

BIOMARKER PADA KANKER STEM SEL: LITERATURE REVIEW

¹Emma Ismawatie*, ^{1,2}Inas Hasna Azizah, ¹Yulita Maulani

¹Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Indonusa Surakarta,
d4_tlm@poltekindonusa.ac.id

²S2 Imunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga, Kampus B, Surabaya 60286

*Penulis Korespondensi

ABSTRAK

Sel punca kanker adalah sel tumor pemacu kanker. CSC terjadi karena kegagalan asimetris pada sel punca yang memicu tumorigenesis. CSC terkait dengan metastasis, perkembangan kanker dan resistensi terhadap terapi. Jalur pensinyalan terkait penanda terlibat dalam kejadian dan perkembangan tumor, dan memiliki dampak signifikan pada proliferasi, metastasis, dan invasi sel kanker, yang dapat digunakan sebagai target terapi molekuler yang potensial. Artikel ini akan membahas penanda pada Cancer Stem Cells. Makalah ini bertujuan untuk menemukan penanda sebagai target terapi di CSC.

Kata kunci: Cancer Stem Cells, Marker, target, terapi

ABSTRACT

Cancer stem cells are cancer-initiating tumor cells. CSC occurs due to asymmetric failure in stem cells that triggers tumorigenesis. CSC is related to metastasis, cancer development and resistance to therapy. Marker-associated signaling pathways are involved in tumor occurrence and progression, and have a significant impact on cancer cell proliferation, metastasis, and invasion, which can be used as potential molecular therapeutic targets. This article will discuss markers on Cancer Stem Cells. This paper aimed is to find markers as therapeutic targets in CSC.

Keywords: Cancer Stem Cells, Marker, target, therapy

PENDAHULUAN

Sel punca adalah sel tubuh manusia yang tidak terspesialisasi dan memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel organisme apa pun dan memiliki kemampuan memperbaiki diri (Biehl et al, 2009; Zakrzewski et al, 2019). Sel punca diklasifikasikan menjadi 3 jenis yaitu sel punca embrionik, sel punca dewasa dan sel punca pluripoten terinduksi (iPSCs). Sel punca embrionik mampu berdiferensiasi menjadi semua jaringan selama perkembangan embrio. Sel punca dewasa memainkan peran penting dalam mengisi dan memperbaiki jaringan dewasa (Lawson et al., 2009). Para peneliti telah berhasil memprogram ulang sel somatik menjadi sel mirip batang – yang dikenal sebagai sel punca pluripoten terinduksi (iPSCs) – yang memiliki banyak karakteristik ESC (Takahashi dan Yamanaka, 2006). Secara normal sel punca diperlukan dalam proses remodeling jaringan, namun karena kegagalan pembelahan asimetris dapat memicu tumorigenesis (Kartini & Adiwinata, 2018).

Sel penginisiasi kanker adalah cancer stem cell (CSC), keberadaan CSC dikatakan berkaitan dengan perkembangan kanker, rekurensi, metastasis, dan resistansi terhadap terapi konvensional (Kartini & Adiwinata, 2018; Artini, 2015). CSC menunjukkan karakteristik sel punca dan sel kanker. CSC dapat dibedakan dari sel lain di dalam tumor melalui pembelahan sel yang simetri dan perubahan ekspresi gen (Rosen & Jordan, 2009; Yu et al, 2012). Perkembangan tumor, perubahan proliferasi dan inisiasi sel diatur oleh Micro RNA (miRNA). miRNA merupakan kelas RNA non-coding dengan panjang ~20 nt dan berantai tunggal. Peran miRNA adalah mengatur efisiensi translasi RNA pembawa pesan melalui interaksi komplementer dengan wilayah gen target yang tidak diterjemahkan (Yu et al, 2012). Jalur pensinyalan dalam proliferasi dan regulasi sel adalah melalui jalur pensinyalan melalui PTEN, Hippo signaling pathway, Hedgehog signaling pathway, Wnt/ β -catenin signaling pathway, dan Notch signaling pathway (Desano, 2009;

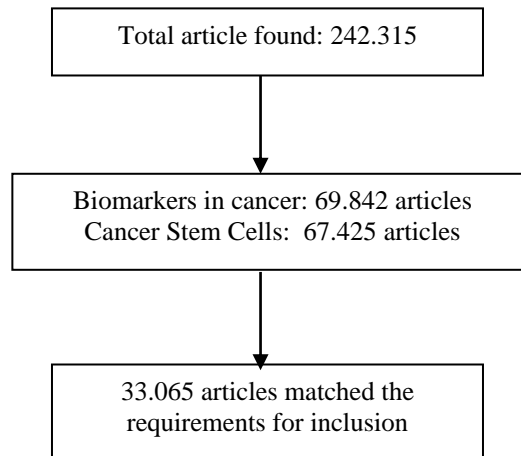
Yu et al, 2012). Hilangnya pensinyalan miRNA menyebabkan defek dan kegagalan regulasi identitas sel punca.

METODE

Desain penelitian ini adalah identifikasi pada jurnal yang terpublikasi selama 2 tahun (Januari 2021-Desember 2022). Jurnal yang dimaksud adalah jurnal terkait biomarker pada kanker stem sel.

2.1 Metode Pemilihan Artikel

Kriteria inklusi pada penelitian ini diantaranya adalah 1) artikel yang berhubungan dengan biomarker kanker stem sel, 2) Menggunakan penanda yang berperan dalam marker kanker stem sel. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah biomarker sel induk kanker lainnya tidak termasuk hasil yang diperoleh dan jurnal yang diterbitkan sebelum tahun 2020.



Gambar 1. Jumlah artikel yang didapat

2.2 Metode Pencarian Artikel

Metode pencarian artikel dimulai dengan pemilihan topik penelitian dengan kata kunci bahasa Inggris untuk pencarian jurnal. Database yang digunakan adalah SCIENCE DIRECT untuk mencari artikel dari Januari 2020 hingga Desember 2022. Kata kunci dalam bahasa Inggris yang digunakan adalah “Cancer Stem Cells”, “Biomarker”, dan “Stem cell”. Langkah selanjutnya adalah mengidentifikasi judul artikel yang paling sesuai dengan penelitian yang kita inginkan. Kemudian, identifikasi abstrak dan analisis isi secara keseluruhan diselesaikan untuk memberikan temuan studi yang sesuai dengan tujuan peneliti. Hasil pencarian dengan kata kunci “Biomarker of cancer” didapatkan 241.515 artikel, dan “Cancer Stem Cells” didapatkan 46.850 artikel. Kemudian peneliti menyaring judul artikel yang relevan dan kriteria inklusi, sehingga diperoleh 11 artikel yang sesuai.

2.3 Studi Analisis

Sesuai dengan tujuan penelitian, literatur dan data terkait dikumpulkan dengan menggunakan metode random controlled trial (RCT).

HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Biomarker Stem Sel

Reseptor pada permukaan memiliki kemampuan mengikat atau mengenali molekul sinyal lainnya. Setiap jenis sel, misalnya sel hati, memiliki reseptor tertentu pada permukaannya yang membuat mereka dapat dibedakan dari jenis sel lainnya. Molekul pemberi sinyal secara selektif melekat ke reseptor di permukaan sel sebagai alat yang memungkinkan mereka untuk mengidentifikasi sel punca. Teknik biologi genetika dan molekuler banyak digunakan untuk mempelajari bagaimana sel menjadi khusus dalam perkembangan organisme. Gen dan faktor

transkripsi (protein yang ditemukan di dalam sel yang mengatur aktivitas gen) memiliki karakteristik unik dalam sel induk. Poly Chain Reaction (PCR) digunakan untuk mendeteksi adanya gen yang aktif dan berperan peran spesialisasi sel. Teknik ini sangat membantu identifikasi marker genetik pada stem sel.

Marker CSC salah satunya adalah CD44+. Peran CD44 pada perkembangan kanker telah ditemukan dalam beberapa penelitian. Osman dkk. (2014) melaporkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara ekspresi CD44 yang tinggi dan invasi perineural dan kelenjar getah bening positif pada kanker lambung. Penelitian oleh Simiuniscu *et al.*, (2012) menemukan ekspresi lemah CD44 pada poorly differentiated oral SCC, sedangkan ekspresi sedang dan kuat ditemukan pada diferensiasi kanker moderat ataupun yang sudah selesai. Pada penelitian ini ditemukan positif lemah dalam satu sampel undifferentiated carcinoma (WHO tipe III) (Yusuf et al, 2021). Marker lain adalah SPK-KR CD133, LGR5, CD166 dan CD163 TAM sebagai marker kanker kolorektal (Rey, 2020). CD13, CD90, EpCAM, Ov6, CD56, ALDH, CD24 sebagai marker pada kanker liver. ESA, CD24, CD90, NANOG, CD133, DCLK1, LGR5 diketahui sebagai marker pada kanker pankreas (Xia & Liu, 2020). Noh et al (2022) menyebutkan bahwa ekspresi major vault protein (MVP) digunakan sebagai marker glioblastoma.

3.2 Terapi Kanker Stem Sel

Kemoterapi dan terapi radiasi berperan dalam metastasis dan perkembangan CSC. Metastasis adalah proses kompleks dimana sel tumor padat primer menyerang jaringan yang berdekatan dan jauh yang dapat tumbuh menjadi tumor sekunder. Target terapi pada sel kanker adalah menekan gen dan protein tertentu yang terlibat dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker menggunakan obat-obatan (Chan & Fong, 2018). Kemoterapi konvensional menargetkan sebagian besar sel kanker yang berkembang biak. Contohnya adalah paclitaxel untuk beberapa jenis kanker dan imatinib (inhibitor tirosin kinase) untuk leukemia myelogenous kronis (CML). Namun, CSC resisten terhadap obat anti kanker ini (Fong & Chan, 2013). Pada terapi CSC, biasanya menggunakan dari golongan fitokimia makanan (kurkumin, resveratrol, EGCG, genistein) dan empat obat yang digunakan kembali (metformin, niclosamide, thioridazine, chloroquine) yang keduanya memiliki sifat pleiotropik. Penargetan multilateral jalur molekuler dan seluler akan menghambat pertumbuhan CSC, menginduksi diferensiasi CSC, dan menghambat kemampuan CSC untuk mengembangkan resistensi (Mencher & Wang, 2005; Fojo et al, 2008).

SIMPULAN

Marker yang berperan dalam kanker stem sel umumnya adalah protein pengkode berdasarkan sel penginisiasi kanker seperti CD44+ ditemukan pada kanker lambung, CD166 dan CD163 pada kanker kolorektal, CD13, CD90 pada kanker liver, CD90 pada kanker pankreas. Namun sampai saat ini belum diketahui sel kanker spesifik mana yang merupakan sel punca kanker. Maka dari itu diperlukan penelitian fungsional lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Artini, I. G. A. 2015. Cancer Stem Cell-Targeted Therapy: Harapan Baru Terapi Kanker. Indonesian Journal of Cancer. DOI: 10.14414/ijoc.v9i3.389
- Biehl, Jesse K, and Brenda Russell. 2019. "Introduction to stem cell therapy." The Journal of cardiovascular nursing vol. 24,2. 98-103; quiz 104-5. doi:10.1097/JCN.0b013e318197a6a5
- Chan, M. M., Chen, R., & Fong, D. 2018. Targeting cancer stem cells with dietary phytochemical - Repositioned drug combinations. Cancer letters, 433, 53-64. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.034>
- DeSano JT, Xu L. 2009. MicroRNA regulation of cancer stem cells and therapeutic implications. AAPS J. 11:682-692.
- Fojo T. 2008. Commentary: novel therapies for cancer: why dirty might be better. Oncology. 13:277-283.

- Fong D., Chan M.M. 2013. Dietary phytochemicals target cancer stem cells for cancer chemoprevention. In: Chandra D., editor. *Mitochondria as Targets for Phytochemicals in Cancer Prevention and Therapy*. Springer; New York: pp. 85–125.
- Kartini, K & Adiwinata, J 2018, 'Sel Punca Kanker (Cancer Stem Cells): Sebuah tinjauan pustaka', *Majalah Patologi Indonesia*, vol. 27.
- Lawson JC, Blatch GL, Edkins AL. 2009. Cancer stem cells in breast cancer and metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 118:241–254
- Mencher S.K., Wang L.G. 2005. Promiscuous drugs compared to selective drugs (promiscuity can be a virtue) *BMC Clin. Pharmacol.* 5 3–6904-5-3.
- Noh, K. H., Lee, S., Lee, H., Jeong, A. J., Kim, K. O., Shin, H. M., Kim, h., Park. M., Park, J., et al. 2022. Novel cancer stem cell marker MVP enhances temozolomida-resistance in glioblastoma. *Translation oncology* 15(1). <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.10125>
- Rey, I. 2020. Hubungan Ekspresi CD133, LGR5, CD166 Sel Punca Kanker Kolorektal dan CD163 Tumor Associated Macrophage Dengan Perbedaan Lokasi Kanker Kolorektal. Fakultas Kedokteran, Univ Sumatera Utara (Skripsi)
- Rosen JM, Jordan CT. 2009. The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm. *Science.* 324:1670–1673
- Takahashi K, Yamanaka S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 126:663–676.
- Xia, P. Liu, D. 2022. Cancer stem cell markers for liver cancer and pancreatic cancer. *Stem Cell Research Vol 60.* <https://doi.org/10.1016/j.scr.2022.102701>
- Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. 2012. Cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012 Dec;44(12):2144-51. doi: 10.1016/j.biocel.2012.08.022. Epub Sep 2. PMID: 22981632; PMCID: PMC3496019.
- Yusuf M, Indra I, Juniati SH, Afriani Dewi Y. 2021. Correlation between CD44+ cancer stem cell expression and histopathological types of nasopharyngeal carcinoma. *F1000Res.* Nov 3;10:678. doi: 10.12688/f1000research.53643.2. PMCID: PMC8581592.
- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. et al. 2019. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10, 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165->