

Model Matematika Terapi Gen untuk Perawatan Penyakit Kanker

Dwi Lestari

Jurusan Pendidikan Matematika FMIPA UNY

Email: dwilestari@uny.ac.id

weestar91@yahoo.com

Abstrak

Pembahasan model matematika terapi gen untuk perawatan penyakit kanker bertujuan untuk mengetahui bentuk model matematika terapi gen pada perawatan penyakit kanker. Model berbentuk sistem persamaan diferensial yang dikembangkan dari sistem persamaan Lotka-Volterra. Berdasarkan model yang terbentuk, diselidiki kondisi kestabilan dari titik ekuilibrium model. Dengan mengambil nilai parameter tertentu diberikan simulasi dari model.

Kata kunci: kanker, terapi gen, Lotka Volterra, kestabilan

A. Pendahuluan

Salah satu penyakit yang menjadi penyebab utama kematian di dunia adalah kanker. Kanker muncul akibat pertumbuhan sel abnormal di dalam tubuh manusia yang dapat berkembang dengan cepat dan tak terkendali. Sel merupakan bagian terkecil dari tubuh dan kanker terjadi mulai dari sel yang normal. Beberapa tipe kanker meliputi kanker payudara, kanker serviks, kanker otak, kanker paru-paru, dan kanker tulang. Kanker disebabkan oleh zat kimia, minuman alkohol, radiasi matahari yang berlebihan, perbedaan genetik, dan sebagainya [3]. Berbagai cara dilakukan untuk menyembuhkan atau menghambat pertumbuhan penyakit kanker. Adapun jenis perawatan, seperti: Operasi, Terapi radiasi, Kemoterapi, Target terapi, Imunoterapi (*immunotherapy*), Terapi hormonal, inhibitor Angiogenesis, perawatan paliatif, dan terakhir adalah terapi gen (*gene therapy*). Masing-masing terapi memiliki efek samping, contoh: efek kemoterapi yang paling sering terjadi adalah mual-muntah, menekan produksi darah (*mielosupresi*), kelelahan, rambut rontok dan sariawan. Efek samping terjadi, akibat obat kemoterapi tidak hanya membunuh sel kanker tapi juga sel normal yang ikut membelah cepat. Seperti, sel saluran pencernaan, kulit, rambut dan sperma [5]. Oleh karena itu, dikembangkan terapi yang lain untuk pengobatan kanker seperti terapi gen (*gene therapy*).

Dalam upaya perawatan penderita kanker, metode perawatan terbaru dan masih dalam tahap penelitian adalah terapi gen. Pengobatan kanker mengalami perubahan yang evolusioner sebagai pemahaman tentang proses biologis yang mendasari terjadinya kanker. Operasi pengangkatan tumor telah didokumentasikan di Mesir kuno, terapi hormon dikembangkan pada tahun 1896, dan terapi radiasi dikembangkan pada tahun 1899. Kemoterapi, imunoterapi, dan terapi bertarget baru adalah produk dari abad ke-20. Sebagai informasi baru tentang biologi kanker muncul pengobatan yang akan dikembangkan dan dimodifikasi untuk meningkatkan efektivitas, tingkat ketelitian yang tinggi, serta ukuran kemampuan bertahan hidup, dan memperbaiki kualitas hidup penderita. Salah satu terapi

yang diharap menjadi primodana dimasa depan adalah *Gene Therapy* (terapi gen), sehingga dapat secara spesifik melawan kanker. Kespesifikan dalam hal, bahwa terapi ini akan melawan secara spesifik sel-sel kanker, daerah yang spesifik, tanpa mengganggu sel-sel normal di dalam tubuh. [4]

Kanker merupakan perubahan genetik sehingga metode terapi gen menjadi salah satu jenis perawatan terhadap kanker. Perubahan genetik dapat mengakibatkan regulasi siklus sel. Pada sel normal terdapat keseimbangan antara proliferasi atau perkembangbiakan sel dengan kematian sel yang diregulasi melalui siklus sel dengan *cellular checkpoint*. Salah satu ciri-ciri sel kanker adalah kehilangan kontrol *checkpoint* [1]. Terapi gen dilakukan dengan cara mengganti atau menginaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel untuk membuat sel berfungsi normal. (teresa)

Proses terapi gen yang memiliki karakteristik mengontrol kecepatan pertumbuhan sel kanker sangat menarik untuk diperhatikan. Dilihat dari sudut pandang matematika, terapi gen untuk kanker dapat dimodelkan secara matematis dalam bentuk sistem persamaan diferensial. Berdasarkan model Lotka-Volterra, tahun 1994 Kuznetsov mengembangkan model untuk kanker. Selanjutnya tahun 1998 Kirschner dan Panneta membangun model KP yang dikembangkan dari model Kuznetsov dengan menambahkan populasi sitokin (*cytokines*) sebagai molekul komunikasi interseluler oleh sistem imun. Model terapi gen yang dikembangkan dari dua model sebelumnya menghadirkan sel-T untuk menginduksi setiap sel sehingga dihasilkan reseptor sel-T (TCR). Sel ini akan ditransfer kembali ke tubuh pasien kanker dan akan mengenali serta melawan molekul yang ditemukan sebagai sel tumor. TCR akan mengaktifkan sel-T yang kemudian menyerang dan membunuh sel kanker. Model terapi gen yang dibangun berdasarkan KP model.

B. Model Matematika untuk Penyakit Kanker

Berikut ini model yang dikembangkan Kirschner dan Panneta (1998) yang dikenal dengan model KP.

$$\dot{E} = cT - \mu_2 E + p_1 \frac{EC}{g_1 + C} + s_1 \quad (1.a)$$

$$\dot{T} = r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} \quad (1.b)$$

$$\dot{C} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C. \quad (1.c)$$

Adapun notasi yang digunakan adalah

$E(t)$: sel kekebalan efektor (*effector immune cell*)

$T(t)$: sel kanker

$C(t)$: molekul efektor

c : parameter antigen

μ_2 : parameter kematian murni

s : parameter immunotherapy.

Persamaan (1.b) menunjukkan pertumbuhan logistik sel kanker, dengan b^{-1} sebagai kapasitas batas maksimal (*maximum carrying capacity*). Selanjutnya model terapi gen diperoleh dengan menghilangkan persamaan (1.c) dan menggantikannya dengan perkembangbiakan sel sendiri (*self proliferation*) pada persamaan (1.a).

C. Model Terapi Gen (*Gene Therapy Model*)

Model terapi gen yang dibangun berikut dikembangkan dari model KP.

$$\dot{E} = c(t)T - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1(t) \quad (2.a)$$

$$\dot{T} = r_2(t)T(1-bT) - \frac{a(t)ET}{g_2 + T}. \quad (2.b)$$

Dengan parameter untuk sistem (2) sebagai berikut:

Tabel 1. Nilai Parameter Model (2)

Nama	Definisi	Nilai (satuan)
μ_2	Laju kematian sel E	0.03 (1/waktu)
p_3	Laju pertumbuhan E	0.1245 (1/waktu)
f	Parameter proliferasi E	10^{-3} (sel)
$s_1(t)$	Parameter immunotherapy	1 (sel/waktu)
$c_2(t)$	Antigen kanker	0.05 (1/waktu)
$r_2(t)$	Laju pertumbuhan kanker	0.18 (1/waktu)
b	Kapasitas sel kanker	10^{-9} (1/sel)
$a(t)$	Parameter pembersihan kanker	1 (1/waktu)
g_2	Parameter penyerapan untuk pembersihan kanker	10^5 (sel)

Sumber: [3]

Model terapi gen sistem (2) memiliki kondisi bebas kanker atau titik ekuilibrium bebas kanker $T = 0$ yang diperoleh dari $\dot{T} = 0$. Selanjutnya akan diselidiki kestabilan titik ekuilibrium bebas kanker $T = 0$.

D. Kestabilan

Analisa kestabilan sistem (2) dilakukan dengan menyelidiki persamaan (2.b) yang tidak bergantung pada persamaan (2.a) dengan menggantikan $E(t) = e(t)$ sehingga diperoleh

$$\dot{T} = r_2(t)T(1-bT) - \frac{a(t)e(t)T}{g_2 + T}. \quad (3)$$

Solusi layak persamaan (3) diperoleh dengan memenuhi kondisi $T(t) \in [0, b^{-1}]$. Berikut ini kondisi $r_2(t)$, $a(t)$, dan $e(t)$ yang menjadikan titik ekuilibrium bebas kanker $T = 0$ stabil asimtotik global.

Teorema 1

Diberikan salah satu kondisi berikut:

Kondisi 1: terdapat $t_0 > 0$ dan $\varepsilon > 0$ sehingga

$$\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} > g_2 + \frac{(1-bg_2)^2}{4b} + \frac{\varepsilon}{r_2(t)}, \quad \forall t \geq t_0 \quad (4)$$

Kondisi 2: $g_2 > b^{-1}$ dan terdapat $t_0 > 0$ dan $\varepsilon > 0$ sehingga

$$\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} > g_2 + \frac{\varepsilon}{r_2(t)}, \quad \forall t \geq t_0$$

Maka setiap solusi persamaan (3) memenuhi $\lim_{t \rightarrow +\infty} T(t) = 0$.

Bukti:

Misal polinomial kuadrat $V(T) = -bT^2 + (1-bg_2)T + g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)}$ sehingga persamaan (3) menjadi

$$\dot{T} = \frac{r_2(t)T}{g_2 + T} V(T). \quad (5)$$

Diskriminan untuk $V(T)$ adalah

$$D = (1-bg_2)^2 + 4b \left(g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} \right). \quad (6)$$

Kondisi 1 ekuivalen dengan $D < \frac{-4b\varepsilon}{r_2(t)}$ sehingga

$$r_2(t)V(T) < -\varepsilon \quad (7)$$

untuk setiap T .

Selanjutnya persamaan (5) menjadi

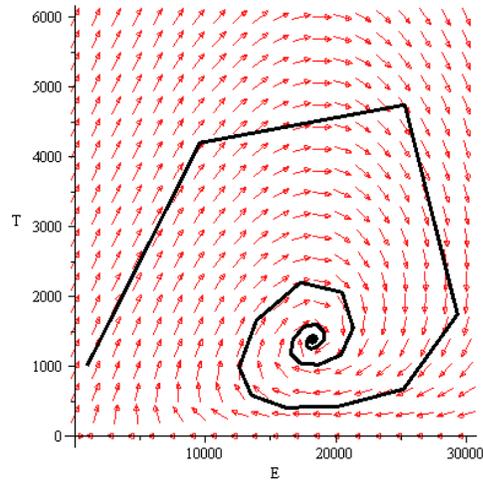
$$\dot{T} = -\delta_T(t)T, \quad (8)$$

dengan $\delta_T(t) = -\frac{r_2(t)V(T)}{g_2 + T}$. Karena T terbatas atas oleh b^{-1} dan menurut pertidaksamaan

(7), maka dipenuhi $\delta_T(t) > \delta_0 > 0$. Solusi persamaan (8) $T(t)$ berbentuk fungsi eksponensial yang konvergen ke 0 untuk $t \rightarrow \infty$. Bukti untuk kondisi 2 dapat dilihat pada [3].

E. Simulasi

Dengan mengambil nilai parameter pada tabel 1 untuk sistem (2) diperoleh gambar interaksi sel kanker dan sel imun sebagai berikut.



Gambar1. Interaksi antara sel kanker dan sel imun efektor.

Berdasarkan gambar 1, dapat dilihat bahwa jumlah sel kanker bertambah maka berakibat jumlah sel imun efektor menurun seiring dengan bertambahnya waktu t . Begitu juga sebaliknya apabila sel kanker menurun maka sel imun bertambah..

F. Penutup

Model terapi gen dikembangkan dari model Lotka-Volterra dan model Kirschner dan Panneta dimana molekul efektor digantikan oleh perkembangbiakan sel sendiri (*self proliferation*) pada sel imun efektor. Kondisi bebas penyakit untuk model terapi gen adalah kondisi titik ekuilibrium bebas kanker, $T=0$. Selanjutnya dianalisa kestabilan titik ekuilibrium bebas kanker stabil asimtotik global. Dengan nilai parameter yang diberikan dilakukan simulasi model terapi gen.

G. Daftar Pustaka

- [1] NLP Indi Dharmayanti. 2003. Kajian Biologi Molekuler: Gen Supressor (p53) Sebagai Target Gen dalam Pengobatan Kanker. *Wartazoa* Vol. 13 No 3.
- [2] Teresa Liliana W, 2005, Terapi Gen pada Penyakit Kanker, *Jurnal Kesehatan Masyarakat* Vol.4 No.2 Februari 2005.
- [3] Tsygvintsev, A., Simeone Marino, and Denise E Kirshner, 2013, *A Mathematical Model of Gene Therapy for The Treatment of Cancer*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg- New York.
- [4] <http://kabarinews.com/kesehatan-harapan-baru-pengobatan-kanker/55534> diakses Kamis tgl 24 10 2013
- [5] <http://www.ayahbunda.co.id/Artikel/keluarga/tips/mengatasi.efek.samping.kemoterapi/001/005/193/1/1>.