

# ALDH sebagai Penanda Kanker Sel Punca dari Beberapa Keganasan

Muhammad Takbir  
Puspita Eka Wuyung

Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia

## ABSTRAK

ALDH merupakan keluarga oksireduktase yang mengkatalisis aldehida kedalam kelompok NADP (+) dependent enzim. ALDH terlibat dalam reaksi oksidasi aldehida eksogen dan endogen menjadi asam asetat. Aldehida dapat memberikan efek yang merugikan bagi tubuh seperti sitotoksik, mutagenik dan karsinogenik sehingga jalur yang paling efektif untuk memetabolisme aldehida adalah dengan oksidasi menjadi asam asetat oleh ALDH. Struktur Aldehida adalah tetramer dan terdiri atas tiga domain yaitu mengikat domain koenzim, mengikat domain katalitik dan domain oligomerisasi. ALDH juga memiliki peran antara lain katalis hidrolisis ester dan reduktase nitrat, sebagai antioksidan sel, mengurangi efek radikal dan memiliki peran osmoregulator. Mutasi pada gen ALDH dapat menyebabkan gangguan metabolisme dan menyebabkan penyakit seperti *aciduria gamma hidroksibutirat*, kejang akibat *pyridoksin dependent*, sindrom Sjogren dan hiperprolinimemia tipe II. ALDH juga berperan dalam onkogenesis akibat gangguan sintesa asam retinoat yang diketahui terlibat dalam diferensiasi sel punca. Peningkatan ALDH merupakan ciri pada kanker sel punca. ALDH1A3 merupakan penanda (marker) yang berperan pada kanker sel punca hematopoietik pada musim, sel-sel progenitor pangkreas dan payudara. ALDH juga digunakan sebagai marker pada beberapa keganasan seperti paru-paru, ovarium dan lain-lain. Pewarnaan imunohistokimia pada kanker ovarium, akan terlihat ekspresi dan aktivitas ALDH1A1 yang menunjukkan adanya suatu proses keganasan. Ekspresi ALDH1A1 juga dapat digunakan untuk pengobatan dan prognosis dari suatu kanker ovarium.

**Kata kunci :** ALDH, aldehida, kanker sel punca

## PENDAHULUAN

Aldehida merupakan senyawa elektrofilik yang berinteraksi dengan gugus thiol dan grup amino, dimana senyawa ini sangat reaktif dan memiliki berbagai efek pada sistem biologis. Aldehida dapat memberikan efek yang merugikan seperti sitotoksik, mutagenik dan karsinogenik. Jalur yang paling efektif untuk metabolisme aldehida adalah dengan oksidasi menjadi asam asetat oleh aldehida dehydrogenase (ALDH). Enzim aldehida dehydrogenase (ALDH) ditemukan sekitar tahun 1940-an.<sup>1,2</sup> ALDH termasuk keluarga oksidoreduktase yang mengkatalisis aldehida dan dikelompokkan kedalam enzim NADP(+) dependent, ALDH terlibat dalam reaksi oksidasi aldehida menjadi asam asetat. Enzim ini juga yang mengoksidasi berbagai aldehida endogen dan eksogen. Aldehida endogen terbentuk selama metabolisme asam amino, karbohidrat, lipid, amino biogenik, vitamin dan steroid.<sup>3-5</sup>

ALDH diekspresikan pada jaringan mamalia dengan tingkat tertinggi pada hati diikuti oleh ginjal, uterus, dan otak.<sup>5,6</sup> ALDH mempunyai aktivitas biologik yang luas, diantaranya biosintesa asam retinoat dan metabolisme neurotransmitter *gamma aminobutyric acid* (GABA).

Mutasi pada gen ALDH menyebabkan gangguan metabolisme dan menyebabkan penyakit *aciduria gamma hidroksibutirat*, kejang akibat *pyridoksin dependent*, sindrom Sjogren dan hiperprolinimemia tipe II. Selain itu ALDH berperan pula dalam onkogenesistis akibat gangguan sintesa asam retinoat yang diketahui terlibat dalam diferensiasi sel punca. Baik sel normal maupun kanker, sel punca memiliki kemampuan yang sama dalam memperbarui diri (*self renewal*) dan berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel, namun sel punca pada sel kanker memiliki pula kemampuan dalam memicu tumorigenesis.<sup>6,7</sup>

Bukti baru menunjukkan peningkatan aktivitas ALDH merupakan ciri pada kanker sel punca. Salah satu ALDH yang berperan dalam kanker sel punca hematopoietik pada murin, sel-sel progenitor pankreas manusia dan kanker sel punca udara adalah ALDH1A3. ALDH1A3 secara signifikan berkontribusi terekspresikan dijaringan. Pada beberapa keganasan seperti paru-paru, ovarium dan lain-lain, ALDH digunakan juga sebagai penanda (marker). Pada kanker ovarium, melalui pewarnaan imunohistokimia akan terlihat ekspresi dan aktivitas ALDH1A1 yang menunjukkan adanya suatu proses keganasan. Di samping itu, ekspresi ALDH1A1 digunakan untuk menentukan pengobatan dan prognosis dari suatu kanker ovarium.<sup>5,8,9</sup> Ujuan penulisan tinjauan pustaka adalah untuk mengetahui peran dari ALDH yang memiliki fungsi diagnostik dalam menentukan suatu penyakit dan keganasan pada suatu individu.

### Struktur Aldehida Dehidrogenase/ALDH

ALDH ditemukan disetiap komponen sel seperti sitosol, retikulum endoplasma, mitokondria dan inti, serta ditemukan juga dalam sel punca, ALDH dapat diekspresikan pada lebih dari satu lokasi.<sup>5</sup> Pada manusia terdapat 22 gen ALDH terdiri atas 19 gen ALDH fungsional dan 3 pseudogen, lima ALDH mempunyai fungsi sebagai isozim dalam mitokondria. Semua gen dikode dalam inti. Gen yang mengkode ALDH terletak pada berbagai kromosom dengan tingkat kemiripan gen bila terdapat pada famili yang sama mencapai 40% dan bila terdapat pada subfamili yang sama kemiripannya mencapai 60%.<sup>5,7</sup>

Penamaan dari setiap gen aldehida dehidrogenase dimulai dengan ALDH, menun-

juukkan bahwa gen ini berasal dari keluarga gen aldehida dehidrogenase. Gen ini juga diberi nomor terkait dengan kelompok tertentu dalam keluarga gen, bagian yang mewakili famili gen dan sejumlah gen tertentu yang mempunyai tugas spesifik dikelompokkan dalam subfamili. Misalnya gen aldehida dehidrogenase dalam famili 7, subfamili A, ditulis sebagai ALDH7A1 (Tabel 1).<sup>5,10</sup>

Famili ALDH manusia terdiri dari 19 enzim yang dikenal sebagai NADP (+) dependent yang ireversibel yang mengkatalisis oksidasi aldehid baik endogen maupun eksogen menjadi asam asetat. ALDH diklasifikasikan atas 3 kelas, dimana kelas 1 terdapat di sitosol, kelas 2 terdapat dimitokondria dan kelas 3 berperan sebagai isoenzim. Pada ALDH kelas 1, enzim sitosol didistribusikan diberbagai jaringan termasuk hati, perut dan otak. Kelas ini memiliki struktur tetramer dan ditemukan pada kromosom 9. ALDH ini memiliki afinitas yang tinggi untuk retinal dan memainkan peran penting dalam oksidasi *all-trans* dan *9-cis-retinal*. ALDH kelas 2 terdapat di mitokondria diberbagai jaringan dengan jumlah yang terbanyak di hati. Bentuknya tetramer dan terletak dikromosom 12 serta berperan dalam oksidasi asetaldehida. Isoenzim pada ALDH kelas 3 berperan dalam oksidasi asam amino dan detoksifikasi racun serta aldehida.<sup>4,5,7</sup>

Sub unit ALDH mengandung sekitar 500 residu asam amino dan sebagian besar tetramer. Struktur ALDH memiliki 3 domain yaitu satu mengikat domain koenzim, satu mengikat domain katalitik dan satu mengikat domain oligomerisasi. Domain yang mengikat koenzim memiliki struktur  $\alpha/\beta$  dari tipe Rossmann. ALDH koenzim yang mengikat domain mengalami kekurangan  $\alpha\beta$  unit terakhir. Domain untai sentral,  $\beta\alpha$  ALDH dimulai diresidu 157. Ekstra residu terutama membentuk seperti topi disekitar mononukleotida yang mengikat unit domain. Ini menyediakan 2 untaian lebih di lipatan pusat, disisi  $\beta\alpha$  dari dehidrogenase klasik. Sisi lain dari lembaran tertutup oleh satu tambahan heliks dan hairpin panjang (residu 36-53). Hairpin ini berinteraksi dengan domain katalitik. Residu sebelum untaian sentral  $\beta\alpha$  membentuk hairpin yang panjang, yang merupakan bagian utama dari domain oligomerisasi. Untaian terakhir dari C terminal (residu 487-497) adalah komponen ketiga dari domain oligomerisasi (Gambar 1).<sup>8</sup>

Tabel 1. Nomenklatur gen ALDH manusia.

Approved gene symbol	Approved gene name	Chromosomal location
AASDHPPPT	Aminoadipate-semialdehyde dehydrogenase-phosphopantetheinyl transferase	11q22
ADHS	Alcohol dehydrogenase 5 (class III), xhi polypeptide	4q21-q25
ALDH1A1	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1	9q21
ALDH1A2	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2	15q21.2
ALDH1A3	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A3	15q26
ALDH1B1	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1	9p13
ALDH1L1	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member L1 (formyltetrahydrofolate dehydrogenase)	3q21.3
ALDH1L2	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member L2	12q23.3
ALDH2	Aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial)	12q24.2
ALDH3A1	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A1	17p11.2
ALDH3A2	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A2	17p11.2
ALDH3B1	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member B1	11q13
ALDH3B2	Aldehyde dehydrogenase 3 family, member B2	11q13
ALDH4A1	Aldehyde dehydrogenase 4 family, member A1	1p36
ALDH5A1	Aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1 (succinate-semialdehyde dehydrogenase)	6p22
ALDH6A1	Aldehyde dehydrogenase 6 family, member A1	14q24
ALDH7A1	Aldehyde dehydrogenase 7 family, member A1	5q31
ALDH7A1P1	Aldehyde dehydrogenase 7 family, pseudogene 1	5q14
ALDH7A1P2	Aldehyde dehydrogenase 7 family, pseudogene 2	7q36
ALDH7A1P3	Aldehyde dehydrogenase 7 family, pseudogene 3	10q21
ALDH8A1	Aldehyde dehydrogenase 8 family, member A1	6q24.1-q25.1
ALDH9A1	Aldehyde dehydrogenase 9 family, member A1	1q22-q23
ALDH16A1	Aldehyde dehydrogenase 16 family, member A1	19q3.33
ALDH18A1	Aldehyde dehydrogenase 18 family, member A1	10q24.3-q24.6

### Fungsi ALDH

ALDH memiliki berbagai fungsi antara lain sebagai katalitis pada oksidasi aldehid, berperan sebagai katalisator dalam hidrolisis ester dengan ALDH1A1, ALDH2, ALDH3A1 dan ALDH4A1, serta memiliki aktivitas nitrat reduktase yang mengkatalisis pembentukan dinitrat 1, 2 gliseril dan nitrit dari nitrogliserin dalam mitokondria yang menghasilkan cGMP dan vasorelaksasi. ALDH mampu berinteraksi non katalitik dengan senyawa endogen dan agen kemoterapi dan juga mempunyai kemampuan mengikat senyawa eksogen. ALDH3A1 dan ALDH1A1 berkontribusi sebagai antioksidan sel untuk menghasilkan NADPH dan NADH yang terkait regenerasi glutation tereduksi (GSH). Ekspresi ALDH3A1 dan ALDH1A1 dengan konsentrasi tinggi juga terdapat di kornea dan lensa mata manusia, dimana fungsi dari ALDH tersebut mengurangi efek radiasi ultraviolet pada kornea dan lensa mata. ALDH7A1 memiliki peran osmoregulatori di mana gen ini terlibat dalam pengaturan tekanan turgor.<sup>4,8,9</sup> (Gambar 2)

Asam retinoat menginduksi transkripsi gen dan dengan demikian memodulasi berbagai proses biologi seperti proliferasi sel, diferensiasi, siklus sel dan apoptosis. Asam retinoat lipofilik bekerja dengan cara parakrin atau endokrin dan menyebar ke sel terdekatnya.

Setelah masuk dalam inti, asam retinoat mengikat heterodimer dari reseptor asam retinoat (RAR) dan reseptor x retinoat (RXR). Pengaktifan dari kompleks reseptor kemudian mengikat elemen respon asam retinoat, yang merupakan urutan di gen target (Gambar 3).<sup>10</sup>

Produksi asam retinoat oleh ALDH dapat menginduksi terjadinya diferensiasi pada berbagai macam sel punca, sertamempunyai kemampuan sebagai antioksidan dalam memerangi berbagai keganasan yang terjadi didalam tubuh. Mekanisme ALDH terkait dengan karsinogenesis belum sepenuhnya dipahami, tapi dari penelitian terbaru yang difokuskan pada asetaldehida, dimana zat ini diduga sebagai agen penyebab kanker. Kondisi ini dapat diperberat jika seseorang mengalami defisiensi ALDH, sehingga akumulasi asetaldehida dalam tubuh semakin meningkat karena fungsi ALDH untuk mengoksidasi asetaldehida tidak berjalan dengan semestinya, akibat dari sel kekurangan enzim ALDH. Etanol dimetabolisme menjadi asetaldehida oleh alkohol dehidrogenase (ADH), sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) selanjutnya teroksidasi menjadi asetat dengan adanya enzim asetaldehida dehidrogenase (ALDH). Oksidasi etanol oleh CYP2E1 selain mengarah ke produksi asetaldehida, tetapi juga untuk membentuk oksigen reaktif spesies (ROS). Polimorfisme dari ADH1B, ADH1C dan ALDH2

menyebabkan jumlah produksi atau oksidasi-asetaldehida bervariasi antara individu. CYP2E1 juga memiliki SNP yang mempengaruhi aktivitas enzim. peningkatan CYP2E1 menyebabkan peningkatan generasi ROS, tetapi juga untuk peningkatan aktivasi pro-karsinogen. CYP2E1 juga mengurangi tingkat jaringan retinol dan asam retinoat, yang memiliki fungsi penting dalam regulasi pertumbuhan sel dan transdiferensiasi. NADH direoksidasi ke NAD (+) di dalam mitokondria, yang meningkatkan ROS dan asetaldehida dan menyebabkan mutasi pada DNA (Gambar 4).<sup>11,12,13</sup>

### ALDH pada beberapa keganasan dan penggunaannya sebagai marker

Variasi umum (polimorfisme) pada ALDH dapat mempengaruhi fungsi enzim yang dibentuk. Polimorfisme pada gen ALDH2 akan mempengaruhi pemecahan alkohol dan mengganggu fungsi enzim ALDH, dimana terjadi toleransi menurun untuk alkohol yang diakibatkan karena tidak adanya atau kekurangan dari enzim ALDH. Penyakit yang disebabkan oleh mutasi pada gen ALDH biasanya melibatkan penumpukan aldehida dalam tubuh yang sifatnya berbahaya dalam jumlah besar akan merusak fungsi atau produksi senyawa lain. (Tabel 2).<sup>4,14</sup>

Tabel 2. Polymorphism ALDH<sup>15</sup>

	Gene	Nucleotide change	Effect	Chromosomal location
ALDH1B1	ALDH1B1*1		wild-type	9p13
	ALDH1B1*2	257C>T	Ala <sup>69</sup>	
	ALDH1B1*3	320T>G	Leu <sup>90</sup>	
	ALDH1B1*4	183C>T	silent	
ALDH2	ALDH2*1		wild-type	12q24.2
	ALDH2*2	1510G>A	Lys <sup>487</sup>	
	ALDH2*3	1486G>A	Lys <sup>479</sup>	
	ALDH2*4	1464>A	silent	
ALDH3A1	ALDH3A1*1		wild-type	17p11.2
	ALDH3A1*2	985C>G	Ala <sup>329</sup>	
ALDH3A2	ALDH3A2*1		wild-type	17p11.2
	ALDH3A2*2	521T del	frameshift	
	ALDH3A2*3	808G del	frameshift	
	ALDH3A2*4	941 del 3bp, 941 ins 21 bp	Gly <sup>314</sup> , Ala <sup>315</sup> , 6aa ins	
	ALDH3A2*5	641G>A	Tyr <sup>214</sup>	
	ALDH3A2*6	1297GA del	frameshift	
	ALDH3A2*7	1311 ins 5 bp	frameshift	
	ALDH3A2*8	1297GA del	frameshift	
ALDH4A1	ALDH4A1*1		wild-type	1
	ALDH4A1*2	21G del	frameshift	
	ALDH4A1*3	1055C>T	Leu <sup>352</sup>	
	ALDH4A1*4	47C>T	Peu <sup>16</sup>	
	ALDH4A1*5	1563T ins	frameshift	
ALDH9A1	ALDH9A1*1		wild-type	1q22-q23
	ALDH9A1*2	344G>C	Ser <sup>115</sup>	
	ALDH9A1*3	327C>T	silent	

Transformasi sel normal menjadi sel kanker didasarkan pada hilangnya mekanisme kontrol, kelainan diferensiasi sel, dan pertumbuhan yang tak dihambat. Sel kanker memiliki kemampuan untuk mengganti kerusakan jaringan yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan yang mengarah ke perubahan metabolisme intraseluler dalam jaringan neoplastik. ALDH membentuk kelompok enzim NAD(P)+ dependent yang terlibat dalam oksidasi aldehid dan asam retinoat yang diperkirakan berpartisipasi dalam diferensiasi seluler dan perlindungan diri sel punca.<sup>4,13,14</sup>

Kankersel punca payudara bertanggung jawab atas penyebaran metastasis, dimana ALDH1 dan kluster diferensiasi 44 (CD44) dengan tambahan RhoC GTPase dapat diekspresikan oleh sel-sel tersebut. Sel kanker payudara dapat diinduksi menjadi dormant yang sifatnya reversibel dimana perubahannya dilakukan oleh RhoA dan RhoC GTPases. Farnesil transfererase inhibitor (FTI) dapat mengaktifasi dari RhoA GTPase menjadi hipoaktif dan RhoC GTPase menjadi hiperaktif sehingga ekspresi dari penanda kanker sel punca ALDH1 dan CD44 dapat terlihat dengan hiperaktifnya dari RhoC GTPase.<sup>4,15</sup>

Aktivitas ALDH dapat digunakan sebagai penanda sel punca normal atau kanker sel punca pada sistem hemopoietik dan organ padat lain seperti usus, ovarium dan sebagainya.<sup>11,12</sup> ALDH1B1 banyak ditemukan pada adenokarsinoma yang berasal dari jaringan dan khususnya di adenokarsinoma kolon. Sel ALDH<sup>br</sup> juga ditemukan diberbagai jaringan kanker termasuk payudara, hati, usus, pankreas, prostat, paru-paru, ovarium, leukemia mielositik akut.<sup>4,13,16</sup>

Gerber *et al* mendemonstrasikan pada sumsum tulang pasien AML terdapat 3 subpopulasi ALDH yang dapat dibagi berdasarkan aktivitasnya, yaitu ALDH<sup>high</sup>, ALDH<sup>int</sup> dan ALDH<sup>low</sup>, sedangkan pada sumsum tulang normal ALDH<sup>int</sup> tidak dijumpai. Populasi ALDH<sup>int</sup> baik pada sumsum tulang normal maupun AML terdeteksi dengan pemeriksaan sitogenetika. Namun populasi ALDH<sup>int</sup> pada sumsum tulang normal tidak dapat tumbuh ketika disuntikkan ke dalam mencit imunodefisiensi, hal ini membuktikan bahwa aktivitas ALDH<sup>int</sup> dapat terdeteksi pada populasi sel punca leukemia (Gambar 5).<sup>19</sup>

Saw YT *et al* melakukan penelitian menggunakan pewarnaan imunohistokimia dengan tujuan apakah terdapat ekspresi pada isosim ALDH yang terkait dengan tumor ovarium. Hasil yang diperoleh adanya over-ekspresi ALDH1A3, ALDH3A2 dan ALDH7A1 pada tumor ovarium dibandingkan dengan jaringan normal Selain itu ekspresi dan aktivitas ALDH1A1 juga terdeteksi pada semua tipe tumor ovarium dengan menggunakan teknik immunohistokimia, analisis Western blot, dan *Aldefluor assay*. Ekspresi ini meningkat pada kanker epitel ovarium tipe musinosa dan endometrioid, dibandingkan dengan tipe serosa dan tumor *clear cell*. Pada tipe serosa dan tumor *clear cell* ALDH1A1 terekspresi pada stroma fibroblast (Gambar 6). Dari hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa ekspresi dan aktivitas enzim ALDH berhubungan dengan tipe jaringan tumor ovarium dan perbedaan ini sesuai dengan sel asalnya.<sup>20</sup>

## RINGKASAN

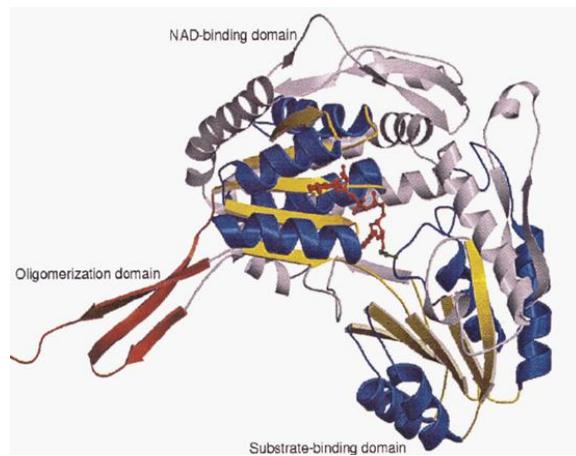
ALDH merupakan keluarga oksidoreduktase yang terlibat dalam reaksi oksidasi aldehida endogen dan eksogen menjadi asam asetat. ALDH ditemukan pada tiap komponen dari sel. Terdapat 22 gen ALDH pada manusia dan memiliki fungsi antara lain sebagai katalis oksidasi aldehida, katalis hidrolisis ester,

memiliki aktivitas nitrat reduktase, berintronksi non katalitik dengan senyawa eksogen dan mengikat senyawa eksogen, berkontribusi sebagai antioksidan dalam tubuh, mengurangi efek radiasi dan berperan sebagai pengatur tekanan turgor. Mekanisme ALDH terkait dengan suatu kegagasan belum sepenuhnya diketahui, diduga asetaldehida sebagai agen penyebabnya. ALDH dapat digunakan sebagai penanda (marker) pada *stem cell* dan kegagasan, dimana ekspresi dari enzim ALDH terlihat dijaringan, sehingga dapat dijadikan sebagai alat bantu diagnosis.

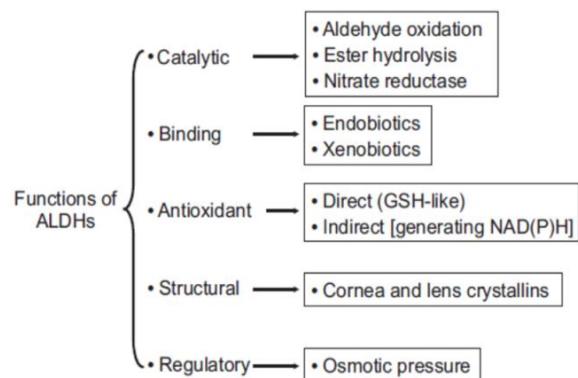
## DAFTAR PUSTAKA

1. Ferrari M, The protective role of antioksidants and the aldoketo reduktase AKR7A2 against toxic aldehydes in cell line. Dissertation defense, Biologia molecolare Universita" Degli Studi Di Parma, ciclo XXIV. 2012.
2. Koppaka V, Thompson D, Chen Y, Ellermann M, Nicolao KC, Juvonen RO *et al*. Aldehyde dehydrogenase Inhibitors : a comprehensive review of the pharmacology, Mechanism of action, substrate specificity, and clinical application. *Pharmacol Rev*. 2012; 64: 1-20.
3. Rzhetsky A, Jose FA, Hsu L, Chang C, Yoshida A. Exon/intron structure of aldehyde dehydrogenase genes supports the "introns-late" theory. *PNAS*.1997; 94: 6820-5.
4. Gladwell H. Aldehyde Dehydrogenase. Available from :[www.steadyhealth.com/articles/Aldehyde\\_Dehydrogenase\\_a379.htm](http://www.steadyhealth.com/articles/Aldehyde_Dehydrogenase_a379.htm) I. Cited 2013, June 28
5. Allahverdiyev AM, Bagirova M, Ostel ON, Yaman S, Abamor ES, Koc RC *et al*. Aldehyde dehydrogenase : cancer and stem cell. *Intech*. 2012; 1: 1-28.
6. Perozich J, Nicholas H, Wang BC, Lindahl R, Hempell J. Relationship within the aldehyde dehydrogenase extended family. *Protein Scie*.1999; 8: 137-46.
7. Johansson K, El-Ahmad M, Ramaswamy S, Hjelmqvist L, Jornvall H, Eklund H. Structure of betaine aldehyde dehydrogenase at 2.1 A resolution. *Protein Scie*.1998; 7: 2106-17.
8. Vasilou V, Nebert DW. Analysis and update of the human aldehyde dehydrogenase (ALDH) gene family. *Human Genomics*. 2005; 2: 138-43.

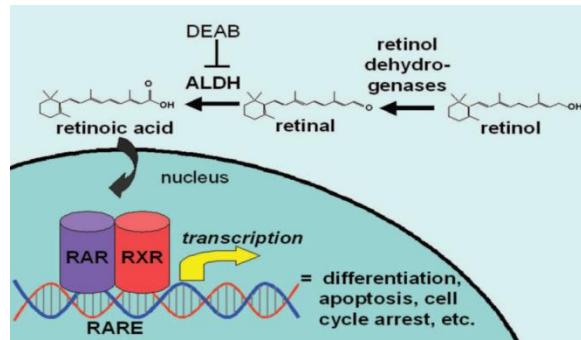
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 59



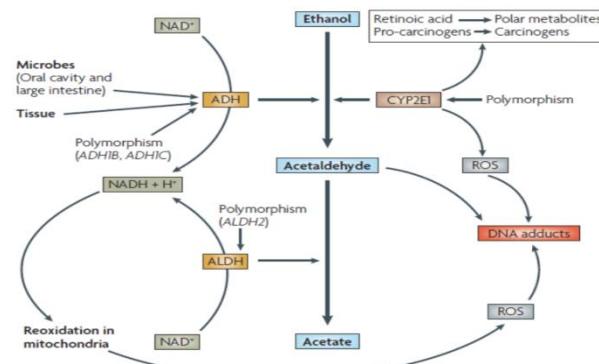
Gambar 1: Struktur ALDH.



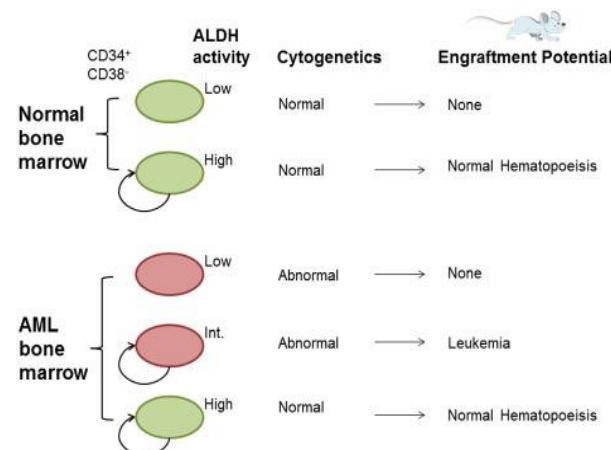
Gambar 2. Berbagai fungsi dari ALDH



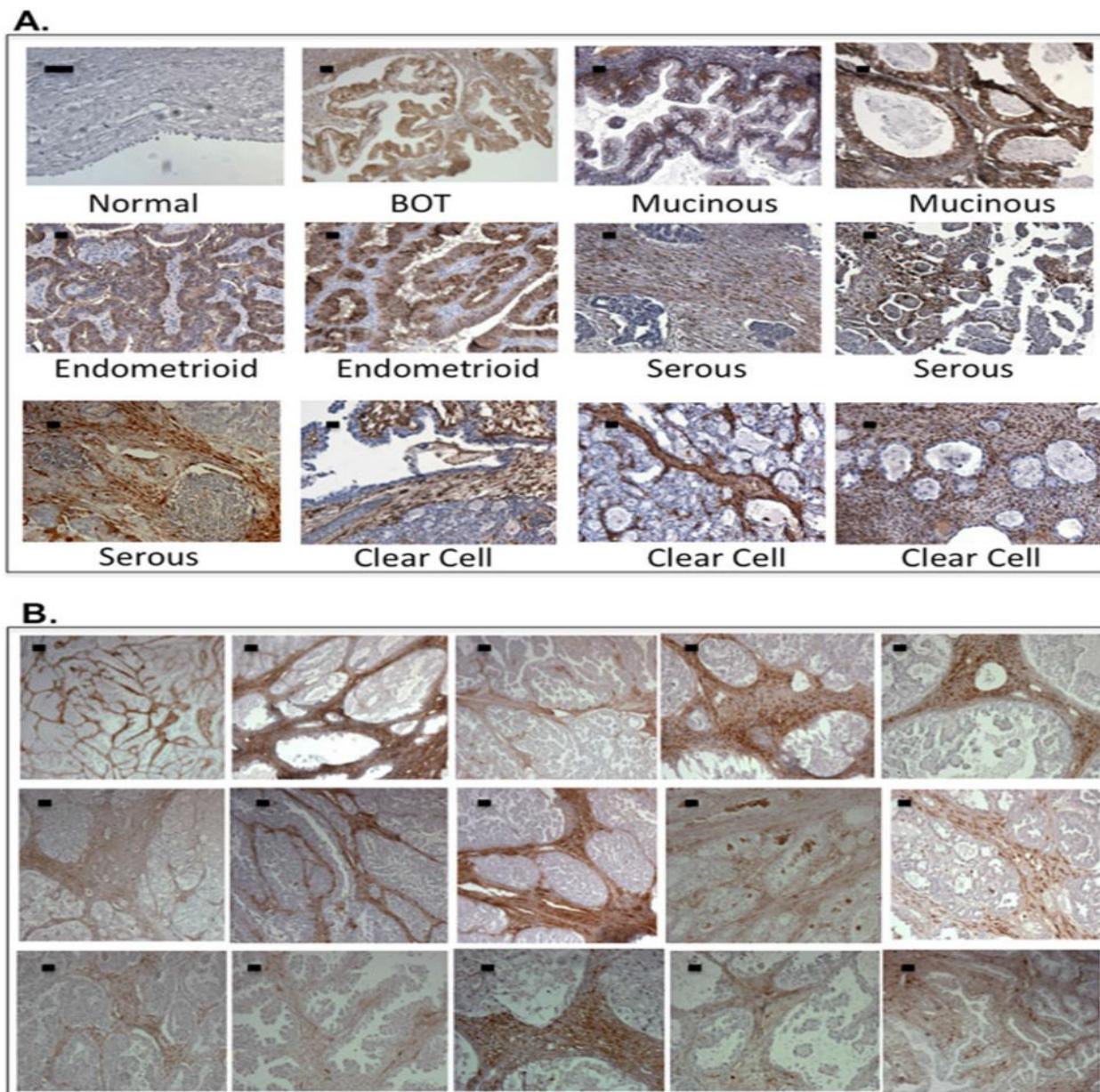
Gambar 3. Peran ALDH dalam sinyal asam retinoat. Retinol (vitamin A) diambil oleh sel dan teroksidasi oleh retinol dehydrogenase untuk menghasilkan produk retinal. Retinal teroksidasi oleh sitoplasmik enzim ALDH yang menghasilkan asam retinoat. Retinal adalah substrat yang paling sering ada di ALDH dimana isoformnya ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3 dan ALDH8A1. Asam retinoat berdifusi dalam inti dan memulai transkripsi gen dengan RARE melalui aktivitas heterodimer dari RAR dan RXR.<sup>10</sup>



Gambar 4. ALDH dalam metabolisme alkohol dan peranannya dalam karsinogenesis.<sup>11</sup>



Gambar 5 :Pada sel sumsum tulang normal yang mengekspresikan CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> (marker untuk *hemopoietic stem cells*) dapat dibedakan menjadi 2 populasi berdasarkan pada aktivitas ALDH (tinggi dan rendah). Pada populasi sel dengan ALDH<sup>high</sup> memiliki kemampuan untuk menghasilkan sel hematopoiesis bila ditanamkan pada mencit imunodefisiensi, sedangkan pada populasi ALDH<sup>low</sup> sel hematopoiesis tidak berhasil dibentuk. Pada sumsum tulang pasien AML terdapat tambahan subpopulasi selain kedua diatas yaitu seubpopulasi dengan aktifitas ALDH intermediet (ALDH<sup>int</sup>); Sel-sel yang memiliki aktivitas ALDH<sup>int</sup> dapat digunakan sebagai penanda sitogenetik untuk penunjang diagnostik leukemia, selain itu bila ditransplantasikan ke mencit imunodefisiensi akan menghasilkan sel leukemia.<sup>19</sup>



Gambar 6. Ekspresi ALDH1A1 pada jaringan ovarium. A. Pewarnaan IHK pada ALDH1A1 di normal ovarium dan subtype jaringan tumor ovarium, B. Panel ALDH1A1 dari contoh tumor ovarium *clear cell* yang menggambarkan pewarnaan predominant di stromal fibroblast.<sup>20</sup>

Lanjutan Daftar Pustaka

9. Michel TM, Gsell W, Kasbauer L, Tatschner T, Sheldrick AJ, Neuner I *et al.* Increased activity of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the putamen of individuals with Alzheimers disease : A human post mortem study. *JAD*. 2010; 10: 1326-87.
10. Mercato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Aldehyde dehydrogenase , its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle*. 2011; 10: 1378-84.
11. Seitz HK, Stikel F, Moleculer mechanism of alcohol mediated carcinogenesis. *Nature*. 2007; 7: 601-12.
12. Whitfield JB. ADH and ALDH genotypes in relation to alcohol metabolic rate and sensitivity. *Alcohol & alcoholism*. 1994; 2: 61-7.
13. Mercato P, Dean CA, Pan D, Araslanova R, Gillis M, Joshi M *et al.* Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cell is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis. *Stem Cells*. 2011; 29: 32-45.
14. Jelsky W, Szmikowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer disease. *CCA*. 2008; 395: 1-5.
15. Chaterjee M, van Golen KL. Breast cancer stem cell survive period of farnesyl-transferase inhibitor-induce dormancy by undergoing autophagy. *Bone marrow res*. 2011: 1-13.
16. Jones RJ, Barber JP, Vala MS, Collector MI, Kaufmann SH, Ludeman SM, Colvin OM, Hilton J. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cell. *Blood*. 1995 ;85 : 2742-6.
17. Whitfield JB. ADH and ALDH genotypes in relation to alcohol metabolic rate and sensitivity. *Alcohol & alcoholism*. 1994; 2: 61-7.
18. Alison MR, Lin WR, Lim SM, Nicholson LJ. Cancer stem cell :in the line of fire. *CTR*. 2012;38: 589-98.
19. Fleischman AG. ALDH mark leukemia stem cell. *Blood*. 2012; 119: 3376-7.
20. Saw YT, Yang J, Kay SN, Liu S, Singh S, Welch WR *et al.* Characterization of aldehyde dehydrogenase isozym in ovary cancer tissue and sphere cultures. *BMC*. 2012; 12: 1-12.