

Terapi Kanker pada Tingkat Molekuler

Rochestry Sofyan

Pusat Penelitian dan Pengembangan Teknik Nuklir - Batan, Jakarta

ABSTRAK

Dalam terapi kanker pada tingkat molekuler, dikenal tiga kategori gen sebagai target yaitu onkogen, gen supresor tumor dan gen yang mengatur replikasi dan *repair* dari DNA. Kebanyakan kanker disebabkan oleh mutasi pada satu atau lebih dari ketiga kategori gen tersebut. Tinjauan ini membahas masing-masing kategori gen dan aspek biokimianya, serta menerangkan bagaimana obat anti kanker dapat diteruskan pada sel dan bagaimana obat tersebut dapat menghentikan perkembangan sel kanker.

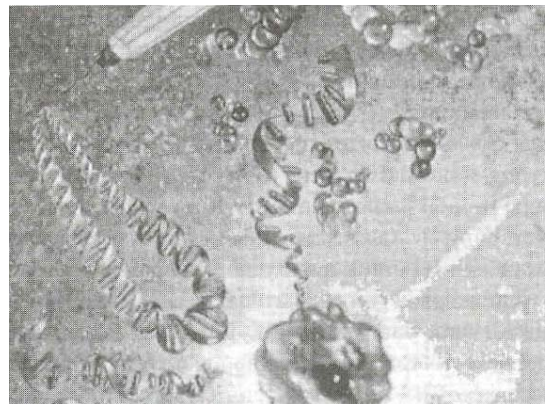
PENDAHULUAN

Sel kanker merupakan *the outlaw cell* karena tumbuh secara tidak teratur, melanggar semua kaidah normal, tidak peduli akan kontrol dalam perbanyakannya, dan menggunakan agendanya sendiri. Sifat lainnya adalah mempunyai kemampuan untuk bermigrasi dari tempatnya tumbuh ke jaringan di dekatnya dan membentuk massa pada daerah baru di dalam tubuh. Kanker terdiri atas sel ganas, menjadi lebih agresif dari waktu ke waktu, dan menjadi letal apabila jaringan atau organ yang diperlukannya untuk bertahan hidup, mengalami gangguan. (**Gambar 1**).

Pada awalnya pengetahuan para ahli hanya terbatas pada pengertian bahwa sifat yang membahayakan dari sel tumor adalah dapat tumbuh dan menyebar secara tidak terkendali. Khasiat suatu obat hanya dilihat dari dapat tidaknya menghambat pembelahan sel, atau dengan cara menginjeksikan senyawa kimia tersebut pada sel kanker hewan dan mengamati terjadinya penciutan. Ternyata, beberapa senyawa yang menyerang sel kanker juga dapat merusak jaringan sehat, sehingga terjadi efek samping yang membahayakan kesehatan penderita.

Dewasa ini, kelainan atau kerusakan secara molekuler yang mengubah sel normal menjadi sel ganas mulai jelas. Beberapa kelainan disebabkan oleh terjadinya mutasi pada kunci utama dari gen yang bertanggung jawab dalam reproduksi sel. Mutasi tersebut mengubah kuantitas atau sifat protein yang dikode oleh gen pengatur tumbuh dan selanjutnya mengganggu fungsi pengontrol pembelahan sel. Melalui pe-

ngetahuan tentang adanya gen yang mengalami mutasi, memungkinkan para peneliti di bidang farmasi dapat merancang obat baru yang secara spesifik mampu menghambat kerja gen yang mengalami mutasi. Obat semacam ini diharapkan akan dapat memulihkan sel dari keganasan menjadi normal kembali, atau memutuskan rantai keganasan tanpa membahayakan sel sehat. Sekalipun kebanyakan obat tersebut baru dalam tahap uji awal, hasilnya memperlihatkan harapan yang cukup menggembirakan.



Gambar 1. Pengendalian kanker pada tingkat molekuler meliputi repair dari DNA yang rusak, penghambatan dari protein kunci pertumbuhan dan meningkatkan sensitivitas tumor terhadap terapi konvensional seperti iradiasi (diambil dari pustaka 1).

Dalam terapi kanker pada tingkat molekular, dikenal tiga kategori gen sebagai target. Kategori pertama adalah onkogen, yang menstimulasi perkembangan sel melalui daur sel (*cell cycle*) yaitu serangkaian peristiwa meliputi pembesaran sel, replikasi DNA dan pembelahan sel, serta pemindahan *set* gen yang lengkap pada sel anak. Kategori lain adalah gen yang membatasi perkembangan tersebut yang disebut sebagai gen penekan atau supresor tumor. Kategori ketiga adalah kelompok gen yang mengatur replikasi dan *repair* dari DNA. Kebanyakan tumor disebabkan oleh terjadinya mutasi pada satu atau lebih dari ketiga kategori gen tersebut.

Tinjauan ini membahas masing-masing kategori gen dan aspek biokimia yang terlibat. Selain itu, akan menerangkan bagaimana obat antikanker dapat diteruskan pada sel dan bagaimana obat tersebut dapat menghentikan perkembangan sel kanker.

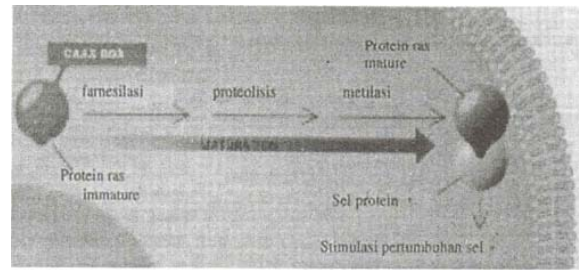
Onkogen: Mengaktifkan kanker

Onkogen adalah versi mutan dari gen normal, yang memicu pertumbuhan sel. Gen pada sel normal yang dapat berubah menjadi onkogen aktif akibat mutasi, disebut proto onkogen. Mutasi mampu mengubah proto onkogen menjadi onkogen aktif. Perbedaan antara onkogen dan gen normal kadang kala tidak terlihat. Protein mutan dari mana asal onkogen muncul dapat berbeda hanya dengan satu asam amino tunggal dari versi yang sehat. Jadi hanya dengan satu perubahan tunggal telah dapat mengubah fungsi protein.

Kanker pada umumnya terjadi apabila terdapat mutasi pada gen ras. Sekitar 20-30% dari kanker pada manusia mengandung satu gen ras yang abnormal. Protein yang dikode oleh gen ras (disebut sebagai protein ras) pada umumnya bertindak sebagai tombol penyambung di dalam rangkaian isyarat atau pesan yang memerintahkan sel untuk membelah, sebagai respon dari pengiriman stimulasi pada gen ras dari luar sel. Aktivasi terjadi pada rangkaian isyarat yang non aktif. Dengan tidak adanya pesan dari luar sel, protein ras akan tetap dalam keadaan tidak aktif (dalam posisi *off*). Protein ras yang termutasi bertindak seperti tombol penekan yang selalu dalam posisi *on*, sehingga secara kontinu memberi informasi yang salah pada sel, yaitu menginstruksikannya untuk membelah pada saat yang tidak seharusnya membelah. Dari pengamatan ini dapat diperkirakan bahwa senyawa yang dapat memblokir aksi protein ras mutan mungkin efektif sebagai senyawa anti kanker (senyawa pemblok semacam ini disebut antagonis). Masalahnya adalah bagaimana protein ras mutan dapat diinaktivasi.

Salah satu jawaban penting adalah apabila kita dapat memahami bagaimana protein ras dibuat. Di awal pembentukannya, molekul ras secara fungsional tidak aktif (*immature*). Prekursor ini harus mengalami modifikasi secara biokimiawi untuk menjadi *mature* sehingga menjadi aktif. Kemudian protein ras menyerang bagian permukaan sel atau bagian luar membran yang selanjutnya akan berinteraksi dengan protein selular untuk menstimulasi pertumbuhan sel. Perubahan terjadi pada salah satu ujung dari prekursor ras, tempat enzim bekerja dalam suatu daerah yang disebut sebagai box CAAX. Modifikasi dapat terjadi dalam tiga tahap (**Gambar 2**). Tahap

yang paling kritis adalah tahap awal yang disebut sebagai *step farnesylation*. Pada tahap ini 15 atom karbon ditambahkan pada prekursor. Suatu enzim spesifik bernama *farnesyltransferase* mengkatalisis reaksi tersebut.



Gambar 2. Berawal dari protein ras yang tidak aktif (sebagai prekursor yang tidak aktif). Pematangan (*maturation*) terjadi dalam tiga tingkat. Sesaat setelah protein ras termodifikasi, protein ras dapat berinteraksi dengan protein lain dan menstimulasi pertumbuhan sel. Obat yang dapat menghambat reaksi *farnesylation* sehingga mencegah protein ras menjadi aktif dapat menghentikan sel tumor membelah (diambil dari pustaka 1).

Salah satu strategi untuk memblokir aktivitas protein ras adalah menginhibisi enzim sehingga modifikasi dapat dicegah. Para peneliti telah mencoba berbagai *inhibitor*. Pada kultur sel, *inhibitor* memblokir maturasi dari protein ras. Uji pada hewan percobaan juga memberikan hasil yang menggembirakan, yang memperlihatkan bahwa inhibitor *farnesyltransferase* mencegah pembentukan tumor baru oleh protein ras yang abnormal. Salah satu hal yang menguntungkan adalah inhibitor *farnesyltransferase* bekerjanya sangat spesifik. Obat ini tidak mempengaruhi baik sel yang normal maupun sel yang ditransformasi oleh onkogen lain. Dengan spesifisitas yang tinggi; diharapkan bahwa efek sampingnya akan sangat minimal. Beberapa dari inhibitor yang diberikan dengan dosis tertentu telah dapat mengeliminasi *preexisting* atau bakal tumor. Pada hewan percobaan terlihat bahwa inhibisi terjadi tanpa menyebabkan toksisitas pada sel normal.

Daerah lain dari onkogen yang siap dijadikan sasaran zat anti kanker adalah yang mengkode enzim protein kinase. Beberapa jenis kanker yang gen kinasenya mengalami mutasi ditemukan pada *chronic myelogenous leukemia*, kanker payudara dan kanker kandung kencing. Pada sel yang normal, protein kinase membantu mengatur proses-proses penting. Salah satu aktivitasnya adalah mengirim isyarat atau pesan dari membran sel ke inti sel; mengawali perkembangan sel melalui siklus sel, dan mengontrol berbagai fungsi metabolik dari sel. Protein kinase mengendalikan proses ini dengan cara mengaktifkan protein lain dalam memberikan tanggapan pada stimulan tertentu.

Kinase dapat memicu kanker melalui beberapa cara sebagai berikut; terlalu banyak diproduksi, yang disebabkan oleh mutasi pada daerah gen pengontrol, sebagai satu kemungkinan. Dibandingkan dengan sel normal, sel tumor sering kali memproduksi satu atau lebih kinase dalam jumlah banyak. Jumlah yang terlalu banyak dapat memicu sel membelah diri pada saat yang seharusnya stop. Bagian sel yang sering mem-

produksi kinase dalam jumlah berlebih pada jaringan kanker adalah reseptor untuk faktor pertumbuhan epidermal atau *epidermal growth factor* (EGF). Kinase dapat memberi kontribusi untuk menjadi kanker apabila strukturnya abnormal. Kebanyakan sel tumor mengandung protein kinase yang karena mengalami kerusakan secara struktural, maka mengalami perubahan secara permanen. Karenanya dalam melangsungkan reaksi dapat menstimulasi sel untuk membelah secara tidak normal. Beberapa contoh dari kinase yang bertindak secara abnormal pada kanker tertentu adalah Abl, Src dan Siklin (*cyclin dependent*) kinase.

Terbukti bahwa satu inhibitor dari satu atau lebih kinase tersebut dapat berlaku sebagai senyawa anti kanker yang efektif. Tujuannya adalah menemukan suatu obat yang dapat membedakan satu kinase dengan yang lainnya. Beberapa dari hampir 1000 protein kinase pada sel mamalia mempunyai struktur yang hampir sama terutama dalam pusat aktif secara biokimia (*biochemically active region*). Jadi, suatu inhibitor dari setiap protein kinase tunggal dapat mengganggu aktivitas yang lainnya, padahal kinase yang tidak bersangkutan sangat penting untuk fungsi sel normal.

Sekalipun adanya anggapan tersebut, beberapa tahun terakhir ini para peneliti di bidang farmasi telah mensintesis dan menguji berbagai inhibitor kinase. Selain yang ditujukan pada kinasenya sendiri, juga yang dapat menyerang pada tahap genetik (mencegah disintesisnya kinase). Sebagaimana kita ketahui, molekul m-RNA adalah kopi yang mobil (bergerak) dari gen-gen dan secara fisik adalah *template*/cetakan dari mana sel membentuk protein yang dikode oleh gen. Sebagai contoh, adanya potongan atau *snippets* materi genetik antagonis akan berinterferensi dengan m-RNA sel tumor dan selanjutnya menghalangi pembentukan protein dalam hal ini pembentukan kinase.

Inhibitor kinase bekerja sangat selektif. Temuan pada tabung reaksi secara *in vitro* menunjukkan bahwa inhibisi pada target yang diharapkan 1000 kali lebih sering daripada pada kinase yang bukan pasangannya. Lebih penting lagi penemuan pada seluruh kultur sel, yang memperlihatkan bahwa beberapa dari senyawa ini menghambat pertumbuhan dari sel kanker yang mengandung gen kinase protein yang termutasi. Terlihat pula bahwa beberapa diantaranya menghambat pertumbuhan sel tumor pada hewan, suatu tanda bahwa senyawa tersebut dapat bekerja pada tubuh manusia. Diharapkan bahwa beberapa antagonis protein kinase dapat segera tersedia untuk pengobatan kanker pada manusia.

Gen Supresor Tumor

Kategori kedua dari gen yang turut berperan dalam perkembangan kanker adalah gen-gen yang bila bekerja secara normal dapat menekan perkembangan keganasan. Beberapa kanker timbul sebagai akibat dari hilangnya atau tidak berfungsinya secara sempurna kunci protein pengatur di mana gen ini dikode. Dua dari protein supresor adalah pRB dan p53.

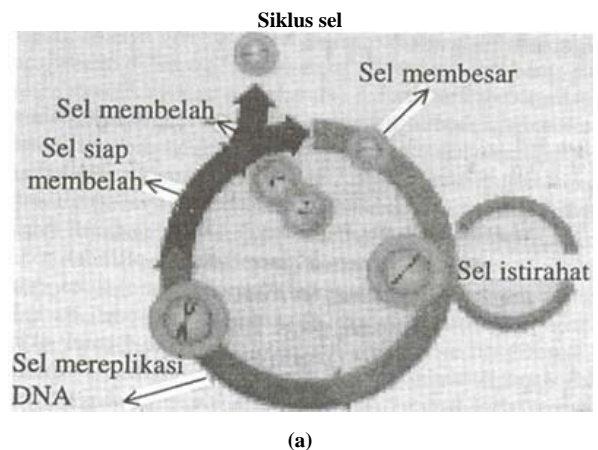
Protein pRB (RB diambil dari *retinoblastoma*) suatu jenis tumor yang setiap gennya disebut RB yang pertama kali diidentifikasi, membantu mengatur siklus sel. Bentuk aktif pRB dapat bertindak sebagai penghambat replikasi DNA. Di

dalam setiap 40% kanker pada manusia, mutasi pada gen RB menyebabkan setiap proteinnya menjadi tidak aktif. Sebagai akibatnya sel membelah secara nonstop.

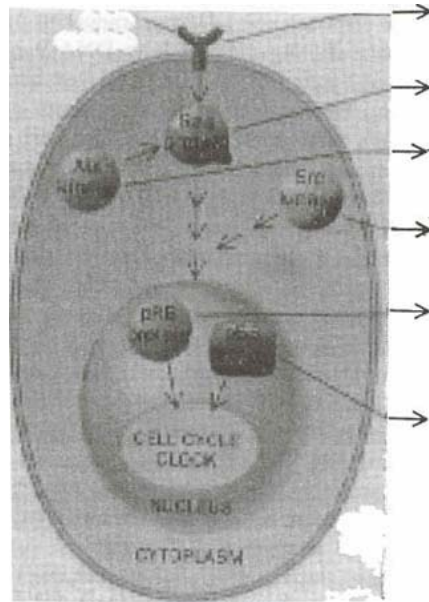
Molekul pengatur lain yang sangat penting adalah protein p53. Sering juga disebut sebagai *guardian* atau pelindung dari genome. Protein ini mencegah replikasi dari DNA yang rusak pada sel normal dan mendorong penghancuran sendiri dari sel yang mengandung DNA yang tidak normal. Molekul p53 yang tidak normal akan membiarkan sel yang mengandung DNA yang rusak untuk tetap bertahan padahal seharusnya mati, atau melakukan replikasi padahal seharusnya berhenti. Sel yang terganggu dan mengalami mutasi diturunkan pada keturunannya dan selanjutnya mempunyai kesempatan untuk akumulasi dan terjadi mutasi tambahan; yang membuka peluang untuk membentuk tumor yang letal. Kebanyakan tumor pada manusia, disebabkan oleh adanya cacat pada gen p53. Siklus sel serta berbagai komponen yang dapat menyebabkan terjadinya kanker dapat dilihat pada **Gambar 3**.

Strategi terapi apa yang dapat mengatasi kesalahan fungsi dari gen RB dan p53. Beberapa pendekatan umum telah dipertimbangkan. Secara konseptual yang paling penting adalah mengganti gen yang rusak dengan yang normal (*normal counterpart*). Mengacu kepada terapi gen, dilihat pada percobaan pada kultur sel, hasilnya memberikan harapan. Gen-gen RB dan p53 yang normal diintroduksi pada sel tumor, dapat menghambat pertumbuhan dari sel tersebut. Sekarang para peneliti sedang merancang protokol untuk uji klinis. Mereka berharap dapat memasukkan gen p53 yang normal ke dalam sel tumor manusia, serta secara giat mencari berbagai metode untuk memasukkan atau mengirimkan gen tersebut pada sel tumor. Diduga bahwa virus yang lemah dapat membawa gen yang normal dan meneruskan hanya pada sel tumor. Pendekatan dengan vektor virus ini masih baru dan dihadapkan pada berbagai kesulitan. Tidak satupun dari vektor virus tersebut yang dapat mendahului sistem imun, artinya sel imun telah lebih dahulu membunuh virus, sebelum virus pembawa gen p53 mendapat kesempatan untuk mencapai sel tumor.

Menghadapi rintangan pada terapi gen, para onkolog mempelajari supresor tumor selain juga menggali pendekatan secara tradisional. Diperlukan pengkajian tentang pengaturan produk gen termasuk serangkaian peristiwa berawal dari



Reseptor faktor pertumbuhan



Sel mamalia
(b)

Gambar 3. Siklus sel serta berbagai komponen yang dapat menyebabkan terjadinya kanker antara lain adalah reseptor faktor pertumbuhan, protein ras dan enzim-enzim kinase (b). Kekacauan/ketidak teraturan pada pRB dan p53 juga dapat memicu pertumbuhan kanker. Perubahan-perubahan tersebut dapat menyebabkan siklus sel (a) menjadi tidak terkontrol (diambil dari pustaka 1).

kerusakan secara genetik di dalam sel dan kemudian mengembangkan obat yang menghambat satu dari peristiwa tersebut. Sebagai contoh pada jaringan sehat protein pRB memblok aktivitas dari protein lain (bernama E2F), yang apabila bebas akan memacu sintesis DNA. Tidak adanya protein pRB karenanya dapat menyebabkan aktivitas E2F menjadi tidak terkontrol dan menyebabkan pembelahan sel menjadi tidak terkendali. Karenanya obat yang sanggup menghambat E2F dapat menghentikan perkembangan tumor yang disebabkan oleh peristiwa yang diawali oleh hilangnya protein pRB.

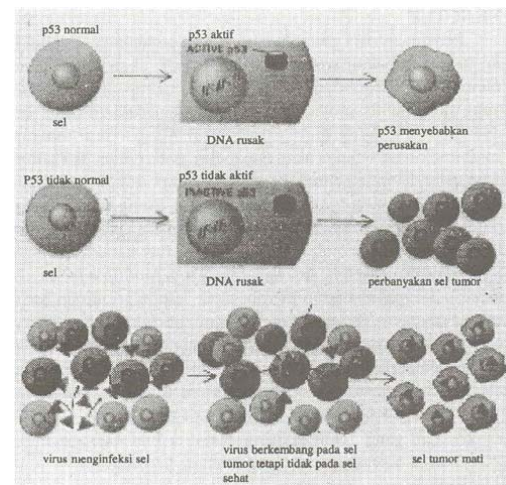
Dewasa ini, para peneliti telah dapat mengetahui jalur biokimia yang dikendalikan oleh gen RB, akan tetapi belum jelas apakah hal yang sama berlaku untuk p53. Hingga sekarang belum diketahui secara persis rantai molekular pada peristiwa yang mengawali hilangnya gen p53. Sebagai akibatnya kebanyakan obat yang potensial ditujukan pada pemulihan p53 belum dapat diidentifikasi. Harapan utama adalah inaktivasi protein dengan p53 menjadi kenyataan. Dari beberapa penelitian secara *in vitro* terlihat bahwa fungsi normal dari p53 dapat dipulihkan dengan molekul kecil yang apabila ditempelkan pada mutan protein p53 yang tidak aktif dapat mengaktifkannya kembali. Apabila hal yang sama dapat dicapai pada sel tumor, maka dapatlah diharapkan bahwa sel-sel ganas dapat berhenti tumbuh atau mati, karena salah satu fungsi dari p53 adalah untuk membuat sel yang tidak normal melakukan

Hubungan dengan kanker	Pendekatan terapi
Meningkatkan 20% dari kanker payudara	- dihambat oleh antibodi atau menghambat fungsi biokimia dari reseptor
Diaktivasi oleh mutasi pada 20-30% kanker	- menghambat pematangan dari ras
Diaktivasi oleh kromosom abnormal pada leukemia myelogenous kronik	- inhibisi kinase atau menghambat sintesis dengan anti sense
Diaktivasi oleh mutasi pada 2-5% kanker	- inhibisi enzim yang berperan dalam <i>pathway</i> yang kritis
Mengalami mutasi atau <i>deleted</i> pada 40% kanker	- perbaikan dengan terapi gen atau menghambat protein E 2F
Mutasi atau <i>deleted</i> pada 50% kanker	- perbaikan dengan terapi gen atau membunuh sel dengan adenovirus

penghancuran dirinya sendiri (**Gambar 4**). Kelayakan teknis dari pendekatan ini cukup menjanjikan, akan tetapi kegunaannya tidak spesifik, berlaku umum bagi berbagai jenis kanker yang memiliki gen p53. Di beberapa laboratorium, berbagai usaha sedang diteliti untuk menggali strategi ini.

Gen-gen Pengontrol Repair DNA

Kategori gen ke tiga adalah yang mengontrol dan menjaga integritas DNA, yang sering kali mengalami kerusakan pada waktu replikasi. Tanpa mekanisme ini, terjadinya perubahan pada sebuah gen yang seharusnya direparasi tidak terlaksana, maka kerusakan akan diturunkan kepada keturunan berikutnya sebagai mutasi yang permanen. Sesungguhnya sel tumor sering kali mengandung kerusakan atau cacat pada proses *repair*



Gambar 4. Protein p53 menginstruksikan sel untuk memusnahkan diri bila DNA mengalami kerusakan baik karena senyawa polutan maupun radiasi. Bila protein p53 tidak normal, tidak dapat menghentikan DNA pada proses replikasi. Cara lain adalah dengan menggunakan sel virus, dimana virus hanya berkembang pada sel tumor atau p53 yang tidak normal, sehingga terjadi kematian dari sel tumor (diambil dari pustaka 1).

DNA. Sebagai contoh, 10-20% dari kanker kolon pada manusia mengalami mutasi pada gen-gen yang membantu repair DNA (yaitu gen MLH, MSH2, PMS1 dan PMS2).

Gen lain yang berpartisipasi secara tidak langsung pada *repair* DNA, pada kenyataannya mengalami mutasi pada gen ini, dan keadaan semacam ini sering terjadi. Salah satu gen tersebut adalah gen yang mengkode protein *check point* yang memantau perkembangan sel melalui daur sel dan mencegah tahapan berikutnya berlangsung, apabila tahap sebelumnya tidak berjalan secara normal. Sebagai contoh apabila DNA tidak dikopi secara akurat. Salah satu *check point* protein yang penting adalah ATM dan sekali lagi p53 yang berfungsi. Sel-sel tumor yang tidak mengandung baik gen ATM yang normal maupun gen p53 tidak mempunyai mekanisme pengontrol semacam ini. Setiap DNA sibuk melakukan replikasi sehingga memperbesar kemungkinan terjadinya mutasi secara *random*.

Seperti halnya dengan gen-gen supresor mutan tumor, terapi gen dapat digunakan dalam mengganti gen yang hilang atau gen yang mengkode *repair* dari DNA atau protein terkait yang rusak. Pendekatan yang lebih radikal adalah membiarkan beberapa tumor untuk mengalami mutasi sendiri untuk mati. Sel tumor yang mengalami peningkatan kecepatan mutasi dapat mengalami beberapa mutasi yang letal dan dapat menyebabkan kematian dari sel anak. Tumor dapat menyebabkan hilangnya beberapa turunan selama beberapa dari mutasi yang diperoleh memperbanyak sel yang *survive* dari turunan tumor. Akan tetapi apabila terlalu banyak sel mutan yang bergenerasi, kemungkinan tidak ada anakan sel tumor yang dapat hidup. Salah satu jalan yang mendorong sel-sel kanker untuk memproduksi sel anak yang tidak *survive* adalah dengan jalan menginhibisi beberapa mekanisme *check point* secara simultan. Nyatanya sel ragi yang DNA-nya dirusak dengan cara iradiasi dengan sinar X, mengalami kematian pada dosis yang relatif tinggi. Akan tetapi apabila satu dari gen *check point* mengalami mutasi, ragi tersebut menjadi lebih sensitif terhadap radiasi. Terbukti bahwa apabila dua atau lebih gen *check point* mengalami mutasi pada waktu bersamaan, sel menjadi hipersensitif terhadap radiasi; sekalipun dosisnya kecil, telah dapat membunuh sel kanker.

Berdasarkan pengamatan tersebut, para onkolog merancang obat yang dapat menginhibisi protein-protein *check point*. Obat ini ditujukan untuk dapat bekerja pada sel tumor yang cacat pada suatu gen *check point* (misalnya suatu mutan p53). Dengan beberapa cacat seperti itu, sel kanker dapat mati atau paling tidak kolaps sehingga mati secara mudah pada perlakuan berikutnya. Beberapa senyawa, pada pengamatan melalui kultur jaringan memperlihatkan harapan, sekalipun untuk uji klinis masih perlu menunggu sampai abad mendatang.

Selain dengan cara yang melibatkan pertumbuhan sel, terapi molekular juga dapat ditujukan pada molekul penting lainnya, beberapa dari cara terapi tersebut diharapkan telah dapat digunakan dalam waktu empat tahun mendatang. Sebagai contoh adalah beberapa protein yang menjaga agar sel tetap berada di suatu tempat pada tubuh manusia. Dengan pengetahuan ini, para peneliti dapat menemukan obat seperti inhibitor protease, yang dapat mencegah sel kanker mengalami

metastasis atau menyebar ke seluruh tubuh. Obat lain diusahakan untuk mematkan telomerase, yaitu enzim yang dapat membentuk kembali ujung dari kromosom yang mengalami replikasi, sehingga dalam keadaan seperti ini sel kanker tidak sanggup untuk tetap hidup. Senyawa seperti ini adalah TNP-470, dapat menghambat pembentukan aliran darah baru (*angiogenesis*) yang memasok makanan pada sel tumor.

Sekalipun target untuk berbagai obat yang dibicarakan tadi menggambarkan kemajuan yang cukup meyakinkan dalam biologi molekular tentang kanker, akan tetapi untuk sampai ke kenyataan terapi diperlukan waktu. Terapi metode baru dengan konsep tersebut, dapat mengatasi berbagai kekurangan dari kemoterapi. Obat tersebut selain harus terlokasi pada target kanker, juga harus terpenetrasi pada sel ganas dalam jumlah yang memadai agar efektif. Tumor yang solid atau kompak dan keras sulit ditembus oleh obat, dan tidak banyak saluran darah yang mengalir jauh ke saluran tumor. Di pihak lain beberapa obat tidak dapat secara mudah menuju sasaran tanpa harus melewati pembuluh darah yang mensuplai makanan pada jaringan tumor untuk kemudian menemukan jalan pada jaringan kanker. Jadi jelas adanya toksisitas, efek samping dan resistensi terhadap obat pada sel tumor.

Penemuan terakhir dalam berbagai bidang iptek dapat digunakan untuk mempercepat penemuan berbagai obat baru. Metode tersebut termasuk gen rekombinan untuk memproduksi senyawa baru antara lain menggunakan hewan yang direkayasa secara genetik untuk digunakan sebagai sistem model, teknik kimia dan simulasi komputer. Sekalipun teknik ini telah berkembang, masih diperlukan waktu sekitar sepuluh tahun untuk realisasinya. Pada tahun pertama, kedua dan ketiga diperlukan studi genetik dan biologi molekular untuk dapat meyakinkan bahwa target benar-benar kritis pada perkembangan kanker pada manusia. Setelah itu, penentuan *screening* biokimiawi untuk menemukan senyawa penting, yang memerlukan waktu satu atau dua tahun. Kemudian pengoptimalan potensi ditinjau dari spesifitas dan farmakokinetiknya. Usaha ini dapat memakan waktu 3 – 5 tahun, karena harus melalui sintesis beberapa ratus bahkan beberapa ribu senyawa (obat). Pendekatan terutama ditujukan pada tiga hal yaitu keamanan, kemanjuran dan dosis yang optimal. Pendekatan molekular dalam terapi kanker dapat dilihat pada **Tabel 1**.

PENUTUP

Penemuan cara pengobatan melalui pendekatan-pendekatan tadi merupakan suatu cara yang tepat, akan tetapi masih memerlukan penelitian dan jalan yang cukup panjang. Obat yang menginhibisi protein kinase mulai memasuki uji klinis pada awal tahun ini. Inhibitor *farnesyltransferase* dan beberapa inhibitor kinase lainnya akan dapat diuji coba dalam dua sampai empat tahun mendatang. Pendekatan dari terapi gen adalah dengan cara menggantikan gen yang mengalami mutasi dengan pasangannya atau *counterpart*-nya yang normal. Pendekatan secara molekular ini harus jelas karakteristiknya. Sel tumor yang mengalami beberapa cacat (*multiple molecular defect*), nampaknya tetap memberikan respon

sekalipun hanya satu dari cacat itu yang mengalami perlakuan. Karenanya pasien tidak perlu minum beberapa jenis obat secara simultan untuk memperoleh manfaat yang optimal. Sekalipun penelitian masih terus berlangsung, nampaknya di masa mendatang terapi kanker akan lebih efektif dan kurang toksik, dan yang lebih penting memberikan harapan hidup dan kenyamanan yang lebih pada penderita.

KEPUSTAKAAN

1. Oliff A, Gibbs JB., Mc Cormick, F. New molecular targets for cancer therapy. *Scienti Am* 1996; 275 (3) : 110-5.
2. Tjahjono. Deteksi dini kanker: Peran pemeriksaan sitologik danantisipasi era pasca genom. *MKI* 1999; 49 (7) : 278-90.
3. Szeinfeld D. At molecular level. *Nuclear Active*, August (1989); 50-2.
4. Frank LM, Teich NM. Introduction to cellular and molecular biology of cancer: Oxford University Press., 2nd ed, 1998.
5. Hutchinson C, Glover DM. Cell cycle control, 1st ed., Oxford University Press., 1993.

Tabel 1. Pendekatan Secara Molekular pada Terapi Kanker

Status Kanker	Molekul Target	Cara Terapi
Onkogen : Kelainan pada protein, ras atau aktivitas kinase	- Protein ras - Abl, reseptor EGF, kinase Erb-B2 dan Src - PKC- α , Raf dan siklin dependen kinase	- Inhibitor farnesytransferase L-744, 832; SCH 44342; BZA-5B - Inhibitor tirosin kinase tyrfostins (RG 13020) lavendustins (AG 957) quinazoline (PD 153035) - Inhibitor antisense - Inhibitor serine/threonine kinase: olomousine; staurosporine; butirolaktone
Hilangnya gen supresor tumor	- Gen-gen APC, AT, DCC, RB dan p53	- Terapi gen untuk memulihkan supresor gen ke fungsi normal - Pemblokkan sintesis E2F dengan senyawa antisense
Mekanisme repair DNA yang tidak normal	- Enzim <i>mismatch repair</i> DNA: MSH2; MLH; PMS1; PMS2	- Terapi gen untuk perbaikan aktivitas enzim - Inhibitor <i>check point</i> untuk meningkatkan suseptibilitas terhadap senyawa perusak DNA
Tidak adanya penuaan sel pada sel tumor	- Telomerase	- Inhibitor telomerase
Angiogenesis	- Faktor pertumbuhan FGF, VEGF - Reseptor integrin	- TNP-470; suramin - Antagonis α_v , β_3 ; $\alpha_v\beta_5$
Metastase	- Metaloprotease - Kolagenase	- Inhibitor protease - Inhibitor kolagenase