



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Perkembangan Terapi Sel Punca pada Kanker Solid

Hari Murti Wijaya, Soehartati Argadikoesoema Gondhowiardjo

Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Informasi Artikel:

Diterima: Oktober 2019

Disetujui: Mei 2020

Alamat Korespondensi:

dr. Hari Murti Wijaya

E-mail:

harimw05@gmail.com

### Abstrak/Abstract

Sel-sel kanker dengan kemampuannya bermetastasis, terkadang sulit ditangani dengan menggunakan pembedahan konvensional atau strategi radioterapi dan kemo-terapi. Di sisi lain, perkembangan terapi sel punca menunjukkan peningkatan keberhasilan yang menjanjikan dalam pengobatan kanker. Sel punca dapat berfungsi sebagai sarana pengiriman obat anti kanker dan menargetkan tumor primer maupun fokus metastasis. Sel punca dapat direkayasa untuk mengekspresikan berbagai agen sitotoksik sehingga dapat mengurangi volume tumor dan memperpanjang kesintasan hidup pada model hewan praklinis. Sel punca juga telah digunakan sebagai pembawa virus dan partikel nano untuk meningkatkan efektivitas terapi utama dan meringankan efek samping pengobatan. Selain itu, sel punca dapat diterapkan dalam kedokteran regeneratif, imunoterapi, terapi bertarget sel punca kanker. Sayangnya penggunaan terapi sel punca untuk mengobati kanker pada manusia, masih menghadapi beberapa tantangan seperti tumorigenesis dan biaya yang tinggi. Oleh sebab itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan kinerja terapi dan penerapannya.

**Kata kunci:** sel punca, kanker solid, keganasan

Cancer cells with the ability to metastasize, sometimes difficult to treat using conventional surgery, radiotherapy and chemotherapy strategies. On the other hand, the development of stem cell therapy shows a promising increase in success in the treatment of cancer. Stem cells can function as a means of delivering anti-cancer drugs and target primary tumors as well as metastatic foci. Stem cells can be engineered to express various cytotoxic agents so as to reduce tumor volume and extend survival in preclinical animal models. Stem cells have also been used as carriers of viruses and nanoparticles to increase the effectiveness of primary therapies and alleviate the side effects of treatment. In addition, stem cells can be applied in regenerative medicine, immunotherapy, cancer stem cell-targeted therapy. Unfortunately the use of stem cell therapy to treat cancer in humans, still faces several challenges such as tumorigenesis and high costs. For this reason, further research is needed to improve the performance of therapy and its application.

**Keywords:** stem cells, solid cancer, malignancy

## Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian pada negara-negara maju dan berkembang, serta merupakan penyebab peningkatan beban medis di seluruh dunia. Hal ini terjadi seiring dengan pertambahan jumlah penduduk serta peningkatan usia harapan hidup. Pengobatan utama kanker pada umumnya menggunakan reseksi bedah, radioterapi, dan kemoterapi. Namun, efek samping terkait pengobatan, efek yang tidak sesuai target, dan resistensi obat menjadi hambatan dalam mencapai keberhasilan pengobatan. Sel kanker memiliki kemampuan istimewa berupa metastatik, biasanya sulit disembuhkan dengan terapi konvensional, dan kekambuhan pada kasus tertentu sangat mungkin terjadi. Karena itu, banyak peneliti berusaha untuk mengembangkan terapi baru yang efektif dengan toksisitas yang rendah pada jaringan sehat.<sup>1</sup>

Sel punca pertama kali ditemukan pada tahun 1961 oleh McCulloch dan Till, mereka melaporkan adanya sel yang mampu memperbarui limpa tikus yang telah rusak akibat radiasi dengan pemberian injeksi sumsum tulang. Beberapa tahun kemudian, transplantasi sumsum tulang antara dua saudara kandung, mampu mengobati penyakit *Severe Combined Immuno-deficiency* (SCID). Sejak saat itu, penelitian mengenai sel punca terus berkembang.<sup>2</sup>

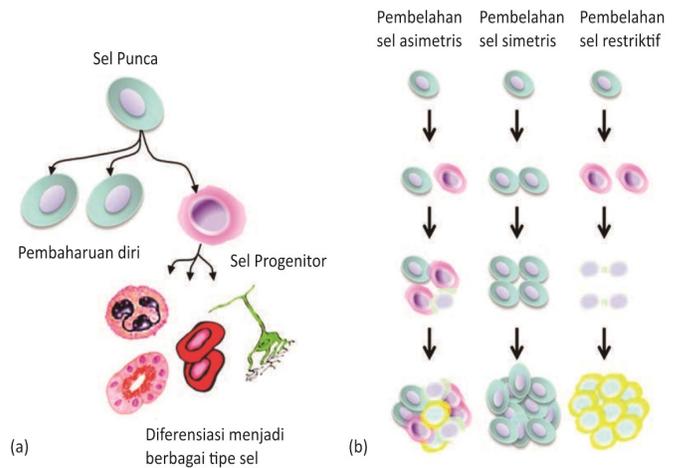
Sel punca memiliki sifat unik, seperti memperbarui sendiri, berdiferensiasi menjadi sel lain, migrasi menuju sel kanker, sekresi faktor bioaktif, dan imunosupresi. Selain itu keberadaan sel punca ini juga membantu pengembangan strategi terapi gen. Strategi terapi berbasis sel punca pada penelitian praklinis sangat menjanjikan untuk diaplikasikan dalam terapi anti kanker. Meskipun demikian, tetap perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi berbagai temuan praklinis.<sup>3</sup>

Penggunaan terapi sel punca pada kanker yang telah terbukti secara klinis adalah transplantasi sel punca hematopoetik pada pasien leukemia. Sementara penggunaan terapi ini pada jenis kanker solid masih terbatas pada uji praklinik serta uji klinis fase 1 atau 2.

## Jenis Sel Punca

Sebagai populasi yang unik, suatu sel disebut sel punca bila memiliki kemampuan untuk: memperbarui diri tanpa batas (*symmetric division*), membentuk populasi sel tunggal klonal yang diturunkan (*restrictive division*), dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel (*asymmetric division*), seperti diilustrasikan pada gambar 1. Sel punca dapat dikategorikan menjadi dua kelompok besar, yaitu ‘embrionik’ (*embryonic stem*

*cells/ESC*) dan ‘somatik’ (*somatic stem cell/SSC*). SSC juga dikenal sebagai sel punca dewasa, yang umumnya multipoten dan dapat berdiferensiasi menjadi tipe sel apa pun dengan garis turunan tertentu, termasuk *neural stem cells* (NSC), *mesenchymal stem cells* (MSC), *hematopoietic stem cells* (HSC), dan lainnya. *Cancer stem cells* (CSC) merupakan jenis sel punca yang dapat mendorong terjadinya tumorigenesis dan progresivitas penyakit kanker.<sup>3</sup>



**Gambar 1.** Perkembangan sel punca  
Sumber: rujukan no.4

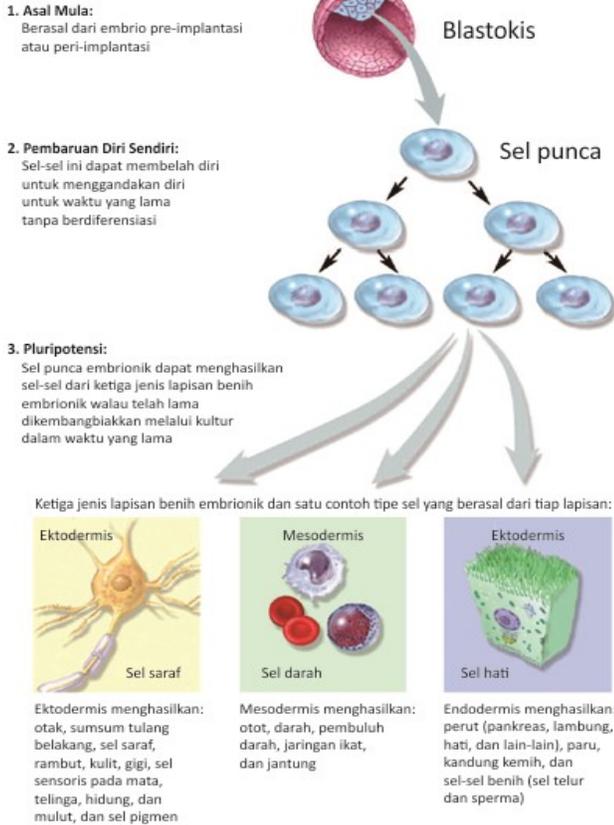
## A. Embryonic Stem Cells

ESC merupakan sel pluripoten, dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel kecuali plasenta (pluripoten). Adapun hasil diferensiasinya berbeda menurut asal lapisan embrio, yaitu ektoderm, mesoderm, dan endoderm dengan hasil diferensiasinya seperti pada **Gambar 2**. ESC diambil dari bagian dalam embrio, untuk mendapatkannya harus memecah embrio. Karena pertimbangan etika kedokteran, penggunaan ESC dalam studi ilmiah dan uji klinis manusia masih terbatas.<sup>5</sup> Pada saat ini, ESC dapat digantikan oleh *induced pluripotent stem cells* (iPSC), yaitu jenis sel punca yang diprogram ulang dari sel somatik dewasa (contohnya fibroblas kulit) melalui ekspresi faktor pluripoten, karena itu pembentukan iPSC tidak memerlukan penghancuran embrio. Proses pembentukannya dapat dilihat di **Gambar 3**. iPSC mirip dengan ESC, dan banyak dipakai pada penelitian maupun terapi berbasis sel punca.<sup>6</sup>

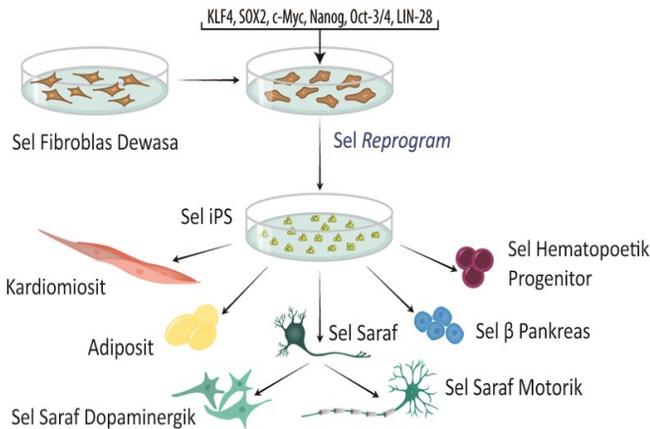
## B. Neural Stem Cells

NSC merupakan sel multipoten hasil dari diferensiasi jaringan embrionik, berdiferensiasi menjadi astrosit, neuron, atau oligodendrosit, seperti pada **Gambar 4**. NSC ditandai dengan ekspresi nestin, SOX2, dan penanda klasik lainnya. NSC telah banyak digunakan untuk mengobati tumor otak.<sup>7</sup>

### Karakteristik Sel Punca Embrionik



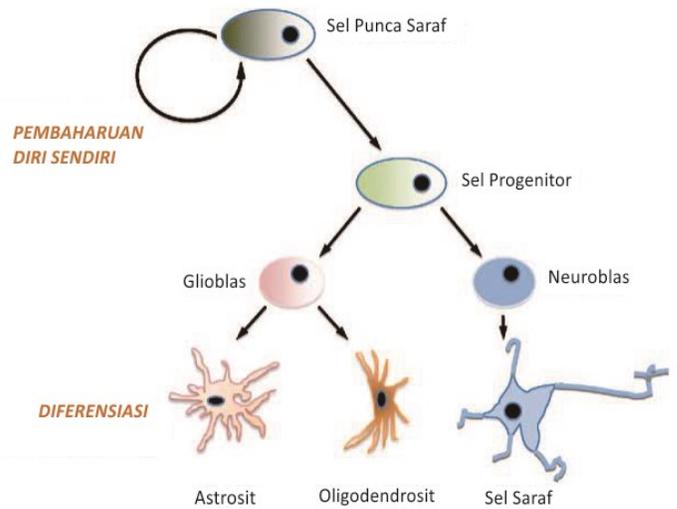
**Gambar 2.** Karakteristik ESC  
 Sumber: rujukan no.5



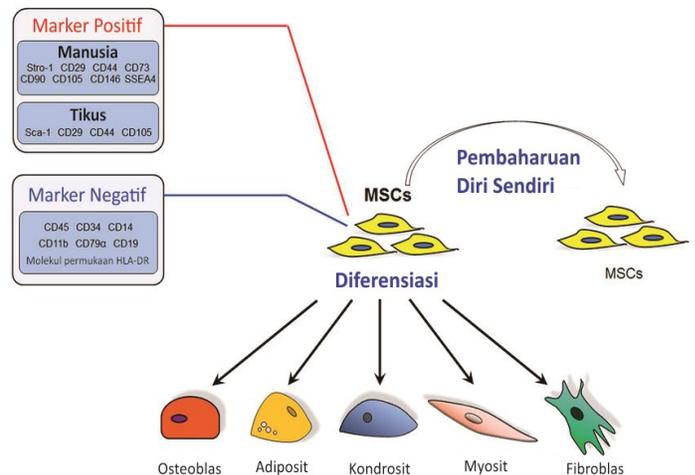
**Gambar 3.** Proses pembentukan dan diferensiasi iPSC  
 Sumber: rujukan no. 6

### C. Mesenchymal Stem Cells

MSC berasal dari sumsum tulang dan mampu memperbarui diri sendiri serta berdiferensiasi menjadi sel mesodermal, termasuk tulang rawan, tulang, jaringan adiposa, stroma, otot, jaringan ikat, dan tendon. MSC memiliki beberapa penanda pada selnya, dapat dilihat pada **Gambar 5**. MSC mudah diisolasi dan diperbanyak secara in vitro. Sama seperti NSC, MSC telah diterapkan dalam terapi berbagai jenis kanker.<sup>9</sup>



**Gambar 4.** Karakteristik NSC  
 Sumber: rujukan no. 8



**Gambar 5.** Karakteristik MSC  
 Sumber: rujukan no. 10

### D. Hematopoietic Stem Cells

HSC, merupakan jenis sel darah yang paling primitif, sebagian besar ditemukan di sumsum tulang, dan menghasilkan sel darah matang melalui proses proliferasi dan diferensiasi. Transplantasi HSC telah dilakukan secara klinis selama lebih dari empat dekade, terutama untuk mengobati keganasan hematologis maupun defisiensi hematopoietik.<sup>3</sup>

### E. Cancer Stem Cells

CSC merupakan jenis sel punca yang memulai berbagai jenis kanker. CSC ini mengalami mutasi, mengekspresikan gen *stemness*, memperbarui diri, berdiferensiasi menjadi sel kanker lainnya, dan cukup resisten terhadap pengobatan kanker konvensional.<sup>2</sup> Terapi kanker konvensional dapat membunuh sel kanker non CSC, tetapi mungkin tidak dapat menghilangkannya. Kanker dapat kambuh ketika CSC yang tersisa berkembang biak dan berdiferensiasi. Oleh karena itu, penargetan CSC dapat menyelesaikan

masalah klinis seperti resistensi obat dan kekambuhan.<sup>1</sup>

### Sifat-Sifat Sel Punca

Selain kemampuan pembaharuan diri dan berdiferensiasi, sel punca memiliki sifat immunosupresif, sifat anti-tumor, dan migrasi. Sel punca mengekspresikan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengatur jalur imun bawaan dan seluler pejamu, yang bisa dimanipulasi untuk menghindari respons imun dan bertindak sebagai agen pengiriman seluler. Sel punca juga bisa menghasilkan faktor-faktor, seperti C-C *chemokine ligand-2* (CCL2) / *monocytes chemoattractant protein1* (MCP-1), dan berinteraksi dengan sel tumor, mengubah fenotip sel tumor dan memberikan efek anti-tumor.<sup>2</sup> Banyak sel punca manusia yang memiliki sifat intrinsik tumor-tropik yang berasal dari interaksi chemokine sel kanker. Hal ini ditunjukkan pada model tikus *xenograft*, dimana terjadi migrasi sel punca ke arah tumor. Kemungkinan mekanisme migrasi sel punca telah dipelajari secara luas. Migrasi NSC menuju fokus tumor dipicu oleh hipoksia, yang mengaktifkan ekspresi *chemoattractants*.<sup>3</sup>

Berbagai reseptor chemokine dan faktor pertumbuhan yang diekspresikan MSC dapat berperan dalam pengarahannya menuju tumor. *Stromal cells-derived factor 1* (SDF1) / aksis CXC *Chemokine Receptor 4* (CXCR4) memainkan peran utama dalam migrasi berbagai sel punca. Untuk meningkatkan pengarahannya menuju target tumor, sel punca telah direkayasa untuk meningkatkan tingkat reseptor *chemokine*, atau jaringan target telah dimanipulasi untuk melepaskan lebih banyak *chemokine*. Pada MSC dengan ekspresi berlebih CXCR4, akan memicu migrasi MSC ke arah sel glioma lebih efektif dibandingkan kontrol dengan model tikus yang tertanam glioma manusia. Pelepasan terkontrol *chemokine* dari berbagai biomaterial meningkatkan perekrutan sel punca ke arah mereka.<sup>3</sup>

### Mekanisme Kerja Sel Punca sebagai Terapi Kanker

Sel punca, paling sering NSC dan MSC, digunakan untuk terapi kanker melalui mekanisme tertentu. Beberapa mekanisme kerja sel punca diantaranya terapi enzim/sistem *prodrug*, dan nanopartikel atau pengiriman virus onkolitik di lokasi tumor.

#### 1. Terapi enzim/*prodrug*

NSC dan MSC dapat direkayasa untuk mengekspresikan enzim yang mengubah *prodrug* tidak beracun menjadi produk sitotoksik. Ketika sel punca yang dimodifikasi ditransplantasikan ke model tumor pada hewan, sel punca akan menuju jaringan tumor, di mana enzim

eksogen mengubah *prodrug* menjadi molekul sitotoksik. Akibatnya, jumlah, waktu, dan lokasi pelepasan obat dapat dikontrol dengan tepat. Terapi enzim / *prodrug* disebut juga terapi gen bunuh diri yang menjadi aplikasi terapeutik NSC menjadi sel punca pertama yang direkayasa dan yang pertama memasuki uji klinis.<sup>7</sup>

*Cytosine deaminase* (CD) adalah enzim utama yang saat ini digunakan dalam terapi enzim/*prodrug*. CD mengubah *prodrug 5-fluorocytosine* (5-FC) menjadi varian *5-fluorouracil* (5FU). Portnow dkk,<sup>11</sup> dalam uji klinis pertama pada manusia, melakukan penelitian terhadap 15 orang pasien high-grade glioma. Pasien mendapatkan CD-NSC secara intrakranial saat menjalani biopsi atau reseksi tumor. Empat hari kemudian, pasien mulai mendapatkan 5-FC secara oral selama 7 hari. Hasilnya tidak ditemukan toksisitas akibat CD-NSC. Mikrodialisis intrakranial menunjukkan produksi 5-FU hanya terjadi di otak. Sementara pada data otopsi ditemukan bahwa CD-NSC bermigrasi menuju lokasi tumor yang jauh dan tidak bersifat tumorigenik. Namun penelitian ini tidak menunjukkan kesintasan dari pasien melainkan keamanan dari metode ini.

Virus herpes simpleks-timidin kinase (HSV-TK) juga telah digunakan dalam terapi gen bunuh diri. HSV-TK memfosforilasi *prodrug*, monofosforilasi ganciclovir (GCV), untuk menghasilkan sitotoksik trifosfat ganciclovir (GCV-TP). GCV-TP terintegrasi ke dalam DNA sel di dekatnya selama pembelahan, yang menyebabkan kematian sel melalui penghambatan DNA polimerase.<sup>12</sup>

#### 2. *Secreted Agent*

Sel punca dapat berfungsi sebagai penghasil obat in situ, mensekresi agen anti tumor untuk waktu yang lama, dan mengatasi berbagai keterbatasan terapi kanker, seperti toksisitas sistemik yang tinggi dan waktu paruh obat yang pendek. *TNF- $\alpha$  related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) adalah salah satu agen terapeutik yang paling banyak digunakan, disekresikan dan menginduksi apoptosis sel tumor. Namun, masa paruh yang pendek mengurangi efektivitas terapeutik in vivo. Proses terapi ini terjadi dengan melingkupi sel punca yang mengekspresikan TRAIL dalam matriks ekstraseluler sintesis (*synthetic extracellular matrix/sECM*) dimasukkan ke dalam *cavitas* sayatan *glioblastoma multiforme* (GBM) setelah operasi debulking. Sel-sel yang dienkapsulasi tersebut dapat terus menerus melepaskan molekul terapeutik pada batas sayatan. Pendekatan ini menunda pertumbuhan kembali tumor otak ganas dan invasif serta meningkatkan kesintasan hidup pada tikus.<sup>3</sup>

Sel punca juga dapat dimodifikasi secara selektif untuk mengantarkan protein penghambat pertumbuhan (misalnya IFN- $\beta$ ), menciptakan lingkungan mikro yang tidak ramah terhadap pertumbuhan tumor. Pada penelitian MSC dengan ekspresi IFN- $\beta$  yang ditanamkan pada model tikus dengan sel kanker payudara, menunjukkan pertumbuhan sel tumor ditekan, dan metastasis hati dan paru diatasi. MSC mengeluarkan IFN- $\beta$  pada tingkat tinggi dalam lingkungan mikro tumor tetapi tidak dalam sirkulasi. Penelitian ini juga menyarankan bahwa ekspresi IFN $\beta$  in situ dalam MSC menekan atau membatalkan pertumbuhan sel kanker dengan menonaktifkan *signal transducer activator transcription factor 3* (Stat3).<sup>13</sup>

### 3. Terapi Virus

Virus onkolitik, tidak seperti virus tradisional yang dilemahkan, bereplikasi dalam sel tumor. Virus onkolitik dapat menyebar namun mampu menghindari sistem kekebalan tubuh. NSC yang ditransduksi virus onkolitik juga bisa mengarah ke sel-sel tumor, dan menunjukkan efek anti tumor yang lebih baik daripada virus onkolitik saja pada GBM in vivo. Begitu pula setelah radioterapi dan pengobatan *temozolomide*, virus onkolitik yang diantarkan bersama NSC meningkatkan kesintasan hidup pada tikus dengan glioma. Uji klinis awal untuk terapi gen antiglioma dengan vektor adenovirus menunjukkan toleransi yang cukup tanpa adanya efek samping yang serius.<sup>3</sup>

Pengantaran virus oleh MSC juga merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk terapi target sel kanker. Hal ini tampak pada aktivitas onkolitik yang kuat dari virus campak yang dilemahkan dikombinasikan dengan sifat unik *immunoprivileged* dan tumor-tropik MSC yang dapat memerangi karsinoma hepatoselular. MSC yang terinfeksi virus campak secara sistemik akan menuju ke tumor yang telah diimplantasikan dalam hepar dan memindahkan infektivitas virus campak ke sel kanker melalui heterofusi, untuk menghambat pertumbuhan tumor.<sup>9</sup>

Pengantaran onkolitik yang dimediasi oleh virus herpes simplex onkolitik (oHSV) pada model tikus reseksi GBM juga menunjukkan peningkatan efek anti tumor virus. Pada pendekatan ini, oHSV yang diproduksi oleh MSC secara dinamis menginfeksi sel GBM, membunuh sel tumor secara in vitro. Menggabungkan oHSV dengan TRAIL mungkin juga secara efektif mencegah resistensi pada tumor. MSC yang memuat oHSV/TRAIL secara efektif akan menyebabkan apoptosis sel tumor dan memperpanjang waktu kesintasan hidup rata-rata pada tikus dengan GBM

resisten.<sup>9</sup>

### 4. Sebagai Pembawa Nano Partikel

Nanopartikel sering mengandung reagen kemoterapi konsentrasi tinggi yang tidak larut, dan melindunginya dari degradasi dalam lingkungan biologis tubuh. Kegagalan mengatasi lesi mikrometastatik, penyebaran tidak efisien pada tumor padat, dan keterbatasan lainnya dapat diatasi dengan menggunakan sel punca sebagai agen pengantaran nanopartikel. Sel punca juga dapat mengurangi pengambilan nanopartikel oleh sel mononuklear dan melindunginya dari *immunosurveillance* pejamu.

MSC secara efisien menginternalisasi nanopartikel dan dapat bertindak sebagai media pengantaran nanopartikel pada tumor otak. Membran sel MSC dapat diisi dengan kandungan *doxorubicin nanorattles* silika berpori untuk terapi tumor-tropik. Pendekatan ini meningkatkan dan memperpanjang distribusi obat intra tumor dan meningkatkan apoptosis sel tumor lebih besar dibandingkan pemberian obat konvensional atau sistem pengiriman obat menggunakan silika *nanorattles* sendirian. Dengan demikian, pemberian obat berbasis nanopartikel yang dimediasi sel punca sangat menjanjikan dalam perawatan kanker.<sup>14</sup>

### 5. Obat regeneratif

Mengingat kemampuan memperbaiki sendiri dan diferensiasi, sel punca juga bisa digunakan untuk memperbaiki jaringan yang rusak setelah radioterapi dan kemoterapi. Transplantasi HSC telah banyak digunakan secara klinis untuk memfasilitasi pemulihan hematologis jangka panjang setelah pengobatan kanker. Pengobatan ini bertujuan untuk mengembalikan kegagalan sumsum tulang dalam memproduksi sel darah dengan jalan mencangkok sel punca yang berdiferensiasi menjadi jenis yang dibutuhkan.<sup>15</sup>

IPSC sehat yang berasal dari jaringan pasien secara teoritis dapat digunakan untuk regenerasi tumor atau jaringan rusak akibat pengobatan. Dalam pengobatan regeneratif, berbagai jaringan dapat diproduksi menggunakan iPSC. Namun untuk prosesnya membutuhkan cukup banyak jaringan iPSC yang berasal dari pemrosesan in vitro.<sup>6</sup>

### 6. Immunoterapi

Efek anti tumor dimediasi respons imun setelah transplantasi alogenic HSC dapat mengobati beberapa keganasan hematologi. Memunculkan gen yang mengode *chimeric antigen receptors* (CAR) atau *T cells receptors* (TCR) yang ditujukan untuk melawan antigen

terkait tumor, membuat iPSC ataupun HSC dipakai dalam imunoterapi kanker.

iPSC spesifik pasien juga berpotensi menguntungkan dalam pendekatan imunoterapi ini. Gen TCR yang direkayasa pada limfosit T diambil dari iPSC manusia yang akan diinduksi untuk berdiferensiasi lebih lanjut menjadi sel T aktif. Secara fungsional, limfosit T spesifik antigen tumor dapat diproduksi secara in vitro dengan memrogram sel T terpilih ke dalam iPSC yang mana akan berdiferensiasi kembali menjadi limfosit T yang akan dimasukkan ke dalam tubuh pasien.<sup>16</sup>

## 7. Menargetkan CSC

CSC yang bersifat multipoten, berkontribusi pada invasi tumor dan metastasis. Karena itu, CSC menjadi target penting untuk memastikan keberhasilan terapi dan mencegah kekambuhan tumor. CSC dapat menarik sel punca normal, sehingga berpotensi sebagai target dalam terapi kanker. Interaksi antara sel punca dan CSC, dapat menekan proliferasi tumor, angiogenesis, dan metastasis. Bryukhovetskiy, dkk.<sup>17</sup> menilai potensi NSC dan HSC dalam terapi anti-glioblastoma dan menyimpulkan HSC mungkin ideal untuk mengendalikan aktivitas CSC glioblastoma, karena HSC kurang rentan terhadap transformasi neoplastik pada tumor saraf dibandingkan NSC. HSC yang direkayasa dapat memfasilitasi terjadinya apoptosis pada CSC. Beberapa aplikasi dari sel punca dalam terapi kanker tercantum pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Aplikasi sel punca pada terapi kanker

Strategi	Jenis kanker	Aplikasi sel punca
Terapi enzim/prodrug	Glioma	NSC (transduksi retroviral dengan CD)
Agen penyekresi	Glioma	NSC (transduksi adenovirus dengan TRAIL)
Terapi virus	Glioma	MSC (ditambahkan oHSV)
Pembawa nano partikel	Tumor solid	NSC (ditambahkan <i>gold nanorods</i> ) HSC (rekayasa genetik HSC untuk menghasilkan sel T-CD8 spesifik antigen)
Imunoterapi	Melanoma	

Sumber: rujukan no. 3

### Faktor-Faktor yang Memengaruhi Keberhasilan Terapi Sel Punca

#### a. Jenis sel punca

Meskipun sel punca memiliki sifat yang sama, efek terapeutik mungkin berbeda. Terdapat penelitian yang

membandingkan NSC dengan MSC sebagai pembawa adenovirus onkolitik dalam model glioma. Kedua jenis sel punca memiliki replikasi adenoviral intraseluler, tetapi lebih banyak virus dirilis dari NSC daripada dari MSC ( $p < 0,001$ ). Sebagai tambahan, hanya pemasukan secara intrakranial dari NSC dengan virus yang memperpanjang kesintasan pada model hewan dengan glioma. NSC menunjukkan efikasi yang lebih baik pada tumor intrakranial dibandingkan MSC, hal ini kemungkinan akibat tingkat keterkaitan antara asal sel punca, dengan sel kanker.<sup>7</sup>

#### b. Rute transplantasi

Rute pengantaran sel punca memainkan peran penting dalam terapi anti tumor. Metode yang tepat harus mempertimbangkan sifat patologi target, tujuan terapi, dan profil risiko manfaat pasien. Pada model tikus GBM, pengantaran NSC efisien dicapai melalui injeksi secara kontralateral ke dalam situs tumor. Namun, injeksi intrakranial bersifat invasif dan tidak ideal untuk operasi berulang. NSC diantarkan secara intranasal masih efisien bermigrasi ke jaringan tumor, memungkinkan administrasi berulang. Pendekatan ini juga bisa menghindari komplikasi terkait pengantaran secara intravaskular, seperti emboli paru, obstruksi oleh sawar darah otak, dan infark.<sup>3</sup>

#### c. Jumlah sel dan waktu transplantasi

Hasil pengobatan dipengaruhi oleh jumlah sel yang ditransplantasikan dan waktu transplantasi. Transplantasi dengan jumlah HSC yang kurang pada pasien dengan penyakit keganasan darah menyebabkan tidak efisien pada penggantian komponen hematopoietik, dan penyakit mudah kambuh. Namun, jumlah transplantasi sel terlalu besar dapat meningkatkan risiko pembentukan teratoma atau engraftment ektopik. Jadi, jumlah sel untuk pengobatan yang efektif harus optimal.<sup>18</sup>

Keberhasilan terapi sel punca juga tergantung pada waktu administrasi. Sebagai contoh, NSC seharusnya diberikan sebelum radiasi pengion (XRT) dan *temozolomide* (TMZ). NSC diberikan untuk hewan xenograft GBM43 sebelum pengobatan XRT-TMZ meningkatkan kelangsungan hidup rata-rata 9 hari lebih daripada hewan yang menerima jadwal terbalik ( $p < 0,05$ ). Selain itu, 33% tikus menerima NSC yang diberikan sebelum TMZ-XRT, bertahan hidup  $\geq 70$  hari, dibandingkan dengan hanya 9% dari tikus yang menerima regimen sebaliknya. Pada penelitian selanjutnya pemberian NSC sebelum pengobatan XRT-TMZ meningkatkan apoptosis sel tumor pada otak tikus.<sup>3</sup>

## Tantangan pada Terapi Sel Punca

### 1. Kekhawatiran potensi tumorigenesis

Sel punca normal memiliki beberapa karakteristik dengan CSC, termasuk pembaruan diri, diferensiasi, dan kapasitas transisi dari sel epitel ke mesenkimial. Terapi sel punca dapat meningkatkan risiko kanker, salah satu buktinya terdapat pembentukan tumor empat tahun setelah transplantasi sel punca saraf untuk ataksia-telangiectasia. Dengan demikian, pencegahan tumorigenesis oleh sel punca yang ditransplantasikan masih membutuhkan penelitian lanjut. Namun, apakah sel punca memicu pertumbuhan tumor tertentu atau membentuk tumor sendiri masih belum dapat dipastikan.<sup>1</sup>

Transformasi ganas spontan terjadi pada 45,8% dari MSC jangka panjang yang diturunkan dari kultur sumsum tulang. Kondisi kultur sel in vitro dapat memicu ketidakstabilan genom akibat stres, mempromosikan manifestasi fenotip ganas. Kecenderungan mutasi juga terkait dengan tekanan oksigen dan elastisitas matriks. Karena itu, optimisasi kondisi kultur in vitro penting untuk pengembangan MSC pada penggunaan klinis. Dengan demikian, nasib sel punca sangat tergantung pada lingkungan/media kultur, dan sel punca yang ditanamkan dapat berkontribusi untuk pertumbuhan tumor tertentu atau memproduksi tumor diri.<sup>3</sup>

NSC, MSC, dan HSC multipoten tampak lebih aman untuk penggunaan klinis dibandingkan ESC dan iPSC. Sebagian besar penelitian yang terfokus pada sel punca pluripoten yang mungkin sangat tumorigenik. Ada tiga strategi untuk menghilangkan segala kemungkinan transformasi neoplastik. Pertama, sel punca pluripoten tidak terdiferensiasi, yang berpotensi tumorigenik, dapat dikeluarkan dari persiapan klinis menggunakan antibodi yang menargetkan biomarker tertentu pada permukaan sel. Diferensiasi sel punca akan menurunkan tampilan biomarker ini. Antibodi monoklonal mungkin akan menghancurkan sel punca tersebut. Kedua, diferensiasi terarah iPSC mencakup pemantauan ekspresi diferensiasi gen khusus pada pembelahan sel. Sel yang berhasil dibedakan dapat diidentifikasi dan disortir menggunakan protein reporter rekombinan. *Green fluorescence protein* (GFP) dan protein serupa bekerja dengan baik sebagai penanda sel yang tidak berdiferensiasi. Sel punca pluripoten yang tidak berdiferensiasi ditransformasikan untuk mengekspresikan GFP. Selanjutnya dengan penyinaran dengan panjang gelombang protein, akan muncul tanda fluoresensi, selama mereka tetap tidak terdiferensiasi. Hal ini akan memudahkan penyortiran

atau penghancuran mereka melalui laser ablasi. Ketiga, sel punca yang tidak berdiferensiasi dapat diberantas menggunakan agen sitotoksik, yang dapat diterapkan secara selektif membunuh sel punca pluripoten yang bisa berkembang menjadi tumor. Ketiga strategi ini bisa mencegah transformasi tumor pada populasi sel punca.<sup>3</sup>

### 2. Tingginya biaya terapi sel punca

Biaya yang mahal masih menjadi hambatan penggunaan sel punca secara luas. Faktor ini disebabkan perlunya laboratorium khusus dan keterampilan ahli. Biaya yang dikeluarkan tergantung jumlah sel yang akan digantikan. Adapun biaya pembentukan sel punca di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo sekitar Rp 22,- per sel. Dengan jumlah sel yang diperlukan dapat mencapai jutaan sel per kilogram berat badan. Dengan biaya begitu tinggi, pembiayaan terapi sel punca ini belum ditanggung BPJS.<sup>19</sup>

## Kesimpulan

Teknologi sel punca membuka pintu baru untuk terapi kanker. Sel punca bermigrasi menuju tumor, memfasilitasi kondisi anti-tumor spesifik. Sel punca dapat direkayasa untuk mengekspresikan berbagai agen anti-tumor, seperti terapi prodrug, secreted agents, virus onkolitik, nanopartikel, imunoterapi. Namun, untuk mengatasi keterbatasan terapi sel punca dibutuhkan penelitian tambahan untuk memvalidasi berbagai temuan praklinis. Diharapkan dengan pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme dasar sel punca akan meningkatkan pengobatan antikanker berbasis sel punca, dan dalam pemanfaatan klinis terapi berbasis sel punca yang lebih luas. Kekhawatiran potensi tumorigenesis serta tingginya biaya terapi merupakan tantangan pengembangan terapi sel punca secara luas.

## Daftar Pustaka

1. Xiao J, Mu J, Liu T, Xu H. Dig the root of cancer : targeting cancer stem cells therapy Open Review Article Dig the root of cancer : targeting cancer stem cells therapy. *Journal of Medical Discovery*. 2017;(April).
2. Stuckey DW. Stem cells-based therapies for cancer treatment: separating hope from hype. *Nature Reviews Cancer*. 2014;(September):1–10.
3. Zhang C-L, Huang T, Wu B-L, He W-X, Liu D. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Oncotarget*. 2017;8(43):75756–66.
4. Coppes, RP, Baumann, M, Krause M, Hill, RP.

- Chapter Stem cells in radiotherapy. In Joiner, MC, Kogel, A, editors. Basic Clinical Radiobiology 5th edition. Boca Raton,FL. CRC Press. 2018.
5. Embryonic Stem Cells | stemcells.nih.gov [Internet]. 2006. [cited 2019 Apr 14]. Available from: [https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative\\_Medicine/2006Chapter1.htm](https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter1.htm)
  6. Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC): Meaning, Function and Significance [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 14]. Available from: <https://www.jagranjosh.com/generalknowledge/induced-pluripotent-stem-cells-ipsc-1550750764-1>
  7. Rodriguez J, Sheets KT, Hingtgen SD. Neural stem cells therapy for cancer. *Methods*. 2016;99:37–43.
  8. Ahmed AI, Zaben M, Gray WP. Stem cells in the adult human brain. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2011 Feb 27 [cited 2019 Apr 14];25(1):28–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02688697.2010.525264>
  9. Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy . *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. 2012;64(8):739–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2011.06.010>
  10. Schematic diagram of the characteristics of mesenchymal stem cells... | Download Scientific Diagram [Internet]. 2015. [cited 2019 Apr 14]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-characteristics-of-mesenchymal-stem-cells-MSCs-There-are-both\\_fig1\\_322700536](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-characteristics-of-mesenchymal-stem-cells-MSCs-There-are-both_fig1_322700536)
  11. Portnow J, Synold TW, Badie B, Tirughana R, Lacey SF, Apuzzo MD, et al. Neural Stem Cells – Based Anticancer Gene Therapy: A First-in-Human Study in Recurrent High-Grade Glioma Patients. *Clinical Cancer Research*. 2017;29:51–61.
  12. Neurotherapy M, Hospital MG. Therapeutic Efficacy and Fate of Bimodal Engineered Stem Cells in. 2013;17:06–14.
  13. Ling X, Marini F, Konopleva M, Schober W, Shi Y, Burks J, et al. Mesenchymal Stem Cells Overexpressing IFN- $\beta$  Inhibit Breast Cancer Growth and Metastases through Stat3 Signaling in a Syngeneic Tumor Model. *Cancer Microenviron*. 2010;3(1):83–95.
  14. Tiet P, Berlin JM. Exploiting homing abilities of cells carriers: Targeted delivery of nanoparticles for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology*. 2017;145:18–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.09.006>
  15. Hematopoietic stem cells differentiation. Differentiation of... | Download Scientific Diagram [Internet]. 2010. [cited 2019 Apr 14]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Hematopoietic-stem-cells-differentiationDifferentiation-of-hematopoietic-pluripotent\\_fig3\\_228104247](https://www.researchgate.net/figure/Hematopoietic-stem-cells-differentiationDifferentiation-of-hematopoietic-pluripotent_fig3_228104247)
  16. Vatakis DN, Koya RC, Nixon CC, Wei L, Kim SG, Avancena P, et al. Antitumor activity from antigen-specific CD8 T cells generated in vivo from genetically engineered human hematopoietic stem cells. *Proceeding National Academy of Science*. 2011;108(51):E1408–16.
  17. Bryukhovetskiy IS, Dyuzhen I V, Shevchenko VE, Bryukhovetskiy AS, Mischenko P V, Milkina E V, et al. Hematopoietic stem cells as a tool for the treatment of glioblastoma multiforme. *Molecular Medicine Reports*. 2016;(15):4511–20.
  18. Golubeva V, Mikhalevich J, Novikova J, Tupizina O, Trofimova S, Zueva Y. Transfusion and Apheresis Science Novel cells population data from a haematology analyzer can predict timing and efficiency of stem cells transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014;50(1):39–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.12.004>
  19. Ditjen Yankes [Internet]. 2018. [cited 2019 Apr 14]. Available from: <http://www.yankes.kemkes.go.id/read-melalui-energi-perubahan-hut-rscm-ke--99-rscmresmikan-upt-sel-punca-stem-cells-5942.html>