



USULAN PROGRAM KREATIVITAS MAHASISWA

**POTENSI KOMBINASI ENKAPSULASI OLIGODEOKSINUKLEOTIDA
ANTISENSE EGFR DAN C-SRC DENGAN PAMAM DENDIMER
SEBAGAI INHIBITOR PROLIFERASI SEL HT-29
PADA KANKER KOLON**

**BIDANG KEGIATAN:
PKM GAGASAN TERTULIS**

Diusulkan oleh:

Ketua	: Yuni Rahmawati Hanifah	2010730119	Angkatan 2010
Anggota 1	: Vina Nurhasanah	2010730110	Angkatan 2010
Anggota 2	: Betharlitha Maharlika	2012730018	Angkatan 2012

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA
JAKARTA
2013**

HALAMAN PENGESAHAN
PROGRAM KREATIVITAS MAHASISWA

1. Judul kegiatan :Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c- Src dengan PAMAM Dendimer sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon
2. Bidang kegiatan : ()PKM-AI (√)PKM-GT
3. Bidang ilmu : (√)Kesehatan ()Pertanian
()MIPA ()Teknologi dan rekayasa
()Sosial Ekonomi ()Humaniora
4. Ketua Pelaksana kegiatan
 - a. Nama lengkap : Yuni Rahmawati Hanifah
 - b. NIM : 2010730119
 - c. Jurusan : Pendidikan Dokter
 - d. Universitas/Institut/Politeknik : Universitas Muhammadiyah Jakarta
 - e. Alamat rumah dan No.Telp/HP : JL.KH. Ahmad Dahlan, Cirendeu, Ciputat-Tangerang Selatan HP (085778040861)
 - f. Alamat email : hanifahmail@yahoo.co.id
5. Anggota pelaksana kegiatan/penulis : 2 orang
6. Dosen pendamping
 - a. Nama lengkap dan gelar : Dr.Suherman, Ph.D
 - b. NIP/NIDN : 20.825/0325116804
 - c. Alamat rumah dan No. telp/HP : Taman Harapan Baru, Jl. Vanda III, Blok A9 No. 3 Bekasi Barat, HP (081387666385)

Menyetujui,
Wakil Dekan III FKK UMJ



(dr.Slamet Sudi Santoso, M.Pd.Ked)
NIP: 20.693

Jakarta, 16 Maret 2013
Ketua Pelaksana kegiatan



(Yuni Rahmawati Hanifah)
NIM: 2010730119

Wakil Rektor Bidang Kemahasiswaan



(Ir. Sularno, M.Si)
NIP: 20.314

Dosen Pendamping



(Dr. Suherman, Ph.D.)
NIDN: 20.825

RINGKASAN

Kanker kolon adalah keganasan ketiga terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak di Amerika Serikat. Di Indonesia jumlah penderita kanker kolon menempati urutan ke-10. Angka kejadian sekitar 2,75%. Lebih dari 95% kanker kolon adalah adenokarsinoma. Kanker ini berasal dari glandula yang terdapat di lapisan dinding kolon dan rektum.

Gejala kanker kolon pada awalnya tidak jelas. Setelah berlangsung beberapa waktu barulah muncul gejala-gejala lain yang berhubungan dengan keberadaan tumor dalam ukuran yang signifikan di usus besar. Gejala kanker kolon dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu gejala lokal, gejala umum, dan gejala penyebaran (metastasis). Tahap Perkembangan Kanker Kolon (Stadium). Keganasan pertumbuhan sel kanker kolon bergerak secara perlahan-lahan dan diam-diam. Waktu yang diperlukan untuk berkembang hingga menampilkan gejala-gejala yang jelas adalah sekitar 15 – 20 tahun.

Terapi kanker kolon saat ini dianggap masih belum mampu menyelesaikan masalah kanker kolon yang semakin lama meningkat. Mutasi gen merupakan salah satu patogenesis terjadinya kanker sehingga rekayasa genetika dipandang perlu dikembangkan untuk menangani masalah kanker. Oleh karena itu, dibutuhkan sebuah Solusi alternatif seperti enkapsulasi antisense EGFR dan c-Src oligodeoksinukleotida dengan PAMAM dendimer atau dapat disingkat menjadi (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai pilihan terapi untuk kanker kolon, efek dari kombinasi ini menunjukkan hasil yang signifikan terhadap penekanan pertumbuhan sel kanker. Terapi ini diharapkan mampu meningkatkan usia harapan hidup penderita kanker kolon dan menjadi jawaban permasalahan terapi kanker kolon saat ini terutama untuk kanker kolon stadium 1 dan 2.

KATA PENGANTAR

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Segala puji kehadiran Allah SWT, yang tidak pernah tidur dan selalu dekat dengan hamba-Nya. Syukur senantiasa terucapkan atas segala nikmat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tulisan ilmiah berupa gagasan tertulis yang bertajuk "Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon".

Tulisan ini disusun dalam rangka mengikuti Program Kreatifitas Mahasiswa (PKM) yang diselenggarakan oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan Nasional.

Penyusunan tulisan ini semata-mata bukanlah hasil usaha penulis, melainkan banyak pihak yang telah memberikan bantuan, bimbingan, motivasi, dan semangat. Maka dari itu penyusun sangat berterima kasih kepada :

1. DIKTI yang selalu memberikan kesempatan mahasiswa untuk lebih berprestasi dalam bidang penulisan.
2. dr. Toha Muhaimin, M.Sc selaku dekan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta
3. Dr. Suherman, Ph.D yang telah memberikan bekal ilmu selaku dosen pembimbing
4. Serta semua pihak yang turut membantu hingga terselesaikannya gagasan tertulis ini

Penulis berharap semoga gagasan tertulis ini dapat memberikan manfaat terutama bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang Kesehatan khususnya mengenai pemanfaatan potensi alamiah makhluk hidup.

Akhir kata, penulis sangat mengharapkan berbagai saran dan masukan yang dapat membangun demi tercapainya kesempurnaan laporan ini karena tiada hal yang sempurna di dunia ini, melainkan hanya kebesaran Allah.

والسلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Jakarta, 16 Maret 2013

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
RINGKASAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR.....	vi
PENDAHULUAN.....	1
Latar Belakang Masalah.....	1
Tujuan.....	1
Manfaat.....	2
GAGASAN.....	2
Definisi Kanker Kolon.....	2
Mengenal Patofisiologi Kanker Kolon.....	4
Permasalahan Terapi Kanker Kolon Saat Ini.....	4
Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon.....	5
Pemanfaatan Maksimal Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon.....	9
SIMPULAN DAN SARAN.....	10
DAFTAR PUSTAKA.....	11
LAMPIRAN.....	12

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1	: Hasil penurunan ekspresi gen sel kanker kolon setelah diterapi AS-ODN PAMAM Dendimer.....	6
Grafik 2	: Analisis Western Bolt ekspresi gen c-Src dan EGFR	8

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	: Hasil penilaian mikroskopik flouresensi AS-ODN	6
Gambar 2	: Gambar skematik mekanisme persiapan AS-ODN PAMAM Dendrimer dibuat di potoshop.....	6
Gambar 3	:Mekanisme kerja Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) dalam menghambat Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon.....	9

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Kanker kolon adalah keganasan ketiga terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak di Amerika Serikat. Di Indonesia jumlah penderita kanker kolon menempati urutan ke-10. Angka kejadian sekitar 2,75%. Lebih dari 95% kanker kolon adalah adenokarsinoma. Kanker ini berasal dari glandula yang terdapat di lapisan dinding kolon dan rektum.

Kanker kolon lebih sering terjadi di negara maju dibandingkan dengan negara berkembang. Di negara maju merupakan penyebab tersering kedua dari seluruh tumor dengan insiden pada semua usia adalah 5%. Walaupun sekarang insiden dan mortalitasnya sudah berkurang. Biasanya insiden relatif tinggi pada negara yang *intake* daging tinggi seperti Kanada dan Australia sedangkan negara di Mediterania lebih rendah insidennya karena lebih banyak mengonsumsi buah, sayuran, dan ikan. WHO mengestimasi terjadi 945.000 kasus baru setiap tahun dengan 492.000 kematian.²

Terapi kanker kolon saat ini dianggap masih belum mampu menyelesaikan masalah kanker kolon yang semakin lama meningkat. Mutasi gen merupakan salah satu patogenesis terjadinya kanker sehingga rekayasa genetika dipandang perlu dikembangkan untuk menangani masalah kanker. Oleh karena itu, dibutuhkan sebuah Solusi alternatif seperti enkapsulasi antisense EGFR dan c-Src oligodeoksinukleotida dengan PAMAM dendimer atau dapat disingkat menjadi (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai pilihan terapi untuk kanker kolon, efek dari kombinasi ini menunjukkan hasil yang signifikan terhadap penekanan pertumbuhan sel kanker. Terapi ini diharapkan mampu meningkatkan usia harapan hidup penderita kanker kolon dan menjadi jawaban permasalahan terapi kanker kolon saat ini terutama untuk kanker kolon stadium 1 dan 2.

Tujuan

Berdasarkan gagasan tertulis yang dibuat, tujuan dari penulisan ini adalah:

1. Menjelaskan permasalahan kanker kolon saat ini dan solusi alternatifnya
2. Mengetahui Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon.
3. Mengetahui pemanfaatan maksimal Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai jawaban atas permasalahan kanker kolon saat ini.

Manfaat

Untuk Masyarakat

Dengan pemanfaatan maksimal Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon, diharapkan mampu memberikan solusi terhadap permasalahan kanker kolon yang marak terjadi di masyarakat.

Untuk Lembaga Kesehatan

Melalui gagasan tertulis ini diharapkan potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon dapat dijadikan alternatif terapi kanker kolon sehingga dapat dikembangkan menjadi solusi yang inovatif dan dapat diaplikasikan oleh masyarakat.

Untuk Penelitian lebih lanjut

Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon dapat dijadikan batu pijakan untuk para peneliti sehingga produk ini dapat lebih dikembangkan dalam bentuk yang lebih baik dan lebih efektif.

GAGASAN

Definisi Kanker Kolon

Kanker kolon merupakan tumor ganas yang ditemukan pada kolon dan rektum. Kolon dan rektum adalah bagian dari usus besar pada sistem pencernaan. Pada kebanyakan kasus perkembangannya perlahan-lahan selama beberapa tahun. Sebelumnya menjadi kanker murni, biasanya perkembangan dimulai dari polip nonkarsinomatous yang kemudian berubah menjadi kanker.

Apabila kanker terbentuk dari polip, maka akan tumbuh dari mukosa dinding kolon atau rektum, kemudian menembus dinding dan sel kanker akan tumbuh menyebar melalui aliran darah dan limfe yang akan menyebar ke seluruh tubuh yang biasa dikenal dengan metastasis.

Secara umum kanker selalu dihubungkan dengan bahan-bahan kimia, radioaktif, virus, dan lain-lain. Umumnya kanker kolon dihubungkan dengan faktor genetik dan lingkungan. Diet rendah serat, kenaikan berat badan, dan intake alkohol juga dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya kanker tersebut.

Gejala kanker kolon pada awalnya tidak jelas. Setelah berlangsung beberapa waktu barulah muncul gejala-gejala lain yang berhubungan dengan keberadaan tumor dalam ukuran yang signifikan di usus besar.

Gejala kanker kolon dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu gejala lokal, gejala umum, dan gejala penyebaran (metastasis).

Gejala Lokal antara lain berupa :

1. Perubahan kebiasaan buang air besar
2. Perubahan frekuensi buang air besar
3. Perubahan wujud fisik feses, yaitu :
 - a. feses bercampur darah / keluar darah dari lubang pembuangan saat buang air besar
 - b. feses bercampur lendir
 - c. feses berwarna kehitaman, biasanya berhubungan dengan terjadinya perdarahan di saluran pencernaan bagian atas
4. Timbul rasa nyeri disertai mual dan muntah saat buang air besar. Hal ini terjadi akibat sumbatan saluran pembuangan feses oleh massa tumor.
5. Adanya benjolan pada perut yang mungkin dirasakan oleh penderita.

Gejala umum antara lain :

1. Berat badan turun tanpa sebab yang jelas (gejala yang paling umum di semua jenis keganasan)
2. Hilangnya nafsu makan
3. Anemia
4. Pasien tampak pucat
5. Sering merasa lelah
6. Kadang-kadang mengalami sensasi seperti melayang

Gejala Metastasis (Penyebaran)

Jika kanker kolon telah menyebar ke hati, maka gejala yang timbul antara lain:

1. Kondisi tubuh penderita tampak kuning
2. Nyeri perut, lebih sering pada bagian kanan atas, di sekitar lokasi hati
3. Pembesaran hati, biasanya akan tampak pada pemeriksaan fisik oleh dokter.

Di samping itu, timbul suatu gejala lain yang disebut paraneoplastik. Gejala ini berhubungan dengan peningkatan kekentalan darah akibat penyebaran kanker.

Tahap Perkembangan Kanker Kolon (Stadium). Keganasan pertumbuhan sel kanker kolon bergerak secara perlahan-lahan dan diam-diam. Waktu yang diperlukan untuk berkembang hingga menampakkan gejala-gejala yang jelas adalah sekitar 15 – 20 tahun. Berikut ini adalah tahap perkembangan kanker kolon:

- | | |
|-----------|--|
| Stadium 1 | : kanker terjadi di dalam dinding kolon |
| Stadium 2 | : kanker telah menyebar hingga ke lapisan otot kolon |
| Stadium 3 | : kanker telah menyebar ke kelenjar limfe |
| Stadium 4 | : kanker telah menyebar ke organ tubuh lain |

Mengenal Patofisiologi Kanker Kolon

Saat ini, dipercaya bahwa penyebab kanker adalah mutasi genetik melalui (eliminasi, *reduce*, atau peningkatan ekspresi gen), Penyebab utama perkembangan dan progresifitas kanker pada manusia adalah peningkatan ekspresi onkogen. Model genetik dari proses karsinogenesis kolorektal umumnya mulai dari penampilan *point mutation K-ras* dan kehilangan alel berturut-turut pada kromosom 5q (pada kasus kelainan APC), 18 q (DCC), dan 17 p (p53). Beberapa kelainan gen yang sekuensial menunjukkan peran yang penting dalam perkembangan kanker kolon.

Etiologi yang mendasari timbulnya kanker seperti bahan kimia, radiasi, genetik, dan lingkungan dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel kolon, normalnya tubuh dapat memperbaiki dengan cepat kerusakan DNA, tapi apabila kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki dapat menyebabkan terjadinya mutasi gen terutama pada protein APC.

Protein APC berinteraksi secara intraseluler dengan beta katenin, ketika teraktivasi terjadi translokasi ke dalam nukleus dan menstimulasi proliferasi sel oleh aktivasi transkripsional dari c-myc, cyclin D-1 dan peroksisome-proliferator-activated receptor delta (PPAR γ). Beta katenin juga merupakan bagian dari interseluler adhesi kompleks, dan mempengaruhi adhesi sel homotipik. Bersama sama dengan faktor lain, protein APC menghentikan proliferasi sel dan mengalami apoptosis dengan cara fosforilasi beta katenin, memelopori untuk ubiquinisasi dan degradasi melalui jalur proteosom. Dalam beberapa kasus mutasi, APC yang diperantarai oleh beta katenin hilang dan konsentrasi nuklear dari beta katenin tinggi sehingga menimbulkan adenoma yang dapat meningkatkan risiko berkembang menjadi kanker kolorektal.

Mutasi ini juga mengakibatkan onkogen aktif yaitu EGFR, EGFR juga dapat meningkat apabila jalur MAPK 1 dan STAT5b meningkat, peningkatan EGFR dapat meningkatkan c-Src. Kemudian peningkatan onkogen ini akan menyebabkan sel kanker HT-29 berproliferasi sehingga HT-29 meningkat dan menyebabkan perkembangan sel kanker kolon serta akan terbentuk kanker kolon. Berdasarkan patofisiologi tersebut, maka terapi gen dapat menjadi pilihan untuk terapi kanker saat ini

Permasalahan Terapi Kanker Kolon Saat Ini

Terapi saat ini dianggap masih belum mampu menyelesaikan masalah kanker kolon yang semakin lama meningkat, Terapi kanker kolon yang tersedia saat ini adalah reseksi usus, namun terapi ini dianggap masih belum mampu menyelesaikan masalah kanker kolon yang semakin lama meningkat, karena masih terdapat kasus kekambuhan walaupun terapi bedah menjadi salah satu terapi pilihan terbaik, selain radiasi dan kemoterapi dapat menimbulkan efek

samping pada penderita kanker. Terapi yang sudah ada belum dapat meningkatkan harapan hidup penderita kanker kolon yang lebih lama.

Mutasi gen merupakan salah satu patogenesis terjadinya kanker sehingga rekayasa genetika dipandang perlu dikembangkan untuk mengangani masalah kanker. Oleh karena itu, dibutuhkan sebuah Solusi alternatif seperti enkapsulasi antisense EGFR dan c-Src oligodeoksinukleotida dengan PAMAM dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) sebagai pilihan terapi untuk kanker kolon, efek dari kombinasi ini menunjukkan hasil yang signifikan terhadap penekanan pertumbuhan sel kanker kolon. Terapi ini diharapkan mampu meningkatkan usia harapan hidup penderita kanker kolon.

Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon

Berdasarkan permasalahan yang telah dijelaskan sebelumnya, maka harus mencari alternatif terapi untuk mengangani masalah yang ada. Mutasi gen merupakan salah satu mekanisme yang dapat menyebabkan kanker kolon, oleh karena itu, seiring dengan perkembangan zaman dan pemanfaatan teknologi khususnya di bidang nanopartikel didapatkan suatu cara baru untuk menjadi salah satu pilihan terapi kanker kolon. Menurut penelitian kombinasi enkapsulasi oligodeoksinukleotida antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) dapat menjadi inhibitor proliferasi Sel HT-29 pada kanker kolon. Hasil penelitian ini belum pernah diterapkan pada manusia yang menderita kanker kolon, namun berdasarkan hasil penelitian melalui pengambilan sel kanker dari penderita, kemudian dibuat antisense, antisense tersebut dikombinasikan dengan PAMAM dendimer dan dimasukkan kembali ke dalam sel kanker kemudian dilihat perkembangannya dan ditemui bahwa proliferasi sel kanker dapat ditekan. Hal ini membuktikan bahwa kombinasi enkapsulasi oligodeoksinukleotida antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM dendimer atau disingkat dengan AS-ODN dapat menjadi salah satu pilihan terapi untuk masalah kanker kolon saat ini.

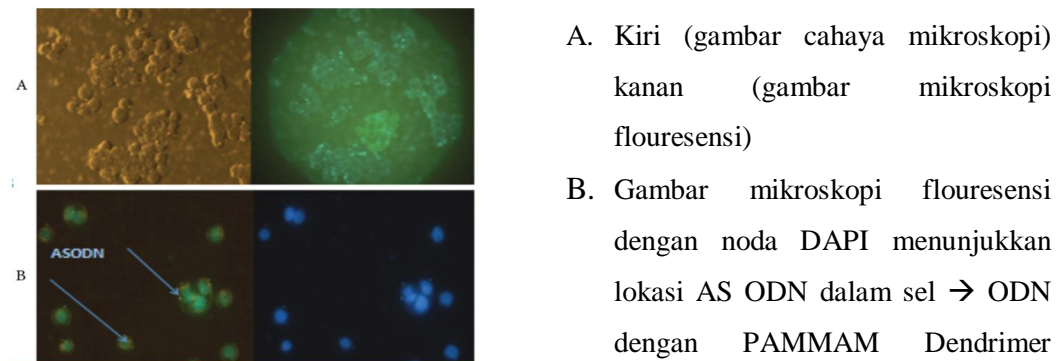
Berikut ini mekanisme persiapan AS-ODN PAMAM Dendrimer

1. Sel HT-29 (sel kanker kolon) diambil dan dikultur dalam media dengan suhu 37°C hingga mencapai densitas 50-60%
2. RNA diambil, kemudian dipurifikasi dari gen DNA yang terkontaminasi
3. Dibentuk antisense EGFR (5' TTTCTTTTCCTCCAGAGCCCG-3') dan c-Src (5'-GGGCTTGCTCTTGCTGCTCCCAT-3') melalui proses oligodeoksinukleotida.
4. Antisense dienkapsulasi dengan PAMAM dendrimers selama 5 jam pada suhu 37°C .

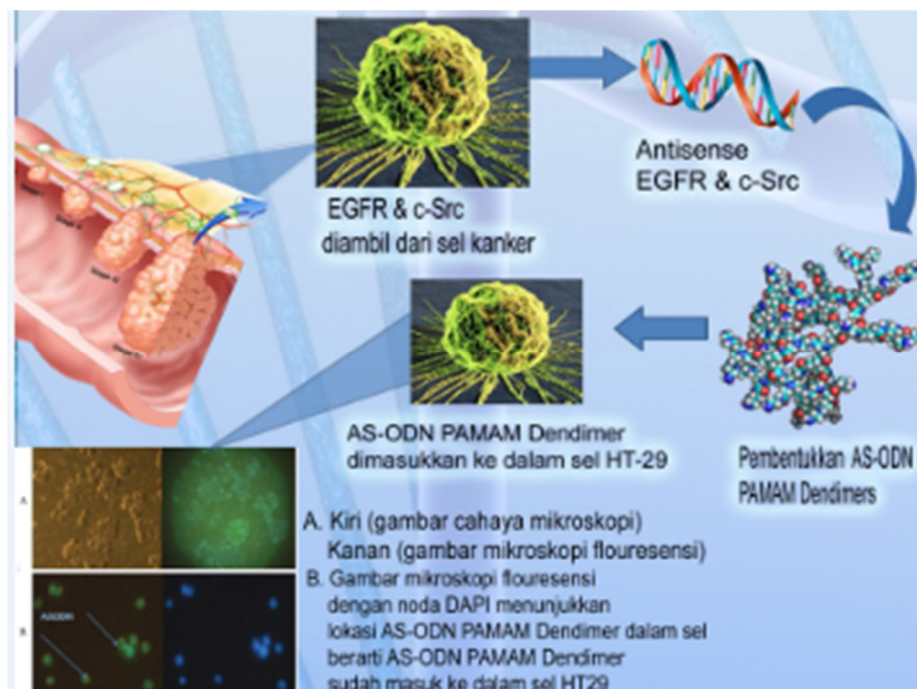
5. Mikroskopik flouresensi dipakai untuk memastikan antisense masuk dalam sel HT-29.
6. Untuk mengetahui transfection menggunakan teknik flow sitometri
7. Pengontrolan ekpresi gen c-Src dan EGFR dalam sel HT-29 setelah diterapi dengan antisense dinilai melalui analisis PCR.

Agar memastikan antisense masuk dalam sel HT-29 maka dilakukan penilaian dengan cara mikroskopik flouresensi.

Berikut hasil penilaian mikroskopik flouresensi dari AS-ODN



Gambar 1. Hasil penilaian mikroskopik flouresensi AS-ODN

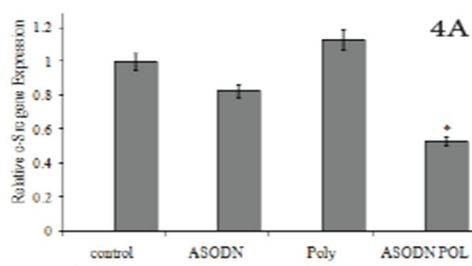


Gambar 2. Gambar skematik mekanisme persiapan AS-ODN PAMAM Dendrimer dibuat di potoshop

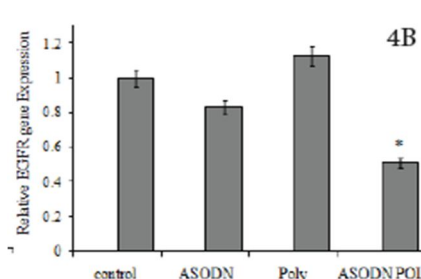
Kombinasi enkapsulasi oligodeoksinukleotida antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM dendimer (AS-ODN PAMAM Dendrimer) memiliki potensi yang baik untuk terapi penyakit kanker kolon saat ini. Dari hasil percobaan sel

yang telah di terapi dengan AS-ODN selama 48 jam menunjukkan penurunan level ekspresi MAPK1 40%, STAT5 37%, dan P53 juga mengalami penurunan. Berikut grafik penurunan level ekspresi dari MAPK1, STAT5, dan P53 yang dianalisis melalui metode PCR :

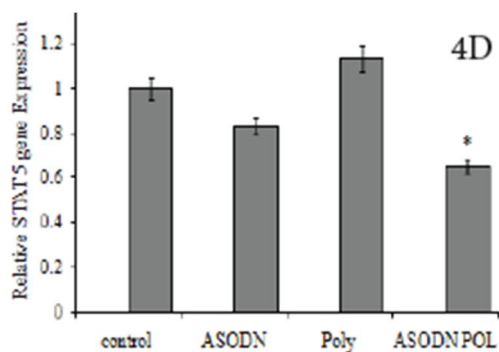
Grafik 1. Hasil penurunan ekspresi gen sel kanker kolon setelah diterapi AS-ODN PAMAM Dendimer



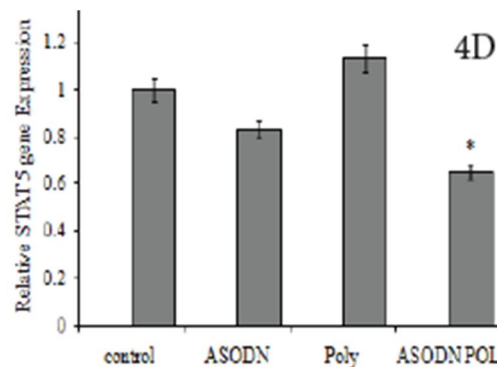
Hasil analisis PCR penurunan ekspresi gen c-Src (60%)



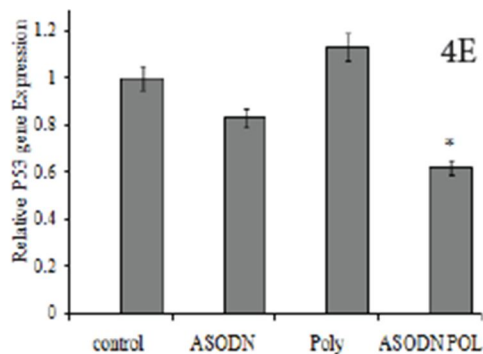
Hasil analisis PCR penurunan ekspresi gen EGFR (50%)



Hasil analisis PCR penurunan ekspresi gen MAPK1 (40%)



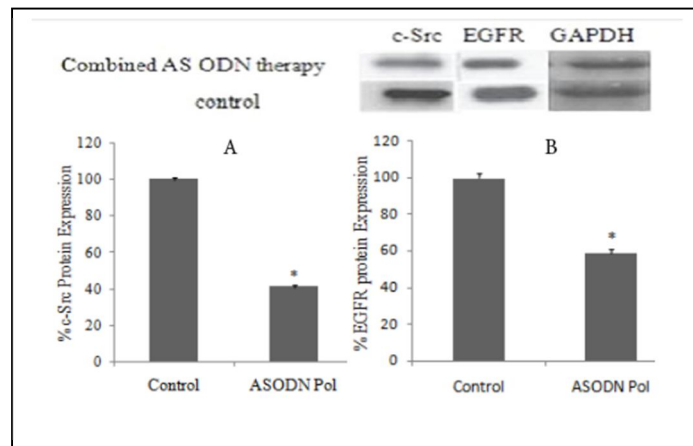
Hasil analisis PCR penurunan ekspresi gen STAT 5 (37%)



Hasil analisis PCR penurunan ekspresi gen P53

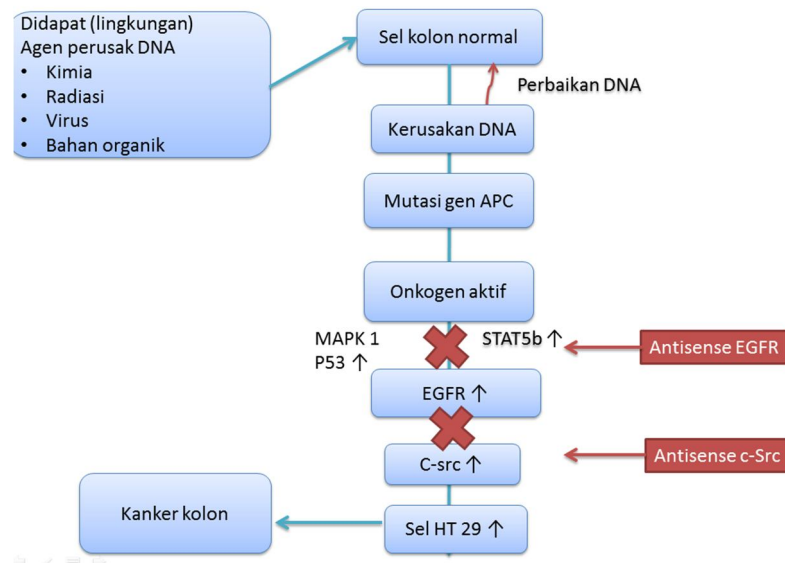
Selain menghambat ekspresi MAPK1, STAT5 dan P53, level ekspresi protein gen c-Src dan EGFR secara signifikan diatur dengan terapi simultan AS-ODN. Ekspresi protein gen c-Src dan EGFR menurun sekitar 56%. Berikut grafik penurunan ekspresi gen c-Src dan EGFR yang dianalisis melalui metode Western bolt :

Grafik 2. Analisis Western Bolt ekspresi gen c-Src dan EGFR



Penggunaan PAMAM Dendrimer atau nanopartikel sendiri bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas agar antisense EGFR dan c-Src dapat masuk ke dalam sel target, yaitu sel HT-29, juga untuk mengurangi efek toksisitas.

Berdasarkan hasil penelitian, setelah diterapi dengan AS-ODN PAMAM Dendrimer Terdapat penurunan level ekspresi c-Src sebanyak 60%, EGFR 50%, MAPK1 40%, STAT5b 37%, dan P53 juga menurun. Adanya penurunan ini menandakan bahwa adanya mekanisme Efek inhibisi antisense c-Src terhadap penurunan ekspresi c-Src pada perkembangan sel kanker kolon, dan Efek inhibisi antisense EGFR terhadap penurunan EGFR, MAPK 1, dan STAT5b pada perkembangan sel kanker kolon. Jadi, kombinasi AS-ODN PAMAM Dendrimer dapat memutus patomekanisme terjadinya kanker kolon melalui kerja antisense EGFR yang menghambat EGFR, jalur MAPK 1, STAT5b, P53 dan antisense c-Src yang menghambat c-Src sehingga proliferasi sel HT-29 dapat ditekan dan terjadi penurunan pertumbuhan sel kanker pada kolon. Terapi terbaru ini diharapkan dapat memberikan pencerahan baru untuk terapi kanker kolon di masa kini, selain dapat dijadikan pilihan baru untuk terapi, juga dapat menjadi pilihan terapi lanjutan setelah terapi bedah terutama untuk kanker kolon stadium 1 dan 2..



Gambar 2. Mekanisme kerja Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer (AS-ODN PAMAM Dendimer) dalam menghambat Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon

Pemanfaatan Maksimal Potensi Kombinasi Enkapsulasi Oligodeoksinukleotida Antisense EGFR dan c-Src dengan PAMAM Dendimer sebagai Inhibitor Proliferasi Sel HT-29 pada Kanker Kolon

Metode terapi ini tergolong baru dan belum di uji cobakan kepada manusia, namun pemanfaatan maksimal dari kombinasi antisense ini dapat diaplikasikan dengan cara menginjeksikan AS-ODN PAMAM Dendimer pada sel kanker kolon atau bagian tubuh yang dekat dengan lokasi kanker kolon. Walaupun terapi ini belum pernah diterapkan kepada manusia, tapi pengobatan kanker dengan menggunakan antisense yang disuntikan dalam sel kankernya terutama stadium 1 dan 2 cukup menjanjikan karena langsung ke target sasaran, jadi minim efek samping terhadap organ tubuh lainnya, apalagi antisense ini dibuat dengan metode PAMAM Dendimer atau nanopartikel yang bertujuan memudahkan terapi ini masuk ke dalam sel target, meningkatkan bioavailabilitas, dan mengurangi toksisitas.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kesimpulan yang didapatkan bahwa:

- Kombinasi Enkapsulasi antisense c-Src dan EGFR oligodeoksinukleotida memiliki potensi sebagai terapi kanker kolon karena dapat dijadikan salah satu pilihan terapi untuk menurunkan proliferasi sel HT-29 pada kanker kolon.
- Kombinasi enkapsulasi antisense c-Src dan EGFR oligodeoksinukleotida dengan PAMAM dendimer bertujuan untuk mengurangi efek toksisitas antisense yang digunakan dan memudahkan antisense masuk ke dalam sel target.

Saran

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan terapi ini agar dapat diterapkan langsung kepada manusia yang menderita kanker kolon

DAFTAR PUSTAKA

- ALBERTAZZI I, Serresil M, Albanese A, Beltram F (2010). Dendrimer internalization and intracellular trafficking in living cell. *Mol Pharm*, 7, 680-8.
- Beale G, Hollilns AJ, Benboubetra M, et al (2003). Gene silencing nucleic acid designed by scamming arrays : Anti EGFR activity of siRNA, ribozyme and DNA enzymes targeting as single Hybridization-accessible region using the same delivery system. *J Drug Targeting*, 7, 449-56.
- Chapnick D, Warner L, Bernet J, RAO T, Liu X (2011). The TGFbeta and MAPK pathways in cancer progression. *Cell and Biosci*, 1, 42.
- Eder I, Haag P, Bartsch G, Klocker H (2005). Gene therapy strategies in prostate cancer. *Curr Gene Ther*, 5, 1-10.
- Kopetz S (2007). Targeting SRC and epidermal growth factor receptor in colorectal cancer: rationale and progress into the clinic. *Gastrointest Cancer Res*, 1, 37-41.
- Kumar R, Srinivasan S, Pahari P, Rohr J, Damodaran C (2010). Activating stress-activated protein kinase-mediated cell death and inhibiting epidermal growth factor receptor signaling: a promising therapeutic strategy for prostate cancer. *Mol Cancer Ther*, 9, 2488-96.
- LIEU C, Kopetz S (2010). The SRC family of protein tyrosine kinases : a new and promising target for colorectal cancer therapy. *Clin Colorectal Cancer*, 9, 89-94.
- rby RB, Yeatman T (2000). Role of Src expression and activation in human cancer. *Oncogene*, 19, 5636-42.
- Sudoyo W, Aru. dkk. 2005. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing
- WHO 2010

LAMPIRAN

BIODATA PENULIS

1. Ketua Pelaksana Kegiatan
 - a. Nama Lengkap : Yuni Rahmawati Hanifah
 - b. NIM : 2010730119
 - c. Tempat/Tanggal Lahir : Cianjur, 28 Juni 1991
 - d. Alamat : Rusunawa Asrama Putri UMJ, JL. KH. Ahmad Dahlan, Cirendeudeu, Ciputat-Tangsel
 - e. No.Telp/HP : 085778040861
 - f. Alamat Email : hanifahmail@yahoo.co.id
2. Anggota Kelompok 1
 - a. Nama Lengkap : Vina Nurhasanah
 - b. NIM : 2010730110
 - c. Tempat/Tanggal Lahir : Subang, 25 Mei 1992
 - d. . Alamat : Rusunawa Asrama Putri UMJ, JL. KH. Ahmad Dahlan, Cirendeudeu, Ciputat-Tangsel
 - e. No.Telp/HP : 087881522529
 - f. Alamat Email : vinanurhasanah@yamil.com
3. Anggota Kelompok 2
 - a. Nama Lengkap : Betharlitha Maharlika
 - b. NIM : 2012730018
 - c. Tempat/Tanggal Lahir : Karawang, 22 November 1994
 - d. . Alamat : Rusunawa Asrama Putri UMJ, JL. KH. Ahmad Dahlan, Cirendeudeu, Ciputat-Tangsel
 - e. No.Telp/HP : 08568160682
 - f. Alamat Email : bethar.pelitha@gmail.com

Ketua Pelaksana,



(Yuni Rahmawati Hanifah)
NIM: 2010730119

Anggota 1,



(Vina Nurhasanah)
NIM: 2010730110

Anggota 2,



(Betharlitha Maharlika)
NIM: 2012730018

BIODATA DOSEN PENDAMPING

1. Nama : Dr.Suherman, Ph.D
2. NIP/NIDN : 20.825/0325116804
3. Tempat/TanggalLahir : Pabenaan, 25 November 1968
4. Alamat :Taman Harapan Baru, Jl. Vanda III, Blok A9
No. 3 Bekasi Barat
- Jabatan :Kepala Pusat Penelitian FKK UMJ dan Dosen tetap FKK UMJ
5. No.Telp/HP : 081387666385
6. Alamat Email : suheriau@yahoo.com
7. Pendidikan :
 1. Strata 3 (S3) University Putra Malaysia (UPM) (2005)
 2. Strata 2 (S2) University Kebangsaan Malaysia (UKM) (1999)
 3. Strata 1 (S1) Universitas Islam Riau (UIR) (1995)
8. Prestasi
 1. Pemegang Beasiswa Penelitian, Jabatan Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Sains Kesehatan, Universitas Putra Malaysia
 2. Pemegang Beasiswa Gubernur Riau
 3. Pemegang anugerah perak (Silver Award) dalam Pameran Rekacipta dan Penyelidikan, Universitas Putra Malaysia
9. Karya
 1. Susi E, Suherman J, Himmi M, Fauziah O and Asmah R. 2011. Effects of colanut (*Cola nitida*) on the apoptotic cell of human breast carcinoma cell lines. *Journal of Medicinal Plants Research* 5(11): 2393-2397
 2. Suherman, J. 2008. Kurkuminoid: Fakta Berbasis Penelitian, Jurnal Kedokteran dan Kesehatan 4(2): 207-212.

Jakarta, 16 Maret 2013



(Dr. Suherman, Ph.D)
NIDN: 0325116804