



Terapi Gen: Era Baru Dalam Pengobatan Kanker

Reny Guspratiwi^{1*}

^{1*}Teknologi Rekayasa Pangan, Politeknik Pertanian Negeri Payakumbuh

^{1*}reny.guspratiwi@politanipyk.ac.id

Article History:

Received Jun 28th, 2023

Revised Jun 30th, 2023

Accepted Jul 02th, 2023

Abstrak

Terapi gen untuk mengobati penyakit telah ditemukan sejak tahun 1989. Perkembangan penelitian untuk menjadikan terapi gen sebagai salah satu cara pengobatan yang efektif terus dilakukan. Terapi gen untuk penyakit kanker menjadi sangat menarik untuk dibahas lebih mendalam. Hal tersebut dikarenakan kanker merupakan penyakit lama yang terus dicari obatnya, sedangkan penelitian terapi gen semakin mendekati ke arah meyakinkan sebagai alternatif paling baik untuk kanker. Perkembangan terapi gen yang terus berkembang perlu dipublikasikan kepada masyarakat sehingga menimbulkan harapan bagi penderita penyakit, terutama kanker. Selain itu, penelitian terapi gen memunculkan keingintahuan terhadap penelitian terbaru di bidang penanganan kanker. Oleh karena itu, penulis ingin memaparkan perkembangan terapi gen untuk pengobatan kanker yang telah ditemukan oleh para peneliti hingga saat ini.

Kata Kunci : Terapi gen, Pengobatan, Kanker

Abstract

The gene therapy for treating diseases has been discovered since 1990. The research and development of gene therapy as an effective treatment method have been continuously carried out. Gene therapy for cancer has become particularly intriguing to explore further. This is because cancer is a long-standing disease that has been actively pursued for a cure, and gene therapy research is getting closer to being recognized as the most promising alternative for cancer treatment. The ongoing advancements in gene therapy need to be communicated to the public to instill hope among patients, especially those with cancer. Furthermore, gene therapy research sparks curiosity about the latest advancements in cancer treatment. Therefore, the author intends to present the progress of gene therapy for treating cancer that has been achieved by researchers up until now.

Keyword : Gene therapy, Treatment, Cancer

PENDAHULUAN

Terapi gen merupakan suatu prosedur medis yang memungkinkan pengobatan untuk beberapa penyakit dan kelainan pada manusia. Terapi gen bisa dilakukan dengan mengganti atau menginaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, meregulasi ekspresi gen abnormal, atau menyisipkan gen ke dalam sel. Tujuan terapi gen adalah menggantikan gen yang rusak dengan gen yang berfungsi dengan baik, sehingga membuat sel berfungsi normal kembali (Kelly, E.B., 2007).

Studi klinis terapi gen telah dimulai sejak tahun 1989. Uji coba terapi gen pada manusia pertama kali dilakukan pada pasien dengan melanoma (Zhou & Wang, 2021). Terapi gen diuji cobakan juga pada tahun 1990 oleh Michael Blease dan French Anderson pada pasien yang menderita defisiensi *adenosine deaminase* (ADA). Transfer gen ADA dilakukan secara *ex vivo* ke dalam limfosit pembuluh darah tepi penderita. Uji coba tersebut menghasilkan perbaikan imunitas selular dan humoral pada pasien yang ditangani (Giacca 2010: 3). Keberhasilan terapi gen untuk pengobatan tersebut memunculkan pengobatan lainnya, hingga tercatat lebih dari 600 uji klinis yang dilakukan, serta lebih dari 4.000 pasien telah menerima pengobatan dengan metode terapi gen (Yoshida, dkk. 2004).

Perkembangan terapi gen membutuhkan evaluasi parameter yang akurat termasuk penilaian terhadap kemungkinan penyakit tersebut bisa diobati atau tidak dengan metode terapi gen. Selain itu, perlu diperhatikan pemilihan terapi gen yang cocok untuk penyakit yang tepat. Hal tersebut dilakukan untuk meminimalisir kegagalan pengobatan oleh terapi



gen. Salah satu penyakit yang menjanjikan diobati dengan metode terapi gen adalah kanker. Publikasi terbaru pada Desember 2022 menyatakan bahwa Food and Drug Administration Amerika Serikat telah menyetujui penggunaan terapi gen untuk mengobati kanker kandung kemih (Kiem, 2022).

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan pembelahan dan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol pada waktu dan tempat yang tidak tepat (Preedy, 2014). Kanker terjadi ketika kecepatan pertumbuhan sel tidak normal, sel tidak mati melalui mekanisme normal, dan sel yang melawan kerja sistem imun tubuh (Wargasetia, 2005). Ketiga penyebab kanker tersebut menjadi dasar pengobatan kanker menggunakan terapi gen.

Perkembangan penelitian tentang spesifikasi genom manusia memungkinkan identifikasi terhadap bagaimana sel tumor berbeda dari sel yang normal pada beberapa parameter, termasuk mutasi pada sel somatik dan perubahan ekspresi gen. Mutasi atau perubahan epigenetik merubah metabolisme atau memodifikasi sinyal intraselular terhadap respon perubahan perkembangan sel. Perkembangan penelitian terhadap bagaimana inflamasi, pertumbuhan pembuluh darah baru, dan modifikasi sistem imun memengaruhi perkembangan sel tumor, memungkinkan peneliti mendapatkan cara untuk mencegah atau mengobati kanker (Stewart & Wild, 2014).

Alternatif terapi gen untuk kanker antara lain dengan menggunakan gen *suppressor* tumor (p53) sebagai target gen dan RNA *interference* (Dharmayanti, 2003 & Chaplen, 2004). Penggunaan gen p53 bertujuan untuk menginduksi apoptosis sel kanker, sedangkan RNA *interference* digunakan untuk menimbulkan mekanisme *silencing*. Alternatif terapi gen terbaru yang ditemukan oleh peneliti di Mayo Clinic, Florida, menggunakan sisipan mikroRNA untuk memprogram sel kanker menjadi sel yang normal kembali.

METODE

Metode penelitian yang digunakan yaitu *Research Data Gathering from Home*. Data dikumpulkan melalui artikel, buku, dan website yang relevan. Semua data dikumpulkan secara kualitatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terapi gen diprediksi sebagai alternatif terapi yang cepat, efektif, tidak begitu toksik, murah, dan tingkat keberhasilan yang tinggi. Sebanyak 22 terapi gen telah disetujui di berbagai negara hingga Agustus 2019 (Ma, dkk., 2020). Terapi gen dapat memperbaiki berbagai penyakit secara efektif karena patogenesis penyakit sudah diketahui dengan sangat baik serta ilmu bioteknologi yang juga berkembang pesat (Reis, 2019). Uji coba terapi gen pernah dilakukan oleh seorang dokter terhadap pasien Leukimia pada tahun 2010, terapi gen yang diberikan mengubah beberapa sel darah pasien menjadi sel yang membunuh sel kanker. Publikasi yang ditulis lebih dari 10 tahun kemudia menunjukkan tidak terdapat sel kanker lagi di tubuh pasien tersebut (Ungar, 2023).

Terapi gen dapat digunakan untuk terapi sel secara *ex vivo* maupun *in vivo*. Terapi gen yang digunakan secara *in vivo* menggunakan vektor yang membawa gen langsung ke dalam tubuh. Sedangkan terapi gen *ex vivo* menggunakan tipe sel spesifik yang kemudian juga akan dimasukkan ke dalam sel dengan bantuan vektor (Sung & Kim, 2019). Alternatif terapi gen untuk kanker yang antara lain terdiri atas terapi kanker menggunakan gen *suppressor* p53, pendekatan RNA *interference*, dan mikroRNA.

Gen tumor *suppressor* terdiri atas beberapa jenis antara lain p53, p21, p16, p27, dan Rb. Terapi gen sering menggunakan p53 karena memiliki peran yang sangat penting dalam regulasi DNA, menentukan DNA yang rusak akan diperbaiki atau apoptosis. Kehilangan p53 akan menyebabkan perkembangan DNA yang tidak terkontrol sehingga bisa menimbulkan sel tumor. Protein 53 kilodalton (p53) mengalami mutasi dan memiliki ekspresi yang berbeda pada setiap kanker. Penggantian gen dengan p53 akan berperan sebagai agen induksi untuk apoptosis sel kanker. Meskipun terdapat kekurangan, terapi gen menggunakan p53 memberikan harapan yang menjanjikan untuk pengobatan kanker (Dharmayanti, 2003).

Penelitian yang dilakukan oleh Bomer, dkk. pada tahun 2007 menggabungkan kinerja gen p53 dengan *microRNAs*. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa kelompok *microRNA34s* memengaruhi fungsi dari p53 *suppressor* tumor. Dilihat dari ekspresi yang ditimbulkan oleh *microRNA34s* tersebut, terdapat efek yang potensial dalam proses siklus sel. Hilangnya *microRNA34s* menunjukkan pengaruh terhadap hilangnya fungsi p53 pada *checkpoint* siklus sel dan pertahanan sel. Inaktivasi *microRNA* dan p53 tersebut memberikan pengaruh terhadap sel kanker, terutama terhadap progresi sel dan apoptosis. Gen p53 yang berasosiasi dengan adenovirus (Ad5RSV-p53) merupakan produk gen yang disebut Gendicine. Gendicine disetujui sebagai gen terapi sel kanker squamosa kepala dan leher (Wallis, dkk. 2023).

Pendekatan terapi gen untuk kanker selanjutnya yaitu dengan RNA *interference*. Penggunaan RNA sebagai terapi gen diawali dengan penemuan Elbashir, dkk. pada tahun 2001 yang menunjukkan bahwa RNA efektif dalam menghentikan ekspresi gen. Jalur regulasi gen yang diperantarai oleh RNA merupakan mekanisme pembungkaman ekspresi gen pada tahap pasca transkripsi dengan sekuen spesifik yang diinisiasi oleh sekuen dsRNA yang homolog dengan gen *silencing*, atau yang dikenal dengan istilah RNA *interference* (Caplen, 2004). Gen *Silencing* merupakan inaktivasi gen untuk mencegah gen tersebut terekspresi. Terapi gen menggunakan mekanisme gen *silencing* dengan melemahkan gen target



pada kanker melalui RNA *interference* (Tian, dkk. 2021). *Double stranded* RNA yang dibentuk menjadi *small* RNA oleh RNase spesifik terhadap dsRNA dikenal dengan *small interfering* RNA (siRNA). RNA *interference* sering digunakan untuk mengontrol ekspresi dari gen yang spesifik dan memiliki potensi sebagai *therapeutic* untuk mengurangi ekspresi dari gen yang bermasalah (Mello & Conte, 2004).

Penelitian RNA *interference* pernah dilakukan oleh Lakka, dkk. pada tahun 2014 tentang penghambatan ekspresi gen *cathepsin* B dan MMP-9 pada sel glioblastoma melalui RNA *interference* yang mengurangi invasi dan pertumbuhan sel tumor serta angiogenesis. *Cathepsin* B dan MMPs merupakan protein yang berperan untuk degradasi matriks ekstraselular yang disekresikan oleh sel glioblastoma. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa RNA *interference* menghambat pembentukan jaringan kapiler yang diinduksi oleh sel tumor, menghambat migrasi dan invasi sel glioma, dan menurunkan jumlah *cathepsin* B dan MMP-9. Penggunaan RNA *interference* terbukti menginduksi regresi sel tumor glioblastoma pada mencit uji coba.

Alternatif terapi gen untuk kanker yang telah melalui penelitian terbaru yaitu mikroRNA. MikroRNAs merupakan kelas dari nonkoding RNA yang mengontrol ekspresi gen dengan mengarahkan mRNA dan memicu penekanan translasi atau degradasi RNA. Ekspresi mikroRNA yang tidak normal menyebabkan beberapa penyakit pada manusia, salah satunya yaitu kanker. Mutasi mikroRNA pada kanker diduga berperan sebagai gen tumor *suppressor* (Lorio, dkk., 2005).

Penelitian tentang pengaruh ekspresi mikroRNAs terhadap kanker payudara dilakukan oleh Lorio dkk. (2005). Uji coba dilakukan dengan mengambil RNA dari sampel normal serta RNA dari sel tumor primer (kanker payudara) yang didapat dari berbagai Universitas di Itali dan Philadelphia. Semua sampel yang berasal dari kanker payudara dilakukan analisis imunohistokimia. Sebelum dihibridisasi dengan mikroRNA untuk *microarray*, semua RNA yang sudah diisolasi, diberi label terlebih dahulu. *Northern blotting* dilakukan setelah didapatkan data analisis statistika dan bionformatik dari *microarray*.

Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan terdapat perbedaan ekspresi mikroRNA antara jaringan normal dan jaringan kanker payudara. Ekspresi mikroRNAs yang tidak normal pada kanker payudara berpotensi meregulasi beberapa gen yang berhubungan dengan kanker. Selain itu, berbagai jenis mikroRNA berperan terhadap perkembangan sel kanker. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa dasar molekular kanker payudara dan pengaruh ekspresi tidak normal dari mikroRNAs perlu dipelajari lebih lanjut.

Penelitian terbaru yang dipublikasikan oleh *The Telegraph-sciences news-* pada Agustus 2015 dengan judul *cancer cells programmed back to normal by US scientist* menunjukkan bahwa para saintis di Mayo Clinic Florida, US, berhasil memprogram sel kanker menjadi sel normal kembali. Sejauh ini keberhasilan tersebut hanya sebatas menggunakan sel manusia yang diuji cobakan di laboratorium. Akan tetapi, para peneliti berharap teknik tersebut dapat dikembangkan dan digunakan untuk menonaktifkan sel kanker sehingga tidak dibutuhkan lagi pengobatan untuk kanker seperti kemoterapi atau operasi.

Sel normal memiliki pengikat yang menyatukan antar sel. Perkembangan pengikatan tersebut diregulasi oleh mikroRNA. MikroRNA memerintahkan sel untuk menghentikan pembelahan ketika proses replikasi selesai. Proses tersebut diawali dengan produksi suatu protein yang disebut PLEKHA7, yang berfungsi untuk melepaskan ikatan antar sel yang menempel. Akan tetapi, proses tersebut tidak terjadi pada sel kanker. Penelitian tentang inaktivasi sel kanker bermula dari percobaan yang menghilangkan mikroRNAs dari suatu sel sehingga mencegah sel tersebut membentuk protein PLEKHA7. Hasilnya menunjukkan bahwa sel kanker berkembang dengan cepat. Metode tersebut, dicoba dengan membalikkan prosedur penelitian, yaitu dengan menyisipkan mikroRNAs ke dalam sel kanker. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa protein PLEKHA7 terbentuk kembali sehingga pembelahan dan perkembangan sel kanker terhenti.

KESIMPULAN

Perkembangan penelitian terapi gen menunjukkan harapan era baru pengobatan penyakit kanker. Terapi gen bisa dilakukan dengan menyisipkan gen tumor *suppressor* seperti p53, menggunakan RNA *interference*, atau dengan mikroRNA. Seiring dengan perkembangan kanker, maka diperlukan penelitian yang lebih mendalam tentang terapi gen yang paling efektif dalam pengobatan kanker.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada pihak-pihak yang telah mendukung terlaksananya penulisan artikel ini.



DAFTAR PUSTAKA

- Bommer, G.T., Gerin, I., Feng, Y., Kaczorowski, A.J., Kuick, R., Love, R.E., Zhai, Y., Giordano, T.J., Qin, Z.S., Moore, B.B., Macdougald, O.A., Cho, K.R., Fearon, E.R. (2007). p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor gene. *Current Biology* 17: 1298--1307.
- Caplen, N.J. (2004). Gene therapy progress and prospects. Downregulating gene expression: the impact of RNA interference. *Gene therapy* 11: 1241--1248.
- Dharmayanti, I. (2003). Kajian biologi molekuler: gen suppressor tumor (p53) sebagai target gen dalam pengobatan kanker. *Wartazoa* 13(3): 99--107.
- Elbashir, S. M., Harborth, J., Lendeckel, W., Yalcin, A., Klaus, W., & Tuschl, T. (2001). Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 411: 494--498.
- Giacca, M. (2010). *Gene therapy*. Springer, Italia: 293.
- Kelly, E. B. (2007). *Gene therapy*. Greenwood Press, London : - hlm.
- Kiem, HP. (2022). FDA approves first gene therapy for bladder cancer. <https://asgct.org/publications/news/december-2022/fda-approves-first-gene-therapy-for-bladder-cancer>. 28/06/2023.
- Knapton, S. (2015). *Cancer cells programmed back to normal by US scientist*. <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/11821334/cancer-cells-programmed-back-to-normal-by-US-scientist.html>. 16/09/2015. 12:57 pm.
- Lakka, S.S., Gondi, C. S., Yanamandra, N., Olivero, W. C., Dinh, D. H., Gujrati, M., & Rao, j. s. (2004). Inhibition of cathepsin B and MMP-9 gene expression in glioblastoma cell line via RNA interference reduces tumor cell invasion, tumor growth and angiogenesis. *Oncogene* 23: 4681--4689.
- Lorio, M.V., Ferracin, M., Liu, Chang-Gong, Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., Magri, E., Pedriali, M., Fabbri, M., Campiglio, M., Menard, S., Palazzo, J.P., Rosenberg, A., Musiani, P., Volinia, S., Nenci, I., Calin, G.A., Querzoli, P., Negrini, M., & Croce, C.M. (2005). MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *The Journals of Cancer Research* 65(16): 7065--7070.
- Ma CC, Wang ZL, Xu T, He ZY, Wei YQ. (2020). The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnol Adv.* 40:107502
- Preedy, V. R. (2014). *Cancer: oxidative stress and dietary antioxidants*. Elsevier, Inc., London: xi + 283 hlm.
- Reis RL. (2019). *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Academic Press.
- Steward, B. W. & C. P. Wild. (2014). *World cancer report 2014*. WHO: xii + 619 hlm.
- Sung YK, Kim SW. (2019). Recent advances in the development of gene delivery systems. *Biomaterials Res.* 23(1):8
- Tian Z. (2021). Insight Into the Prospects for RNAi Therapy of Cancer. *Front Pharmacol.* 12:644718.
- Ungar, L. (2023). Doctors: cancer patients cured a decade after gene therapy. <https://apnews.com/article/science-health-cancer-leukemia-gene-therapy-7bb38e71a15c83c84f201a0fa19b0a3d>. 28/06/2023.
- Wallis B. (2023). The Challenges and Prospects of p53-Based Therapies in Ovarian Cancer. *Biomolecules.* 13(1):159
- Wargasetis, T. L. (2005). Terapi gen pada penyakit kanker. *JKM* 4(2): 24--37.
- Yoshida, J, Mizuno, M. & Wakabayashi. (2004). Interferon B gene therapy for cancer. *Basic Research for Clinical Application Cancer Science* 95(11): 858--865.
- Zhou W, Wang X. (2021). Human gene therapy: A scientometric analysis. *Biomed Pharmacother.* 138:111510