|  |  |
| --- | --- |
| **Abstrak jurnal ilmiah mahasiswa jurusan Pendidikan Dokter**  **Universitas Airlangga** | |
| **Teks Bahasa Indonesia (Naskah Asli)** | **Teks Bahasa Inggris (Hasil Terjemahan)** |
| Kanker didefinisikan sebagai massa abnormal yang pertumbuhannya berlebih, tidak terkoordinasi, serta merusak jaringan sekitar. Kanker merupakan jenis penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian terbesar kedua setelah penyakit kardiovaskular. WHO mencatat sebanyak 7,6 juta orang atau 13% dari keseluruhan penderita meninggal akibat kanker selama tahun 2008. Sebanyak 70% diantaranya terjadi pada negara kecil dan berkembang. Salah satu jenis kanker yang muncul pada usus besar atau rektum di saluran gastrointestinal (GI) yaitu kanker kolorektal merupakan penyebab kematian kedua terbanyak di dunia dari semua jenis kanker. Pada tahun 2015, diperkiraan terdapat 93.090 kasus baru dan 49.700 kematian yang menjadikan kanker kolorektal menjadi urutan pertama diantara semua kanker yang menyerang saluran cerna.  Kanker kolorektal berkembang melalui akumulasi progresif mutasi genetik dan sering pada jalur pensinyalan k-Ras. Mutasi titik yang mengaktifkan protoonkogen k-Ras terjadi hingga 50% dari sporadis kanker kolorektal. Sebagian besar mutasi k-Ras terjadi pada kodon 12 dan 13. Mutasi ini terbukti sinergis dengan mutasi p53 pada transformasi sel epitel kolon. Hal ini juga menyebabkan deregulasi interferon akibat inhibisi STAT1 dan STAT2. Proses ini akan menghambat kerja *guanylate-binding protein 1* (GBP-1) sebagai *tumor supressor gene* pada organ kolorektal.  Saat ini, radioterapi dan kemoterapi merupakan terapi yang menjadi acuan dalam menangani penderita kanker kolorektal. Radioterapi merupakan terapi menggunakan sinar-X berenergi tinggi tetapi kurang spesifik karena dapat mempengaruhi baik sel normal maupun sel kanker, sehingga jika sistem perbaikan sel normal tidak berjalan baik maka sel normal akan mengalami mutasi dan akan berpotensi menjadi kanker. Begitu pula dengan kemoterapi yang akan menyerang baik sel normal maupun sel kanker. Selain itu, kedua terapi tersebut dapat menyebabkan masalah pada sel darah diantaranya anemia dan leukopenia sehingga tubuh terasa lemas dan rawan untuk terjadi infeksi. Radioterapi pada panggul juga dapat mempengaruhi ovarium yang menyebabkan perubahan menstruasi dan bahkan menopause dini. Terlebih lagi terapi tersebut tidak memberikan kekebalan terhadap kanker kolorektal sehingga seseorang masih berisiko untuk kambuh bahkan ber-metastase. Dengan demikian dibutuhkan suatu terapi yang spesifik terhadap kanker yang dapat menginduksi apoptosis dan sekaligus mampu menciptakan kekebalan terhadap kanker tersebut.  *Oncolytic Virus* (OVs) merupakan kelompok virus yang berpotensi sebagai terapi kanker di masa depan. Kemampuan selektifitas induksi apoptosis serta induksi kekebalan tubuh terhadap kanker menjadi nilai lebih pengaplikasian OVs. Mekanisme induksi kekebalan terhadap kanker oleh OVs melibatkan interaksi *tumor-associated antigens* (TAAs) melalui MHC kompleks kepada sel T naif oleh sel dendritik. Infeksi OVs meningkatkan interaksi tersebut melalui induksi pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dan *OV-derived pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Salah satunya adalah Virus Influenza A. Virus influenza A merupakan OVs yang menginduksi apoptosis melalui mekanisme yang melibatkan interaksi faktor seluler. Rekayasa dengan delesi salah satu segmen dari non-struktural protein 1 (delNS1) virus influenza A memberikan kemampuan selektifitas infeksi hanya pada sel kanker. delNS1 virus Influenza A mereplikasi secara selektif hanya pada jaringan tumor melalui deregulasi interferon akibat mutasi sinyal Ras/Raf/MEK/ERK yang terjadi pada sel kanker. Virus Influenza A menginfeksi sel kanker kolorektal melalui reseptor asam sialat yang meningkat ekspresinya pada sel kanker kolorektal  Interleukin-24 (IL-24), anggota dari keluarga sitokinIL-10 secara fisiologis telah terbukti menginduksi apoptosis ketika diekspresikan melalui rekayasa genetika bersama adenoviral (Ad). Hasil tersebut memberikan kesempatan kombinasi dengan menyisipkan gen IL-24 pada delesi gen NS1 (delNS1/IL-24 virus influenza A) sehingga diharapkan dapat meningkatkan efektifitas berbasis OVs. Infeksi virus Influenza A (oleh ligan dsRNA) menyebabkan pembentukan kompleks sinyal apoptosis pada *Toll-like Receptor 3* (TLR-3). Co-administrasi IL-24 dapat menurunkan ekspresi cFLIP pada kompleks sinyal TLR-3 sehingga meningkatkan kepekaan TLR3 terhadap ligannya dan akhirnya menginduksi apoptosis.  *Tumor microenvironment* (TME) pada jaringan kanker dapat dimanfaatkan untuk membentuk mekanisme penghantaran agen terapi kanker. Jaringan kanker meregulasi secara positif sinyal CXCR4-CXCL12 yang digunakan sebagai faktor pertumbuhan secara parakrin. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) memiliki kemampuan migrasi ke jaringan yang mengekspresikan sinyal CXCR4-CXCL12 salah satunya sumsum tulang. Dengan hasil tersebut memberikan kesempatan pengaplikasian MSC sebagai pembawa OVs ke jaringan kanker. | Cancer is defined as the abnormal mass which is characterized by excessive growth, uncoordinated, and also damages the surround system. Cancer is a type of non-communicable diseases that cause the second largest death after cardiovascular diseases. WHO noted that 7.6 million people or 13% of the patients died because of cancer in 2008. About 70% occurred in a small and developing countries. Colorectal cancer, the type of cancer that appears in the colon or rectum gastrointestinal tract (GI) is the second majority of causing the death in the world from all the types of cancer. In 2015, there were an estimated about 93.090 new cases and 49,700 the deaths because of colorectal cancer. This has made that colorectal cancer becomes the first place among all the cancers that attack the gastrointestinal tract.  Colorectal cancer develops through the progressive accumulation of genetic mutations and often occurs at K-Ras signaling pathway. Mutations of point that activate the K-Ras protooncogene up to 50% of sporadic colorectal cancer. Most of k-Ras mutations occur at 12 and 13 codons. This mutation is synergistically proved with p53 mutations in colonic epithelial cell transformation. The interferon deregulation is the result of STAT1 and STAT2 inhibition. This process will inhibit the action of guanylate-binding protein 1 (GBP-1) as the tumor suppressor gene in colorectal organ.  Currently, radiotherapy and chemotherapy becomes a reference therapy for colorectal cancer patients. Radiotherapy is the therapy which uses a high energy X-rays but it less specific because it can affect the cells both normal cells and cancer cells. If the normal cells repair system is not working, so the normal cells will mutate and potentially become a cancer. Similarly, with the chemotherapy, it will attack both normal cells and cancer cells. In addition, both of the therapies can cause problems in the blood cells including anemia and leukopenia so the body will limp and easy to get infection. Radiotherapy at pelvis can also affect the ovaries that cause the changes of menstruation and even early menopause. Moreover, those therapies do not provide immunity against colorectal cancer so the patient has a risk for relapsing and metastasis metastasizing. Thus, it needs is needed a specific treatment toward the cancer which can induce apoptosis and also able to create the immunity against the cancer.  Oncolytic Viruses (OVs) is a group of viruses that have potential as a cancer therapy in the future. The capability of apoptosis selectivity induce and immunity induction toward the cancer become the advantage of OVs application. The immunity mechanism induce toward the cancer by OVs involves the interaction of tumor-associated antigens (TAAS) through MHC complexes to the naive T cells by dendritic cells. OVs infection develops those interactions by extricate of damage-associated molecular patterns damps induce and OV-derived pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Influenza A Virus is the one of oncolytic viruses. Influenza A virus is the Ovs that induce apoptosis by a mechanism which involves the cellular factors (interaction). Genetical manipulation by deleting one of segment from influenza A virus non-structural protein 1 (delNS1) can provide the selectivity therapy only in cancer cells. DelNS1 Influenza A virus replicates selectively only in tumor system through interferon deregulation is the result of mutations in the Ras / Raf / MEK / ERK signal that is occurred in the cancer cells. Influenza A virus infects colorectal cancer cells by sialic acid receptor which develops its expression in colorectal cancer cells.  Interleukin-24 (IL-24) is a member of IL-10 cytokine which has been shown physiologically to induce apoptosis when expressed through genetic manipulation along with adenoviral. That result provides a combination opportunity to insert IL-24 gene in the deletion of the NS1 gene (delNS1 / IL-24 influenza A virus), so it can be expected to develop the effectivity which is based on OVs. The Infection of Influenza A virus (by ligand dsRNA) can create the configuration of the apoptotic signaling complexes at the Toll-like Receptor 3 (TLR-3). Co-administration of IL-24 may decrease the expression of cFLIP at TLR-3 signaling complexes thus increases the sensitivity of TLR3 through its ligand and finally induces the apoptosis. |