

**POTENSI KOMBINASI *miR-15a-16/A10-3.2* DENGAN *Methylselenolcystein* DARI *Geobacillus sp.* SEBAGAI PENGEMBANGAN TERAPI KANKER PROSTAT**

Tita Dwi Cahyaningtyas\*

\*Dokter Umum RSUD Jagakarsa, Jakarta Selatan

**Abstrak (Indonesia)**

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang terbanyak di dunia termasuk di Indonesia. Dengan jumlah terbanyak adalah kanker prostat dan kanker paru-paru. Kanker prostat merupakan kanker pembunuh nomor dua pada pria setelah kanker paru-paru dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker bagi pria lansia. Kanker prostat disebabkan oleh mutasi gen di dalam *androgen receptor* (AR). AR merupakan reseptor androgen dalam sel prostat yang berperan sebagai aktivator pertumbuhan sel prostat. Mutasi yang terjadi pada gen AR ini akan menyebabkan terjadinya perubahan struktur AR sehingga efek yang ditimbulkan ketika teraktivasi meningkat. Sampai saat ini terapi penanganan kanker prostat yang umum adalah jenis kemoterapi dan terapi hormon. Selain efek terapi pada kanker prostat, terapi hormon, seperti estrogen dan testosteron, dapat mengakibatkan penyakit jantung dan diabetes, serta dapat menyebabkan impotensi karena terhentinya produksi testosteron. Terapi terbaru adalah dengan menggunakan *mikro-RNA* (miRNA). Salah satu yang ditemukan sebagai terapi kanker adalah miRNA tipe miR-15a dan miR-16. Kedua miRNA berperan sebagai penghambat pertumbuhan sel dan pemicu apoptosis sel. Pada kondisi kanker, kedua miRNA ini ditekan sehingga dengan menambahkan miRNA dari luar tubuh atau meningkatkan induksinya dalam tubuh dapat menekan pertumbuhan sel kanker itu sendiri. Dengan penambahan *delivery agent* yang mampu membawa miRNA menuju sel prostat, yaitu *aptamer A10-3.2*, membuat miR-15a-miR-16/A10-3.2 dapat digunakan sebagai terapi kanker prostat yang spesifik. Sementara itu, keberadaan miRNA diregulasi oleh protein Argonaute yang mendegradasi miRNA yang tidak dipakai dalam sel. Untuk itu, kami mengajukan *methylselenol* sebagai kemoterapi miRNA ini. *Methylselenol* merupakan suatu senyawa metabolit selenium yang berperan dalam menekan produksi mRNA sel kanker prostat, senyawa ini berasal dari bakteri termofilik, *Geobacillus sp.* Bakteri ini akan menghasilkan *methylselenocystein* yang kemudian dalam hepar akan diubah menjadi *methylselenol*. *Methylselenol* ini lah yang akan disirkulasikan dalam tubuh dan mencapai prostat untuk menekan pertumbuhan sel kanker. Sehingga kombinasi kombinasi antara miR-15a dan miR-16 yang dikonjugasikan dengan *RNA aptamer A10-3.2* bersama *methylselenol* yang diperoleh dari bakteri *Geobacillus sp.* merupakan terapi paling tepat dalam pengobatan kanker prostat.

**Sejarah Artikel**

Submitted: 2 July 2023

Accepted: 12 July 2023

Published: 13 July 2023

**Kata Kunci**miR-15a-miR-16/A10-3.2, Methylselenocystein, *Geobacillus sp.*, Kanker Prostat**PENDAHULUAN**

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang terbanyak di dunia termasuk di Indonesia. Menurut data WHO pada tahun 2008 sebanyak 245 per 100.000 penduduk Indonesia meninggal karena kanker pertahunnya, dan 136 di antaranya adalah laki-laki. Dengan jumlah terbanyak adalah kanker prostat dan kanker paru-paru (WHO, 2008). Kanker prostat merupakan kanker pembunuh nomor dua pada pria setelah kanker paru-paru dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker bagi pria lansia. Kanker ini menyerang 29% pria berumur 30 – 40 tahun dan 64% pria berumur 60 – 70 tahun (Nelson, 2003). Sedangkan di Indonesia prevalensi kanker prostat meningkat tiga kali lipat pada sepuluh tahun terakhir. Prevalensi penderita kanker prostat

di Indonesia pada tahun 2010 mencapai 451 per 100.000 penduduk. Tiap tahun angkanya meningkat 10–40 persen (Umbas, 2011).

Mengingat semakin meningkatnya jumlah penderita kanker prostat di dunia, banyak peneliti yang berlomba-lomba menciptakan terobosan baru tentang penemuan obat anti kanker prostat. Sekarang ini terapi penanganan kanker prostat yang umum adalah jenis kemoterapi dan terapi hormon. Selain efek terapi pada kanker prostat, terapi hormon, seperti estrogen dan testosteron, dapat mengakibatkan penyakit jantung dan diabetes, serta dapat menyebabkan impotensi karena terhentinya produksi testosteron (Werner, 2011). Kemoterapi juga dapat menyebabkan kerusakan DNA maupun sel-sel tubuh yang sehat, dan tentunya ini akan menimbulkan masalah baru (Schmitz, 2011).

Kanker prostat dapat diawali dengan terjadinya mutasi gen di dalam *androgen receptor* (AR). AR merupakan reseptor androgen dalam sel prostat yang berperan sebagai aktivator pertumbuhan sel prostat. Mutasi yang terjadi pada gen AR ini akan menyebabkan terjadinya perubahan struktur AR sehingga efek yang ditimbulkan ketika teraktivasi meningkat (Zhu, 2010). Untuk itu, peneliti mengajukan terapi terbaru, yaitu terapi dengan menggunakan *RNA interference* (RNAi). RNAi yang digunakan ada tiga macam, yaitu *small-interfering RNA* (siRNA), *mikro-RNA* (miRNA), dan *piwi-interacting RNA* (piRNA). Salah satu yang baru-baru ini ditemukan sebagai terapi kanker adalah miRNA tipe miR-15a dan miR-16. Kedua miRNA berperan sebagai penghambat pertumbuhan sel dan pemicu apoptosis sel. Pada kondisi kanker, kedua miRNA ini ditekan sehingga dengan menambahkan miRNA dari luar tubuh atau meningkatkan induksinya dalam tubuh dapat menekan pertumbuhan sel kanker itu sendiri (Bonci, 2009).

Kelemahan dari terapi menggunakan miRNA ini adalah tidak adanya *delivery agent* yang dapat membawanya menuju sel yang tepat untuk menjalankan aksinya. Penelitian saat ini menunjukkan bahwa telah disintesis *delivery agent* yang menuju sel prostat, yaitu A10-3.2. Oleh karena itu, penulis mengajukan gagasan untuk menggunakannya sebagai *delivery agent* untuk miR-15a dan miR-16 sebagai terapi kanker prostat (Wu, 2011).

Selain itu, kelemahan yang dimiliki oleh miRNA adalah adanya protein Argonaute dalam sitoplasma sel. Protein ini berperan untuk mendegradasi miRNA yang tidak terpakai dalam sel. Untuk itu, kami mengajukan *methylselenol* sebagai koterapi miRNA ini (Kai, 2010). *Methylselenol* merupakan suatu senyawa metabolit selenium yang berperan dalam menekan produksi mRNA sel kanker prostat untuk kepentingan proliferasi sel. Senyawa ini dapat diperoleh melalui metabolisme selenium oleh bakteri termofilik, salah satunya adalah *Geobacillus sp.* Bakteri ini akan menghasilkan *methylselenocystein* yang kemudian dalam hepar akan diubah menjadi *methylselenol*. *Methylselenol* ini lah yang akan disirkulasikan dalam tubuh dan mencapai prostat untuk menekan pertumbuhan sel kanker (Yeon, 2006).

Dari beberapa data di atas, penulis mengajukan gagasan tentang terapi kanker prostat dengan menggunakan kombinasi antara miR-15a dan miR-16 yang dikombinasikan dengan *RNA aptamer* A10-3.2 bersama *methylselenol* yang diperoleh dari bakteri *Geobacillus sp*

## METODE PENULISAN

### Jenis Penulisan

Jenis penulisan karya tulis ini adalah jenis tulisan deskriptif dan eksploratif. Karya tulis ini menggambarkan dan menjelaskan dengan pola umum - khusus (induktif) tentang **“Potensi Kombinasi miR-15a-miR-16/A10-3.2 dengan Methylselenocystein dari *Geobacillus sp.* sebagai Pengembangan Terapi Kanker Prostat”**.

## Jenis dan Sumber Data

### Jenis Data

Data yang dikumpulkan adalah data kualitatif dan kuantitatif. Data kualitatif yang digunakan yaitu data berupa kata-kata dan gambar. Sehingga, karya tulis ini berisi kutipan-kutipan data untuk memberikan gambaran penyajian karya tulis ini. Data kuantitatif yang digunakan berupa angka kejadian penyakit (insidensi) dan dosis atau takaran penggunaan bahan aktif sebagai terapi.

### Sumber data

Sumber data karya tulis adalah dari buku, jurnal penelitian, dan majalah yang didapatkan dari perpustakaan maupun dari situs internet.

### Metode Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data karya tulis ini adalah dengan melakukan studi literatur. Studi literatur dilakukan pada buku, jurnal penelitian, majalah, dan artikel-artikel di internet tentang “Potensi Kombinasi miR-15a-miR-16/A10-3.2 dengan Methylselenocystein dari *Geobacillus sp* sebagai Pengembangan Terapi Kanker Prostat”.

Dari berbagai informasi tersebut dilakukan kombinasi dan komunikasi sehingga ditemukan bentuk rumusan masalah yang menjadi fokus pembicaraan. Proses komunikasi dilakukan dengan menggunakan dua metode, yaitu :

1. Metode deskriptif, yaitu dengan menganalisis data atau informasi yang diperoleh dan memberikan prediksi mengenai masalah yang akan dibahas.
2. Metode deduksi, yaitu proses analisa data atau informasi dengan pemberian argumentasi melalui berpikir logis dan bertitik tolak dari pernyataan yang bersifat umum menuju suatu kebenaran yang bersifat khusus.

### Metode Analisis Data

Karya tulis ini menggunakan analisis data secara induktif. Upaya analisa data menyangkut empat komponen yaitu:

1. Pengumpulan data : pengumpulan data diperoleh dari catatan, observasi dan jurnal hasil penelitian;
2. Reduksi data : memilih data-data yang penting dan menggabungkan menjadi satu kesatuan.
3. Interpretasi data dan penyimpulan : memilih yang penting, membuat kategori, membuang yang tidak dipergunakan, menginterpretasi dan menyimpulkan.

Pemecahan masalah dilakukan dengan mengadakan studi silang antara data–data yang terkumpul dengan didasarkan dengan metode deskriptif dan analisis antara data terkumpul.

## PEMBAHASAN

**Mekanisme kerja kombinasi miRNA/A10-3.2 dengan Methylselenol dalam menghambat perkembangan sel kanker.**

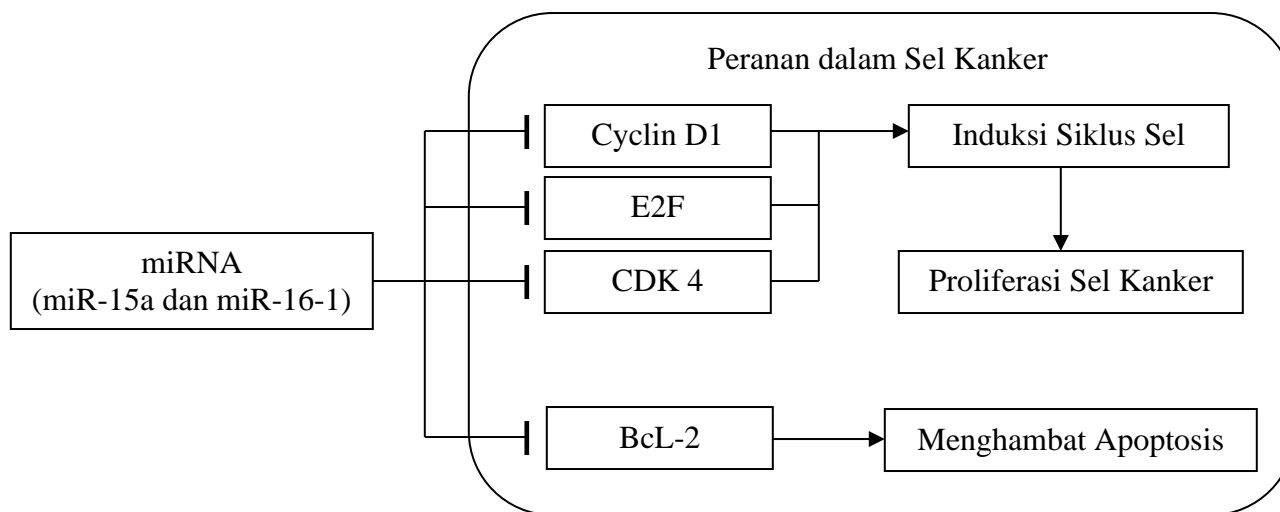
**Mekanisme miRNA/A10-3.2 dalam menghambat perkembangan sel kanker**

MiRNA sebagai gen regulator terlibat dalam berbagai kejadian kanker. Beberapa kanker, termasuk kanker prostat, diketahui terjadi akibat terdapat perubahan pada daerah 13q14, yang merupakan gen microRNA mir-15a/16-1, yang menyebabkan penurunan miRNA matur (Erica, 2009), sehingga proses *down-regulatesel* terganggu. Penambahan miRNA eksogenus saja

belum bisa dijadikan terapi untuk penurunan miRNA pada sel kanker prostat. miRNA perlu dikonjugasikan oleh aptamer RNA A10-3.2 sehingga dapat mencapai sel kanker prostat dan menjalankan peranannya di dalam sel.

Mekanisme miRNA ini dalam kejadian kanker mempengaruhi post-transkripsi gen dari berbagai protein. Pertama, miRNA ini menghambat protein cyclin D1 dalam proses translasinya dan meningkatkan degradasi terhadap protein cyclin tersebut sehingga menginduksi siklus sel untuk tetap pada fase G1 (Erica,2009).Kedua, miRNA mampu menghambatB-cell lymphoma 2 (BcL-2), sebuah protein onkogenik yang menghambat apoptosis dan berperan dalam hiperaktifitas dari banyak sel kanker (Andreas, 2011).

Yang ketiga, miRNA mendegradasi protein E2F (Tazawa,2007). Dengan berkurangnya E2F yang berperan dalam progresi siklus sel, pertumbuhan sel kanker dapat dihambat . Terakhir, miRNA ini menghambat protein CDK4, sebuah protein kinase yang memicu siklus sel. Pada kejadian kanker jumlah protein kinase CDK4 meningkat, dengan penambahan miRNA eksogenus mampu menginterferensi masuk ke dalam sel kanker dan berikatan dengan mRNA protein CDK4 sehingga translasi terganggu(Cimmino, 2005).



**Gambar 4.1** Diagram Mekanisme miR-15a dan miR-16-1 dalam Sel Kanker Prostat

### Mekanisme *MethylSelenenol* dalam down-regulasi sinyal androgen reseptor pada kanker prostat

Kali ini kita menfokuskan pada kemampuan *methylselenol* sebagai kemopreventif kanker prostat dengan menghambat migrasi, metastase dan siklus sel(Huawei Zeng,2006). Mekanisme kerjanya antara lain menghambat translokasi androgen-reseptor (AR) menuju nukleus, meningkatkan rekrutmen korepressor sehingga mampu menghambat transkripsi mRNA, merusak mRNA, meningkatkan degradasi protein AR (Jae Yeon *et al*, 2006), dan meregulasi sinyal transduksi yang berperan dalam perkembangan sel kanker(Huawei Zeng,2011).

Dalam kejadian kanker prostat, AR mengalami mutasi sehingga aktivitasnya menjadi berlebihan. Sistemubiquitin-proteasom 26s yang berfungsi sebagaipendegradasi protein sel (Hui-Kuan Lin *et al*,2002) juga berperan penting dalam kanker prostat. *Methylselenol* bekerja sebagai

peningkat aktifitas proteasom ini sehingga protein AR lebih banyak didegradasi. Selain itu, methylselenol meningkatkan transkripsi lysosom caphthesin B dan caphthesin L untuk didegradasi PSA melalui aktivasi lysosomal (Sung Dae Cho *et al*, 2004).

Kompleks Androgen-AR selanjutnya memasuki nukleus berinteraksi dengan coregulator untuk mencapai aktifitas transaktivasi maksimal, coregulator terdiri dari aktifitas E3 ligase yang melalui ubiquitin-proteasom pathway mengatur pergantian AR di nukleus. Sehingga bisa dikatakan bahwa ubiquitin-proteasom meningkatkan translokasi AR menuju nucleus. Ditambah lagi adanya DHT meningkatkan ikatan bertemunya AR dengan coregulator TIF1 dan SRC1 dengan promotor gen PSA, dua kejadian ini dihambat oleh adanya methylselenol yang mula-mula menghambat aktifitas 5 $\alpha$  reduktase sehingga tidak terjadi konversi testosteron menjadi DHT (Sung Dae Cho *et al*, 2004) sehingga ekspresi berbagai gen dan factor pertumbuhan bisa dihambat dan membuat sel tetap dalam fase G0/G1 (Jae Yeon *et al*, 2006).

Pengaruh methylselenol sebagai antikanker mengaktifasi caspase dan apoptosis sel tumor dengan merusak membran mitokondria melalui penekanan oksidasi dan menyebabkan cytotrom c keluar ke sitosol. Methylselenol bekerja pula pada beberapa transduksi sinyal yang berpengaruh pada pertumbuhan sel kanker. Methylselenol meningkatkan ekspresi *cyclin-dependent kinase inhibitor 1C* (CDKN1C), yang merupakan gen supresi tumor; *heme oxygenase 1* dan *platelet/endothelial cell adhesion molecule*, yang merupakan enzim pelindung sel dan menurunkan beberapa resiko pertumbuhan kanker; gen PPAR $\gamma$ , yang membuat sel apoptosis, diferensiasi sel, dan menghambat pertumbuhan; dan *antimetastatic tissue inhibitor metalloproteinase* (TIMP)-1 and TIMP-2. Selain itu, methylselenol menurunkan ekspresi *BCL2-related protein A1*, yang berperan dalam mengurangi pelepasan *proapoptotic cytotrom c* dari mitokondria, mengblok aktivasi caspase dan menghambat apoptosis; E2F, yang berperan dalam progresi siklus sel; dan p53 (Huawei Zeng, 2011).

## Mekanisme Pembuatan PAMAM-PEG dan PAMAM-PEG-APT

### Sintesis PAMAM-PEG dan PAMAM-PEG-APT

Sebuah konjugasi dengan perbandingan 1:2 dari PAMAM dan NHS-PEG3400-MAL disiapkan dengan reaksi spesifik antara gugus amino primer pada permukaan PAMAM dan gugus NHS turunan PEG bifunctional (nPAMAM: nNHSPEG3400-MAL = 1:2). Reaksi kemudian dikerjakan di larutan fosfat-buffer (pH 8,0) selama 15 menit pada suhu kamar. Konjugat yang dihasilkan, PAMAM-PEG, dimurnikan dengan ultrafiltrasi menggunakan membran cutoff 5kDa berat molekul untuk menghapus PEG yang tidak bereaksi, dan buffer itu dirubah menjadi larutan fosfat-buffer dengan pH 7,0. PAMAM-PEG murni diperoleh dengan cara di lyophilized dan disimpan pada 4 ° C untuk digunakan (Wu *et al*, 2011).

Untuk mempersiapkan 3'-SH- modified aptamer (SH-APT), 0,1  $\mu$ mol OH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-SS-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-APT dilarutkan dalam 2,5 mL mM DTT 100 (pH 8,0), dan diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit. Seluruh sampel itu dimuat ke Glen Gel-Pak™ 2,5 (Glen Penelitian, Sterling, VA) desalting kolom, disetimbangkan dengan 25 mM natrium fosfat 50 mL (pH 6,0), diperbolehkan melalui tetesan, dan dilusi dengan 2,5 mL natrium fosfat (pH 6,0). Akhirnya, konjugasi murni SH-APT terkumpul (Wu *et al*, 2011).

Untuk konjugasi anti-PSMA aptamer dengan PAMAM-PEG, 0,2  $\mu$ mol MAL-activated PAMAM-PEG dilarutkan dalam 3ml nuclease-free larutan fosfat-buffer (pH 7,0), kemudian direaksikan dengan 0,1  $\mu$ mol SH-APT selama 12 jam pada suhu 4 ° C. Produk yang dihasilkan, PAMAM-PEG-APT, dimurnikan dengan ultrafiltrasi menggunakan membran cutoff 20 kDa berat

molekul untuk menghapus aptamer yang tidak bereaksi dan suspensi dalam nuclease-free water. Anti-PSMA aptamer-terkonjugasi PAMAM-PEG (PAMAM-PEG-APT) disimpan pada 4 ° C . Untuk sintesis DyLight-633-labeled conjugate, langkah pertama PAMAM direaksikan dengan DyLight-633 dalam 100 mM NaHCO<sub>3</sub> selama 12 jam pada 4 ° C, kemudian dimurnikan dengan membrane cutoff 20 kDa berat molekul (Wu et al,2011).

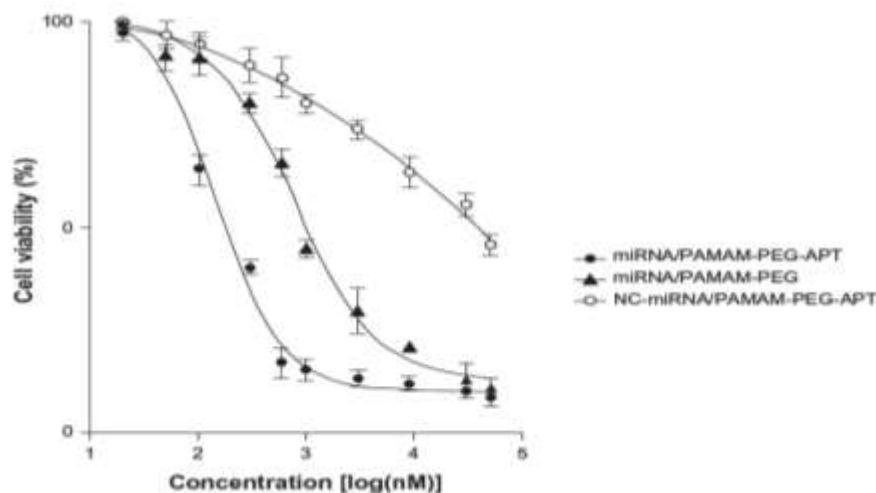
### Persiapan kompleks miRNA/PAMAM-PEG-APT

Kompleks miRNA/PAMAM-PEG-APT dipersiapkan dengan pencampuran (6 µg/pEGFP/500 uL DI air) dengan berbagai jumlah larutan stok polimer, sesuai dengan N / P rasio dari 1 sampai 25, menjadi volume akhir 1000 uL. Kompleks diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar sebelum analisis. Ukuran dan potensi zeta miRNA/PAMAM-PEG-APT kompleks yang terbentuk dalam air garam phosphate-buffered (10 mM, pH 7.4) di berbagai N / P rasio (1-25) diukur dalam rangkap tiga dengan menggunakan Zetasizer Nano-ZS90

### Studi Efektivitas Kombinasi miRNA dan *Methylselenol* sebagai Terapi Kanker Prostat

#### Efektivitas miRNA bersama A10-3.2 pada Terapi Kanker Prostat

Penggunaan miRNA dalam terapi kanker merupakan terobosan terbaru para peneliti saat ini. Adanya miRNA yang dapat langsung menuju sel kanker prostat dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker prostat. Penelitian aptamer RNA A10-3.2 yang baru dipublikasikan pada tanggal 18 Agustus 2011 menjanjikan hal tersebut menjadi kenyataan oleh karena kendala terapi miRNA adalah belum adanya pengiriman yang aman dan efektif kepada sel target (Wu, 2011). Seperti yang terlihat pada gambar 4.2, miRNA yang diantar oleh A10-3.2 lebih efektif bekerja dibanding yang tidak menggunakannya. Oleh karena itu, terapi kanker prostat dapat meningkat keefektivannya dengan menggunakan miR-15a dan miR-16-1 yang diantar oleh A10-3.2.



**Gambar 4.2** Efektivitas miRNA yang diantar oleh A10-3.2 (PAMAM-PEG-APT) dalam uji terapi terhadap LNCaP

### **Efektivitas *Methylselenol* dari *Geobacillus sp.* Pada Terapi Kanker Prostat**

*Methylselenol* bekerja spesifik pada reseptor androgen (AR) pada sel prostat. *Methylselenol* yang berasal dari MSC ini mampu menghambat proliferasi dengan membuat sel tetap berada dalam fase G0/G1, menginduksi pertahanan karsinogenik, menginduksi enzim detoksifikasi, menginduksi NADPH dehydrogenase, dan menginduksi aktifitas quinine 1 enzymatic yang merupakan marker pengganti dari keseluruhan aktifitas enzim fase 2 (HongJuan Zhao *et al.*,2003). Selain itu,*methylselenol* mampu menekan transaktivasi AR melalui pengurangan jumlah protein AR. Kemampuan *methylselenol* yang berkerja pada level AR transkripsi ini bukan hanya mampu mencegah kanker prostat tapi juga mencegah terjadi relaps setelah terapi endokrin (Hui-Kuan Lin *et al.*,2002).

Pada penelitian Li,2008 mengenai pengaruh MSC pada sel kanker prostat pada mencit, bahwa MSC dalam bentukan metabolitnya (*Methylselenol*) mampu meningkatkan aktifitas caspase3 (gambar 1B) ,mampu meningkatkan apoptosis sel kanker prostat, dan menurunkan volume tumor tanpa mengalami perubahan berarti dalam berat badan mencit.

### **Efektivitas Kombinasi miR-15a-miR-16-1/A10-3.2 dengan *Methylselenol* pada Terapi Kanker Prostat**

Penggunaan miRNA yang dapat langsung menuju sel kanker prostat dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker prostat. Mengingat bahwa adanya protein Argonaute dalam sitoplasma yang berperan dalam regulasi miRNA, membuat kurang efisiennya miRNA jika bekerja sendiri. Maka dari itu kombinasi miRNA dengan *Methylselenol* menjadi pilihan yang paling tepat dalam terapi kanker. Telah diketahui sebelumnya bahwa miRNA mampu menghambat translasi, akibat adanya argonaute kegiatan miRNA ini terhambat oleh karena itu *methylselenol* menutupi kekurangan dengan menghambat transkripsi. (Kai,2010)

Kombinasi miRNA dan *methylselenol* dapat berpengaruh pula terhadap E2F, factor yang berperan dalam siklus sel. MiRNA mampu menurunkan E2F dengan dibantu oleh keberadaan P53 yang diinduksi oleh *methylselenol*. Kombinasi antara miRNA/A10-3.2 dengan *methylselenol* juga mampu mengatasi ketidakspesifitas kemoterapi. Berapa kemoterapi yang terpengaruh oleh kehadiran *methylselenol* adalah MG132 dan Taxan. MG132 mampu meningkatkan apoptosis sel melalui aktifasi caspase3, dan menekan ekspresi mRNA AR. MG132 lebih difokuskan pada penghambatan ekspresi mRNA, sedangkan *methylselenol* menghambat MG132 dalam aktifitasnya sebagai penghambat degradasi(Hui-Kuan Lin *et al.*,2002). *Methylselenol* dan miRNA mampu pula menghambat mRNA, sehingga penggunaan MG132 tidak diperlukan lagi. Sementara, obat kemoterapi Taxan rentan terhadap mekanisme resisten obat yaitu menginduksi peningkatan ekspresi protein penghambat apoptosis (BCL2). Kombinasi miRNA-*Methylselenol* mampu menghambat BCL2 ini, sehingga kerja taxan tidak terganggu(Hongbo Hu *et al.*,2008)

### **KESIMPULAN**

Kesimpulan yang dapat diperoleh bahwa kombinasi miR-15a-miR-16/A10-3.2 dengan *methylselenocystein* dari *Geobacillus sp.* mampu menghambat perkembangan sel kanker prostat. MiR-15a-miR-16 yang bekerja mendegradasi mRNA dan menghambat translasi sel kanker prostat dikombinasi dengan *delivery agent aptamer* A10/3.2 sehingga mampu bekerja spesifik di sel kanker prostat. Ditambah lagi, Koterapi miR-15a-miR-16/A10-3.2 dengan *methylselenol* mampu menutupi kelemahan miR-15a-miR-16 yang didegradasi oleh Argonaute dengan bekerja pada penghambatan transkripsi. Dengan demikian progresifitas kanker prostat dapat dihentikan.

**SARAN**

- Saran-saran yang dapat penulis berikan adalah sebagai berikut:
- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi kombinasi miR-15a-miR-16/A10-3.2 dengan methylcystein sebagai penghambat perkembangan sel kanker prostat secara *in vitro* maupun *in vivo*.
- Perlu dilakukan ujicoba mengenai dosis optimum miR-15a-miR-16/A10-3.2 dengan methylselenocystein pada proses penghambatan perkembangan sel kanker prostat.
- Perlu ditelaah lebih lanjut mengenai kegunaan dan potensi *Geobacillus sp.* dalam menghasilkan methylselenocystein.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. WHO.2008. *Data dan statistics-mortality cancer*, deaths per 100.000.Diakses pada 22 juli 2011. Tersedia dari:<http://www.who.org>
2. William G. Nelson, M.D., Ph.D., Angelo M. De Marzo, M.D., Ph.D., and William B. Isaacs, Ph.D.2003."Prostate Cancer". *Engl J Med*; 349:366-381.
3. Umbas R.2011. *Kanker Prostat Bahaya Utama Lansia Pria* . Diakses pada 20 July 2011. Tersedia dari: <http://healhkompas.com>
4. Werner Stephan, MD, FACS.2011. *Hormonal teraphy for prostate cancer*. **Francis Urologi Associates LLC - Mid Atlantik Urologi Associates LLC**. Diakses 26 July 2011.Tersedia dari: [http:// www.wmfurology.com](http://www.wmfurology.com)
5. Schmitz, mathew.2011. *Chemotherapy for Prostate Cancer* . Diakses pada 23 July 2011.Tersedia dari: <http://www.prostatecancer.about.com>
6. Zhu, Menglei. 2010. *Function of Androgen Receptorin Prostate Cancer Epithelial Mesenchymal Transition and Mcrotubule Targeting* . University of Kentucky. Doctoral Dissertations paper 109.
7. Bonci D, Coppola V, Musumeci M, et al. 2008."The miR-15a-miR-16-11cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities". *Nature Medicine* 14(11):1271–1277.
8. Wu Xin;Baoyue Ding;Jing Gao *et al.*2011. "Second-Generation Aptamer-Conjugated PSMA-Targeted Delivery System for Prostate Cancer Therapy".Department of Pharmaceutics. Changhai Hospital. Second Military Medical University, Shanghai.
9. Kai, Z.; Pasquinelli, A. 2010. "MicroRNA assassins: factors that regulate the disappearance of miRNAs".*Nature structural & molecular biology*17(1): 5–10
10. Chun,Jae Yeon; Nadiminty., Nagalakshmi; Lee ,Soo Ok, et al. 2006. *Mechanisms of selenium down-regulation of androgenreceptor signaling in prostate cancer*. *Mol Cancer Ther* 2006;5:913-918.
11. Ehrlich ,SD.2008."Prostate cancer". University of Maryland Medical Center (UMMC).
12. Vinay kumar; ramzi s cotran ;Stanley L.Robbins.2003. "Robins basic pathology 7ed".published by arrangement with Elsevier inc, New York USA 2003
13. <http://www.prostate-cancer.com>. Diakses pada 22 juli 2011.
14. Bartel, DP. 2009. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 136 (2): 215–33
15. Kawasaki H, Taira K . 2004. MicroRNA-196 inhibits HOXB8 expression in myeloid differentiation of HL60 cells. *Nucleic Acids Symp Ser* 48(48): 211–2

16. Eulalio A, Huntzinger, Nishihara, Rehwinkel, Fauser M. 2009. Deadenylation is a widespread effect of miRNA regulation. *RNA* 15(1): 21–32.
17. Tan Y, Zhang B, Wu T, et al. 2009. Transcriptional inhibition of Hoxd4 expression by noncoding RNAs in human breast cancer cells. *BMC Mol. Biol.* 10: 12.
18. Bartel, DP. 2009. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 136 (2): 215–33.  
Hongbo Hu *et al*,2008).