

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Sel kanker adalah sel yang *immortal* dan tidak mempunyai *anchorage dependence* (faktor pertumbuhan yang biasanya diperlukan sel normal untuk mulai membelah), yang membuatnya berbeda dengan kebanyakan sel pada umumnya (Campbell *et al.*, 2007). Sifat *immortal* sel kanker terjadi karena adanya protein **telomerase**. Penerima *Prize Nobel of Medicine* 2009, Elizabeth Blackburn dari *University of California*, Carol Greider dari *Hopkins University School of Medicine* dan Jack Szostak dari *Harvard Medical School*, berhasil membuktikan bahwa telomerase berperan dalam memperpanjang telomer sebagai bentuk protektif terhadap proses pemendekan telomer yang terjadi tiap pembelahan sel kanker, termasuk sel kanker leher rahim. Kanker leher rahim atau kanker serviks merupakan kanker pembunuh nomor dua di dunia setelah kanker payudara, namun merupakan kanker pembunuh nomor satu di Indonesia dengan persentase sekitar 25,91% dari seluruh kanker (National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, 2010). Jumlah penderita kanker serviks dari tahun ke tahun tetap nomor satu dibanding lainnya. Bahkan, tingkat kematiannya semakin tinggi, merenggut nyawa setiap jam di Indonesia atau setiap dua menit di dunia. Rata-rata kematian penderita kanker mulut rahim itu mencapai 270 ribu orang tiap tahun. Saat ini sekitar 500 ribu orang wanita di seluruh dunia didiagnosa mengidap kanker serviks (Radar Lampung, 2009).

Kanker serviks seringkali diakibatkan oleh infeksi kontinu dari *Human Papilloma Virus* (HPV). HPV telah terbukti sebagai penyebab utama terjadinya kanker serviks, dimana prevalensi HPV positif pada pasien kanker serviks di seluruh dunia mencapai 99,7%. Perkembangan HPV tipe onkogenik hingga menjadi kanker serviks dimulai saat terjadi infeksi kronis pada sel epitel pipih ataupun sel kolumnar pada transformasi zona serviks. Sel-sel ini begitu rentan

terinfeksi HPV. Akibatnya, jika terinfeksi HPV, sel ini bertambah banyak secara abnormal dan juga akan kehilangan kemampuan untuk memperbaiki abnormalitas genetiknya (Indosiar Visual Mandiri Tbk, 2010). Penatalaksanaan kanker serviks saat ini meliputi pembedahan, kemoterapi, terapi hormon, terapi radiasi dan yang terbaru adalah terapi imunologi (antibodi). Namun, semuanya masih banyak menimbulkan efek samping berbahaya, seperti radiasi yang menyebabkan mutasi sel normal dan menginduksi kanker, kemoterapi yang menimbulkan mual, kebotakan, dan sindrom menopause. Selain itu, terapi yang ada belum mampu membuat sel kanker menjadi tidak *immortal*. Padahal sifat sel kanker yang terus membelah menyebabkan perangnya tak terkendali. Efek samping berbagai terapi kanker serviks dipercaya akibat ketidakspezifikan target terapi, karena itulah diperlukan suatu terapi spesifik beraksi pada area yang sakit (Hompedin, 2009).

Kanker serviks ternyata memiliki aktivitas telomerase hingga 95%, artinya immortalitas dan tingkat pembelahan sel kanker serviks sangat tinggi. Akibatnya, penderita kanker serviks sulit disembuhkan dan seringkali berujung pada kematian penderita (Raquel *et al.*, 2010). Di sisi lain, hal ini menunjukkan bahwa kanker serviks memiliki aktivitas enzim telomerase yang tinggi. Dengan demikian, antibodi telomerase dapat dikembangkan sebagai kandidat terapi kanker serviks untuk menghambat proliferasi sel kanker, melalui penghambatan aktivitas telomerase dan secara berkelanjutan akan mengobati kanker.

Telomerase merupakan sebuah enzim yang menambahkan pengulangan urutan DNA pada ujung 3' dari *strand* DNA, tepatnya di daerah [telomer](#) yang berada di ujung semua kromosom eukariotik. Pada daerah telomer ini, dilakukan pencegahan terhadap hilangnya DNA penting dari ujung kromosom secara konstan tiap kali kromosom digandakan. Dengan demikian, setiap kali kromosom digandakan, sepasang telomer dihilangkan untuk melindungi DNA dari

kerusakan. Berdasarkan fakta ini, telomer menjadi semacam "pelindung" bagi DNA yang seharusnya ikut hilang tiap kali pembelahan (Cohen, 2007). Jika dianalogikan pada manusia, manusia dapat mengalami penuaan karena tidak memiliki aktivitas telomerase yang berarti. Karena itu, telomerase sangat dibutuhkan untuk mempertahankan sifat *immortal* dari sel kanker. Hal ini menunjukkan potensi telomerase sebagai target dalam terapi kanker. Jika sebuah obat mampu menonaktifkan telomerase pada sel kanker, maka akan terjadi pemendekan telomer seiring dengan pembelahan sel kanker yang kontinu. Kanker akan mengalami penuaan, mutasi terjadi dan stabilitas sel akan menurun. Agen penghambat telomerase ini akan menyebabkan sel kanker kehilangan telomernya dan lama-kelamaan akan mati layaknya sel biasa. Karena itu, harapannya agen penghambat telomerase dapat bekerja secara cepat dan menghalangi hal ini terjadi (Pourhassan *et al.*, 2010). Untuk mengetahui peran antibodi telomerase terhadap proliferasi sel kanker serviks, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang peran antibodi telomerase terhadap sel kanker serviks pada kultur HeLa *cell line*.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah pemberian antibodi telomerase mampu menginduksi kematian sel kanker leher rahim manusia pada kultur sel kanker leher rahim (HeLa *cell line*)?
- 1.2.2 Bagaimanakah pengaruh konsentrasi antibodi telomerase yang berbeda terhadap tingkat kematian sel kanker leher rahim manusia pada kultur sel kanker leher rahim (HeLa *cell line*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Umum:

Memperoleh bukti bahwa antibodi telomerase mampu menginduksi kematian sel kanker leher rahim manusia pada kultur sel kanker leher rahim (HeLa *cell line*) sehingga dapat digunakan sebagai agen terapi sel kanker leher rahim

Khusus:

1. Mengetahui penurunan jumlah sel kanker leher rahim manusia pada kultur sel kanker leher rahim (HeLa *cell line*) setelah pemberian antibodi telomerase yang akan mengikat enzim telomerase sel kanker
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi antibodi telomerase yang berbeda terhadap tingkat kematian sel kanker leher rahim manusia pada kultur sel kanker leher rahim (HeLa *cell line*)

1.4 Luaran yang Diharapkan

1. Dapat dikembangkan metode alternatif terapi kanker leher rahim berbasis antibodi poliklonal telomerase
2. Peluang publikasi dan mendapatkan paten tentang produksi antibodi telomerase dan aplikasinya untuk terapi kanker leher rahim

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat Akademis:

Tim peneliti mendapatkan pengalaman dan pembelajaran pengembangan suatu ide penelitian yang bermanfaat bagi pengembangan profesi.

Manfaat Praktis:

Dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan perusahaan industri obat untuk menciptakan alternatif baru dalam pendekatan terapi kanker leher rahim yang secara teori memiliki spesifisitas pada sel kanker melalui antibodi telomerase.