

Viroterapi Sebagai Terapi Kanker

Dian Mardiani¹, Titiek Djannatun^{2*}

¹ Student at Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

² Department of Microbiology, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

*Korespondensi : email : titiek.djannatun@yarsi.ac.id

Abstrak

Perkembangan ilmu pengetahuan biologi molekuler dan rekayasa genetika saat ini memungkinkan pembentukan metode pengobatan kanker yang efektif dan spesifik. Pengobatan kanker modern telah berkembang dengan pesat, sehingga melahirkan metode – metode yang lebih menjanjikan daripada metode pengobatan sebelumnya. Viroterapi merupakan salah satu jenis terapi kanker yang memanfaatkan sifat virus untuk menghancurkan sel kanker. Virus onkolitik (sebutan bagi virus yang digunakan sebagai viroterapi) harus melalui proses modifikasi sebelum dapat digunakan sebagai viroterapi. Setelah dimodifikasi, virus onkolitik menghancurkan sel kanker melalui proses replikasi, induksi apoptosis, lisis sel melalui pelepasan progeni, dan mengaktifasi sistem imun. Sistem imun ini yang nantinya akan bertanggung jawab untuk menetralkan virus setelah proses lisis tumor, dan sistem imun ini juga yang akan memusnahkan sel tumor yang tersisa meski virus sudah tidak berada di dalam tubuh.

Kata kunci : Viroterapi, Virus Onkolitik; Virus Sebagai Anti Kanker

Abstract

The development of molecular biology and genetic engineering, now allow the formation of an effective and specific cancer treatment. Modern cancer treatment has grown rapidly, thus giving a chance to discover a new method that is more promising than the previous treatment. Virotherapy is one of cancer therapy that use the replication-competent viruses to destroy cancer cells. Oncolytic virus (virus used as virotherapy) must be modified by genetic engineering before it can be used as virotherapy. Once modified, oncolytic virus destroys cancer cells through the replication, apoptosis induction, cell lysis through the release of progeny viruses, and activation of immune system. The immune system will be responsible for neutralizing the virus after tumour lysis process, and the immune system will also destroy the remaining tumor cells, although virus already neutralized from the body.

Keywords : Virotherapy, Oncolytic virus, Virus as anticancer

Pendahuluan

Tumor adalah jaringan baru (neoplasia) yang timbul dalam tubuh akibat pengaruh berbagai faktor penyebab tumor yang menyebabkan jaringan setempat pada tingkat gen kehilangan kendali normal atas pertumbuhannya. Tumor dapat dibagi menjadi tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak tumbuh secara ekspansif dan dapat mendesak organ sekitar. Tumor ganas sering tumbuh dengan pesat, bersifat invasif dan bermetastasis, bila tidak mendapat terapi yang efektif biasanya membawa kematian. Kanker merupakan istilah yang merujuk pada segala penyakit yang ditandai dengan hiperplasia sel ganas, termasuk tumor ganas dan leukemia (Desen dan Japaries, 2011).

WHO (2005) memperkirakan 12 juta orang di seluruh dunia teresang kanker setiap tahunnya, dan 7.6 juta diantaranya meninggal dunia. Lebih dari 60% kematian akibat kanker terjadi pada negara – negara berkembang, hal ini terjadi akibat keterbatasan pelayanan kesehatan. Menurut data Riskesdas (2007) didapatkan hasil bahwa kanker merupakan penyebab kematian ketujuh setelah stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes mellitus (DEPKES RI, 2002). Meski begitu, teknik pengobatan dan detek dini kanker di dunia telah banyak berkembang. Hal ini dibuktikan dengan kenaikan angka harapan hidup pasien sepanjang tahun 1999 – 2005, dibandingkan dengan angka harapan hidup pasien kanker sepanjang tahun 1957 – 1977, yaitu dari 50% menjadi 65% (ACS, 2011).

Pada awal abad ke-20, terapi kanker terfokus pada terapi bedah. Sampai tahun 1900-an, terapi bedah merupakan bentuk terapi yang dominan. Radioterapi mulai banyak digunakan baik untuk pengobatan maupun diagnosis kanker, sejak ditemukannya sinar X oleh Roentgen (1895) dan aktifitas radioaktif oleh Marie Curie (1898). Perkembangan terapi kanker selanjutnya adalah dengan ditemukannya kemoterapi (Kelly & Russell, 2007). Ketiga jenis terapi ini menjadi terapi utama kanker yang paling sering digunakan hingga saat ini (ASCO, 2011). Kombinasi dari ketiga jenis terapi kanker ini terbukti telah meningkatkan angka harapan hidup pasien kanker sejak 2 dekade terakhir. Namun saat ini, keberhasilan ketiga metode terapi kanker ini telah memasuki masa *plateau*. Hal ini terjadi akibat peningkatan resistensi sel kanker terhadap radioterapi dan kemoterapi, serta semakin banyaknya tumor jaringan yang tidak dapat teratasi dengan terapi bedah (Liu dan Robbins, 2011). Oleh karena itu diperlukan strategi baru dalam pengobatan kasus kanker saat ini.

Viroterapi onkolitik merupakan terapi kanker yang menggunakan virus sebagai senjata untuk menghancurkan sel kanker (Springfeld dan Cattaneo, 2008). Terapi ini menggunakan virus onkolitik yang telah dimodifikasi dengan rekayasa genetika agar dapat menginfeksi, bereplikasi, dan menghancurkan sel kanker secara spesifik tanpa menyerang sel normal (Chen dan Szalay, 2011).

Sejarah Perkembangan Viroterapi

Virus hepatitis pertama kali digunakan sebagai terapi pada akhir abad 19. Uji klinis pertama kali dilakukan dengan memasukkan serum berisi partikel virus hepatitis secara intravena ke dalam tubuh pasien penyakit Hodgkin. Hasil uji klinis didapatkan 7 dari 22 pasien mengalami perbaikan gejala, dan 4 dari 22 pasien mengalami regresi pada tumornya. Akibat keterbatasan ilmu pengetahuan mengenai sifat biologis virus, uji klinis viroterapi ini berhenti begitu saja. Lalu pada tahun 1960-an penggunaan virus sebagai terapi kembali dikembangkan. Hal ini disebabkan oleh penemuan sistem kultur sel dan pembiakan virus, sehingga pemahaman mengenai sifat biologis virus meningkat dengan cepat. Selama

50 tahun terakhir, virus telah banyak dipelajari dan dipahami melebihi organisme lain. Genom dan protein virus dapat dirangkai, struktur fisik dan mekanisme regulasi genom virus telah banyak diketahui, siklus replikasi dan mekanisme patogenezisnya telah banyak dijelaskan, dan metode rekayasa genetika telah banyak berkembang (Kelly dan Russell, 2007; Meerani dan Yao, 2010). Viroterapi kini tengah dikembangkan di beberapa negara di dunia. Pada tahun 2005, *adenovirus* H101 yang diproduksi di China menjadi satu – satunya viroterapi yang telah memasuki uji klinis fase III. Uji klinis H101 dilakukan pada pasien kanker esofageal. Data hasil uji klinis menunjukkan, pada kelompok yang mendapatkan viroterapi injeksi intratumoral dan kemoterapi, tingkat remisi pasien sebesar 79%. Dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat kemoterapi saja, yaitu 49% (Garber, 2006).

Karakteristik Virus Onkolitik Pada Viroterapi

Parato *et al.* (2005) menyatakan bahwa virus onkolitik yang digunakan untuk viroterapi harus memiliki sifat dapat menginfeksi manusia, efek samping yang rendah terhadap sel normal, siklus replikasi virus berlangsung cepat dan bersifat sitolitik, dapat diberikan secara sistemik, dapat merangsang sistem imun antitumoral, dan bereplikasi secara spesifik di dalam sel tumor. Shors (2013) menambahkan bahwa sebaiknya virus ini juga tidak bersifat patogen terhadap manusia, virus dapat dimanipulasi, virus rentan terhadap obat antivirus, karakteristik virus diketahui dengan baik, dan mekanisme kerja serta spesifikasinya diketahui dengan baik.

Virus onkolitik manusia yang bersifat patogen terhadap manusia, terbukti memberikan efek destruksi sel tumor yang baik. Sementara virus onkolitik hewan dengan patogenitas yang lebih rendah, dapat memberikan efek destruksi tumor yang sama baiknya. Meski begitu peluang virus hewan untuk mengalami mutasi dengan genom *host* jauh lebih besar dibandingkan virus manusia. Sebagai contoh virus campak, virus ini bersifat patogen terhadap manusia. Tetapi karena proses replikasinya berjalan lambat, vaksin yang telah diisolasi sejak tahun 1954 masih dapat menjadi faktor protektif yang kuat terhadap virus campak yang beredar saat ini (Russell dan Peng, 2007).

Mekanisme Kerja Viroterapi

Mekanisme kerja virus onkolitik pada terapi kanker meliputi penghancuran sel kanker melalui proses infeksi dan replikasinya di dalam sel tumor, menginduksi proses apoptosis sel tumor, melisis sel tumor melalui pelepasan virus progen, dan merangsang sistem imun antiviral dan antitumoral tubuh (Shors, 2011). Sistem imun tubuh yang teraktivasi adalah sistem imun antiviral dan sistem imun antitumoral. Sistem imun antiviral merupakan sistem imun seluler spesifik dan non spesifik serta sistem imun humoral spesifik dan non spesifik. Sistem imun selular (sel T CD 8⁺ dan sel NK) akan menghancurkan sel yang terinfeksi oleh virus, sementara sistem imun humoral (antibodi dan sistem komplemen) akan menetralkan virus ekstraselular dari tubuh. Sistem imun antitumoral merupakan sistem imun selular yang memanfaatkan aktivitas sel T CD 8⁺ untuk menghancurkan sel tumor yang tersisa. Sehingga virus ekstraselular akan segera dibersihkan dari tubuh oleh sistem imun humoral, sel tumor yang terinfeksi dan sel tumor yang tersisa akan dihancurkan oleh sistem imun selular, hal ini memungkinkan proses penghancuran sel masih tetap terjadi meski virus telah dihilangkan dari tubuh (Parato *et al.*, 2005; Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

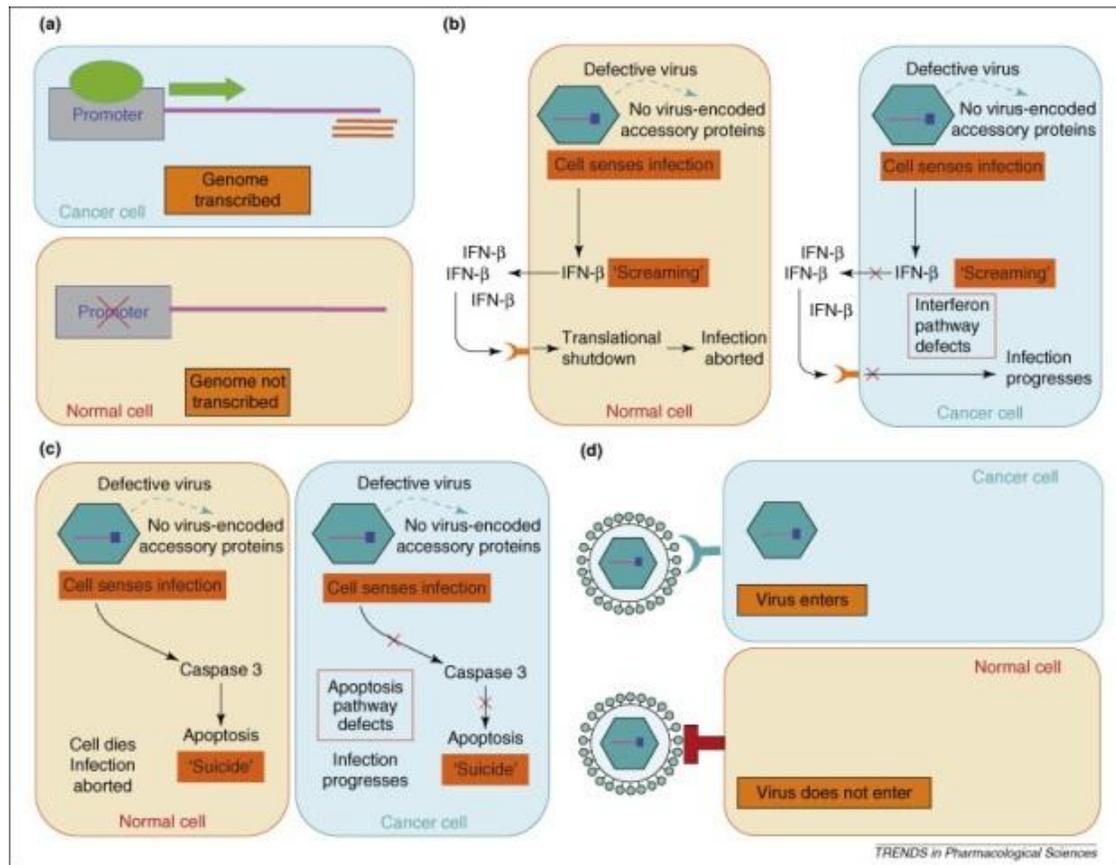
Sebelum virus onkolitik masuk dan memulai proses penghancuran sel, virus ini harus dimodifikasi terlebih dahulu dengan rekayasa genetika. Modifikasi virus onkolitik ini bertujuan untuk meningkatkan spesifitas virus onkolitik terhadap sel tumor. Modifikasi virus onkolitik dapat dilakukan berdasarkan minimal satu dari 4 mekanisme ini, yaitu proses transkripsi, penempelan terhadap reseptor sel, sinyal interferon, dan aktivitas apoptosis sel (Gambar 1). Modifikasi berdasarkan proses transkripsi virus dapat dilakukan dengan menempatkan promotor spesifik jaringan yang berfungsi untuk mengatur ekspresi genom virus dalam membentuk produk yang dibutuhkan pada proses infeksi virus. Virus juga dapat dimodifikasi berdasarkan kemampuannya untuk menempel terhadap reseptor sel, dengan mengubah protein permukaan virus agar sesuai dengan reseptor yang ada di permukaan sel tumor. Mekanisme modifikasi lainnya adalah dengan memanfaatkan kegagalan proses apoptosis pada sel tumor, yaitu dengan membuat virus rentan terhadap proses apoptosis.

Modifikasi yang terakhir adalah memanfaatkan sinyal interferon sel, dengan mekanisme yang sama seperti modifikasi berdasarkan aktivitas apoptosis (Russell dan Peng, 2007 dan Shors, 2013).

Setelah virus dimodifikasi dan mencapai sel tumor, virus tersebut akan menghancurkan sel tumor melalui proses infeksi dan replikasinya di dalam sel tumor, menginduksi proses apoptosis sel tumor, melisis sel tumor melalui pelepasan virus progen, dan merangsang sistem imun antiviral dan antitumoral tubuh (Shors, 2011). Sistem imun antiviral akan menghancurkan sel yang terinfeksi melalui aktivitas sistem imun selular spesifik (sel T CD8⁺) dan non spesifik (*natural killer cell*), serta menetralkan virus yang terbebas dari sel melalui aktivitas sistem imun humoral spesifik (antibodi) dan non spesifik (sistem komplemen). Sementara sistem imun antitumoral teraktivasi oleh interferon yang terekspresi sebagai respon terhadap infeksi virus. Sistem antitumoral ini akan melisis sel tumor yang tersisa. Perangsangan sistem imun ini menyebabkan virus segera dinetralkan keluar dari tubuh setelah menginfeksi sel tumor, dan sel tumor yang tersisa akan ditangani oleh sistem antitumoral tubuh. Sehingga proses penghancuran sel tumor masih dapat berjalan meski virus telah tidak ada di dalam tubuh (Parato *et al.*, 2005/ Baratawidjaja dan Rengganis, 2009)

Viroterapi Dan Metastasis Kanker

Pada penanganan kasus metastasis kanker, viroterapi harus diberikan secara sistemik. Efek terapi pada pemberian viroterapi sistemik masih tergolong lemah, hal ini terjadi akibat respon imun tubuh terhadap viroterapi menghambat pencapaian virus menuju sel target. Saat virus memasuki sirkulasi, dalam hitungan menit sebagian virus akan diabsorpsi oleh hepar. Virus yang berhasil lolos dari proses ini akan dinetralkan oleh antibodi dan sistem komplemen di dalam sirkulasi tubuh. Untuk dapat mencapai sel tumor, virus harus keluar dari pembuluh darah, melintasi sel endotel pembuluh darah, dan melawan perbedaan tekanan cairan interstitial. Virus ini juga harus dapat menembus sistem imun tubuh, dan mencapai sel tumor (Parato *et al.*, 2005) (Gambar 2).



Gambar 1. Mekanisme Modifikasi Virus Onkolitik (Russell & Peng, 2007)

Virus onkolitik dapat dimodifikasi berdasarkan proses transkripsi (a); signal interferon (b); aktivitas apoptosis (c); dan penempelan terhadap reseptor sel (d).

Russell dan Peng (2007) mengungkapkan beberapa cara yang dapat dilakukan untuk melindungi virus dari sistem imun tubuh yaitu melalui cara *polymer coating*, pemberian 2 jenis serotipe yang berbeda, penggunaan sel *carrier*, peningkatan permeabilitas vaskular, dan pemberian immunosupresan (Gambar 3). *Polymer coating* dilakukan dengan cara 'menyelubungi' virus agar ia tidak dikenali oleh sistem imun tubuh. Pemberian 2 serotipe yang berbeda diharapkan dapat membuat respon imun terfokus dalam menetralkan satu jenis serotipe dan membiarkan yang lain menginfeksi sel tumor. Penggunaan sel *carrier* memiliki tujuan yang sama dengan *polymer coating* yaitu membuat virus tidak dikenali oleh sistem imun tubuh dengan memasukkan virus ke dalam sel. Peningkatan permeabilitas vaskular dilakukan agar virus mudah keluar dari pembuluh darah dan masuk ke dalam cairan interstisial. Metode

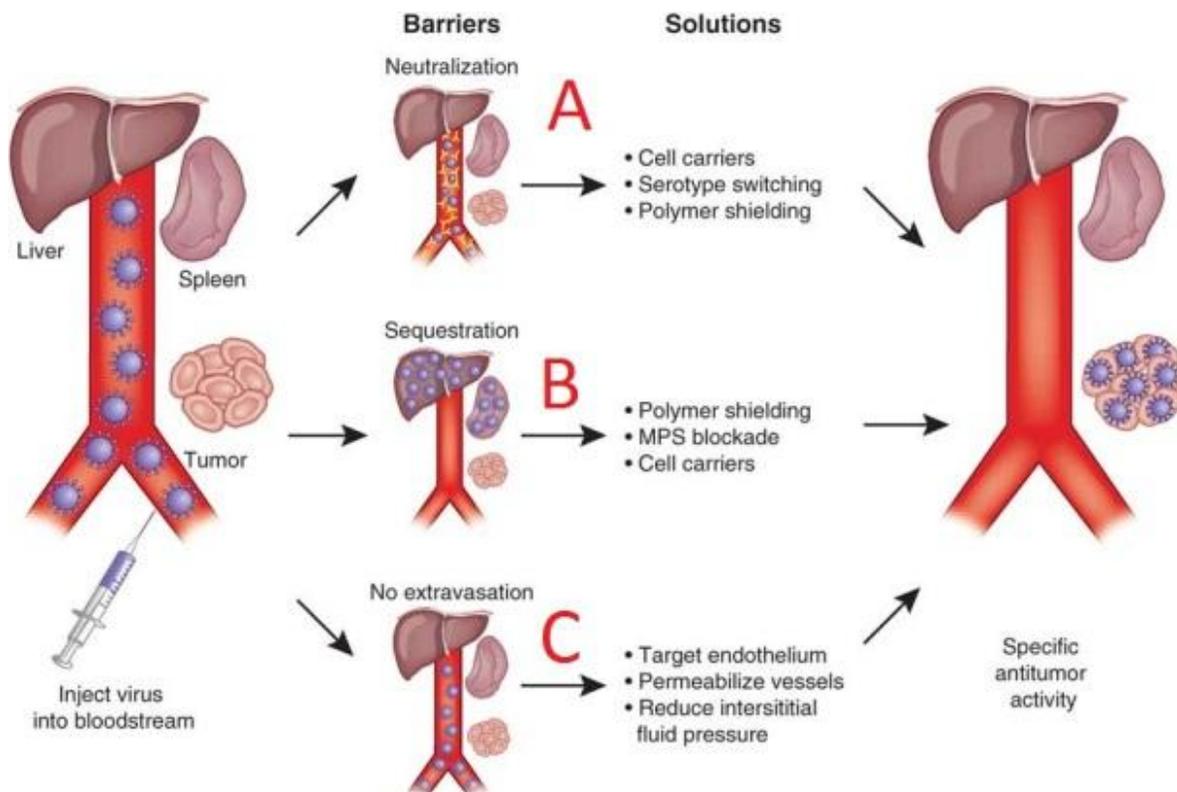
yang paling sederhana adalah dengan penggunaan immunosupresan, bertujuan untuk menekan respon imun sementara agar memberikan waktu kepada virus untuk mencapai target (Russell dan Peng, 2007).

Keunggulan Dan Kelemahan Viroterapi

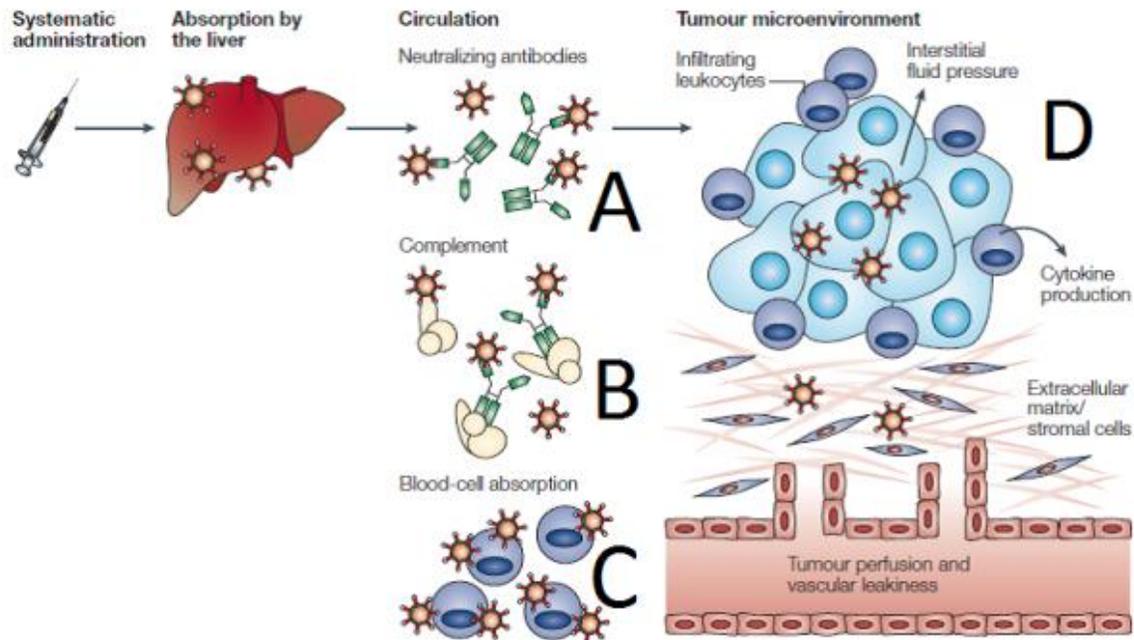
Viroterapi bekerja lebih spesifik terhadap sel tumor dibandingkan dengan metode terapi yang lain. Efek samping yang ditimbulkan viroterapi berupa inflamasi lokal (injeksi intratumoral) dan *flu-like syndrome* (Intravena), sementara pada terapi lain (Bedah, kemoterapi, dan radioterapi) efek sampingnya dapat berupa rasa nyeri, lemah, letih, muntah, rambut rontok, dan reaksi kulit lokal. Efek terapi kemoterapi sistemik lebih baik daripada efek terapi viroterapi sistemik, tetapi efek terapi

radioterapi pada tumor jaringan lebih rendah dibanding efek terapi viroterapi intratumoral. Keunggulan viroterapi ditunjukkan melalui keberhasilan yang dilakukan oleh China, melalui uji klinis penggunaan viroterapi intratumoral dan kemoterapi terbukti lebih efektif dibandingkan penggunaan kemoterapi saja. Keunggulan lain viroterapi adalah rendahnya potensi terjadinya resistensi silang dengan terapi standar lainnya, serta luasnya mekanisme yang dapat dilakukan virus untuk menghancurkan sel tumor. Luasnya mekanisme ini memberikan peluang besar pada perkembangan viroterapi selanjutnya (Parato *et al.*, 2005). Kelemahan viroterapi terletak pada

kerentanannya terhadap sistem pertahanan tubuh, terutama jika diberikan secara sistemik. Hal ini paling mudah diatasi dengan penggunaan immunosupresan untuk menekan sistem imun tubuh yang bersifat sementara. Adenovirus sebagai virus yang paling banyak dikembangkan dalam terapi ini, kelemahannya juga lebih banyak diketahui dibanding jenis virus lain. Vile *et al.* (2002) menyatakan bahwa penyebaran virus di dalam sel tumor masih terbatas, karena proses replikasi adenovirus berjalan lambat. Jumlah reseptor adenovirus juga berbeda, tergantung pada jenis dan stadium tumor.



Gambar 2. Respon imun tubuh terhadap viroterapi (Parato *et al.*, 2005)
 Proses netralisasi oleh antibodi (A); netralisasi oleh sistem komplemen (B); eliminasi oleh sistem selular (C); dan respon imun terhadap infeksi virus pada sel tumor (D).



Gambar 3. Mekanisme perlindungan virus dari sistem imun tubuh (Russell et al., 2012)

Metode untuk menghindari proses netralisasi oleh antibodi (A); proses absorpsi oleh hepar dan lien (B); dan tak adanya ekstravasasi virus (D).

Kesimpulan

Viroterapi merupakan metode terapi kanker yang inovatif dan menjanjikan. Pemberian secara intratumoral memberikan efek terapi yang baik, dan hampir tidak menimbulkan efek samping. Hal ini menjadi salah satu keunggulan yang sangat penting, karena banyak pasien yang tidak tahan terhadap efek samping penggunaan terapi kanker yang telah ada. Kurang efektifnya pemberian viroterapi secara sistemik menjadi kelemahan utama yang harus segera diatasi. Potensi viroterapi sistemik sama besarnya dengan injeksi intratumoral. Saat ini sudah banyak dikembangkan di berbagai negara, metode terbaik untuk meningkatkan efektifitas pemberian viroterapi sistemik. Kelemahan lainnya adalah bahwa metode ini kemungkinan memiliki biaya yang tinggi, karena proses pembentukannya membutuhkan keahlian dan peralatan yang modern serta biaya yang tinggi.

Tingkat keamanan penggunaan viroterapi dapat dijaga dengan memilih virus manusia dibandingkan virus hewan. Dengan

alasan, genom virus hewan memiliki kemungkinan yang lebih besar mengalami mutasi dengan genom *host*, dibandingkan virus manusia. Selain itu cara pemberian viroterapi juga penting untuk menjaga keamanan penggunaan viroterapi. sejauh ini uji klinik telah lebih banyak membuktikan keamanan penggunaan secara intratumoral dari pada sistemik. Hal ini disebabkan karena pemberian viroterapi sistemik memberikan efek terapi yang lebih rendah dengan efek samping yang lebih tinggi dibanding viroterapi intratumoral.

Daftar Pustaka

- American Cancer Society. 2011. Cancer Facts and Figures 2011. *American Cancer Society Inc*, Atlanta.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2011. Types of Treatment. American Society of Clinical Oncology, Alexandria. (Available at; <http://www.cancer.net/all-about-cancer/treating-cancer/types-treatment>). Diakses pada 18 Maret 2013.

- Baratawidjaja KG and Rengganis I. 2009. Imunologi Infeksi: *Imunologi Dasar*, 8th ed, hal. 399 – 449. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Chen NG and Szalay AA. 2011. Oncolytic Virotherapy of Cancer: *Cancer Management in Man: Chemotherapy, Biological Therapy, Hyperthermia and Supporting Measures* (Minev B.R., ed), hal. 295 – 316. Springer Dordrecht Heidelberg, London.
- Departemen Kesehatan RI 2002. *Kanker Penyebab Kematian Keenam Terbesar di Indonesia*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. (Diakses dari; <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/info-umum-kesehatan/539-kanker-penyebab-kematian-keenam-terbesar-di-indonesia.html>). Diakses pada 18 Maret 2013.
- Desen W and Japaries W. 2011. Pendahuluan: *Onkologi Klinis*, ed 2nd, hlm. 3 – 4. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Garber, K. 2006. China Approves World First Oncolytic Virus Therapy for Cancer Treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford.
- Kelly E and Russell SJ. 2007. History of Oncolytic Viruses: Genesis to Genetic Engineering. *The American Society of Gene Therapy*, Minnesota.
- Liu G and Robins HI. 2011. The Natural History and Biology of Cancer: *IUCC Manual of Clinical Oncology* (Pollock R.E. ed), 8th ed, hal. 1 - 8 .John Wiley & Sons Inc, New Jersey.
- Meerani S and Yao Y. 2010. Oncolytic Viruses in Cancer Therapy: *European Journal of Scientific Research*, Vol. 40. Euro Journal Publishing Inc, Lefkosa.
- Parato KA, Senger D, Forsyth PAJ, and Bell JC. 2005. Recent Progress in the Battle Between Oncolytic Viruses and Tumours. *Nature Publishing Grup*, Ottawa.
- Russell SJ and Peng KW. 2007. Viruses as Anticancer Drugs. *Elsevier Ltd*, Netherlands.
- Russell SJ, Peng KW and Bell JC. 2012. Oncolytic Virotherapy. *Nature American, Inc*, Amerika.
- Shors, T. 2013. *Understanding Viruses*, 2nd ed, hal. 301 - 313. Jones & Bartlett Learning, Burlington.
- Springfeld C and Cattaneo R. 2008. Oncolytic Therapy with Viruses: *Encyclopedia of Cancer* (Schwab M., ed), 2nd ed, hal. 2167 - 2170. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York.
- Vile R, Ando D, and Kirn David. 2002. The Oncolytic Virotherapy Treatment Platform for Cancer: Unique Biological and Biosafety Points to Consider. *Nature Publishing Group*, Ottawa.