

# Terapi Gen pada Penyakit Kanker

*Teresa Liliana Wargasetia*

*Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung*

## **Abstrak**

Kemajuan dalam bidang biologi molekuler telah memunculkan teknologi untuk memanipulasi gen-gen *in vivo* untuk pengobatan penyakit melalui terapi gen. Akhir-akhir ini, penyakit-penyakit target untuk terapi gen telah meluas dari kelainan metabolik kongenital menjadi penanganan terhadap penyakit kanker. Pendekatan terapi gen untuk pengobatan kanker meliputi koreksi kecepatan tumbuh sel-sel kanker, pengontrolan kematian sel-sel kanker, upaya untuk membuat sistem imun membunuh sel-sel kanker, dan strategi bunuh diri.

Berbagai metode yang telah dicoba digunakan dalam pengiriman gen-gen ke dalam sel-sel target pada terapi gen kanker adalah dengan menggunakan virus, liposom, dan nanosphere; penyuntikan DNA secara langsung; dan teknik *gene gun*. Terapi gen untuk kanker payudara meliputi penggantian gen supresor tumor dan terapi antionkogen. Sedangkan terapi gen untuk kanker paru-paru dan kanker kepala dan leher dilakukan melalui penggantian gen supresor tumor p53 dengan menggunakan vektor retrovirus LTRp53A, adenovirus Adp53 dan virus Onyx-015 yang sedang dalam tahap uji klinis.

Studi terapi gen pada glioma maligna melalui terapi gen interferon- $\beta$  masih dalam tahap penelitian dan dalam pengembangan untuk aplikasi klinis. Banyak tantangan yang harus dihadapi dalam terapi gen kanker namun sejauh ini telah menunjukkan kemajuan pada hasil uji klinis. Berbagai penyakit kanker sedang berada pada fase uji klinis lanjutan dan sedang dipelajari untuk dapat mencapai standar penggunaan klinis.

**Kata kunci** : terapi gen, kanker, onkogen, virus

## **Pendahuluan**

Sejak Watson dan Crick menemukan struktur *double helix* DNA pada tahun 1953, teknologi rekombinan DNA dan biologi molekuler berkembang dengan sangat cepat. Bahkan urutan DNA lengkap dari genom manusia yang berjumlah 3 milyar pasangan basa telah berhasil diidentifikasi melalui proyek genom manusia (1990-2003). Kemajuan ini membuka jalan un-

tuk generasi baru kedokteran berbasis teknologi canggih, termasuk kedokteran gen (diagnosis genetik dan terapi gen), kedokteran regeneratif, kedokteran robotik, kedokteran molekuler dan *nano-medicine*. (Yoshida, J. *et al.*, 2004) Perkembangan akhir-akhir ini dalam biologi sel dan molekul memang tidak hanya berkontribusi pada pemahaman mengenai dasar molekuler penyakit namun juga

menyediakan teknologi potensial untuk manipulasi gen-gen *in vivo*. Dengan pengetahuan bahwa penyakit-penyakit pada manusia disebabkan oleh abnormalitas ekspresi dan regulasi gen, terapi gen berkembang dengan harapan bahwa gen-gen fungsional yang disisipkan ke dalam sel dapat memperbaiki fungsi sel dan menghasilkan produk gen yang diperlukan, lalu mengkompensasi kelainan genetik dan menyembuhkan penyakit.

Terapi gen pertama kali dilakukan pada 14 September 1990 di USA yang didesain untuk mengobati defisiensi adenosine deaminase (ADA). Transfer *ex vivo* gen ADA ke dalam limfosit pembuluh darah tepi dan sel-sel progenitor sumsum tulang belakang dari penderita *severe combined immunodeficiency* yang berkaitan dengan defisiensi adenosine deaminase (ADA-SCID) menghasilkan perbaikan imunitas selular dan humoral pada pasien yang ditangani. (Ming, Y. 1996) Sejak saat itu, telah dilakukan lebih dari 600 uji klinis dilakukan di seluruh dunia, dan lebih dari 4.000 pasien telah menerima terapi gen. (Yoshida, J. *et al.*, 2004)

Akhir-akhir ini, penyakit-penyakit target untuk terapi gen telah meluas dari kelainan meta-

bolik kongenital menjadi tumor-tumor malignan yang tidak dapat disembuhkan oleh pengobatan yang ada dan bahkan penyakit-penyakit tumor jinak kronis yang menyebabkan penurunan kualitas hidup. (Yoshida, J. *et al.*, 2004) Para peneliti melihat potensi terapi gen untuk penanganan kanker, suatu penyakit akibat abnormalitas regulasi dan ekspresi gen. Walaupun kemoterapi dan radioterapi memperpanjang kemampuan bertahan hidup dan dapat mengobati kanker pada beberapa kasus, namun kekurangan-kekurangannya pun banyak. Sel-sel target kemoterapi adalah sel-sel yang berproliferasi, bukan sel-sel kanker secara spesifik. Kemoterapi juga mempunyai efek samping sehingga dosis yang diperbolehkan terbatas, dan pada sebagian besar tumor-tumor solid terjadi kekambuhan yang cepat setelah terapi. Berbeda dari terapi konvensional, terapi gen untuk kanker menjanjikan pengobatan yang spesifik terhadap kanker, efek toksik yang lebih sedikit dan potensi yang lebih besar untuk sembuh. (Ming, Y. 1996)

Dari 350 uji klinik terapi gen yang dilaporkan oleh *National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee USA* pada bulan

Maret 2000, 67% adalah terapi gen untuk penanganan kanker. (Anderson, W.F., 2000) Hingga pertengahan Juli 2004, di Jepang telah dikembangkan dua puluh protokol terapi gen. Diantaranya, lima belas berkaitan dengan kanker. Penyakit-penyakit kanker yang dijadikan target meliputi karsinoma sel ginjal, kanker paru-paru, kanker oesophagus, kanker payudara, kanker prostat, kanker otak (*malignant glioma*), leukemia, dan kanker kolon. (Yoshida, J. *et al.*, 2004)

### **Pendekatan Terapi Gen untuk Pengobatan Kanker**

Secara umum, terapi gen dilakukan dengan cara mengganti atau menginaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel untuk membuat sel berfungsi normal.

Sel-sel kanker mempunyai tiga karakteristik yang dikontrol secara genetis untuk mempertahankan kelangsungan hidup dan pertumbuhan:

- sel-sel kanker mempunyai kecepatan pertumbuhan yang tidak normal
- sel-sel kanker tidak mati ketika tubuh mengisyaratkan hal itu

- sel-sel kanker melawan kerja sistem imun tubuh.

Oleh karena itu terapi gen untuk mengobati kanker didasarkan pada koreksi kecepatan pertumbuhan, kontrol kematian sel dan membuat sistem imun membunuh sel-sel kanker. Pendekatan lain untuk terapi gen kanker adalah dengan strategi bunuh diri.

### **1. Koreksi kecepatan tumbuh sel-sel kanker.**

Suatu pendekatan untuk mengontrol kecepatan tumbuh sel-sel kanker adalah dengan melibatkan penggunaan oligonukleotida antisense. Oligonukleotida antisense adalah pasangan basa dari produk-produk gen regulator pertumbuhan spesifik (onkogen seperti *ras*, *PKC-a*, *raf*, *c-myc*, *HER-2/neu*). Onkogen dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol bila gennya rusak, terlalu banyak kopi dari gen-gen ini di dalam sel atau terlalu aktif. Ketika oligonukleotida antisense berikatan dengan produk-produk onkogen dari kanker, oligonukleotida tersebut menghambat fungsi onkogen, menghasilkan penurunan pertumbuhan kanker dan memperpanjang kelangsungan hidup pasien. Efektivitas oligonukleotida antisense tampaknya mening-

kat bila dikombinasikan dengan kemoterapi.

Oligonukleotida antisense terhadap *c-myb*, *c-muc*, *H-c-ras*, *bcr/abl*, PCNA, dan CDC2) telah memperlihatkan penghambatan pertumbuhan sel dan proliferasi berbagai tipe sel secara *in vitro*. (Milligan, J.F., *et al.* 1994) Studi *in vivo* memperlihatkan bahwa trans-feksi antisense *c-fos* menghasilkan inhibisi pertumbuhan dan tingkat keinvasian tumor, penghambatan produksi protein *c-fos*, induksi diferensiasi sel dan kemampuan pasien untuk bertahan hidup yang lebih lama. (Arteaga, C.L., Holt, J.T., 1996)

Pendekatan lain untuk menjadikan onkogen sebagai target adalah melalui transfeksi sel dengan anti onkoprotein. Hal itu membuat sel-sel memproduksi antibodi rantai tunggal intrasel yang menginaktivasi onkoprotein di dalam sel. Anti-*ErbB-2 single-chain antibody* (ScFv) dilaporkan berikatan dengan daerah ekstrasel *ErbB-2* yang baru disintesis sehingga membuat *ErbB-2* tetap berada di dalam sel dalam keadaan non aktif. (Ming, Y. 1996)

Pendekatan terapi lainnya untuk mengontrol pertumbuhan sel-sel kanker adalah dengan terapi gen antiangiogenik. Terapi gen antiangiogenik dilakukan dengan mengacaukan gen-gen

yang menyokong angiogenesis. Angiogenesis adalah pertumbuhan pembuluh-pembuluh darah baru yang diperlukan sebagai sumber nutrisi untuk pertumbuhan tumor. Melalui metode antiangiogenik maka pertumbuhan sel-sel kanker akan terganggu.

## 2. Pengontrolan kematian sel kanker.

Sejumlah gen yang juga digunakan untuk terapi gen kanker adalah gen-gen yang berperan untuk menekan pertumbuhan tumor. Gen-gen penekan tumor berfungsi mendesak sel untuk "bunuh diri" bila sel-sel telah berubah sifat menjadi kanker. Gen-gen ini mengalami kerusakan pada berbagai tipe kanker sehingga para ilmuwan berupaya mengganti gen-gen yang rusak tersebut dengan gen-gen yang sehat. Gen yang pertama diidentifikasi mempunyai fungsi penekan tumor yaitu Rb yang mengkode fosfoprotein p105Rb. P105Rb berperan penting dalam diferensiasi dan replikasi sel-sel yang tidak berdiferensiasi. Mutasi pada gen Rb menyebabkan retinoblastoma dan osteosarcoma. Hilangnya fungsi Rb berkaitan dengan karsinoma paru, kandung kemih, prostat dan sejumlah kanker payudara.

Introduksi alel normal dari gen Rb pada sel-sel retinoblastoma dan osteosarcoma menghasilkan perubahan pertumbuhan sel dan morfologi sel menjadi normal serta menekan tumorigenitas dari sel-sel tersebut pada tikus. (Ming, Y. 1996)

P53 adalah fosfoprotein inti multifungsi yang mempunyai peran utama dalam modulasi transkripsi gen, mengatur siklus sel, mengaktifkan apoptosis, dan mempertahankan stabilitas genomik. Pada sel-sel normal, DNA dapat menjadi abnormal karena berbagai sebab namun tubuh mempunyai mekanisme untuk mengoreksi atau menghilangkan sel-sel abnormal. Pada sel-sel normal, gen p53 bertanggung jawab untuk memperbaiki DNA abnormal. Bila DNA tidak dapat diperbaiki oleh gen p53, gen tersebut memberi sinyal pada sel yang memiliki DNA abnormal untuk mati melalui mekanisme apoptosis. Pada sel-sel kanker, gen p53 menjadi abnormal dan tidak dapat menyebabkan apoptosis pada sel-sel abnormal. Diperkirakan 50% hingga 60% kanker pada manusia berkaitan dengan gen p53 yang bermutasi atau tidak adanya ekspresi p53. (Mujoo, K., *et al.*, 1996)

Pengontrolan genetik untuk kematian sel kanker dilakukan melalui manipulasi gen p53 abnormal yang ada pada sejumlah kanker. Cara untuk melakukan hal tersebut adalah dengan mentransfer gen p53 normal dengan menggunakan adenovirus ke dalam sel kanker yang mengandung gen p53 abnormal. Transfer melewati membran sel tumor ke nukleus ini dapat mengembalikan kontrol genetik yang normal. Uji klinik yang mempelajari aktivitas pendekatan dengan adenovirus-p53 melibatkan pengobatan pada berbagai pasien, terutama pada pasien dengan kanker kepala dan leher, kanker ovarium, dan kanker paru-paru. Uji klinik fase III yang membandingkan terapi gen adenovirus-p53 dengan penanganan standar pada kanker kepala dan leher dan kanker ovarium sedang dilakukan. Gen p15 dan p16 merupakan gen-gen penekan tumor yang juga sering digunakan pada uji klinik.

Perlakuan lain dengan gen p53 sebagai target adalah dengan menggunakan virus ONYX-015. Virus ini tidak mengganti gen yang menginduksi apoptosis, namun virus tersebut telah dimodifikasi sehingga hanya tumbuh dalam sel-sel kanker dengan fungsi p53

abnormal. Hal ini menyebabkan kematian sel-sel kanker yang terserang virus dan tampaknya tidak mempengaruhi sel-sel normal dengan fungsi p53 yang normal. (Anderson, W.F., 2000) Uji klinis fase III dengan ONYX-015 juga sedang berjalan dengan, membandingkan pendekatan ini dengan terapi standar pada penderita kanker kepala dan leher.

### **3. Upaya untuk membuat sistem imun membunuh sel-sel kanker.**

Terdapat sejumlah sitokin yang mempunyai aktivitas imun melawan kanker ketika disuntikkan ke dalam pembuluh darah vena atau subkutan yaitu interleukin-2, interleukin-12, alfa interferon, gamma interferon dan faktor penstimulasi koloni makrofag granulosit. Sitokin-sitokin ini juga efektif ketika diinjeksikan langsung ke lokasi kanker.

Gen-gen untuk berbagai sitokin tersebut dapat diisolasi. Injeksi gen-gen sitokin ke dalam sel-sel kanker akan menyebabkan sel-sel kanker memproduksi sitokin dan meningkatkan ekspresi antigen pada permukaan sel kanker. Hal ini memungkinkan sistem imun untuk mengenali kanker yang mengarah pada respon imun terhadap

kanker-kanker lokal maupun yang telah bermetastasis. Pendekatan ini telah ditoleransi dengan baik dan memperlihatkan keberhasilan ketika dibandingkan dengan kontrol pada uji fase I/II. Pada uji fase III, injeksi gen-gen interleukin-2 atau gen-gen interferon gamma langsung ke lokasi kanker diharapkan menghasilkan kecepatan respon 15-20% yang sama dengan yang diamati setelah penanganan dengan sitokin secara sistemik.

Banyak pengobatan imun dicoba untuk meningkatkan aktivitas limfosit pada daerah kanker. Satu pendekatan yang dicoba adalah injeksi gen yang memfasilitasi ikatan limfosit dengan sel-sel kanker (plasmid HLA-B7) secara langsung ke lokasi kanker. Hal ini memungkinkan limfosit untuk diidentifikasi dan merusak kanker. Pendekatan ini ditoleransi dengan baik dan efektif pada uji fase I-II. Uji fase III sedang dilakukan untuk mempelajari peran Allovectin-7 (plasmid HLA-B7) untuk meningkatkan imunitas melawan kanker pada penderita melanoma serta kanker kepala dan leher.

### **4. Strategi bunuh diri.**

Strategi bunuh diri adalah pendekatan terapi dengan menyisipkan suatu gen yang

membuat sel-sel kanker sangat sensitif terhadap obat. Pada saat pasien diberi obat, obat tersebut hanya membunuh sel-sel yang mengandung gen tersebut. Hal itu juga disebut kemosisitasasi.

Strategi bunuh diri melibatikan introduksi dari suatu gen yang mengkode enzim non mamalia ke dalam sel-sel tumor, diikuti oleh pemberian dosis tinggi prodrug non toksik sistemik. Enzim yang dipilih untuk tujuan ini mengkatalisis reaksi yang tidak terjadi dalam sel-sel mamalia sehingga pro-drug non toksik dimetabolisme menjadi bentuk toksik di dalam tubuh pasien. Ekspresi enzim itu dibatasi sehingga konversi prodrug menjadi bentuk toksik hanya terjadi pada daerah tumor. Melalui cara ini, konsentrasi tinggi dari obat kemoterapi hanya terbatas pada daerah tumor sehingga hanya membunuh sel-sel tumor secara selektif tanpa residu toksisitas sistemik. Percobaan di bidang ini menggunakan enzim virus yang menghasilkan *Virus-Directed Enzyme / Prodrug Therapy* (VDEPT) sebagai terminologi alternatif untuk strategi bunuh diri. (Ming, Y. 1996)

### Metode Pengiriman Gen

Gen-gen baru membutuhkan cara untuk masuk ke dalam

sel-sel target. Hal tersebut merupakan aspek yang sangat menantang dari terapi gen. Ilmuwan menggunakan berbagai wahana pengiriman yang disebut vektor. Gen-gen umumnya dikirimkan secara *in vivo*, yaitu gen-gen dimasukkan ke dalam sel-sel yang ada di dalam tubuh. Kadang-kadang gen-gen dimasukkan ke dalam sel di luar tubuh (*ex vivo*) dan kemudian dikembalikan kepada pasien. Beberapa metode pengiriman melibatkan:

- Virus, seperti virus penyebab flu atau penyakit infeksi lainnya. Ilmuwan akan "mengaitkan" virus pada gen yang dimaksud di dalam sel. Virus yang digunakan sudah dimodifikasi sehingga tidak akan menyebabkan penyakit.
- Liposom, suatu globul lemak dan air yang digunakan untuk membawa gen-gen ke dalam sel. *Nanosphere* adalah partikel sintetik yang juga dapat digunakan untuk pengiriman gen. Gen-gen yang dimaksud dibawa oleh plasmid (DNA pendek berbentuk sirkular). Liposom dan *nanosphere* dapat larut ke dalam sel dan melepaskan gen-gen.
- Penyuntikan DNA secara langsung ke dalam jaringan

seperti otot atau kelenjar yang disebut mengirimkan DNA telanjang karena DNA yang mengandung gen tidak dibungkus oleh apapun seperti plasmid atau vektor lainnya. Metode ini cukup menjanjikan, tetapi ada kekurangannya yaitu bahwa sistem imun dapat melihat DNA telanjang sebagai materi asing dan melawannya, sehingga gen-gen biasanya hanya dapat bekerja untuk waktu yang singkat.

- *Gene gun* adalah teknik dengan menggunakan butiran emas kecil dibungkus dengan DNA yang disuntikkan secara langsung ke dalam sel-sel. Penggunaan *gene gun* dapat menghindari beberapa masalah yang berkaitan dengan penggunaan virus untuk mengirimkan gen-gen, tetapi efeknya tidak lama.

### **Terapi Gen pada Kanker Payudara**

Terapi gen pada kanker payudara dilakukan dengan mengganti gen supresor tumor yang rusak. Terapi gen juga dilakukan dengan menghentikan ekspresi onkogen melalui penggunaan antisense urutan DNA atau gen yang berkaitan dengan ekspresi onkogen. Namun pengiriman gen yang efisien dengan target sel-sel kanker spe-

sifik dan mengarah pada ekspresi produk gen yang dipertahankan masih sangat sulit untuk dicapai. Terapi gen p53 dengan adenovirus saat ini sedang diuji dalam kombinasi dengan docetaxel pada kanker payudara lanjut. Uji yang melibatkan intra lesi p53 juga sedang dalam proses penelitian.

Terapi antionkogen menggunakan urutan antisense terhadap *c-fos* dan *c-myc* sedang dipelajari pada kanker payudara. Sejumlah gen yang berkaitan dengan kanker payudara dijadikan target dengan menggunakan teknik antisense pada model preklinis. Terapi gen dengan gen E1A adenovirus yang berkaitan dengan promo-ter HER-2 telah dipelajari dalam bentuk terapi antionkogen untuk menurunkan ekspresi HER-2. Uji fase I dari gen E1A -liposom pada kanker payudara dan ovarium memperlihatkan reduksi protein HER-2. Uji fase II sedang dilakukan.

Uji terapi gen yang didasari nononkogen atau supresor tumor melibatkan transfeksi dari modulator imun seperti antigen-antigen dan sitokin seperti halnya proteksi dari sel-sel tunas dengan gen *multidrug resistance* (MDR-1) atau membersihkan sel-sel tunas dengan gen proapoptotik *bcl-xs* atau dengan gen herpes virus thymi-

dine kinase (HSV-TK) dan gancyclovir. (Osborne, C., et.al., 2004)

### Terapi Gen untuk Kanker Paru-paru serta Kanker Kepala dan Leher

Perbaikan jalur gen supresor tumor dengan penggantian gen-gen supresor tumor pada sel-sel kanker telah dipelajari pada kanker paru-paru serta kanker kepala dan leher. Gen yang paling banyak dipelajari adalah gen supresor tumor p53 yang dikirimkan oleh vektor adenovirus. Uji klinis terkini pada kanker paru-paru serta kanker kepala dan leher secara konsisten memperlihatkan terjadinya transduksi dan ekspresi gen, mediasi apoptosis dan respon klinis. Uji klinis terapi gen dengan p53 pada kanker paru-paru dan kanker kepala dan leher dapat dilihat pada tabel 1.

Uji klinis dengan penggantian gen p53 menunjukkan bahwa injeksi intratumor secara langsung memberikan toksisitas

yang rendah. Ekspresi gen p53 setelah injeksi terjadi sebagai respon imun terhadap adenovirus. Vektor berupa virus menyebar di antara sel-sel tumor dan mendorong kematian sel melalui apoptosis. (Moon, C., et al., 2003)

### Terapi Gen pada Tumor Otak

Tumor otak (glioma maligna) bersifat terlalu invasif untuk dapat diobati dengan operasi reseksi saja. Secara umum, pasien glioma maligna menerima terapi ajuvan, termasuk terapi radiasi, kemoterapi dan terapi imun setelah operasi reseksi tetapi prognosinya tetap buruk.

Terapi gen merupakan strategi baru untuk menangani penyakit ini. Namun jumlah terapi gen pada penyakit-penyakit sistem saraf pusat hanya sedikit karena sistem saraf pusat adalah organ yang kompleks dan dibatasi oleh *blood-brain barrier*.

**Tabel 1. Uji klinis terapi gen dengan p53 pada kanker paru-paru dan kanker kepala dan leher.**

Tipe Tumor	Fase	Vektor	Cara pengiriman	Jumlah pasien

NSCLC	I	LTRp53A (retrovirus)	Intratumoral	7
NSCLC	I	Adp53 (adenovirus)	Intratumoral	25
NSCLC	I	Adp53 (adenovirus)	Intratumoral plus cisplatin	23
NSCLC	II	Adp53 (adenovirus)	Intratumoral plus radiasi	17
HNSCC	I	Adp53 (adenovirus)	Intratumoral	18
HNSCC	II	Onyx-015	Intratumoral	36
HNSCC	II	Onyx-015	Intratumoral plus cisplatin, 5-fluorouracil	30

NSCLC : Non-small cell lung cancer

HNSCC : Head and neck squamous cell carcinoma (Moon, C., et.al., 2003)

Oleh karena itu sangatlah penting untuk mengembangkan sistem pengiriman gen yang tepat. Sistem pengiriman gen yang digunakan sekarang adalah dengan liposom.

Studi terapi gen pada glioma maligna adalah melalui terapi gen interferon- $\beta$  yang masih pada tahap penelitian dasar dan sedang dikembangkan untuk aplikasi klinis. Terdapat empat mekanisme antitumor dari terapi gen interferon- $\beta$  untuk glioma maligna yaitu:

1. Transfer gen interferon- $\beta$  melalui liposom dapat menginduksi apoptosis pada sel-sel resisten protein interferon- $\beta$ . Induksi apoptosis berkaitan dengan level mRNA interferon- $\beta$  intrasel, pemanjangan waktu fosforilasi molekul-molekul pada jalur transduksi sinyal interferon- $\beta$ , seperti JAK1, Trk2

dan STAT1, dan aktivasi Dnase  $\gamma$ .

2. Transfer gen interferon- $\beta$  memproduksi sitokin-sitokin seperti interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  sebagai tambahan terhadap interferon- $\beta$ . Gabungan dari sitokin-sitokin memberikan efek antitumor yang kuat pada sel-sel glioma.
3. Transfer gen interferon- $\beta$  mengaktifkan respon imun sistemik dan memfasilitasi infiltrasi sel imun ke dalam tumor otak. Sel-sel yang menginfiltrasi tumor terutama adalah CD8-*positive cytotoxic T lymphocytes* (CTLs) dan makrofag-makrofag.
4. Transfer gen interferon- $\beta$  ke sel-sel glioma juga memproduksi beberapa faktor-faktor kemotaktik seperti *monocyte chemoattractin protein* (MCP)-1

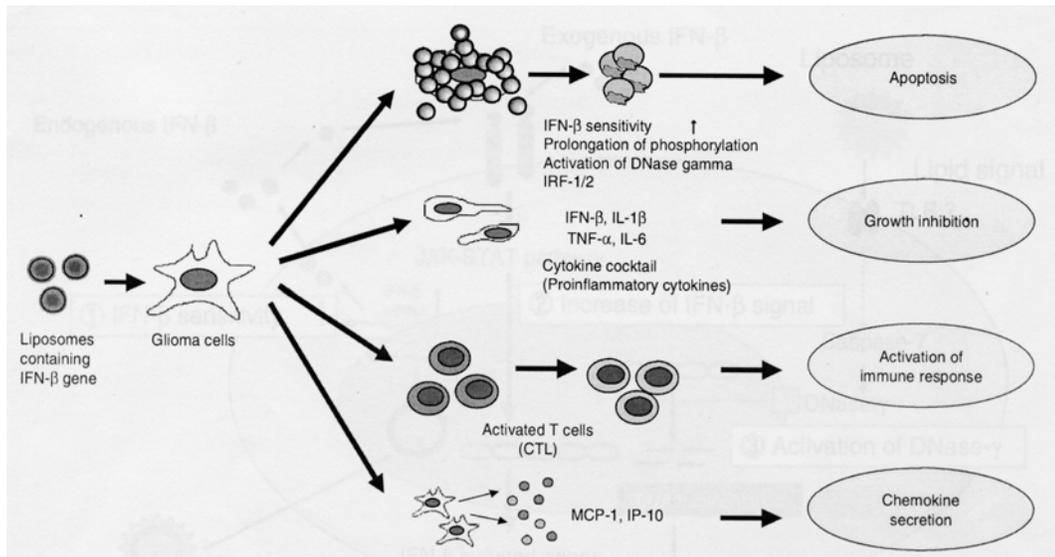
dan IP-10. (Yoshida, J. *et al.*, 2004)

Mekanisme antitumor dari terapi gen interferon- $\beta$  untuk glioma maligna secara skematis dapat dilihat pada gambar 1.

### Keberhasilan dan Tantangan Terapi Gen pada penyakit Kanker

Tantangan terbesar dalam terapi gen pada penyakit kanker adalah memasukkan

gen-gen yang diinginkan ke dalam setiap sel yang memerlukan. Metode dengan keberhasilan yang paling baik adalah dengan menyuntikkan virus pembawa gen secara langsung ke dalam tumor yang relatif mudah dicapai seperti pada tumor kepala dan leher. Tantangan lain adalah mencegah gen baru memasuki DNA sel-sel pada tempat yang salah yang



Gambar 1. Mekanisme antitumor dari terapi gen interferon- $\beta$  untuk glioma maligna (Yoshida, J. *et al.*, 2004)

berpotensi menyebabkan penyakit seperti leukemia seperti yang terjadi baru-baru ini pada uji klinis untuk mengobati pe-

nyakit lain (bukan kanker). Selain itu virus yang membawa gen-gen dapat menyebabkan infla-

masi atau diserang oleh sistem imun.

Terapi gen mungkin menjadi sangat efektif bila dikombinasikan dengan terapi tipe lain seperti kemoterapi dan radioterapi. (Moon, C., et.al, 2003) Banyak studi menunjukkan bahwa terdapat potensi yang besar untuk mengombinasikan terapi gen dengan pendekatan farmasi, imunologis dan radioterapi untuk membunuh sel-sel kanker secara lebih efektif dan dalam jumlah yang besar. Pengembangan teknik untuk pengiriman gen-gen supresor tumor secara sistemik adalah penting dalam aplikasi terapi gen. Masih panjang jalan ke depan sebelum hasil dari studi preklinik dan klinik dari strategi terapi gen mencapai potensi yang penuh, namun demikian strategi ini telah menunjukkan betapa pentingnya terapi gen sebagai langkah ke depan pada penanganan kanker. (Moon, C., et.al, 2003) Terapi gen merupakan integrasi dari berbagai sub bidang ilmu kedokteran, oleh karena itu kemajuan di bidang genetik/genomik, vektorologi, biologi sel-sel tunas dan imunologi akan mempercepat studi tentang prinsip-prinsip dan keamanan terapi gen menuju tercapainya standar

penggunaan klinis. (Yoshida, T., 2004.)

## Penutup

Terapi gen pada penyakit kanker masih dalam tahap penelitian, tetapi kemajuan yang pesat telah diperoleh pada beberapa uji klinik. Walaupun banyak tantangan yang harus dihadapi, namun metode ini, telah menunjukkan toleransi yang baik dan efektif bagi sejumlah kanker. Untuk pasien-pasien dengan kanker yang tidak responsif terhadap penanganan konvensional, maka terapi gen tampaknya perlu dipertimbangkan.

## Daftar Pustaka

- Anderson, W.F.** 2000. Gene Therapy Scores against Cancer. *Nature Med.*6(8): 862-863.
- Anonymous.** 2004. Cancer Treatment Involving Experimental Gene Therapy. [http://patient.cancerconsultants.com/gene\\_cancer\\_news.aspx?id=17688](http://patient.cancerconsultants.com/gene_cancer_news.aspx?id=17688). Accessed on 1/28/2005.
- Anonymous.** 2004. Gene Therapy for Cancer. [http://www.plwc.org/plwc/Shared/plwc\\_ArticleViewPrint/1,1890,33246.00.html](http://www.plwc.org/plwc/Shared/plwc_ArticleViewPrint/1,1890,33246.00.html).
- Arteaga, C.L., Holt, J.T.** 1996. Tissue-targeted Antisense c-fos Retroviral Vectors Inhibits Established Breast Cancer Xenografts in Nude Mice. *Cancer Research* 56:1098-1103. Accessed on 1/17/2005.

- Milligan, J.F., Jones, R.J., Froehler, B.C. et al.** 1994. Development of Antisense Therapeutics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 716:228-41.
- Ming, Y.** 1996. Advances in Cancer Gene Therapy. *McGill Journal of Med.* 2:93-106.
- Moon, C., Oh, Y. & Roth, J.A.** 2003. Current Status of Gene Therapy for Lung Cancer and Head and Neck Cancer. *Clinical Cancer Research* 9:5055-5067.
- Mujoo, K., Maneval, D.C., Anderson, S.C. et al.**, 1996. Adenoviral-mediated p53 Tumor Suppressor Gene Therapy of Human Ovarian Carcinoma. *Oncogene* 12:1617-1623.
- Osborne, C., Wilson, P. & Tripathy, D.** 2004. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. *The Oncologist* 9:361-377.
- Yoshida, J., Mizuno, M. & Wakabayshi.** 2004. Interferon- $\beta$  Gene Therapy for Cancer: Basic Research to Clinical Application. *Cancer Sci* 95(11): 858-865.
- Yoshida, T., Ohnami, S. & Aoki, K.** 2004. Development of Gene Therapy to Target Pancreatic Cancer. *Cancer Sci* 95(4):283-289.

