (5-8 F, 6-10B, and TMNE) diberi label bromodeoxyuridine *in vitro* dan kemudian masing-masing ditanam pada punggung tikus normal, di mana selanjutnya tumor tersebut berkembang. LRCs ditemukan pada ketiga jenis tumor KNF *xenograft* tersebut (0.3% dari sel), 16% di antara LRCs tersebut juga terlabel dengan radioaktif thymidine. Keberadaan sel epitel dengan kemampuan LRCs

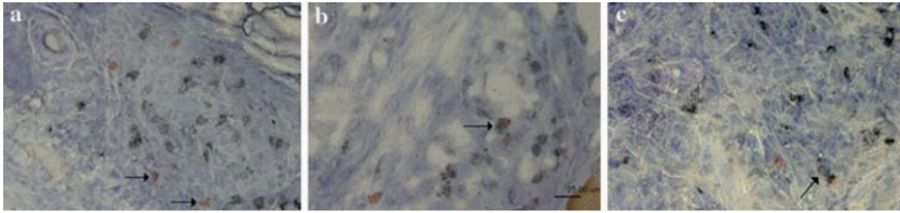


**Gambar 6.** Pelabelan (BrdU/3 H-TdR) pada sel epitel nasofaring, lidah, dan esofagus tikus. Sel yang terlabel BrdU berwarna merah. Sel yang terlabel 3HTdr berwarna hitam. Terlihat sel yang mampu terlabel kedua marker (BrdU dan 3 H-TdR) diberi tanda panah. Hal ini menunjukkan adanya sel punca pada jaringan nasofaring, lidah, dan esofagus normal.<sup>(82)</sup>

pada nasofaring tikus dan manusia telah dibuktikan adanya, dan sel-sel tersebut tidak sepenuhnya dalam keadaan diam. Sel tersebut dapat memasuki siklus sel untuk berpartisipasi dalam proses fisiologis atau patologis dalam segala waktu. Jiang and Yao juga menyatakan bahwa LRCs terdapat pada *cell line* NPC.<sup>(83)</sup>



**Gambar 7.** Pemeriksaan histologis tumor *xenograft* yang diberikan pada tikus normal. A) 5-8F; b) 6-10B; c) TMNE. (scale bar 25 micrometer).<sup>(82)</sup>



**Gambar 8.** Pelabelan sel kanker pada tumor *xenograft* diberi label BrdU dan/atau 3 H-Tdr. Sel yang terlabel BrdU berwarna merah. Sel yang terlabel 3HTdr berwarna hitam. Terlihat sel yang mampu terlabel kedua marker (BrdU dan 3 H-Tdr) diberi tanda panah. Hal ini menunjukkan adanya sel punca pada tumor *xenograft*.<sup>(82)</sup>

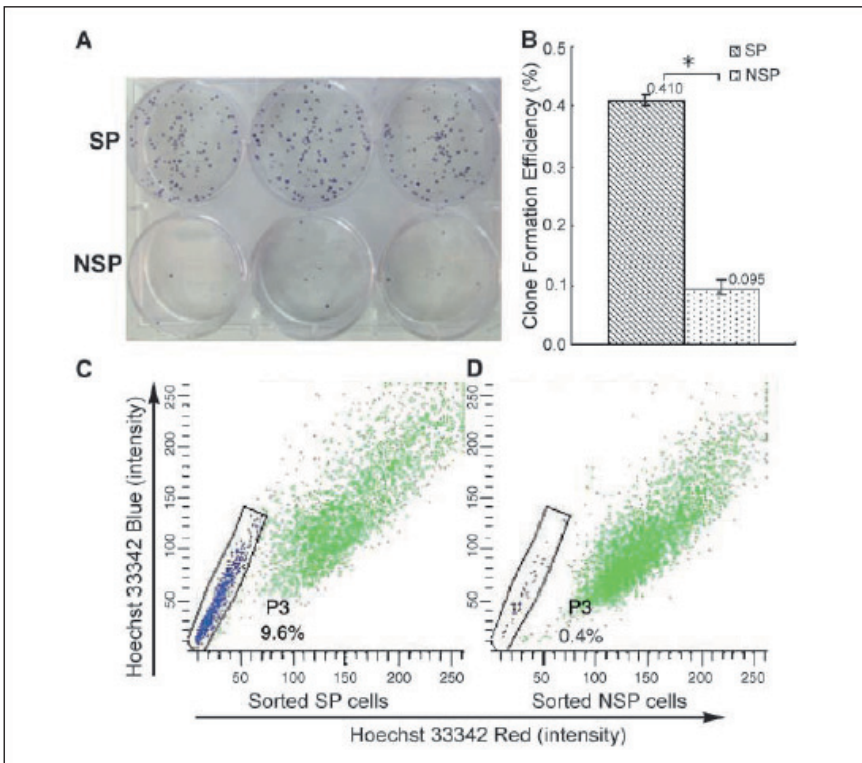
Bromodeoxyuridine dapat dideteksi pada sel 5-8 F dan tumor *xenograft*. Setelah 8 bulan, LRCs pada tumor *xenograft* hanya ditemukan secara sporadis, dan LRCs tersebut berlokasi pada batas kanker. Keberadaan dari LRCs pada sel 5-8 F ini menunjukkan eksistensi sel punca kanker pada KNF.

PKH26 adalah penanda lipofilik yang berinterkalasi menuju membran sel yang viabel dan tidak berpindah di antara sel. Subpopulasi yang serupa dengan sel punca (PKH26+) dapat diidentifikasi pada sel KNF menggunakan teknik retensi label.<sup>(84)</sup> Sel PKH26+ diperkaya kemampuan klonogenisitas, pembentukan *sphere*, sel *side population* (SP), dan resistansi terhadap radioterapi. Didapatkan juga bahwa *proto-oncogene c-MYC* meregulasi *radiotolerance* melalui inaktivasi transkripsional dari CHK1 dan CHK2 *checkpoint kinases* dengan mengikat promoter menggunakan pendekatan genomik. Ekspresi yang berlebihan dari c-MYC pada subpopulasi PKH26+ menyebabkan meningkatnya ekspresi CHK1 dan CHK2 diikuti dengan aktivasi dari respons *DNA damage-checkpoint* yang menyebabkan *radioresistance*.

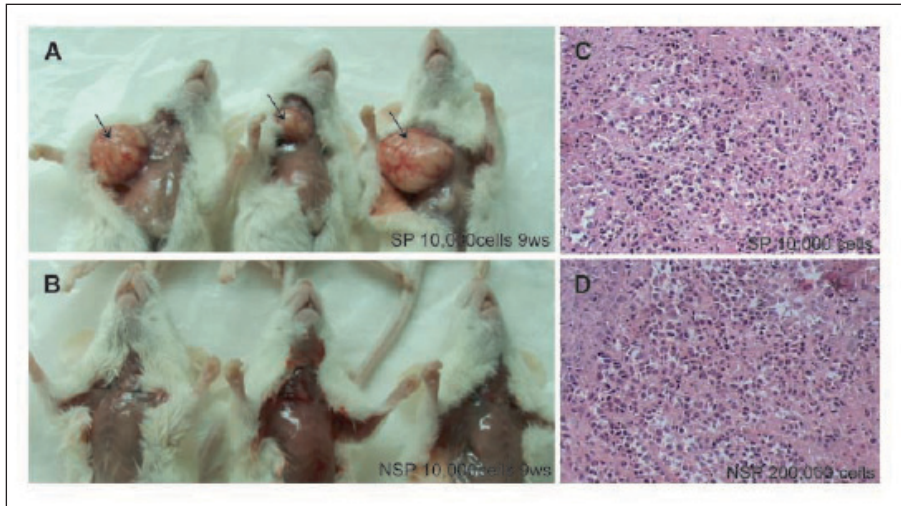
Lebih jauh lagi, hilangnya ekspresi CHK1 dan CHK2 menghilangkan *radioresistance* pada sel PKH26+ *in vitro* dan *in vivo*. Studi tersebut menjelaskan peran *axis c-MYC CHK1/CHK2* dalam mengatur respons *DNA damage-checkpoint* dan karakteristik sel punca pada populasi PKH26+. Selain itu, data tersebut membuka potensi terapeutic baru pada KNF.

## B. Side Population Cells

Sel SP pada tumor adalah subpopulasi kecil sel kanker dengan kemampuan seperti sel punca. Sel ini dapat diidentifikasi dengan menggunakan analisis *flow cytometry* dengan melihat kemampuan sel tersebut untuk membuang bahan tertentu dari dalam sel seperti Hoechst 33342 dan agen kemoterapeutik. Keberadaan sel SP pada tumor merupakan faktor kunci yang berkontribusi pada resistansi obat dan metastasis,<sup>(85-89)</sup> dan merupakan tantangan utama dalam pengobatan kanker. Sel SP telah berhasil diisolasi dari beberapa tumor solid. Wang *et al.*, mengisolasi sel SP dari 5 *cell lines* KNF dan menyelidiki karakteristik sel punca yaitu proliferasi, *self-renewal*, dan diferensiasi.<sup>(90)</sup>



**Gambar 9.** Pembentukan klon pada sel SP. Sel SP (gambar A) yang dikultur menunjukkan kemampuan membentuk klon yang lebih efisien dibandingkan sel non-SP (gambar B).<sup>(90)</sup>

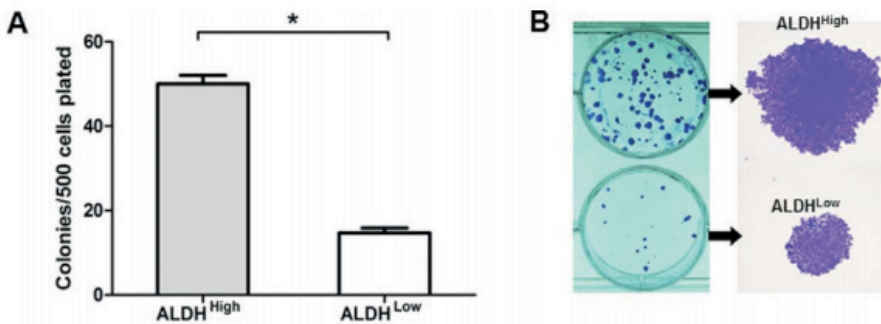


**Gambar 10.** Pembentukan Tumor pada Sel SP. Pembentukan tumor pada tikus NOD/SCID dan hasil pengecatan H&E. Tikus diinokulasikan dengan 10000 sel SP dan 10000 sel non-SP KNF lalu dieutanasia 9 minggu kemudian. Perkembangan tumor dinilai setelah euthanasia. Pada ketiga tikus yang diinokulasikan sel SP, tumor berhasil tumbuh. Pada ketiga tikus yang diinokulasikan sel non-SP, tumor tidak tumbuh.<sup>(90)</sup>

Mereka mengamati kemampuan tumorigenik yang kuat pada sel SP mengikuti transplantasi *in vivo* pada tikus imunodefisiensi. Didapatkan bahwa sel SP lebih resistan terhadap kemoterapi dan radioterapi, dan hal ini berhubungan dengan *ATP-binding cassette half-transporter member 2* dari *G family protein* (ABCG2) dan ekspresi protein yang diperhalus. ABCG2 adalah transporter yang mampu mengantarkan berbagai molekul melewati membran ekstraseluler dan intraseluler. Ekspresi ABCG2 yang tinggi dan subpopulasi sel kanker memiliki asosiasi dengan resistansi berbagai macam obat. Meskipun begitu, Zhang *et al.*, pada penelitiannya menyimpulkan bahwa penggunaan ABCG2 saja tidak dapat menjadi penanda sel punca kanker yang reliabel dikarenakan kurangnya spesifitas. Sel punca kanker dapat ditemukan baik pada sel dengan ABCG+ dan ABCG-.

### C. Sel ALDH1 High

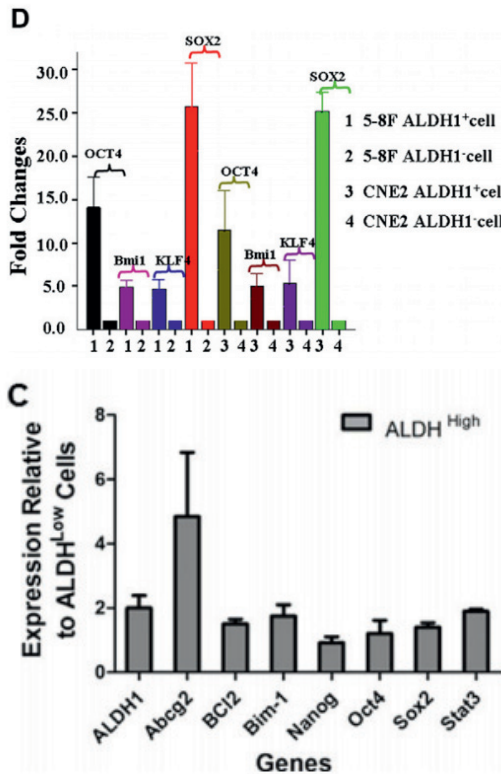
*Aldehyde dehydrogenase 1* (ALDH1) merupakan bagian dari superfamili *aldehyde dehydrogenase*, yang berfungsi mengoksidasi *aldehyde* hingga menjadi asam karboksilat yang sesuai. ALDH1 awalnya digunakan sebagai penanda sel punca kanker pada sel hematopoetik.<sup>(91)</sup> Wu *et al.*, mengisolasi sel ALDH1+ dari *cell lines* 5-8F dan CNE2 pada KNF manusia dan mendapatkan bahwa sel kanker ALDH1+ tumbuh lebih cepat dan memiliki efisiensi pembentukan kloning, kapabilitas diferensiasi, dan migrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel kanker ALDH- *in vitro*.<sup>(92)</sup> Sel kanker ALDH1+ membentuk *tumor spheres* yang jumlahnya jauh lebih signifikan. Eksperimen *in vivo* menunjukkan bahwa dibutuhkan hanya 5 hingga  $10^3$  sel KNF ALDH+ untuk menginduksi sebuah tumor. Diketahui bahwa sel ALDH+ kaya dengan SP dan mengekspresikan banyak gen yang menyerupai sel punca normal (OCT-4, BMI-1, KLF4, dan SOX2.) Ekspresi dari ALDH1 berhubungan secara signifikan dengan klasifikasi TNM dan penanda *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) termasuk ekspresi vimentin dan hilangnya E-cadherin.



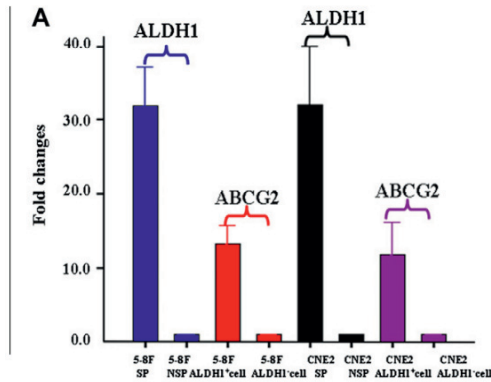
**Gambar 11.** Klonogenisitas dan proliferasi (ALDH)High. Sel *Aldehyde dehydrogenase* ALDH<sup>High</sup> menunjukkan kemampuan klonogenisitas dan proliferasi yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan sel *Aldehyde dehydrogenase* ALDH<sup>Low</sup> ( $P < 0.05$ ). Data dianalisis menggunakan two-tailed Student t test.<sup>(93)</sup>



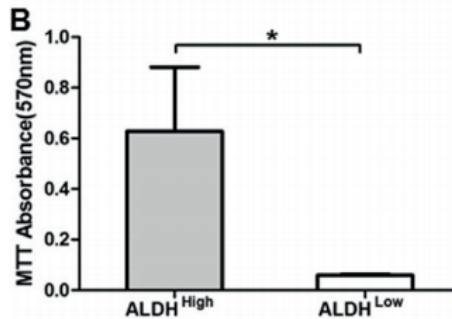
*Aldehyde dehydrogenase 1* dapat menjadi *marker* baru sel punca dan prediktor dari buruknya prognosis KNF.<sup>(94)</sup> Yu *et al.*, (2013) menunjukkan bahwa banyaknya sel punca kanker diiringi dengan aktivitas ALDH yang tinggi berhubungan dengan besarnya kemampuan dalam berproliferasi, klonogenik, tahan terhadap obat kemoterapi dan radiasi, memiliki populasi heterogen, dan mengekspresi penanda pluripoten.<sup>(93)</sup> Dua studi telah dilakukan terkait ekspresi dari ALDH1A1 pada spesimen KNF.<sup>(95,96)</sup> Hasilnya memberikan indikasi bahwa peningkatan ekspresi ALDH1A1 pada KNF memiliki hubungan dengan meningkatnya karakter sel yang serupa dengan sel punca pada sel tersebut.



**Gambar 12.** Level ekspresi mRNA relatif dari OCT-4, BMI-1, KLF4, dan SOX2 pada sel ALDH1 positif dan ALDH1 negatif dinilai menggunakan *real time* PCR. Grafik ini menunjukkan bahwa sel ALDH1-positif mengekspresikan banyak gen yang menyerupai sel punca.<sup>(92,93)</sup>



**Gambar 13.** Analisis ekspresi gen ALDH1 dan ABCG2. Analisis ekspresi gen ALDH1 dan ABCG2 menggunakan *real-time* PCR. Grafik ini menunjukkan bahwa sel ALDH1 positif mengekspresikan lebih banyak gen ABCG2 dibandingkan sel ALDH1 negatif.<sup>(93)</sup>

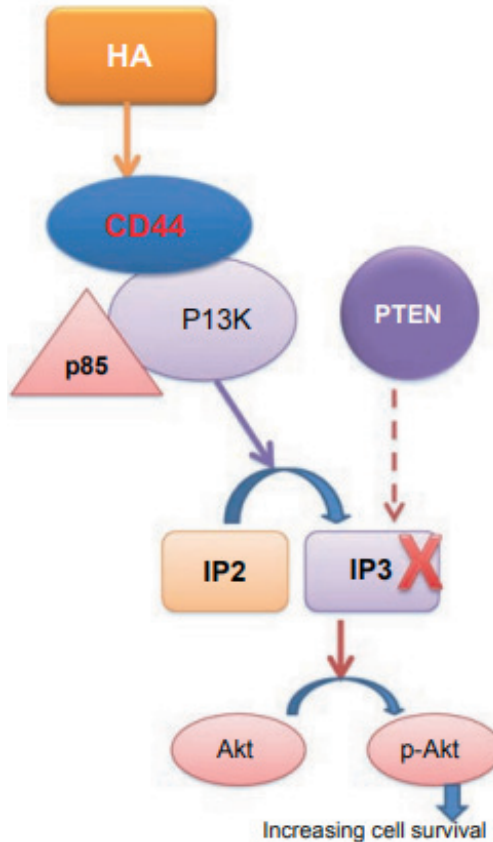


**Gambar 14.** Resistansi sel *aldehyde dehydrogenase* (ALDH)<sup>High</sup> terhadap kemo/radioterapi. Sel ALDH<sup>High</sup> and ALDH<sup>Low</sup> yang telah disaring dalam jumlah yang sama diobati menggunakan cisplatin dengan konsentrasi yang meningkat atau dipaparkan dengan radiasi x-ray. Sel yang selamat setelah terapi dikuantifikasi menggunakan *assay methylthiazol tetrazolium* (MTT). Grafik menunjukkan bahwa jumlah sel yang ALDH<sup>High</sup> yang selamat setelah terapi lebih besar secara signifikan ( $P < 0.05$ ).<sup>(93)</sup>

#### D. Sel CD44+

Marker sel CD44 adalah glikoprotein permukaan sel yang terlibat dalam interaksi antarsel, adhesi sel, dan migrasi. *Marker* sel CD44 berfungsi sebagai molekul adhesi utama dan berfungsi juga dalam internalisasi

asam hialuronat. Interaksi antara *marker* sel CD44 dan asam hialuronat terlibat dalam proses stimulasi agregasi, proliferasi, migrasi dan proliferasi sel, serta angiogenesis.

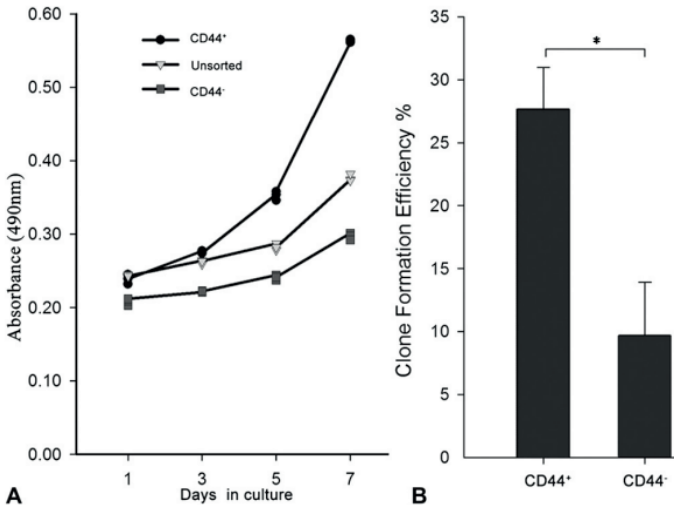


**Gambar 15.** Hubungan antara *marker* sel CD44, asam hialuronat, dan sistem PI3K-Akt. Stimulasi dari sistem PI3K menyebabkan fosforilasi Akt (protein kinase B). p-Akt terlibat dalam proses survival sel dan pada perkembangan resistansi terhadap kemoterapi. Aktivasi dari enzim ini mampu mengaktifkan serangkaian reaksi, yang pada akhirnya akan menyebabkan meningkatnya proliferasi dan survival sel melalui transformasi phosphatidylinositol-3,4,5- biphosphate yang berlokasi di dalam sitoplasmik membran, menjadi phosphatidylinositol-3,4,5- triphosphate, yang mampu mengaktifkan molekul efektor Akt. Akt adalah kinase Ser-Tyr. Bentuk aktif p-Akt memfosforilasi beberapa protein yang terlibat dalam proliferasi sel.<sup>(97)</sup>

Marker sel CD44 dapat digunakan sebagai *marker* permukaan sel pada sebagian sel punca kanker payudara dan prostat.<sup>(98,99)</sup> Su *et al.*, mengisolasi sel CD44+ dari *cell line* 5-8F KNF menggunakan metode *fluorescence-activated cell sorting*.<sup>(100)</sup> Marker sel CD44 terekspresi pada 52.5% dari *cell line* 5-8 F. Terlepas dari kondisi kultur, dengan atau tanpa serum, sel dengan *marker* CD44 (CD44+) yang baru disortir menunjukkan kapasitas proliferasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel tanpa *marker* CD44 (CD44-) dan sel yang tidak disortir. Level ekspresi dari *Mo-MLV insertion region 1 homolog* (Bmi-1) dan Oct-4 mRNA pada sel CD44+ limfoma B secara signifikan lebih banyak dibandingkan dengan sel CD44-. Studi ini menunjukkan bahwa sel CD44+ memiliki karakteristik biologis dari sel punca kanker atau sel progenitor kanker: ekspresi penanda pluripoten, kemampuan *self-renewal* yang tinggi, kemoresisten, dan radioresisten.

Janisiewicz *et al.*, melaporkan bahwa sel CD44+ berdiferensiasi menjadi sel CD44- pada sel C666.<sup>(101)</sup> Sel CD44+ menunjukkan kapasitas inisiasi tumor pada model *xenograft*. Ekspresi CD44 memiliki hubungan dengan keluaran klinis. Observasi ini mengindikasikan bahwa subpopulasi CD44+ memiliki fitur yang konsisten dengan sel punca kanker.

Ekspresi dari CD44 dan perannya sebagai penanda dari sel punca kanker pada kepala leher terbilang menarik. Studi terbaru menunjukkan bahwa *marker* CD44 sebagai sel punca kanker memiliki peran pada diagnosis awal dari sel kanker skuamous kepala dan leher dan sebagai faktor prognostik terjadinya relaps, rekurensi dari penyakit, dan kemo/radioresisten.<sup>(97,102)</sup> Hingga saat ini, CD44 memiliki hubungan dengan keluaran dan prognosis pada sel kanker skuamous kepala dan leher dan memiliki hubungan dengan sel punca kanker apabila dikombinasikan dengan penanda permukaan sel punca yang lainnya.



**Gambar 16.** Kurva pertumbuhan sel dan formasi klon CD44+ dan CD44-. (A) Kurva pertumbuhan sel CD44+ dan CD44- dikultur pada medium serum-free RPMI 1640 selama 7 hari. (B) Formasi klon sel CD44+ dan CD44- yang dikultur pada medium serum RPMI 1640 selama 14 hari. Sel CD44+ tumbuh lebih cepat dibandingkan sel CD44 pada kedua media ( $p < 0.05$ ).<sup>(100)</sup>

### E. Sel CD133+

Sel dengan marker CD133+ adalah anggota dari *pentaspan transmembrane glycoproteins (5-transmembrane)* yang secara spesifik terlokalisasi pada protrusi seluler. Didapatkan bahwa CD133 diekspresikan pada sel punca hematopoetik, sel progenitor endotelial, glioblastoma, sel punca neuronal dan glial, serta berbagai tumor otak pediatrik. Populasi sel dengan CD133+ diperkaya menggunakan teknologi *magnetic-activated cell sorting* pada *cell line* CNE2 KNF.<sup>(103)</sup> Didapatkan bahwa sel dengan CD133+ memiliki potensi yang lebih kuat pada *self-renewal*, proliferasi, dan diferensiasi, serta memiliki potensi pembentukan tumor *in vivo* yang lebih hebat pada tikus normal dibandingkan dengan sel CD133-, meskipun presentasi sel CD133+ tersebut kecil. Hasil tersebut memberikan kemungkinan bahwa CD133 dapat menjadi penanda permukaan yang spesifik untuk sel punca KNF.



**Gambar 17.** Aktivitas pembentukan tumor sel CD133 pada tikus normal. (A-C) Injeksi sel CD133+ subkutan pada dorsum kanan tikus sehat menyebabkan formasi tumor; Injeksi sel CD133- subkutan pada dorsum kanan tikus sehat tidak menyebabkan pembentukan tumor.<sup>(103)</sup>

## F. Faktor lain

Bmi-1 telah dilaporkan sebagai onkogen yang meregulasi p16 dan p19, di mana p16 dan p19 sendiri merupakan inhibitor siklus sel. Bmi-1 diperlukan untuk pembelahan sel *self-renewing* yang efisien dari sel punca hematopoetik, sel punca perifer orang dewasa, dan sel punca sistem saraf pusat. Ekspresi berlebihan dari Bmi-1 telah ditemukan pada berbagai macam tumor ganas begitu juga pada KNF.<sup>(104)</sup> *Upregulation* dari Bmi-1 menginduksi EMT dan meningkatkan motilitas dan kemampuan invasif dari sel epitel nasofaring manusia, sementara deplesi dari Bmi-1 meningkatkan kemosisensitivitas dari sel KNF melalui induksi apoptosis, dengan begitu Bmi-1 diasumsikan sebagai kandidat penanda sel punca kanker.<sup>(100)</sup> Terdapat literatur yang menguatkan peran Bmi-1 sebagai faktor prognostik rekurensi metastasis lokal dan jauh pada karsinoma laringeal.<sup>(105,106)</sup>

## G. Sphere-Forming Cells

Pada sebagian kanker, penanda sel punca kanker belum dapat diketahui. Pada keadaan ini, *the sphere culture assay* digunakan untuk menyortir subpopulasi kanker yang berpotensi menjadi sel punca kanker.<sup>(107-111)</sup> Lun *et al.*, mengisolasi *sphere-forming cells* dari *cell line* C666-1 KNF yang positif terinfeksi EBV dan mendapatkan kemampuan inisiasi tumor pada sel tersebut.<sup>(112)</sup> Gen sel punca CD44 dan SOX2 ditemukan terekspresi secara

berlebihan pada mayoritas sel *sphere forming* c666-1. Sel CD44+ SOX2+ berhasil dideteksi pada populasi minor *xenograft* yang positif terinfeksi EBV dan pada tumor primer dan dianggap sebagai sel punca kanker yang potensial pada KNF. Perlu diketahui bahwa sel KNF CD44+SOX2+ yang diisolasi resistan terhadap agen kemoterapeutik dan memiliki efisiensi pembentukan sferoid yang lebih tinggi, konsisten dengan karakter sebuah sel punca kanker.

**Table 1 Reports of expression/functional profiles recently found to identify putative human nasopharyngeal cancer stem-like cells**

Expression/functional profile	Cells/tissues studied	Characteristics of cancer stem cell identity
Label-retaining cells	5-8 F, 6-10B and TMNE	Increased clonogenicity, tumor formation in mice at low titers [16,17]
Label-retaining cells (PKH26 <sup>+</sup> )	CNE1, CNE2, SUNE1, and HONE1	Longevity, sphere formation, side population cells, and resistance to radiotherapy [18]
Side population cells	CNE-2	Strong tumorigenesis ability, more resistant to chemotherapy and radiotherapy, cytokine 19 positive [24]
Side population cells (ABCG2 <sup>+</sup> )	5-8 F	ABCG2 alone is not sufficient, PSCA, ABCG2 and ALP were expressed in ABCG2 <sup>+</sup> cells, and K19, integrin $\alpha 6$ , integrin $\beta 4$ , CD44 and K14 were expressed in ABCG2 <sup>-</sup> cells [25]
ALDH1 <sup>high</sup> cells or ALDH1A1	5-8 F and CNE2	High ALDH1 activity, higher clone formation efficiency, differentiation capability and higher migration, enhanced capacities of growth, proliferation, and tumorigenesis. 5 to 10 <sup>3</sup> ALDH1 <sup>high</sup> NPC cells required to induce tumors, vimentin <sup>+</sup> , and E-cadherin <sup>-</sup> , OCT4, SOX2 and Nanog <sup>+</sup> [27,28]
	C666-1	Significantly greater ability to proliferate, be donogenic, resist chemotherapy drugs and radiation, and express pluripotent markers, tumor formation at a higher rate [29-31]
CD44 <sup>+</sup>	5-8 F, C666-1	Higher survival rate, resist chemotherapy drugs [35,36]
CD133 <sup>+</sup>	CNE2 and primarily cultured NPC cells	Nanog <sup>+</sup> and Sox2 <sup>+</sup> , a strong potential for self-renewal, sphere formation, proliferation and differentiation and a greater potential for <i>in vivo</i> tumor formation in nude mice [39]
Sphere-forming cells	C666-1	CD44 <sup>+</sup> and SOX2 <sup>+</sup> , higher spheroid formation efficiency, resistant to chemotherapeutic agents, CCR7 <sup>+</sup> associated recurrent disease and distant metastasis [48]

ABCG2 ATP-binding cassette sub-family G member 2; ALDH1 aldehyde dehydrogenase 1; NPC nasopharyngeal carcinoma.

**Gambar 18.** Laporan profil fungsional/ekspresi yang baru ditemukan untuk mengidentifikasi dugaan sel punca KNF manusia.<sup>(113)</sup>

### 3. ASAL SEL PUNCA KANKER KARSINOMA NASOFARING

Teori yang membahas asal dari sel punca kanker masih terbilang kontroversial. Beberapa hipotesis mengindikasikan bahwa asal muasal

sel punca kanker kemungkinan adalah heterogenik seperti yang tertera pada Gambar 18.

### **A. Hilangnya Diferensiasi dari Sel Limfosit B Mukosa atau Sel Epitel Nasofaring**

Bentukan histologis dari KNF utamanya adalah *undifferentiated* dan *nonkeratinizing*. Sebagian besar kasus KNF tidak hanya menunjukkan derajat diferensiasi skuamous yang bervariasi, namun juga ditemukan jejak dari diferensiasi kolumnar pada pengamatan yang dilakukan menggunakan mikroskop elektron. Dari hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa KNF adalah tumor ganas bifasik yang sedikit lebih mengarah kepada diferensiasi skuamous.<sup>(114)</sup> Pada analisis genomik EBV yang dilakukan pada sel tumor, didapatkan hanya satu fragmen fusi terminal saja, hal ini memberikan kemungkinan bahwa DNA virus dari seluruh sel KNF adalah homolog dan berasal satu sel yang mengalami proliferasi klonal.<sup>(115)</sup> DNA virus yang terdapat pada limfosit yang terinfeksi EBV, yang di mana limfosit tersebut telah menginfiltrasi ke dalam tumor, dapat dengan mudah ditemukan menggunakan amplifikasi PCR.<sup>(116,117)</sup> Salah satu hipotesis yang memungkinkan dari beberapa hal tersebut adalah bahwa sel limfosit B bukanlah sel yang telah berdiferensiasi secara terminal atau kapasitas diferensiasi terminal dari sel B dapat dibalikkan oleh peran faktor tertentu, termasuk oleh mukosa nasofaring. Terdapat kemungkinan bahwa limfosit B adalah sel progenitor dari KNF. Namun masih tidak terdapat bukti yang mendukung hipotesis ini.

Sel epitel nasofaring yang sebelumnya telah mengalami perubahan genetik, ditambahkan dengan infeksi EBV, rentan mengalami transformasi yang berikutnya menjadi lesi premalignan dan diikuti dengan terjadinya displasia dan karsinoma invasif dari sel epitelial. Episome dari virus EBV tersebut dipertahankan pada sel epitel yang terinfeksi, di mana sel epitel tersebut berlanjut menjalankan proliferasi dan tidak berdiferensiasi.<sup>(114)</sup> Hal ini menunjukkan bahwa transformasi dari sel epitel nasofaring yang mengalami modifikasi genetik ditambah dengan infeksi dari EBV dapat menjadi asal-usul sel punca kanker KNF.



## B. Transisi Epitelial-Mesenkimal Menginduksi Sel Progenitor Kanker

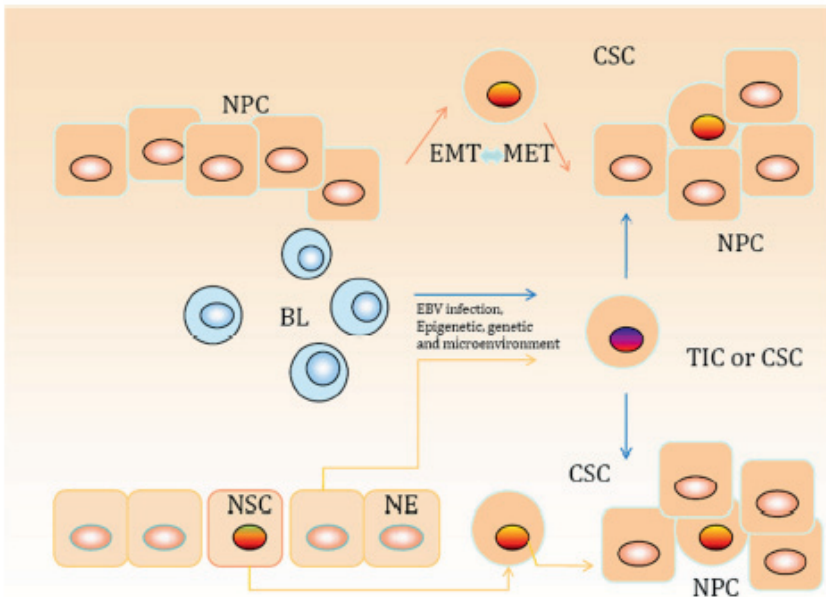
Penelitian menunjukkan bahwa onkoprotein utama dari EBV, yaitu *latent membrane protein 1* (LMP1), mendukung terjadinya invasi dan metastasis dari sel tumor. Selain itu, LMP1 juga mendukung terjadinya transisi epitelial-mesenkimal. LMP1 adalah onkoprotein yang memiliki hubungan dengan keganasan pada manusia, terutama KNF. Didapatkan juga bahwa LMP1 menginduksi fenotip CD44<sup>high</sup> CD24<sup>low</sup> yang menyerupai ekspresi sel punca/progenitor kanker.<sup>(118)</sup> LMP1 juga menginduksi kemampuan *self-renewal*. LMP1 meningkatkan ekspresi dari beberapa penanda sel progenitor kanker dan penanda transisi epitel mesenkimal. Penemuan ini menunjukkan bahwa LMP1 dapat menginduksi karakteristik sel progenitor kanker pada sel epitel. Hal ini memberikan kemungkinan bahwa perubahan fenotip yang diinduksi oleh LMP-1 berkontribusi pada perkembangan dari KNF.

Puncak hierarki adalah sel punca kanker primitif langka, yang memiliki kemampuan *self-renewal* yang tinggi sehingga mampu melanggengkan diri mereka dan juga berkembang menjadi sel progenitor kanker. Sel progenitor kanker ini memiliki kemampuan *self-renewal* yang terbatas dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel kanker. *In vivo*, sel punca kanker primitif jarang membelah dan sel progenitor kanker berproliferasi dengan cepat. Selain itu, LMP2a juga memiliki peran yang serupa dalam menginduksi transisi epitelial mesenkimal.<sup>(119,120)</sup>

Induksi transisi epitelial mesenkimal pada sel tumor tidak hanya menyebabkan invasi sel tumor dan metastasis, namun juga berkontribusi pada resistansi obat.<sup>(90,121-124)</sup> Proses ini konsisten dengan akuisisi fenotip sel punca kanker yang juga dikenal dengan sebutan karakteristik *stemness*.<sup>(125)</sup> Meski sel punca kanker dapat terbentuk melalui cara tersebut, transisi epitelial mesenkimal hanya berperan sebagai bagian dari proses dan sel mesenkimal memiliki atribut dari sel punca kanker dalam batas tertentu.

### c. Berasal dari Sel Punca Normal

Sel punca kanker memiliki atribut yang serupa dengan sel punca normal, seperti waktu hidup yang panjang, induksi terhadap angiogenesis, resistan terhadap apoptosis, kemampuan untuk *self-renewal* dan diferensiasi, ekspresi dari penanda sel punca, dan seterusnya.<sup>(109)</sup> Sel punca cadangan nasofaring normal dari epitel kolumnar dan sel basal dari sel punca epitel skuamous, terutama *foci* sel basal dari metaplasia skuamous, telah dinilai sebagai asal dari sel KNF. Zhang *et al.*, mendeskripsikan identifikasi dari sel yang menyerupai sel punca pada sel epitel nasofaring normal tikus dengan pendekatan LRC.<sup>(126)</sup> Infeksi EBV, lingkungan dan diet, serta faktor genetik dapat menyebabkan transformasi dan diferensiasi abnormal dari sel punca yang normal, yang kemungkinan dapat menjadi derivatif dari sel punca kanker KNF.



**Gambar 19.** Asal Sel Punca KNF. BL = *B lymphocytes*, CSC = *Cancer stem-like cell*, EBV = *Epstein Barr Virus*, EMT = *Epithelial-mesenchymal transition*, MET = *Mesenchymal-epithelial transition*, NE = *Nasopharyngeal epithelial cells*, NPC = *Nasopharyngeal carcinoma*, NSC = *Normal stem cell*, TIC = *Tumor-initiating cell*.<sup>(113)</sup>

## 4. 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 presentasi 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>

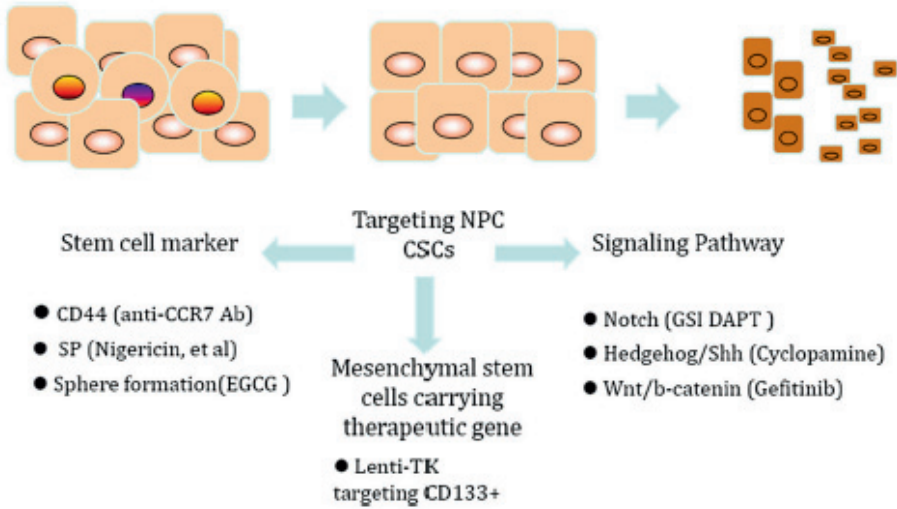
Shen *et al.*, pada penelitiannya mendapatkan bahwa resveratrol menghambat atribut sel punca kanker melalui aktivasi dari p53 dan efek ini dapat dibalikkan dengan cara mematikan p53. Selanjutnya, resveratrol dapat menyupresi *stemness* dan transisi epitelial mensenkimal melalui reaktivasi p53 dan menginduksi 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 menginhibisi karakteristik invasif mereka.<sup>(128)</sup> *Smac mimetics* dikombinasikan dengan TRAIL secara selektif mampu menarget sel punca kanker, mengurangi presentasi sel SP, menginhibisi kemampuan *colony-forming* dan *sphere-forming*, serta 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 *et al.*, 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 merespons aktivasi *epidermal growth factor receptor*/AKT. Sel tumor yang berasal dari tikus yang telah diterapi dengan cisplatin tumbuh secara cepat, di mana 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 tunggal, 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 *smoothed* dan kemudian mengaktifkan komponen sinyal *downstream* dan transkripsi *gli-mediating* dari gen target. EBV mengaktifkan 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>

## 5. KESIMPULAN DAN PERSPEKTIF MASA DEPAN

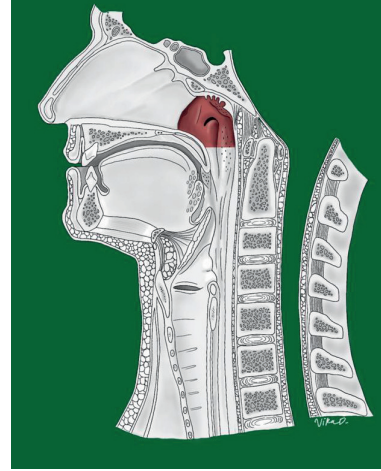
Perilaku biologis EBV dan penanda permukaan spesifik KNF membuat peneliti berhipotesis bahwa patogenesis KNF berasal dari ekspansi klonal *undifferentiated* dari limfosit B atau dediferensiasi dari epitel nasofaring melalui pemrograman ulang transisi epitelial mesenkimal atau mutasi dari sel epitel nasofaring 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 diteliti, 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 ALDH1<sup>high</sup> 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 molekuler pada sel punca kanker.

Sel punca kanker terlihat lebih resistan terhadap reagen kemoterapeutik dibandingkan dengan sel tipe dewasa. Sel punca kanker secara karakteristik mengekspresikan protein yang mampu menyebabkan resistansi terhadap obat. Apabila hal ini benar merupakan atribut sel punca kanker KNF, maka terapi dengan target sel punca kanker secara langsung diharapkan menghasilkan respons 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. Penelitian terkait atribut unik dari sel punca kanker KNF merupakan prioritas yang tinggi dalam pengembangan diagnostik awal dan strategi terapi yang efektif terhadap KNF.





## Daftar Pustaka

1. Halim D, Murti H, Sandra F, Boediono A, Djuwantono T, dan Setiawan B. 2010. *Stem Cell - Dasar Teori & Aplikasi Klinis*. Jakarta: PT Gelora Aksara Pratama.
2. Ferdiansyah. 2011. Sel punca (*stem cell*) sumber, potensial untuk aplikasi klinis dan cara pengambilan. Dalam: F. A. Rantam dkk., eds. *Protokol isolasi, kultur stem cell dan karakterisasi*, Surabaya: Universitas Airlangga. hal. 20-31.
3. Burness M, Sipkins D. 2010. The stem cell niche in health and malignancy. *Seminars in Cancer Biology*. 20(2):107-115.
4. Li, Linheng, and Ting Xie. 2005. "STEM CELL NICHE: Structure and Function." *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 21(1):605–631. doi:10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131525.
5. Zeng M-S, Zeng Y-X. 2010. Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Medical Radiology Nasopharyngeal Cancer*. 9–25.
6. Campbell L, Polyak K. 2007. Breast Tumor Heterogeneity: Cancer Stem Cells or Clonal Evolution?. *Cell Cycle*. 6(19):2332-2338.
7. Islam F, Gopalan V, Smith R, Lam A. 2015. Translational potential of cancer stem cells: A review of the detection of cancer stem cells and their roles in cancer recurrence and cancer treatment. *Experimental Cell Research*. 335(1):135-147.



8. Nowell PC. 1976. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 194, 2328.
9. Dick J. 2008. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood*. 112(13): 4793-4807.
10. Wang J, Dick J. 2005. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends in Cell Biology*. 15(9):494-501.
11. Islam F, Gopalan V, Lam A. 2019. Cancer Stem Cells. *Oncogenomics*. 77-87.
12. Shen S, Xia J, Wang J. 2016. Nanomedicine-mediated cancer stem cell therapy. *Biomaterials*. 74:1-18.
13. Valent P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo J, et al. 2012. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nature Reviews Cancer*. 12(11):767-775.
14. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. 2004. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 432:396-401.
15. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. 2003. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:3983-3988.
16. Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, Hoey T, Gurney A, Huang EH, Simeone DM, Shelton AA, Parmiani G, Castelli C, Clarke MF. 2007. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:10158-10163.
17. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. 2007. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature*. 445:106-110.
18. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. 2007. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell*. 1:313-323.
19. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. 2007. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res*. 67:1030-1037.
20. O'Connor M, Xiang D, Shigdar S, Macdonald J, Li Y, Wang T, et al. 2014. Cancer stem cells: A contentious hypothesis now moving forward. *Cancer Letters*. 344(2):180-187.

21. Vidal S, Rodriguez-Bravo V, Galsky M, Cordon-Cardo C, Domingo-Domenech J. 2013. Targeting cancer stem cells to suppress acquired chemotherapy resistance. *Oncogene*. 33(36):4451-4463.
22. Al-Hajj M, Wicha M, Benito-Hernandez A, Morrison S, Clarke M. 2003. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100(7):3983-3988.
23. Carnero A, Leonart M. 2015. The hypoxic microenvironment: A determinant of cancer stem cell evolution. *Inside the Cell*. 1(2):96-105.
24. Sell S. 2009. Stem cells and cancer: an introduction. In: S. Majumder, ed. *Stem cells and cancer*. New York: Springer. pp. 1-32.
25. Chang J. 2016. Cancer stem cells: Role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance. *Medicine*. 95:S20-S25.
26. Qiu H, Fang X, Luo Q, Ouyang G. 2015. Cancer stem cells: a potential target for cancer therapy. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 72(18):3411-3424.
27. Welte Y, Adjaye J, Lehrach H, Regenbrecht C. 2010. Cancer stem cells in solid tumors: elusive or illusive?. *Cell Communication and Signaling*. 8(1):6.
28. Tang K, Ma S, Lee T, Chan Y, Kwan P, Tong C, et al. 2012. CD133+ liver tumor-initiating cells promote tumor angiogenesis, growth, and self-renewal through neurotensin/interleukin-8/CXCL1 signaling. *Hepatology*. 55(3): 807-820.
29. Koren E, Fuchs Y. 2016. The bad seed: Cancer stem cells in tumor development and resistance. *Drug Resistance Updates*. 28:1-12.
30. Zheng H, Ying H, Yan H, Kimmelman A, Hiller D, Chen A, et al. 2008. p53 and Pten control neural and glioma stem/progenitor cell renewal and differentiation. *Nature*. 455(7216):1129-1133.
31. Ashley N, Yeung T, Bodmer W. 2013. Stem Cell Differentiation and Lumen Formation in Colorectal Cancer Cell Lines and Primary Tumors. *Cancer Research*. 73(18):5798-5809.
32. Li S, Li Q. 2015. Cancer stem cells, lymphangiogenesis, and lymphatic metastasis. *Cancer Letters*. 357(2):438-447.
33. Zhao Y, Bao Q, Renner A, Camaj P, Eichhorn M, Ischenko I, et al. 2011. Cancer stem cells and angiogenesis. *The International Journal of Developmental Biology*. 55(4-5):477-482.

34. LIS, LI Q. 2014. Cancer stem cells and tumor metastasis. *International Journal of Oncology*. 44(6):1806-1812.
35. Achilles E, Fernandez A, Allred E, Kisker O, Udagawa T, Beecken W, et al. 2001. Heterogeneity of Angiogenic Activity in a Human Liposarcoma: a Proposed Mechanism for “No Take” of Human Tumors in Mice. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 93(14):1075-1081.
36. Folkins C, Shaked Y, Man S, Tang T, Lee C, Zhu Z, et al. 2009. Glioma Tumor Stem-Like Cells Promote Tumor Angiogenesis and Vasculogenesis via Vascular Endothelial Growth Factor and Stromal-Derived Factor 1. *Cancer Research*. 69(18):7243-7251.
37. Grange C, Tapparo M, Collino F, Vitillo L, Damasco C, Deregibus M, et al. 2011. Microvesicles Released from Human Renal Cancer Stem Cells Stimulate Angiogenesis and Formation of Lung Premetastatic Niche. *Cancer Research*. 71(15):5346-5356.
38. Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, Todaro M, Invernici G, Cenci T, et al. 2010. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature*. 468(7325):824-828.
39. Cao Z, Shang B, Zhang G, Miele L, Sarkar F, Wang Z, et al. 2013. Tumor cell-mediated neovascularization and lymphangiogenesis contrive tumor progression and cancer metastasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 1836(2):273-286.
40. Paget S. 1889. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*. 133(3421):571-573.
41. Qiu H, Fang X, Luo Q, Ouyang G. 2015. Cancer stem cells: a potential target for cancer therapy. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 72(18):3411-3424.
42. Nieto M. 2011. The Ins and Outs of the Epithelial to Mesenchymal Transition in Health and Disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 27(1):347-376.
43. Thiery J. 2002. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*. 2(6):442-454.
44. Long H, Xie R, Xiang T, Zhao Z, Lin S, Liang Z, et al. 2012. Autocrine CCL5 Signaling Promotes Invasion and Migration of CD133+Ovarian Cancer Stem-Like Cells via NF- $\kappa$ B-Mediated MMP-9 Upregulation. *STEM CELLS*. 30(10):2309-2319.
45. Wei J, Barr J, Kong L, Wang Y, Wu A, Sharma A, et al. 2010. Glioblastoma Cancer-Initiating Cells Inhibit T-Cell Proliferation and Effector Responses by

- the Signal Transducers and Activators of Transcription 3 Pathway. *Molecular Cancer Therapeutics*. 9(1):67-78.
46. Zhong Y, Guan K, Guo S, Zhou C, Wang D, Ma W, et al. 2010. Spheres derived from the human SK-RC-42 renal cell carcinoma cell line are enriched in cancer stem cells. *Cancer Letters*. 299(2):150-160.
  47. Feng W, Gentles A, Nair R, Huang M, Lin Y, Lee C, et al. 2014. Targeting Unique Metabolic Properties of Breast Tumor Initiating Cells. *Stem Cells*. 32(7):1734-1745.
  48. Vazquez-Martin A, Vellon L, Quirós P, Cufí S, Ruiz de Galarreta E, Oliveras-Ferraros C, et al. 2012. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) provides a metabolic barrier to reprogramming somatic cells into stem cells. *Cell Cycle*. 11(5):974-989.
  49. Cojoc M, Mäbert K, Muders M, Dubrovskaya A. 2015. A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms. *Seminars in Cancer Biology*. 31:16-27.
  50. Colak S, Medema J. 2014. Cancer stem cells - important players in tumor therapy resistance. *FEBS Journal*. 281(21):4779-4791.
  51. Rycak K, Tang D. 2014. Cancer stem cells and radioresistance. *International Journal of Radiation Biology*. 90(8):615-621.
  52. Colak S, Zimmerlin C, Fessler E, Hogdal L, Prasetyanti P, Grandela C, et al. 2014. Decreased mitochondrial priming determines chemoresistance of colon cancer stem cells. *Cell Death & Differentiation*. 21(7):1170-1177.
  53. Baumann M, Krause M, Hill R. 2008. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nature Reviews Cancer*. 8(7):545-554.
  54. Bao S, Wu Q, McLendon R, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland A, et al. 2006. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 444(7120):756-760.
  55. Diehn M, Cho R, Lobo N, Kalisky T, Dorie M, Kulp A, et al. 2009. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*. 458(7239):780-783.
  56. Borah A, Raveendran S, Rochani A, Maekawa T, Kumar D. 2015. Targeting self-renewal pathways in cancer stem cells: clinical implications for cancer therapy. *Oncogenesis*. 4(11):e177-e177.
  57. Ulasov I, Nandi S, Dey M, Sonabend A, Lesniak M. 2010. Inhibition of Sonic Hedgehog and Notch Pathways Enhances Sensitivity of CD133+ Glioma Stem Cells to Temozolomide Therapy. *Molecular Medicine*. 17(1-2):103-112.

58. Heidel F, Bullinger L, Feng Z, Wang Z, Neff T, Stein L, et al. 2012. Genetic and Pharmacologic Inhibition of  $\beta$ -Catenin Targets Imatinib-Resistant Leukemia Stem Cells in CML. *Cell Stem Cell*. 10(4):412-424.
59. Fletcher J, Haber M, Henderson M, Norris M. 2010. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. *Nature Reviews Cancer*. 10(2): 147-156.
60. Fletcher J, Williams R, Henderson M, Norris M, Haber M. 2016. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resistance Updates*. 26:1-9.
61. Kim J, Jeon H, Kim H. 2014. The molecular mechanisms underlying the therapeutic resistance of cancer stem cells. *Archives of Pharmacal Research*. 38(3):389-401.
62. Jiang X, Zhao Y, Smith C, Gasparetto M, Turhan A, Eaves A, et al. 2007. Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to BCR-ABL targeted therapies. *Leukemia*. 21(5):926-935.
63. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley D, Johnston P. 2013. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*. 13(10):714-726.
64. Schatton T, Frank M. 2007. Review Article: Cancer stem cells and human malignant melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 21(1):39-55.
65. Cheung-Ong K, Giaever G, Nislow C. 2013. DNA-Damaging Agents in Cancer Chemotherapy: Serendipity and Chemical Biology. *Chemistry & Biology*. 20(5):648-659.
66. Peitzsch C, Kurth I, Kunz-Schughart L, Baumann M, Dubrovskaya A. 2013. Discovery of the cancer stem cell related determinants of radioresistance. *Radiotherapy and Oncology*. 108(3):378-387.
67. Bartucci M, Svensson S, Romania P, Dattilo R, Patrizii M, Signore M, et al. 2011. Therapeutic targeting of Chk1 in NSCLC stem cells during chemotherapy. *Cell Death & Differentiation*. 19(5):768-778.
68. Boyer M, Cheng T. 2008. The CDK inhibitors: potential targets for therapeutic stem cell manipulations?. *Gene Therapy*. 15(2):117-125.
69. Ajani J, Wang X, Song S, Suzuki A, Taketa T, Sudo K, et al. 2013. ALDH-1 expression levels predict response or resistance to preoperative chemoradiation in resectable esophageal cancer patients. *Molecular Oncology*. 8(1):142-149.

70. Magni M, Shammah S, Schiro R, Mellado W, Dalla-Favera R, Gianni A. 1996. Induction of cyclophosphamide-resistance by aldehyde-dehydrogenase gene transfer. *Blood*. 87(3):1097-1103.
71. Parajuli B, Fishel M, Hurley T. 2014. Selective ALDH3A1 Inhibition by Benzimidazole Analogues Increase Mafosfamide Sensitivity in Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*. 57(2):449-461.
72. Moreb J, Baker H, Chang L, Amaya M, Lopez M, Ostmark B, et al. 2008. ALDH isozymes downregulation affects cell growth, cell motility and gene expression in lung cancer cells. *Molecular Cancer*. 7(1):87.
73. Mu X, Isaac C, Schott T, Huard J, Weiss K. 2013. Rapamycin Inhibits ALDH Activity, Resistance to Oxidative Stress, and Metastatic Potential in Murine Osteosarcoma Cells. *Sarcoma*. 2013:1-11.
74. Tegeder I, Geisslinger G. 2004. Opioids As Modulators of Cell Death and Survival—Unraveling Mechanisms and Revealing New Indications. *Pharmacological Reviews*. 56(3):351-369.
75. Wang J, Guo L, Chen L, Zeng Y, Lu S. 2007. Identification of Cancer Stem Cell-Like Side Population Cells in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line. *Cancer Research*. 67(8):3716-3724.
76. Kim C, Jackson E, Woolfenden A, Lawrence S, Babar I, Vogel S, et al. 2005. Identification of Bronchioalveolar Stem Cells in Normal Lung and Lung Cancer. *Cell*. 121(6):823-835.
77. Guo W, Lasky J, Chang C, Mosessian S, Lewis X, Xiao Y, et al. 2008. Multi-genetic events collaboratively contribute to Pten-null leukaemia stem-cell formation. *Nature*. 453(7194):529-533.
78. Song L, Zeng M, Liao W, Zhang L, Mo H, Liu W, et al. 2006. Bmi-1 Is a Novel Molecular Marker of Nasopharyngeal Carcinoma Progression and Immortalizes Primary Human Nasopharyngeal Epithelial Cells. *Cancer Research*. 66(12):6225-6232.
79. Su J, Xu XH, Huang Q, Lu MQ, Li DJ, Xue F, Yi F, Ren JH, and Wu YP. 2011. Identification of cancer stem-like CD44+ cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line. *Arch Med Res*. 42:15-21.
80. Kumar KPS. 2009. Nasopharyngeal carcinoma stem cells. *J Biomed Lab Sci*. 21(2):35-8.
81. Wang SJ, Bourguignon LYW. 2011. Role of Hyaluronan-mediated CD44 signaling in head and neck squamous cell carcinoma progression and chemoresistance. *Am J Pathol*. 178(3):956-63.

82. Zhang HB, Ren CP, Yang XY, Wang L, Li H, Zhao M, Yang H, Yao KT. 2007. Identification of label-retaining cells in nasopharyngeal epithelia and nasopharyngeal carcinoma tissues. *Histochem Cell Biol.* 127:347–354.
83. Jiang QP, Yao KT. 2010. Isolation and detection of label-retaining cells in a nasopharyngeal carcinoma cell line. *Chin J Cancer.* 29:572–574.
84. Wang WJ, Wu SP, Liu JB, Shi YS, Huang X, Zhang QB, Yao KT. 2013. MYC regulation of CHK1 and CHK2 promotes radioresistance in a stem cell like population of nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Res.* 73:1219–1231.
85. Zhao Y, Bao Q, Schwarz B, Zhao L, Mysliwicz J, Ellwart J, Renner A, Hirner H, Niess H, Camaj P, Angele M, Gros S, Izbicki J, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns CJ. 2014. Stem cell-like side populations in esophageal cancer: a source of chemotherapy resistance and metastases. *Stem Cells Dev* 23:180–192.
86. Britton KM, Kirby JA, Lennard TW, Meeson AP. 2011. Cancer stem cells and side population cells in breast cancer and metastasis. *Cancers (Basel).* 3:2106–2130.
87. Hosonuma S, Kobayashi Y, Kojo S, Wada H, Seino K, Kiguchi K, Ishizuka B. 2011. Clinical significance of side population in ovarian cancer cells. *Hum Cell.* 24:9–12.
88. Kabashima A, Higuchi H, Takaishi H, Matsuzaki Y, Suzuki S, Izumiya M, Iizuka H, Sakai G, Hozawa S, Azuma T, Hibi T. 2009. Side population of pancreatic cancer cells predominates in TGF-beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and invasion. *Int J Cancer.* 124:2771–2779.
89. Shi GM, Xu Y, Fan J, Zhou J, Yang XR, Qiu SJ, Liao Y, Wu WZ, Ji Y, Ke AW, Ding ZB, He YZ, Wu B, Yang GH, Qin WZ, Zhang W, Zhu J, Min ZH, Wu ZQ. 2008. Identification of side population cells in human hepatocellular carcinoma cell lines with stepwise metastatic potentials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 134:1155–1163.
90. Wang J, Guo LP, Chen LZ, Zeng YX, Lu SH. 2007. Identification of cancer stem cell-like side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line. *Cancer Res.* 67:3716–3724.
91. Magni M, Shammah S, Schiró R, Mellado W, Dalla-Favera R, Gianni AM. 1996. Induction of cyclophosphamide-resistance by aldehyde-dehydrogenase gene transfer. *Blood.* 87:1097–1103.
92. Wu A, Luo W, Zhang Q, Yang Z, Zhang G, Li S, Yao K. 2013. Aldehyde dehydrogenase 1, a functional marker for identifying cancer stem cells in human nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett.* 330:181–189.

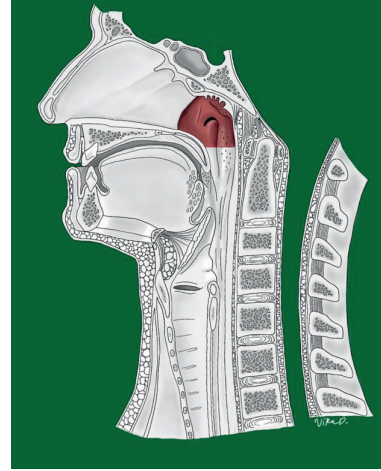
93. Yu F, Sim AC, Li C, Li Y, Zhao X, Wang DY, Loh KS. 2013. Identification of a subpopulation of nasopharyngeal carcinoma cells with cancer stem-like cell properties by high aldehyde dehydrogenase activity. *Laryngoscope*.123: 1903–1911.
94. Luo WR, Gao F, Li SY, Yao KT. 2012. Tumour budding and the expression of cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Histopathology* 61:1072–1081.
95. You X, Yang YC. 2013. Research progress of separation screening and oncogenes correlation in nasopharyngeal carcinoma cancer stem cells. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 48:254–257.
96. Hou W, He W, Li Y, Ma R, Wang Z, Zhu X, Fu Q, Wen Y, Li H, Wen W. 2014. Increased expression of aldehyde dehydrogenase 1 A1 in nasopharyngeal carcinoma is associated with enhanced invasiveness. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 271:171–179.
97. Trapasso S, Allegra E. 2012. Role of CD44 as a marker of cancer stem cells in head and neck cancer. *Biologics*. 6:379–383.
98. Li F, Tiede B, Massagué J, Kang Y. 2007. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res*. 17:3–14.
99. Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Li H, Bhatia B, Tang S, Reilly JG, Chandra D, Zhou J, Claypool K, Coghlan L, Tang DG. 2006. Highly purified CD44+ prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells. *Oncogene* 25: 1696–1708.
100. Su J, Xu XH, Huang Q, Lu MQ, Li DJ, Xue F, Yi F, Ren JH, Wu YP. 2011. Identification of cancer stem-like CD44+ cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line. *Arch Med Res*. 42:15–21.
101. Janisiewicz AM, Shin JH, Murillo-Sauca O, Kwok S, Le QT, Kong C, Kaplan MJ, Sunwoo JB. 2012. CD44(+) cells have cancer stem cell-like properties in nasopharyngeal carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2:465–470.
102. Allegra E, Trapasso S. 2012. Cancer stem cells in head and neck cancer. *Onco Targets Ther*. 5:375–383.
103. Zhuang HW, Mo TT, Hou WJ, Xiong GX, Zhu XL, Fu QL, Wen WP. 2013. Biological characteristics of CD133+ cells in nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Rep*. 30:57–63.



104. Deng CC, Liang Y, Wu MS, Feng FT, Hu WR, Chen LZ, Feng QS, Bei JX, Zeng YX. 2013. Nigericin selectively targets cancer stem cells in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol.* 45:1997–2006.
105. Allegra E, Puzzo L, Zuccalà V, Trapasso S, Vasquez E, Garozzo A, Caltabiano R. 2012. Nuclear BMI-1 expression in laryngeal carcinoma correlates with lymph node pathological status. *World J Surg Oncol.* 10:206.
106. Allegra E, Caltabiano R, Amorosi A, Vasquez E, Garozzo A, Puzzo L. 2012. Expression of BMI1 and p16 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 35:847–851.
107. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. 2003. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.* 63:5821–5828.
108. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, Van Belle PA, Xu X, Elder DE, Herlyn M. 2005. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res.* 65:9328–9337.
109. Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, Pratesi G, Petrangolini G, Coradini D, Pilotti S, Pierotti MA, Daidone MG. 2005. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res.* 65:5506–5511.
110. Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. 2008. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res.* 68: 4311– 4320.
111. Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi T, Kido A, Yoshitani K, Takakura Y. 2009. Sphere-forming stem-like cell populations with drug resistance in human sarcoma cell lines. *Int J Oncol.* 34:1381–1386.
112. Lun S, Cheung S, Cheung P, To K, Woo J, Choy K et al. 2012. CD44+ Cancer Stem-Like Cells in EBV-Associated Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS ONE.* 7(12):e52426.
113. Wei P, Niu M, Pan S, Zhou Y, Shuai C, Wang J, et al. 2014. Cancer stem-like cell: a novel target for nasopharyngeal carcinoma therapy. *Stem Cell Research & Therapy.* 5(2):44.
114. Raab-Traub N. 2002. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol.* 12:431–441.

115. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N. 1995. Clonal proliferations of cells infected with Epstein–Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 333:693–698.
116. Niedobitek G, Agathangelou A, Herbst H, Whitehead L, Wright DH, Young LS. 1997. Epstein–Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J Pathol* 182:151–159.
117. Niedobitek G, Agathangelou A, Steven N, Young LS. 2000. Epstein–Barr virus (EBV) in infectious mononucleosis: detection of the virus in tonsillar B lymphocytes but not in desquamated oropharyngeal epithelial cells. *Mol Pathol.* 53:37–42.
118. Horikawa T, Yang J, Kondo S, Yoshizaki T, Joab I, Furukawa M, Pagano JS. 2007. Twist and epithelial–mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res.* 67:1970–1978.
119. Kong QL, Hu LJ, Cao JY, Huang YJ, Xu LH, Liang Y, Xiong D, Guan S, Guo BH, Mai HQ, Chen QY, Zhang X, Li MZ, Shao JY, Qian CN, Xia YF, Song LB, Zeng YX, Zeng MS. 2010. Epstein–Barr virus-encoded LMP2A induces an epithelial-mesenchymal transition and increases the number of side population stem-like cancer cells in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS Pathog.* 6:e1000940.
120. Pegtel DM, Subramanian A, Sheen TS, Tsai CH, Golub TR, Thorley-Lawson DA. 2005. Epstein–Barr-virus-encoded LMP2A induces primary epithelial cell migration and invasion: possible role in nasopharyngeal carcinoma metastasis. *J Virol.* 79:15430–15442.
121. Hugo H, Ackland ML, Blick T, Lawrence MG, Clements JA, Williams ED, Thompson EW. 2007. Epithelial–mesenchymal and mesenchymal–epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol.* 213:374–383.
122. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. 2010. The role of nutraceuticals in the regulation of Wnt and Hedgehog signaling in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 29:383–394.
123. Singh A, Settleman J. 2010. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene.* 29:4741–4751.
124. Wang Z, Li Y, Ahmad A, Azmi AS, Kong D, Banerjee S, Sarkar FH. 2010. Targeting miRNAs involved in cancer stem cell and EMT regulation: an emerging concept in overcoming drug resistance. *Drug Resist Updat.* 13: 109–118.

125. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. 2005. Opinion: migrating cancer stem cells – an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 5:744–749.
126. Zhang HB, Ren CP, Yang XY, Wang L, Li H, Zhao M, Yang H, Yao KT. 2007. Identification of label-retaining cells in nasopharyngeal epithelia and nasopharyngeal carcinoma tissues. *Histochem Cell Biol*.127:347–354.
127. Wu MS, Wang GF, Zhao ZQ, Liang Y, Wang HB, Wu MY, Min P, Chen LZ, Feng QS, Bei JX, Zeng YX, Yang D. 2013. Smac mimetics in combination with TRAIL selectively target cancer stem cells in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer Ther*. 12:1728–1737.
128. Lin CH, Shen YA, Hung PH, Yu YB, Chen YJ. 2012. Epigallocatechin gallate, polyphenol present in green tea, inhibits stem-like characteristics and epithelial–mesenchymal transition in nasopharyngeal cancer cell lines. *BMC Complement Altern Med*. 12:201.
129. Yu S, Zhang R, Liu F, Wang H, Wu J, Wang Y. 2012. Notch inhibition suppresses nasopharyngeal carcinoma by depleting cancer stem-like side population cells. *Oncol Rep*. 28:561–566.
130. Ma L, Zhang G, Miao XB, Deng XB, Wu Y, Liu Y, Jin ZR, Li XQ, Liu QZ, Sun DX, Testa JR, Yao KT, Xiao GH. 2013. Cancer stem-like cell properties are regulated by EGFR/AKT/beta-catenin signaling and preferentially inhibited by gefitinib in nasopharyngeal carcinoma. *Febs J*. 280:2027–2041.
131. Port RJ, Pinheiro-Maia S, Hu C, Arrand JR, Wei W, Young LS, Dawson CW. 2013. Epstein–Barr virus induction of the Hedgehog signalling pathway imposes a stem cell phenotype on human epithelial cells. *J Pathol*. 231: 367–377.
132. Yue Y, Zhong W, Pei G, Xiao B, Zhang G, Jiang F, Zhang J, Chen C, Yang P, Dang H, Chang H. 2013. Aberrant activation of Hedgehog pathway in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Exp Med*.13:315–322.
133. Wang YC, Yo YT, Lee HY, Liao YP, Chao TK, Su PH, Lai HC. 2012. ALDH1-bright epithelial ovarian cancer cells are associated with CD44 expression, drug resistance, and poor clinical outcome. *Am J Pathol*. 180:1159–1169.
134. Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, Camp RL, Rimm DL. 2010. In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol*. 176:2131–2138.



# Indeks

## A

ABCG2, 17, 30, 33, 45  
Aldehyde dehydrogenase, 15, 19, 31, 33, 54–55  
ALDH1, 31–33, 58  
Angiogenesis, 11–14, 34, 41, 49  
Apoptosis, 11, 13–16, 20, 37, 41, 43

## B

Bmi-1, 25, 35, 37, 42, 53  
BrdU, 5, 26–28  
*Bromodeoxyuridine*, 5, 26

## C

Cancer initiating cells, 7  
CD44, 25, 33–37, 53, 58

CD133, 15, 36–37, 49–51, 55  
CSC, 8–9, 41

## D

Diferensiasi, 2, 4–5, 8–9, 11–12, 21, 24–25, 31, 36, 39, 41  
*DNA damage-checkpoint*, 28  
*Downregulation*, 16, 42, 53

## E

EBV, 37–41, 39–41, 43–44, 56–57  
*Efflux*, 16, 17, 20, 52  
Embrionik, 1  
EMT, 13–14, 31, 37, 41, 57  
Epigenetik, 7, 12, 44

## G

*Growth factor*, 5, 43

## H

*Hedgehog*, 16, 51, 57–58

Hematopoietik, 2–3, 11, 24

Heterogenitas, 7

Homeostasis, 2, 4

## I

*Immunostaining*, 26

*In vitro*, 23, 26, 28, 31, 42, 45, 56

*In vivo*, 3, 28, 30–31, 36, 42, 44–45

## K

Kanker, 4, 7–11, 13–23, 26–29, 38–45

Karsinogenesis, 7

Kemoradiasi, 15–16

Kemoterapi, 15–19, 24–25, 30, 32, 34

## L

*Label-retaining cell*, 5

LMP1, 40

LRC, 5, 41

LRCs, 5, 23, 26–28

Lymphangiogenesis, 12–13, 49–50

## M

Metastasis, 8, 12–13, 29, 37, 40, 42, 45,  
49–50, 54–55, 57

*Microenvironment*, 4, 49

Multipoten, 1, 3

Mutasi, 11–12, 24–25, 44

## N

NF-kB, 13

*Niche*, , 4, 5, 12, 20, 21, 47, 50

*Nonkeratinizing*, 39

*Notch*, 16, 19, 42–43, 51, 58

## O

Oligopoten, 1

## P

p53, , 11, 42, 49

Pathway, 3, 58

Plastisitas, 2

Pluripoten, 1, 3, 32, 35

Progenitor, 10–11, 25, 35–36, 39–40, 49,  
55–56

PTEN, 11, 24

## Q

Quiescence, 16, 20

## R

*Radioresistance*, 28, 51–52, 54  
Radioterapi, 8, 15, 18–19, 24, 28, 30, 33  
Rekurensi, 8, 16, 19, 21, 35, 37  
Resistansi, 8, 15–21, 24, 28, 29, 30, 34, 40, 45  
Resistensi, 8, 15–21, 24, 28–30, 34, 40, 45

## S

*Self renewal*, 3, 8, 11, 16  
*Side population*, 23–24, 28, 54, 57, 58  
*Signal*, 4–5  
Sitokin, 3, 5  
*Stemness*, 8–9, 11, 24, 40, 42

## T

Totipoten, 1  
Tumorigenik, 8, 11, 30

## U

*Undifferentiated*, 23, 39, 44  
Unipoten, 1, 3, 11  
Upregulation, 17

## V

VEGF, 12

## W

Warburg, 15  
*Wnt/β-catenin*, 16

## X

*Xenograft*, 26–28, 35, 38, 42–43, 55