

PERANAN FAKTOR TRANSKRIPSI *Hath1* DALAM DIFERENSIASI KARSINOGENESIS KOLOREKTAL

RENO RUDIMAN
M.NURHALIM SHAHIB
CHAIRUL ISMAEL
BASRUL HANAFI BUJUNG

Universitas Padjadjaran - Rumah Sakit Hasan Sadikin
email korespondensi: renorudiman@yahoo.com

Abstrak

Keganasan kolorektal merupakan penyakit keganasan ketiga terbanyak di seluruh dunia. Berbagai penelitian genetik, eksperimental dan epidemiologis memperlihatkan bahwa kanker kolorektal berasal dari interaksi yang kompleks antara kepekaan bawaan dan faktor lingkungan. Dereglasi lingkungan homeostatik mukosa kolon adalah tanda paling dini terjadinya karsinogenesis. *Hath1*, suatu faktor transkripsi basic helix-loop-helix (bHLH), merupakan suatu regulator positif yang penting pada diferensiasi sel terminal. Peranan potensial *Hath1* pada kanker kolon belum jelas. Untuk itu dilakukan penelitian untuk mengamati peranan *Hath1* dalam diferensiasi kanker kolorektal. Dilakukan penelitian dengan uji kasus kontrol terhadap dua kelompok subjek. Kelompok pertama adalah subjek penderita kanker kolorektal (KKR) yang menjalani prosedur kolonoskopi atau pembedahan. Kelompok kedua adalah subjek yang menjalani prosedur kolonoskopi karena penyakit selain kanker kolorektal. Subjek menjalani pemeriksaan histopatologis, kemudian pemeriksaan ekspresi gen *Hath1* dengan metode RT-PCR. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi RT-PCR *Hath1* antara subjek KKR dengan Kelompok Kontrol. Faktor transkripsi *Hath1* diekspresikan pada Keganasan Kolorektal dengan berbagai tingkat ekspresi secara semi-kuantitatif, tetapi diekspresikan secara lemah pada subjek kontrol. *Hath1* diekspresikan lebih kuat pada stadium kanker yang lebih lanjut dan dengan diferensiasi tidak baik. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi *Hath1* dengan tipe karsinoma, karsinoma tipe mucinous atau non-mucinous. Studi ini memperlihatkan peranan faktor transkripsi gen *Hath1* dalam karsinogenesis kanker kolorektal. *Hath1* diekspresikan secara kuat pada kanker stadium lanjut dan pada kanker dengan diferensiasi buruk. Pemeriksaan factor transkripsi gen *Hath1* dapat digunakan untuk salah satu marker biomolekuler untuk menerangkan tingkat keganasan suatu karsinoma kolorektal.

Kata kunci: kanker kolorektal, karsinogenesis, *Hath1*

Abstrak

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. Various genetic, experimental and epidemiologic studies have shown that CRC is derived from complex interaction between hereditary sensitivity and environment. Homeostatic environment deregulation at the mucous layer of the colon is the earliest sign of carcinogenesis. Hath1, a basic helix-loop-helix transcription factor, is an important positive regulator in terminal cell differentiation. The potential role of Hath1 in CRC is not clear yet. To reveal the answer, it is deemed necessary to observe the role of Hath1 in the differentiation of CRC. A case control study on two groups of subject was performed. The first group consisted of CRC patients who underwent colonoscopy or surgery. The second group consisted of patients who underwent colonoscopy due to other than CRC conditions. Subjects' tissue underwent histopathology examination, and RTPCR test to measure the strength of Hath1 expression. There was a significant difference of Hath1 expression between the two groups. Hath1 was expressed with various strength on CRC group, however it was weakly expressed at control subjects. Hath1 was expressed stronger on late stage of the disease, and on moderate to poor differentiation. There was no significant difference between Hath1 expression on mucinous or non-mucinous types. In conclusion, the study has shown the role of transcription factor Hath1 in the carcinogenesis of CRC. Hath1 was strongly expressed on late stage and poorly differentiated subjects. The examination of transcription factor Hath1 is a feasible biomolecular marker to describe the level of malignancy in the CRC.

Keywords: colorectal cancer, carcinogenesis, *Hath1*

Pendahuluan

Keganasan kolorektal merupakan penyakit keganasan ketiga terbanyak di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, keganasan kolorektal merupakan penyebab kematian karena kanker kedua terbanyak setelah karsinoma paru. Insidensi di negara berkembang secara umum lebih rendah dibanding negara maju. Di India terdapat 9 kasus per 100.000, Nigeria 2,5 per 100.000. Angka nasional di Indonesia belum ada. Samsuhidajat dkk (1986) mengumpulkan data dari 14 propinsi di Indonesia mendapatkan 1378 kasus karsinoma kolorektal dari 134.743.420 penduduk atau 1,8 per 100.000 penduduk.

Angka survival 5 tahun pada keganasan kolorektal adalah 62,1%. Risiko terkena keganasan kolorektal pada umumnya dimulai pada usia 40 dan meningkat dengan tajam setelah usia 50 sampai 55. Risiko menjadi dua kali lipat pada decade selanjutnya, dan terus meningkat

secara eksponensial. Terlepas dari kemajuan dalam teknik pembedahan dan terapi adjuvan, hanya terdapat sedikit peningkatan angka survival pada pasien yang datang dalam stadium lanjut.

Berbagai penelitian genetik, eksperimental dan epidemiologis memperlihatkan bahwa kanker kolorektal berasal dari interaksi yang kompleks antara kepekaan bawaan dan faktor lingkungan. Meskipun faktor diet berperan, masih terdapat faktor lain yang dapat mempengaruhi patogenesis terjadinya kanker kolorektal. Banyak penelitian yang ditujukan untuk upaya pencegahan kanker kolorektal menyokong hipotesis bahwa polip adenoma adalah prekursor dari kebanyakan kanker kolorektal.

Hath1, suatu faktor transkripsi basic helix-loop-helix (bHLH) homolog *Drosophila atonal* dan *Math1* tikus, adalah suatu regulator positif yang penting pada

diferensiasi sel terminal. Delesi Math1 dilaporkan menyebabkan kegagalan sel sekretori usus, termasuk sel goblet, untuk berdiferensiasi. Studi sebelumnya pada pertumbuhan otak dan telinga dalam juga memperlihatkan bahwa neuron cerebellum dan sel rambut telinga dalam gagal berdiferensiasi pada tikus tanpa gen Math1. Miseskripsi Math1 pada telinga dalam mamalia dewasa dan postnatal dapat menginduksi diferensiasi terminal sel rambut telinga dalam. Meskipun demikian, peranan potensial Hath1 pada kanker kolon belum jelas. Dilakukan penelitian untuk menganalisis peranan faktor transkripsi Hath1 dalam diferensiasi kanker kolorektal sehingga dapat mengidentifikasi dan menambahkan target molekular baru yang diregulasi dalam proses transformasi sel kolon normal menjadi ganas.

Metode

Subjek penelitian diambil secara consecutive admission sampling. Kriteria inklusi ditetapkan yaitu subjek Karsinoma Kolorektal (KKR) usia dewasa yang menjalani prosedur kolonoskopi atau pembedahan, juga subjek non KKR yang menjalani prosedur kolonoskopi (sebagai kelompok kontrol). Subjek akan dieksklusi dari penelitian apabila terdapat diagnosis keganasan di luar kolorektal, menyertai kelainan yang diderita sekarang. Selain itu, subjek yang pernah menjalani kemoterapi atau radio terapi juga dikeluarkan dari penelitian. Terdapat 30 subjek penderita KKR dan 15 subjek kontrol yang masuk kedalam penelitian ini di RS Hasan Sadikin Bandung.

Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RS Hasan Sadikin Bandung. Waktu penelitian dilakukan sejak Januari 2010 hingga Desember 2011. Pengambilan sampel dilakukan di *Central Operating Theater* RS Hasan Sadikin Bandung. Pemeriksaan laboratorium patologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RS Hasan Sadikin Bandung, sedangkan pemeriksaan gen dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Jatinangor.

Dilakukan penelitian menggunakan metode observasional analitik komparatif dengan rancangan kasus kontrol. Subjek menjalani pemeriksaan klinis untuk mengetahui stadium penyakit. Kemudian pada kelompok KKR, jaringan karsinoma diambil untuk pemeriksaan histopatologi untuk menentukan jenis karsinoma dan tingkat diferensiasinya, dengan pemeriksaan pewarnaan Hematoxilin Eosin. Jaringan sampel juga dikirim ke laboratorium Biokimia untuk dilakukan isolasi RNA, kemudian dengan tehnik *Reversed Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), dilakukan pemeriksaan konsentrasi RNA, dilanjutkan dengan elektroforesis. Luaran dari elektroforesis tampak sebagai kekuatan ekspresi dari gen Hath1. Secara semi-kuantitatif, dilakukan skoring untuk menentukan kekuatan ekspresi, sesuai metode Enus dkk. Skor ditentukan sebagai berikut:

1. Tidak memperlihatkan ekspresi, sesuai kontrol negatif
2. Ekspresi lemah, pita terbatas tidak tegas,

konsistensi seperti awan halus

3. Ekspresi sedang, pita terbatas tegas, konsistensi seperti kabut tebal
4. Ekspresi kuat, pita terbatas tegas, konsistensi kompak

Pada kelompok kontrol, dilakukan test yang sama, tetapi jaringan diambil dari mukosa kolon normal. Dilakukan analisis statistik dengan program SPSS untuk menentukan perbedaan kekuatan ekspresi gen Hath1 pada berbagai subjek, diferensiasi, maupun stadium tumor.

Hasil dan Pembahasan

Dalam kurun waktu penelitian, terdapat 30 subjek kanker kolorektal, yaitu subjek yang didiagnosis keganasan kolorektal baik melalui cara pembedahan usus besar, ataupun melalui prosedur diagnostik kolonoskopi. Sebagai kelompok kontrol, dipilih 15 subjek yang menderita kelainan kolorektal non-keganasan, namun menjalani prosedur diagnostik kolonoskopi.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

| Karakteristik | Kanker Kolorektal | Kelompok Kontrol | Nilai p |
|---------------|-------------------|------------------|---------|
| Jenis Kelamin | | | 0,67 |
| - Laki | 12 | 7 | |
| - Perempuan | 18 | 8 | |
| Usia (tahun) | | | 0,796 |
| - X (SD) | 49,9 (12,9) | 51,0 (12,9) | |
| - Rentang | 20-77 | 25-68 | |

Keterangan: Jenis kelamin diuji dengan menggunakan uji X2 sedangkan perbedaan usia diuji dengan uji T

Pada sampel penelitian, dilakukan uji Kolmogorov Smirnov dan didapatkan nilai homogenitas sampel adalah $p > 0,05$. Dengan demikian dilakukan uji parametrik untuk mengetahui perbedaan karakteristik kedua sampel. Tabel 1 memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dari perbandingan jenis kelamin dan usia antara kelompok kanker kolorektal dan kelompok kontrol. Dengan demikian kedua kelompok dapat diperbandingkan.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Stadium dan Diferensiasi Subjek Penderita Kanker Kolorektal

| | | Jumlah | % |
|--------------|--------|--------|------|
| Stadium | I | 1 | 3,3 |
| | II | 20 | 70,0 |
| | III | 8 | 26,7 |
| | IV | 1 | 3,3 |
| Diferensiasi | Baik | 7 | 23,3 |
| | Sedang | 12 | 40,0 |
| | Buruk | 11 | 36,7 |

Tabel 2 memperlihatkan distribusi stadium dan diferensiasi subjek penderita kanker kolorektal. Stadium ditentukan dari tingkat penyebaran tumor, menurut klasifikasi yang dibuat oleh *American Joint Committee on Cancer 130* dan *International Union Against Cancer*. Tingkat diferensiasi ditentukan dari pengamatan histopatologis.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Ekspresi RT-PCR Hath1 pada Kedua Kelompok Penelitian

| Ekspresi Hath1 | Kanker Kolorektal n (%) | Kelompok Kontrol n (%) | Total n (%) |
|----------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| 0 | 3 (10,0) | 9 (60,0) | 12 (26,7) |
| 1 | 12 (40,0) | 6 (40,0) | 18 (40,0) |
| 2 | 7 (23,3) | 0 (0,0) | 7 (15,6) |
| 3 | 8 (26,7) | 0 (0,0) | 8 (17,8) |
| Total | 30 (100,0) | 15 (100,0) | 45 (100,0) |

Keterangan: $\chi^2=12,6$, $p<0,006$

Pada tabel 3 tampak terdapat perbedaan bermakna ekspresi RT-PCR Hath1 pada subjek Kanker Kolorektal dengan Kelompok Kontrol. Tampak bahwa faktor transkripsi Hath1 diekspresikan pada Keganasan Kolorektal dengan berbagai tingkat ekspresi secara kualitatif, tetapi hanya sedikit diekspresikan pada subjek kontrol.

Pada Tabel 4 tampak bahwa Hath1 diekspresikan pada berbagai tingkat stadium. Tidak dilakukan perhitungan statistik pada tabel ini, karena lebih dari 80% sel pada tabel mempunyai nilai ekspektasi kurang dari 5. Dilakukan konversi kuantitatif dan dilakukan uji korelasi, tampak bahwa secara bermakna, Hath1 diekspresikan pada stadium kanker yang lebih lanjut.

Tabel 4. Perbandingan Ekspresi Hath1 dengan Stadium pada Subjek Kanker Kolorektal

| Ekspresi Hath1 | Stadium | | | |
|----------------|---------|----|-----|----|
| | I | II | III | IV |
| 0 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 6 | 2 | 1 |
| 2 | 0 | 5 | 2 | 0 |
| 3 | 0 | 4 | 4 | 0 |

Tabel 5 memperlihatkan ekspresi Hath1 pada berbagai tingkat diferensiasi kanker. Semua sel pada tabel mempunyai nilai ekspektasi kurang dari 5, sehingga dilakukan konversi data. Terlihat perbedaan bermakna antara ekspresi Hath1 dengan diferensiasi kanker. Ekspresi Hath1 lebih cenderung terjadi pada kanker dengan diferensiasi yang kurang baik (diferensiasi sedang atau buruk).

Tabel 5. Perbandingan Ekspresi Hath1 dengan Diferensiasi pada Subjek Kanker Kolorektal

| Ekspresi Hath1 | Diferensiasi | | |
|----------------|--------------|--------|-------|
| | baik | sedang | buruk |
| 0 | 4 | 1 | 1 |
| 1 | 1 | 6 | 2 |
| 2 | 0 | 4 | 3 |
| 3 | 2 | 1 | 5 |

Pada Tabel 6 ekspresi Hath1 dihubungkan dengan tipe karsinoma. Uji korelasi Spearman tidak menemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi Hath1 dengan tipe karsinoma. Dilakukan konversi data menjadi tabel 2x2. Karena lebih dari 20% sel terdapat nilai ekspektasi kurang dari 5, dipilih uji eksak Fisher untuk mengetahui hubungan ekspresi Hath1 dengan tipe karsinoma. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi Hath1 dengan tipe karsinoma.

Terdapat berbagai tingkat diferensiasi tumor pada kelompok kanker kolorektal, menggambarkan bahwa kanker kolorektal mempunyai berbagai tingkat dan karakter pertumbuhan karsinogenesis. Berbagai teori

mekanisme karsinogenesis telah banyak diterangkan. Adanya deregulasi lingkungan homeostatik mukosa kolon adalah tanda paling dini terjadinya karsinogenesis. Proses tersebut biasanya berupa ekspansi kompartemen kript proliferasi, diikuti oleh terhambatnya atau inhibisi diferensiasi seluler dan apoptosis.

Tabel 6. Perbandingan Ekspresi Hath1 dengan Tipe Karsinoma pada Subjek Kanker Kolorektal

| Ekspresi Hath1 | Tipe karsinoma | | Total |
|----------------|----------------|----------|-------|
| | Non-mucinous | Mucinous | |
| 0 | 4 | 1 | 5 |
| 1 | 6 | 1 | 7 |
| 2 | 7 | 0 | 7 |
| 3 | 8 | 0 | 8 |

Hath1 diketahui berperan sebagai regulator positif yang penting dalam diferensiasi sel terminal. Pada penelitian ini, Hath1 secara bermakna terekspresi pada subjek kanker kolorektal, tetapi tidak diekspresikan pada subjek kontrol. Hal ini sesuai dengan pengamatan peneliti terdahulu, bahwa Hath1 hanya sedikit atau tidak terekspresi pada jaringan normal dan jaringan kanker organ lain, seperti payudara, paru, dan liver. Meskipun demikian, potensi peranan Hath1 pada kanker kolorektal masih belum dapat diterangkan.

Pada kanker kolorektal, aktivasi *Wnt signaling* sering disebabkan oleh stabilisasi dan akumulasi β -catenin inti. β -catenin inti tersebut dapat terakumulasi melalui hilangnya fungsi *adenomatous polyposis coli*, inaktivasi *Axin*, suatu mutasi aktivasi β -catenin.

Kanker kolorektal disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain; rantai aktivasi *onkogen*, seperti K-ras, inaktivasi supresor tumor, seperti p53. Gen-gen lain seperti Cox-2, EGFR dan TGF β , juga telah diidentifikasi sebagai faktor yang berperan dalam karsinogenesis kolon. Deregulasi ekspresi gen yang terjadi pada regulasi siklus sel, seperti *cyclin D1*, *p21*, dan *p27*, juga terjadi pada kanker kolon. Masih terdapat banyak fenomena lain yang belum dieksplorasi pada karsinogenesis kolorektal. Hath1 diduga mempunyai efek supresor terhadap karsinogenesis kolon. *Down-regulation Hath1* terjadi pada kanker kolorektal.

Kanker kolorektal berasal dari sel epitel kolon. Kanker terbentuk menjadi salah satu sub tipe histologi yang jelas. Salah satu karakteristik kanker kolon adalah bagaimana sel memproduksi dan mensekresi mucin sel goblet. Mayoritas kanker kolon adalah nonmucinous; sedangkan kanker tipe *mucinous* dan *signet ring* merupakan 10-20% dari semua kanker kolorektal. Kanker *mucinous* dan *signet ring* kemungkinan terjadi melalui *pathway* yang berbeda dengan kanker kolon lainnya.

Banyak faktor yang mempengaruhi patobiologi dan histologi kanker kolon. *Wnt signaling* diperkuat dalam kompartemen nonproliferasi dari kript kolon normal melalui mutasi poliposis adenoma atau β -catenin. *Wnt signaling* menginduksi ekspresi gen yang merangsang pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, dan supresi apoptosis.

Studi ini memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi faktor transkripsi Hath1 dengan stadium kanker kolorektal. Ekspresi Hath1 lebih

kuat pada stadium kanker yang tinggi. Ekspresi Hath1 dapat mempengaruhi sifat biologis sel kanker kolon. Faktor tersebut diketahui menyebabkan *down-regulation* pada *karsinogenesis*. Lebih jauh lagi, ekspresi Hath1 pada sel kanker kolon menghilangkan potensi proliferasi sel dan meningkatkan ekspresi Muc2. Hubungan antara *Wnt signaling* dan ekspresi Hath1 telah digambarkan dengan percobaan *transfeksi poliposis adenoma wild-type* atau vektor *Lef1 dominant-negative* yang diinduksi dengan ekspresi Hath1 pada sel.

Hath1 diperlukan *sel goblet* untuk biogenesis, dan efeknya terhadap ekspresi *gen Muc2* menyebabkan timbul teori bahwa Hath1 memegang peranan dalam diferensiasi kanker kolon yang akan berkembang menjadi kanker *mucinous* dan *signet ring*. Pada penelitian ini, tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi Hath1 dengan tipe karsinoma, apakah karsinoma tipe *mucinous* atau *nonmucinous*. Hipotesis mengenai hal ini ditolak. Kemungkinan hal ini terjadi karena faktor transkripsi Hath1 tidak secara langsung dan sebagai satu-satunya faktor yang menentukan diferensiasi sel karsinoma. Peneliti lain menemukan terdapat faktor transkripsi lain yang mempengaruhi *downstream* dari *Notch signaling pathway*, antara lain *Hes1*, *NeuroD*, dan *Neurogenin3*; juga mempengaruhi diferensiasi sel. Null mutan tikus berupa *Hes1*, lebih merupakan represor transkripsi bHLH daripada sebagai aktivator seperti *Math1*. Elektropoli *Hes1* dan *Math1* secara bersamaan di jaringan telinga dalam dapat memblokir diferensiasi sel rambut yang terinduksi oleh *Math1*. Hal ini menggambarkan bahwa Hath1 berantagonis dengan *Hes1* dalam pertumbuhan epitel

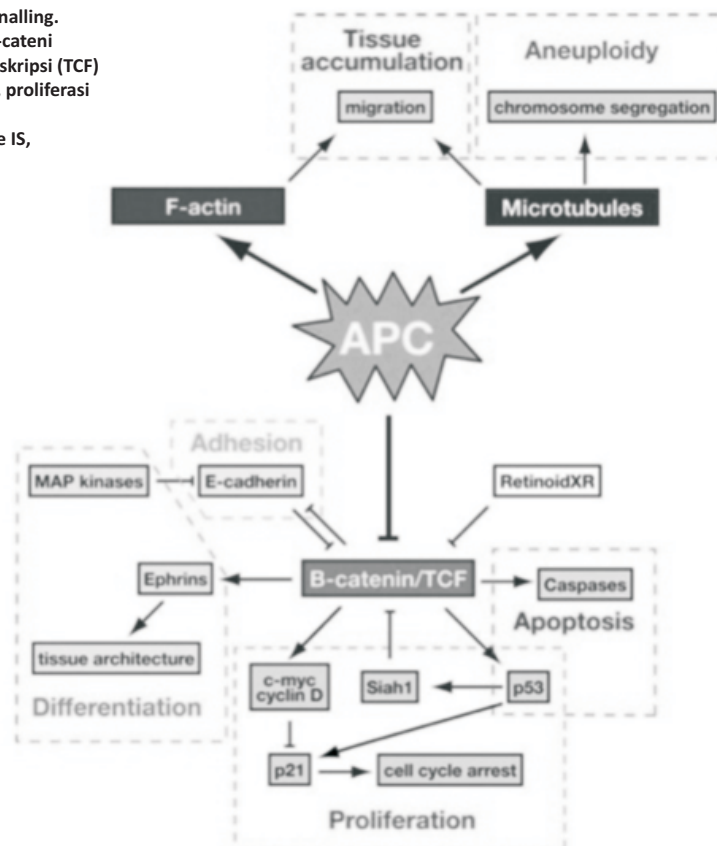
kolon, tetapi seberapa besar kemaknaan sifat antagonistik ini masih harus dinilai lebih lanjut lagi.

Studi ini juga memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi faktor transkripsi Hath1 dengan diferensiasi kanker kolorektal. Leow dkk melaporkan bahwa Hath1 dapat menghambat proliferasi sel, menginduksi marker diferensiasi sel goblet, Muc2, pada mukosa sel kanker kolon, mensupresi pertumbuhan independen sel kanker kolon pada formasi koloni *soft agar*, dan lebih bermakna, menghambat pertumbuhan sel kanker kolon HT29 pada percobaan xenograft. Yang dkk sebelumnya telah melaporkan bahwa *Math1* esensial untuk diferensiasi berbagai sel epitel sekretori pada usus, antara lain sel Goblet. Sel Goblet adalah sel yang jumlahnya berkurang sekali atau bahkan hilang pada adenokarsinoma kolon.

Dengan demikian, studi ini memperlihatkan peranan faktor transkripsi *gen Hath1* dalam karsinogenesis kanker kolorektal. Hath1 berperan sebagai regulator positif yang penting dalam diferensiasi sel terminal. Hath1 secara bermakna terekspresi pada subjek kanker kolorektal, tetapi tidak diekspresikan pada subjek kontrol. Terjadi *down-regulation Hath1* pada kanker kolorektal. Hath1 diekspresikan secara kuat pada kanker stadium lanjut dan pada kanker dengan diferensiasi buruk.

Posisi faktor transkripsi Hath1 dalam karsinogenesis kemungkinan terletak di langkah awal karsinogenesis. *Wnt signalling* terkait dengan β -catenin memberikan sinyal transkripsi untuk mengkode beberapa instruksi untuk diferensiasi, proliferasi dan apoptosis. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1. Wnt signalling.
Terlihat peranan β -cateni
dengan faktor transkripsi (TCF)
dalam diferensiasi, proliferasi
dan apoptosis.
Dikutip dari N  thke IS,
2004



Terdapat dua potensi aplikasi pemeriksaan faktor transkripsi *Hath1* dalam praktek klinis penanganan penderita kanker kolorektal. Pertama, pemeriksaan *gen Hath1* dapat dipakai sebagai alat skrining genetik untuk kanker kolorektal. Tes genetik akan dapat mengidentifikasi subjek yang potensial menderita kanker kolorektal, tetapi belum bermanifestasi secara makro maupun mikro anatomi. Hal ini dapat dilakukan pada subjek yang risiko tinggi mendapat karsinoma kolorektal, seperti mereka yang memenuhi kriteria Amsterdam.

Kriteria Amsterdam dibuat untuk dapat mengidentifikasi pasien HNPCC, tetapi potensial dapat dipakai untuk mengidentifikasi kanker kolorektal herediter lain. Kriteria ini termasuk:

1. Tiga saudara dengan kanker kolorektal, dua diantaranya saudara sedarah tingkat satu dengan saudara ketiga
2. Paling tidak ada dua generasi yang terkena
3. Paling tidak satu orang sudah didiagnosis kanker sebelum usia 50 tahun.

Bagi subjek yang telah teridentifikasi mengekspresi *gen Hath1*, dapat dilakukan satu atau beberapa hal:

1. Melakukan test skrining untuk kanker kolorektal lebih sering dan lebih dini daripada populasi normal
2. Melakukan usaha pencegahan dengan cara modifikasi diet dan pola hidup
3. Menjalani tindakan profilaktik dibawah *informed consent*, misalnya reseksi kolon profilaktik.

Ilmu mengenai *gen* untuk memprediksi adanya kanker di kemudian hari masih akan berkembang lebih lanjut lagi di masa datang. Pada saat ini, kita baru mengerti pada tahap awal bagaimana suatu *gen* dapat memprediksi risiko kanker dan aspek kesehatan lainnya. Diharapkan penelitian faktor transkripsi *Hath1* ini dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan dalam menguak karsinogenesis kolorektal secara lebih lengkap lagi.

Potensi aplikasi pemeriksaan faktor transkripsi *Hath1* dalam praktek klinis penanganan penderita kanker kolorektal yang kedua adalah menjadi salah satu target untuk terapi *gen*. Terapi *gen* merupakan suatu pendekatan baru yang rasional terhadap terapi kanker. Hal ini dapat merupakan adjuvan terhadap terapi konvensional. *Gen Hath1* berperan dalam memberikan sinyal transkripsi dalam *Wnt signalling*. Pada penelitian ini, *gen Hath1* diekspresikan kuat pada subjek kanker kolorektal, menandakan bahwa terdapat peranan *Hath1* dalam karsinogenesis kolorektal. Terapi *gen* telah diidentifikasi mempunyai potensi dalam pencegahan dan terapi berbagai kelainan seperti *cystic fibrosis*, diabetes mellitus, penyakit koroner jantung, hemophilia dan AIDS. Terbuka kemungkinan, *Hath1* potensial dijadikan target terapi untuk mencegah atau mengobati kanker kolorektal.

Meskipun penelitian ini memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna antara ekspresi *Hath1* subjek kanker kolorektal dengan subjek kontrol, terdapat kelemahan yang kemungkinan dapat diperbaiki pada penelitian dimasa datang. Kelemahan

dari studi ini antara lain tidak dilakukan usaha pengambilan sampel secara kluster agar terdapat dispersi dari berbagai suku bangsa, sehingga dapat dicari jawaban apakah memang betul terdapat perbedaan antara berbagai suku bangsa. Tentunya diperlukan jumlah sampel yang lebih besar untuk dapat memperoleh variabilitas dispersi ini, agar diperoleh pengertian yang lebih dalam mengenai perbedaan antar suku bangsa ini. Survey epidemiologis seperti ini, dengan jumlah sampel yang besar, akan memakan biaya yang sangat besar dan waktu yang panjang. Diperlukan penelitian skala besar untuk menjawab fenomena ini.

Simpulan

Faktor transkripsi *gen Hath1* diekspresikan lebih kuat pada karsinoma kolorektal, dan diekspresikan secara lemah pada subjek non karsinoma. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi *Hath1* dengan tipe karsinoma, apakah karsinoma tipe mucinous atau *non-mucinous*. Pemeriksaan faktor transkripsi *gen Hath1* dapat digunakan sebagai salah satu marker biomolekuler untuk mendeteksi karsinoma kolorektal.

Daftar Pustaka

- Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. *International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption*. Cancer 1986;58 (11): 2363-2371.
- Keighley M, Williams N. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. WB Saunders Co, London, 1993.
- Sjamsuhidajat R, Natawijana HA, Kartowisastro H. *Faktor penyebab dan resiko kanker usus besar. Simposium Upaya Penemuan Keganasan Usus Besar Secara Dini*, Semarang 1986.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK. *SEER Cancer Statistics Review 1973-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Maillard, et al: *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma*. N Engl J Med 1991; 324 (11): 709-15.
- National Cancer Institute. *Prevention of Colorectal Cancer*. http://www.cancer.gov/templates/doc_pdq.aspx?cdrid=62763 [10/01/2007]
- Chung-Faye GA, Kerr DJ. *Gene therapy strategies for colon cancer*. Molecular Medicine Today 2000; 6(2): 82-87.
- Reddy BS, Tanaka T, Simi B. *Effect of different levels of dietary trans fat or corn oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats*. J Natl Cancer Inst 1985;75 (4): 791-798.
- Doll R, Peto R. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. J Natl Cancer Inst 1981;66 (6): 1191-1308.
- Steele RJC. Colonic cancer. In: Phillips RKS (ed). *Colorectal Surgery*. 3rd ed. Elsevier Saunders, The Netherlands, 2005.
- Leow CC, Romero MS, Ross S, Polakis P, Gao W. *Hath1, downregulated in colon adenocarcinomas, inhibits proliferation and tumorigenesis of colon cancer cell*. Cancer Res 2004; 64: 6050-6057.
- Akazawa C, Ishibashi M, Shimizu C, Nakanishi S, Kageyama R. *A mammalian helix-loop-helix factor structurally related to the product of Drosophila proneural gene atonal is a positive transcriptional regulator expressed in the developing nervous system*. J Biol Chem 1995; 270: 8730-8738.
- Ben-Arie N, Bellen JD, Armstrong DL, McCall AE, Gordadze PR, Guo Q, Matzuk MM, Zoghbi HY. *Math1 is essential for genesis of*

- cerebellar granule neurons*. Nature 1997; 390: 169-172.
- Bermingham NA, Hassan BA, Price SD, Vollrath MA, Ben-Arie N, Eatock RA, Bellen HJ, Lysakowski A, Zoghbi HY. *Math1. an essential gene for the generation of inner ear hair cells*. Science 1999; 284: 1837-1841.
- Augenlicht L, Velcich A, Mariadason J, Bordonaro M, Heerdt B. *Colonic cell proliferation, differentiation, and apoptosis*. Adv Exp Med Biol 1999; 470: 15-22.
- Park ET, Oh HK, Gum JR, Crawley SC, Kakar S, Engel J, Leow CC, Gao WQ, Kim YS. *Hath1 expression in mucinous cancers of the colorectum and related lesions*. Clin Cancer Res 2006; 12(18): 5403-5410.
- Enus S, Natadisastra G, Shahib NM, Soelaeman R. *Peran lem fibrin otologus pada penempelan tandur konjunktiva bulbi mata kelinci terhadap ekspresi gen Fibronektin dan Integrin*. MKB 2011; 43.
- Jensen J, Pedersen EE, Galante P, Hald J, Heller RS, Ishibasi M, et al. *Control of endodermal endocrine development by Hes-1*. Nat Genet 2000; 24: 36-44.
- Yang Q, Bermingham NA, Finegold MJ, Zoghbi HY. *Requirement of Math1 for secretory cell lineage commitment in the mouse intestine*. Science 2001; 294: 2155-2158.
- Näthke IS. *The Adenomatous Polyposis Coli Protein: The Achilles Heel of the Gut Epithelium*. Ann Rev Cell and Dev Biology 2004; 20: 337-366.
- Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. *The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICGHNPC)*. Dis Colon Rectum 1991; 34: 424-425.