

**PERAN *HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 ALPHA* (HIF-1 α) PADA
SEL PUNCA KANKER**

Disusun oleh:
Febrial Hikmah, S.Si., M.Biomed.

**INSTITUT PERTANIAN BOGOR
FAKULTAS KEDOKTERAN
2025**

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	2
1.PENDAHULUAN.....	3
2.HIPOKSIA PADA PERKEMBANGAN TUMOR.....	4
3.PERAN HIF-1 α PADA SEL PUNCA KANKER.....	5
PENUTUP.....	8
DAFTAR PUSTAKA.....	8

PERAN *HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 ALPHA* (HIF-1 α) PADA SEL PUNCA KANKER

1. PENDAHULUAN

Kadar oksigen berperan penting dalam berbagai proses biologis dalam tubuh baik tingkat jaringan maupun selular. Kelebihan oksigen atau hiperoksia dapat menginduksi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang bersifat toksik terhadap sel dan menginduksi stres oksidatif. Sebaliknya, kekurangan oksigen atau hipoksia dapat mengaktifkan jalur proapoptotik dan proangiogenik.¹

Sel tumor memiliki status oksigenasi yang kurang baik dibandingkan sel normal. Dalam perkembangannya, sel tumor mengalami perubahan lingkungan dari tersedianya oksigen yang cukup hingga keadaan hipoksia. Hipoksia terjadi karena terbentuknya daerah nekrotik akibat pembuluh darah yang tertutup oleh tekanan interstisial sel tumor.¹ Keadaan lingkungan tumor yang hipoksia menyebabkan menurunnya respons jaringan tumor terhadap radioterapi.²

Keadaan hipoksia pada tumor yang menyebabkan resistensi radio/kemoterapi, diduga adanya peran dari subpopulasi kecil sel tumor, disebut sel punca kanker atau *cancer stem cell* (CSC).³ Sel punca kanker diduga menyebabkan rekurensi pada pasien kanker walaupun sudah mendapat *treatment* secara teratur.⁴ Sel punca kanker bersifat tumorigenik dan *self renewal* yang dapat hidup pada *microenvironment* hipoksia, dibandingkan dengan non-CSC.⁵

Resistensi terapi dan rekurensi tumor karena kondisi hipoksia diatur oleh faktor transkripsi *hypoxia inducible factor 1* (HIF-1). HIF-1 berperan dalam meregulasi sejumlah gen yang berperan dalam respons selular maupun sistemik dalam keadaan hipoksia. HIF-1 merupakan heterodimer yang terdiri dari subunit α dan β . Pada kondisi hipoksia, HIF-1 α akan distabilisasi dengan cara membentuk heterodimer dengan HIF-1 β di dalam inti sel.⁶ Heterodimer tersebut kemudian berikatan dengan daerah promoter gen yang dikenal dengan *hypoxia response element* (HRE) sehingga transkripsi berlangsung. HIF-1 α meregulasi sejumlah gen untuk adaptasi terhadap ketersediaan oksigen.⁷

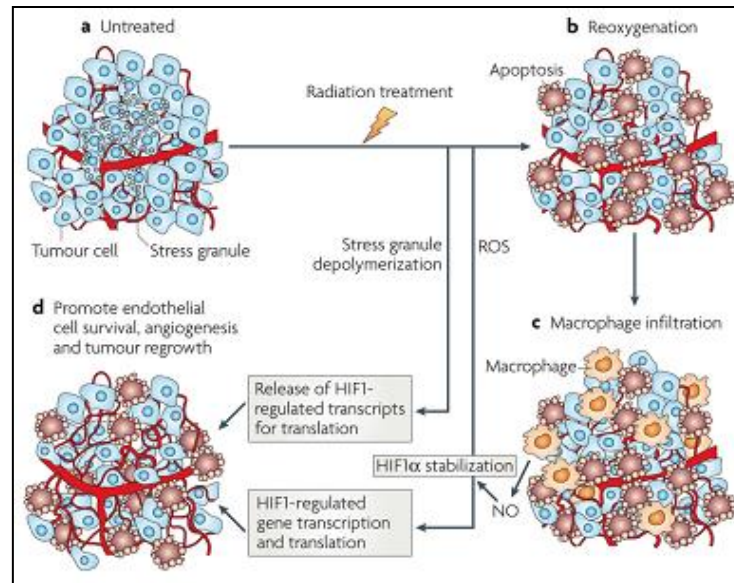
Beberapa penelitian membuktikan bahwa ekspresi HIF-1 α pada sel punca kanker meningkat dibandingkan non-CSC dan sel normal. HIF-1 α diduga menjadi regulator utama dalam pertahanan hidup sel punca kanker pada kondisi hipoksia. Oleh karena itu, makalah ini akan menelusuri bagaimana peran HIF-1 α terhadap sel punca kanker.

2. HIPOKSIA PADA PERKEMBANGAN TUMOR

Hipoksia merupakan suatu keadaan berkurangnya suplai oksigen ke dalam sel yang berdampak terhadap sel, jaringan hingga organ. Oksigen diketahui merupakan akseptor elektron terakhir dalam rantai respirasi, hingga dihasilkan energi dalam jumlah yang banyak. Jika sel yang bergantung pada ketersediaan oksigen mengalami hipoksia, maka jumlah energi yang dibutuhkan untuk aktivitas sel tersebut tidaklah mencukupi dan dapat menyebabkan berbagai kerusakan sel.⁸

Selama perkembangannya, sel tumor memiliki status oksigenasi yang kurang baik dibandingkan sel normal. Hipoksia terjadi karena terbentuknya daerah nekrotik akibat pembuluh darah yang tertutup oleh tekanan interstisial sel tumor.¹ Oleh sebab itu, angiogenesis berperan penting dalam pertahanan hidup tumor. Pembuluh darah baru yang terbentuk bersifat abnormal memicu aliran darah yang lambat dan tidak teratur. Hal tersebut menyebabkan kadar oksigen yang fluktuatif sehingga menjadikan kondisi sel tumor dalam status selalu lapar.^{8,9}

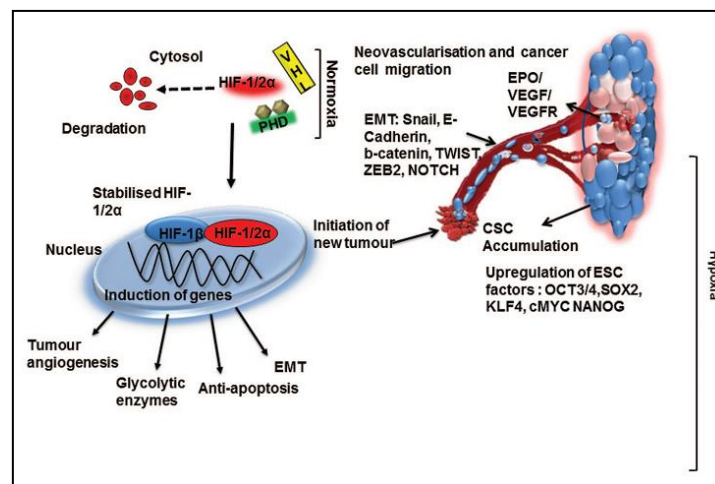
Kondisi tersebut membuat sel tumor menjadi mudah berkembang pesat karena banyak faktor-faktor pertumbuhan yang dilibatkan oleh sel tumor. Berbagai faktor pertumbuhan membuat sel tumor mudah mendapatkan glukosa sebagai sumber energi dan membentuk pembuluh darah baru. Pembuluh darah baru berperan sebagai sarana bermetastasis. Keadaan tumor yang hipoksia berasosiasi dengan progresi sel tumor dan menyebabkan menurunnya respons jaringan tumor terhadap radioterapi (Gambar 3.1).²



Gambar 3.1 Progresi tumor setelah dilakukan radioterapi²

3. PERAN HIF-1 α PADA SEL PUNCA KANKER

Sel punca kanker merupakan regulator utama dalam merespons kondisi tersebut dengan mengaktifkan jalur pensinyalan gen target yang diregulasi oleh suatu faktor transkripsi yaitu HIF-1. HIF-1 α menjadi regulator utama pada kondisi hipoksia bagi pertahanan hidup sel punca kanker (Gambar 5.1).^{8,10} HIF-1 α menginduksi hESC pada 11 jenis *cancer cell line*, antara lain kanker otak, prostat, paru-paru, kolon, hati, rahim dan payudara.¹¹

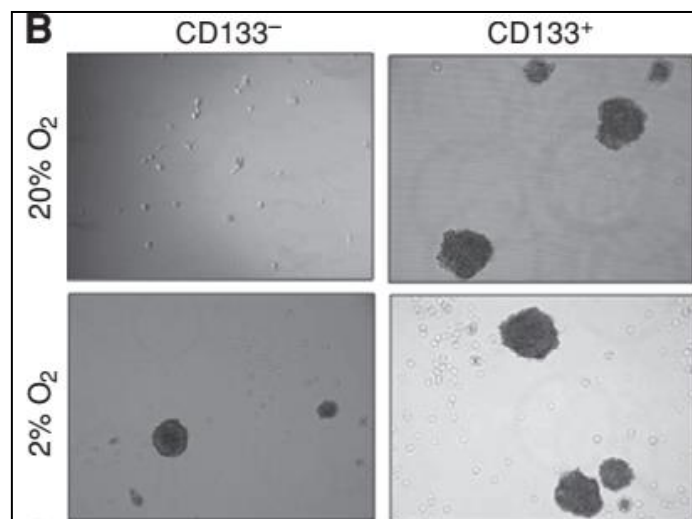


Gambar 5.1 Hipoksia menstabilkan HIF-1 α memicu pembentukan sel punca kanker²⁵

Sel punca glioma pada kondisi hipoksia meregulasi HIF-1 α untuk menstimulasi perluasan dan migrasi sel endotelial dengan mengaktifkan VEGF.⁹ Pembuluh darah

baru abnormal memiliki struktur *irregular* dan terdapat disekitar tumor. Ryan *et. al.*¹² mempelajari secara *in vivo* sel punca kanker pada embrio mencit dengan HIF-1 α ^{-/-} bahwa jumlah pembuluh darah yang terbentuk sedikit hingga membentuk suatu tumor. HIF-1 α juga meregulasi gen yang mengkode reseptor yang berkaitan dengan angiogenesis, yaitu *inducible nitric oxide synthetase* (iNOS) dan *endothelin-1*. Hal tersebut yang memengaruhi laju aliran darah tumor yang tidak efisien. HIF-1 α juga meregulasi gen erythropoietin (EPO) yang merupakan faktor pertumbuhan bagi pembentukan sel darah merah.¹

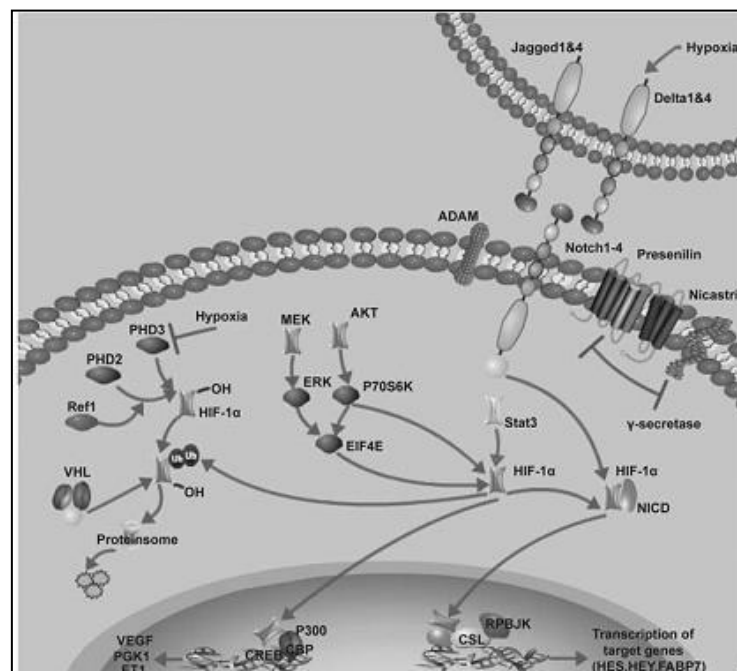
Hipoksia dan HIF-1 α kemungkinan meregulasi fenotip dari sel punca kanker. HIF-1 α dapat menghambat diferensiasi sel punca kanker. Penghambatan tersebut bertujuan untuk pertahanan hidup dan perkembangan tumor. HIF-1 α dapat meregulasi ekspresi penanda permukaan CD44 pada kanker payudara pada kondisi hipoksia, serta peningkatan VEGF.⁴ Pengulturan sel punca glioma dalam keadaan hipoksia menghasilkan peningkatan ekspresi HIF-1 α dan peningkatan jumlah sel punca glioma, yaitu sel yang memiliki penanda permukaan CD133⁺ yang berkoloni atau *sphere* (Gambar 5.2).^{11,13}



Gambar 5.2 Ekspresi sel punca glioma CD133⁺ dan CD133⁻ pada kondisi oksigen 2% dan 20%¹¹

Kondisi hipoksia pada sel neuroblastoma juga dapat mengubah ekspresi gen menjadi fenotip yang *immature*. Penghambatan diferensiasi juga karena pada kondisi hipoksia, HIF-1 α , diaktifkan oleh pensinyalan Notch sehingga memicu proliferasi dan pertahanan hidup medulloblastoma *stem cell* secara *in vivo* maupun *in vitro*. Inhibitor γ -secretase

digunakan untuk menghambat aktivasi Notch sehingga sel dapat berdiferensiasi dan diduga menurunkan sistem pertahanan sel punca medulloblastoma.¹¹ Ekspresi protein HIF-1 α juga dipicu oleh aktivasi *phosphatidylinositol3-kinase* (PI3K), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK/ERK) dan Akt, yang dapat meningkatkan pertahanan hidup sel punca kanker (Gambar 5.3).¹²⁻¹⁴



Gambar 5.3 HIF-1 α diaktivasi oleh pensinyalan Notch, PI3K, MAPK/ERK, Akt pada kondisi hipoksia¹⁴

Sel tumor memiliki laju glikolisis relatif lebih tinggi dibandingkan sel normal. Kondisi normoksia, sel menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif. Kondisi hipoksia mengharuskan jalur glikolisis anaerob lebih aktif untuk menghasilkan ATP. Pergantian glikolisis tersebut direspons cepat oleh sel punca kanker melalui pengaktifan HIF-1 α . Selain itu, enzim-enzim yang berkaitan dengan glikolisis aerob maupun anaerob, seperti aldolase, fosfoglisarat kinase dan piruvat kinase juga diregulasi oleh HIF-1 α .¹ Respons glikolisis tersebut meningkatkan protein GLUT, yaitu protein transporter yang berfungsi membantu masuknya molekul glukosa ke dalam sel. Peningkatan GLUT berasosiasi dengan proses perkembangan tumor pada kanker mulut.¹⁵

Lingkungan mikro yang hipoksia pada sel punca kanker juga berperan penting dalam penyelamatan sel tumor dari serangan sistem imun inang dengan meregulasi gen

penekan tumor. HIF-1 α meregulasi *epithelial to mesenchymal transition* (EMT) sehingga sel kehilangan reseptor *E-cadherin* yang berkorelasi dengan derajat keganasan.⁸

PENUTUP

Kondisi hipoksia menginduksi sel punca kanker yang diduga menjadi penyebab rekurensi kanker. Sebagai respons adaptif terhadap hipoksia, sel punca kanker meregulasi mekanisme peningkatan ekspresi HIF-1 α . Peran HIF-1 α terhadap pertahanan sel punca kanker dengan lingkungan mikro hipoksia dapat dijadikan pengembangan target terapi, melalui pengaturan kondisi lingkungan mikronya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Heddlestone JM, Li Z, Lathia JD, Bao S, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells (Review). *British Journal of Cancer*. 2010;102:789-95.
2. Dewhirst MW, Cao Y, Moeller. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. *Nat Rev Cancer*. 2009;8(6):425-37.
3. Kresno SB. Ilmu dasar onkologi ed ke-2. 2011: FKUI.
4. Krishnamachary B, et.al. Hypoxia regulates CD44 and its variant isoforms through HIF-1 α in triple negative breast cancer. *PlosOne*. 2012;7(8):1-9.
5. Wiestler, OA, B Haendler, D Mumberg (ed). *Cancer stem cells: novel concepts and prospects for tumor therapy*. Berlin: Springer; 2007.p.264.
6. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology*. 2004;19:176-182.
7. Liu W, Shen SM, Zhao XY, Chen GQ. Targeted genes and interacting proteins of hypoxia inducible factor-1. *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(2):165-178.
8. Philip B, Ito K, Moreno-Sanchoz R, Ralph SJ. HIF expression and the role of hypoxic microenvironments within primary tumours as protective sites driving cancer stem cell renewal and metastatic progression (review). *Carcinogenesis*. 2013;1-9.
9. Bao S, et.al. Stem-cell like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res*. 2006;66:7843-8.

10. Mimeault M & Batra SK. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer and metastasis initiating cells. *J Cell Mol Med*. 2013;**17**(1):30-54.
11. Mathieu J, et.al. HIF induces human embryonic stem cell markers in cancer stem cells. *Cancer Res*. 2011;**71**:4640-52.
12. Pistollato F, et.al. Interaction of HIF-1 α and Notch signaling regulates medulloblastoma precursors proliferation and fate. *Stem Cells*. 2010;**28**(11):1918-29.
13. Qiang L, et.al. HIF-1 α is critical for hypoxia-mediated maintenance of glioblastoma stem cells by activating Notch signaling pathway. *Cell Death and Differentiation*. 2012;**19**:284-94.
14. Eyler CE, Foo WC, LaFiura KM, McLendon RE, Hjemeland AB, Rich JN. Brain cancer stem cells display preferential sensitivity to Akt inhibition. *Stem Cells*. 2008;**26**(12):3027-38.
15. Pereira KMA, et.al. Oxygen metabolism in oral cancer: HIF and GLUTs (review). *Oncology Letters*. 2013;**6**:311-316.