

Peran FBXW7 pada Stem Cell Normal dan Cancer Stem Cell

Moulid Hidayat^{1,3}, Nurwidya Fariz²

Abstrak

F-box and WD40 repeat domain-containing 7 (FBXW7) adalah protein F-box yang merupakan komponen sistem ubiquitin proteasome yang berhubungan dengan beberapa protein onkogenik penting seperti Notch, c-Myc, cyclin E and c-Jun dalam mengatur proses pertumbuhan dan perkembangan sel, metabolisme sel, diferensiasi dan apoptosis. Beberapa studi terkini menunjukkan bahwa FBXW7 berperan dalam perkembangan beberapa stem cell, mencakup proses self-renewal, multipotensi, diferensiasi, dan survival. Cancer stem cell (CSC) diketahui merupakan salah satu penyebab resistensi tumor terhadap berbagai kemoterapi, kekambuhan dan metastasis tumor. FBXW7 berperan terhadap kondisi quiescence pada CSC dengan mengatur substrat downstream c-Myc. Kondisi quiescence pada CSC dapat diinhibisi dengan memblokir peran FBXW7 melalui pathway upstream and downstream FBXW7 sehingga diharapkan dapat mengatasi resistensi dan kekambuhan tumor. Artikel telaah pustaka ini akan memaparkan peran FBXW7 pada stem cell normal dan pada cancer stem cell hubungannya dengan pengembangan terapi.

Katakunci

peran FBXW7, stem cell normal, cancer stem cell, Pathway signal FBXW7

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³ Respiratory Medicine Department, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan

*e-mail: moulid@juntendo.ac.jp

1. Pendahuluan

F-box and WD40 repeat domain-containing 7 (Fbxw7; juga dikenal sebagai Fbw7, Sel-10, hCDC4, atau hAgo) merupakan protein F-box yang berhubungan dengan beberapa substrat yang tergolong dalam tipe *SCF* (*Skp1-Cul1-F-box protein*) kompleks enzim *ubiquitin ligase*.¹⁻³

Beberapa protein onkogenik penting merupakan target FBXW7 seperti Notch, c-Myc, cyclin E and c-Jun. *F-box and WD40 repeat domain-containing 7* merupakan komponen dari sistem ubiquitin proteasome yang bertanggung jawab dalam proses penghancuran protein-protein regulator yang berhubungan dengan proses homeostasis sel mencakup perkembangan siklus sel, pertumbuhan sel, metabolisme sel, diferensiasi dan apoptosis.^{4,5}

Peran FBXW7 penting dalam pencegahan karsinogenesis dengan jalan meregulasi siklus sel dan juga dianggap memiliki fungsi sebagai tumor suppressor karena perannya sebagai regulator negatif pada beberapa protein onkogenik tersebut.^{3,4,6-9} Pada tinjauan pustaka ini, penulis akan memaparkan dampak dari peran FBXW7 dalam mengatur stem cell normal mencakup somatic stem cell, embryonic stem cell (ESCs), dan induced pluripotent stem cell (iPSCs) juga dalam mengatur cancer stem cell (CSCs), serta penerapan pengetahuan tersebut dalam mengembangkan terapi anti kanker terbaru.^{1,3,4}

2. Regulator upstream dan downstream FBXW7

Beberapa penelitian saat ini telah banyak mengidentifikasi target downstream signaling ubiquitin FBXW7, namun hanya sedikit yang mengidentifikasi upstream signaling yang mengontrol fungsi selular dan stabilitas FBXW7. Beberapa bukti penting yang memperlihatkan bahwa fungsi tumor suppressor FBXW7 dapat diatur oleh gen tertentu maupun pathway upstream signaling (Gambar 1).^{2,3} Bukti terbaru telah menunjukkan beberapa molekul seperti p53, Pin1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1) C/EBP- δ (CCAAT/enhancer-binding protein- δ), Hes-5 (Hairy and Enhancer-of-split homologues 5), Numb, maupun microRNAs (miRNAs) meliputi miR-27a and miR-223 dapat mengatur ekspresi FBXW7.

Dan terkait downstream FBXW7, banyak penelitian telah mengidentifikasi beberapa substrat spesifik FBXW7 seperti Aurora A, Cyclin E, c-Myc, c-Jun, c-Myb, HIF-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α), KLF5 (Krüppel-like factor 5), Mcl-1 (Myeloid cell leukemia-1), mTOR (mammalian target of rapamycin), NF1 (Neurofibromatosis type 1), Notch, NRF1 (Nuclear factor E2-related factor 1), JUNB, and SREBP (Sterol regulatory element-binding proteins). Saat ini, target multiple terbaru FBW7 termasuk MED13 (Mediator 13), KLF2 (Krüppel-like factor 2), NF- κ B2, and G-CSFR (Granulocyte colony stimulating factor receptor) juga telah

diidentifikasi.^{3;4;9-11}

3. Peran FBXW7 dalam pemeliharaan stem cell

3.1 Sekilas mengenai stem cell

Stem cell dapat didefinisikan sebagai sel dengan kemampuan yang tidak terbatas dalam hal self-renewal yaitu kemampuan berproliferasi membentuk sesama stem cell dan berdiferensiasi menjadi spektrum sel yang utuh, membentuk jaringan dan atau organisme yang utuh.⁴ Saat ini, tipe baru stem cell, disebut sebagai induced pluripotent stem cell (iPSCs), yang dihasilkan dari transduksi 4 faktor transkripsi yaitu OCT4, SOX2, KLF4 dan c-Myc, sehingga memungkinkan sel dewasa secara genetik diprogram kembali menjadi sel stem-cell-like.¹ Namun beberapa penelitian terakhir memperlihatkan bahwa iPSCs berbeda secara signifikan terhadap embryonic stem cell (ESCs) dalam beberapa aspek. Di lain pihak terdapat terdapat konsep cancer stem cell (CSCs) yang juga dikenal dengan cancer stem like cells yang telah diperkenalkan beberapa tahun yang lalu dan hingga saat ini masih kontroversi. Cancer stem cell dengan kemampuan self-renewal dan berdiferensiasi telah diidentifikasi dan diisolasi dari sebagian besar kanker meliputi tumor haematopoietic, payu dara, paru, prostat, kolon, otak, kepala-leher dan kanker pankreas. Akan tetapi masih belum jelas apakah CSCs berperan dalam tumorigenesis (pembentukan tumor) secara in vivo.⁴

Pada jaringan seperti jaringan usus dan sum-sum tulang, fungsi stem cell adalah memperbaiki kerusakan sel dan atau mengganti jaringan yang telah hilang tersebut akibat robekan, atau perlukaan yang terjadi secara normal. Namun pada organ yang lain seperti jantung dan pancreas, stem cell hanya berdiferensiasi pada kondisi khusus seperti pada respon terhadap suatu cedera tertentu. Penelitian terhadap stem cell telah menghasilkan beberapa penemuan penting selama beberapa dekade yang lalu, tetapi hingga saat ini pemahaman terhadap signal yang memicu proses diferensiasi stem cell masih sangat terbatas. Pemahaman saat ini hanya terbatas pada apa yang mengatur dan mempertahankan stemness. Lebih lanjut penelitian dan kepustakaan saat ini berhasil memperlihatkan bahwa FBXW7 juga terlibat dalam proses diferensiasi stem cell.⁴

3.2 FBXW7 dalam proses diferensiasi stem cell normal

3.2.1 Haematopoietic stem cell

Haematopoietic stem cell (HSC) merupakan salah satu somatic stem cell yang sangat dikenal baik karakteristiknya diantara somatic stem cell lainnya. Haematopoietic stem cell berada pada sum-sum tulang belakang dan kemudian dapat berkembang menjadi berbagai tipe sel darah matur.^{1;4} Studi terhadap HSC memberikan wawasan baru terhadap stem cell di jaringan tubuh lainnya dengan sebuah gagasan bahwa pengaturan kondisi quiescence merupakan hal yang sangat penting dari fungsi

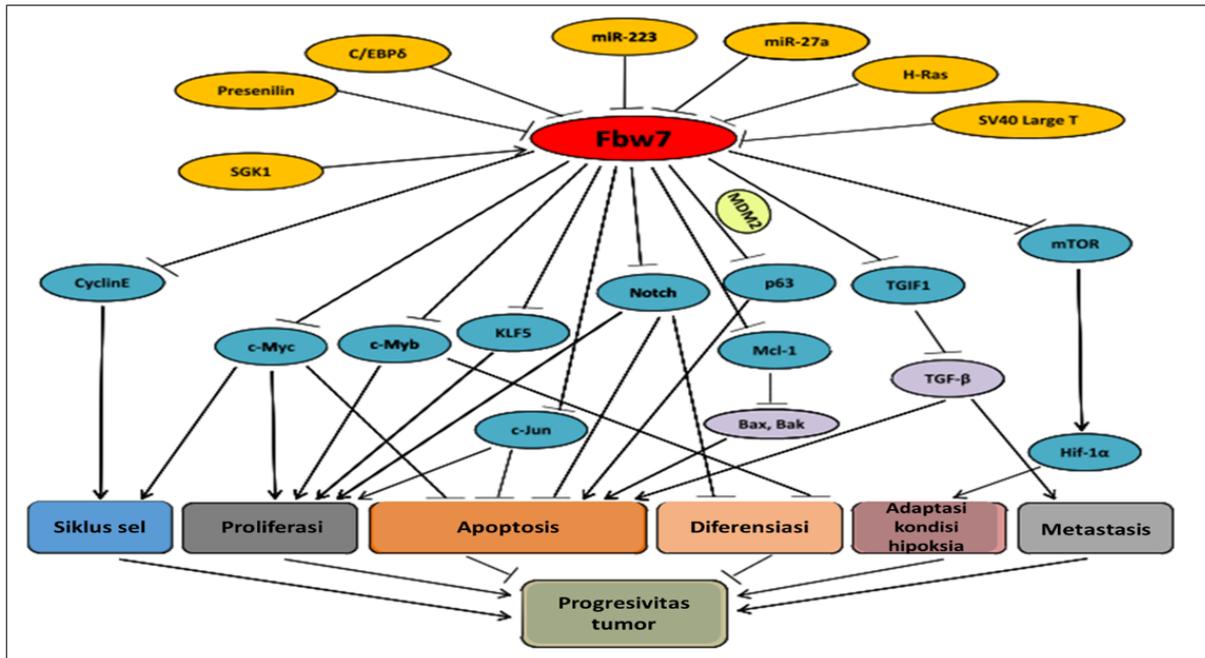
somatic stem cell. Penelitian terkini telah mulai mencari mekanisme intrinsik yang mendasari pengaturan siklus sel secara langsung pada HSC secara khusus dan secara umum pada stem cell lainnya. Sejalan dengan hal ini telah ditemukan bahwa banyaknya ekspresi c-Myc diperlukan untuk pengaturan self-renewal dan diferensiasi sel pada HSC.^{1;12}

Self-renewal dan quiescence pada HSC dikontrol oleh integrasi signal intrinsik dan ekstrinsik. Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa FBXW7 mengatur quiescence dan proses diferensiasi sel. Penelitian yang dilakukan oleh Takeishi and Nakayama¹⁰ menunjukkan bahwa defektif pengaturan quiescence pada HSC terjadi pada tikus percobaan yang dilakukan proses ablasi gen FBXW7 secara spesifik pada haematopoietic system.^{1;4;10} Fanotip ini dapat dipertahankan dengan menambahkan delesi gen c-Myc, hal tersebut mengindikasikan bahwa ablasi FBXW7 yang menimbulkan stabilisasi c-Myc terbukti menginduksi HSC keluar dari kondisi quiescence dan kemudian masuk kembali ke dalam siklus sel (gambar 2). Sebaliknya ekspresi FBXW7 pada HSC menekan akumulasi ekspresi c-Myc sehingga sel masuk ke dalam status quiescence. Ablasi FBXW7 juga secara spesifik mempengaruhi beberapa regulator penting lainnya yang terlibat dalam proses exit-reentry pada siklus sel, yaitu proses yang memungkinkan sel dapat keluar dari keadaan quiescence dan masuk kembali ke dalam siklus sel yaitu p57 dan E2F2.⁴ Selain itu mayoritas hasil penelitian menunjukkan bahwa c-Myc merupakan substrat FBXW7 yang penting dalam proses self-renewal, pengaturan dan pemeliharaan HSC dalam haematopoietic system.^{1;4;10}

3.2.2 Neural stem cell

Otak dewasa mengandung neural stem cell (NSC) yang dapat menghasilkan tiga macam tipe sel utama saraf yang meliputi neuron, astrosit, dan oligodendrosit. Neural stem cell dikenal dengan kemampuannya mengubah kompetensinya selama proses perkembangan. Pada dasarnya neural stem cell akan berkembang menjadi neuron dan kemudian berkembang menjadi tipe sel yang lain yang kemudian dikenal dengan tipe sel later-born yang mencakup astrosit, oligodendrosit dan sel ependimal.⁴ Dan pada faktanya ukuran dan bentuk sistem saraf utamanya tergantung kepada berapa banyak neural stem cell secara periodik re-entry ke dalam siklus sel. Hal ini didukung dengan studi yang mengungkapkan bahwa mutasi yang terjadi pada inhibitor cyclin-dependent kinase yaitu p27 dapat memblokir perkembangan siklus sel dan memperlambat diferensiasi sel sehingga menyebabkan pembesaran otak.^{4;13}

FBXW7 saat ini telah terbukti memegang peranan penting terhadap neural stem cell dalam mengatur protein Notch. Inhibisi jalur Notch oleh inhibitor DAPT (N-N-(3,5-difluorophenacetyl)-l-alanyl-S-phenylglycine-butyl ester) meningkatkan jumlah neuron dan mereduksi jumlah astrosit. Hal ini menunjukkan bahwa banyak dan persistennya signal Notch dapat mengganggu diferensiasi neural stem cell menjadi neuron, dan sebaliknya hal tersebut mendorong diferensiasi astrosit. Sejalan



Gambar 1. Skema diagram fungsi dan pengaturan networks (jaringan) FBXW7 mencakup upstream dan downstream signaling pathways hubungannya dengan progresivitas kanker.³

dengan pentingnya peran FBXW7 pada neural stem cell, studi lain menunjukkan bahwa FBXW7 sebagai regulator kunci viabilitas progenitor sel saraf dan diferensiasi neural stem cell. Selain itu inaktivasi FBXW7 dapat merusak diferensiasi neural stem cell dan secara jelas meningkatkan apoptosis seluruh progenitor neuron karena upregulation Notch 1 dan c-Jun. Inhibisi jalur Notch dengan DAPT mengurangi hambatan diferensiasi neural stem cell.^{1;13}

3.2.3 Intestinal stem cell

Epitel usus halus disusun oleh unit yang terdiri dari kriptas dan filia, dengan setiap unitnya memiliki kemampuan self-renewal dan menunjukkan tingkat kemampuan self-renewal yang tinggi dibandingkan dengan jaringan lain. Meskipun demikian status siklus sel dan identitas intestinal stem cell (ISC) masih belum dirampungkan dengan sempurna hingga saat ini. Delesi pada FBXW7 dan p53 secara simultan pada intestin menyebabkan adenokarsinoma intestin berkembang agresif dan bimetastasis. Walaupun pada penemuan ini mengindikasikan kanker intestin dan kesenergian yang sama juga terlihat pada sum-sum tulang belakang, penentuan apakah fenotip Fbxw7-deficient intestine diakibatkan oleh efek ablasi Fbxw7 pada ISC belum dapat dipastikan. Identifikasi berkelanjutan terhadap ISC kedepannya dapat membantu memecahkan dan merampungkan peran FBXW7 dalam pemeliharaan sel ini.¹

3.2.4 Embryonic stem cell

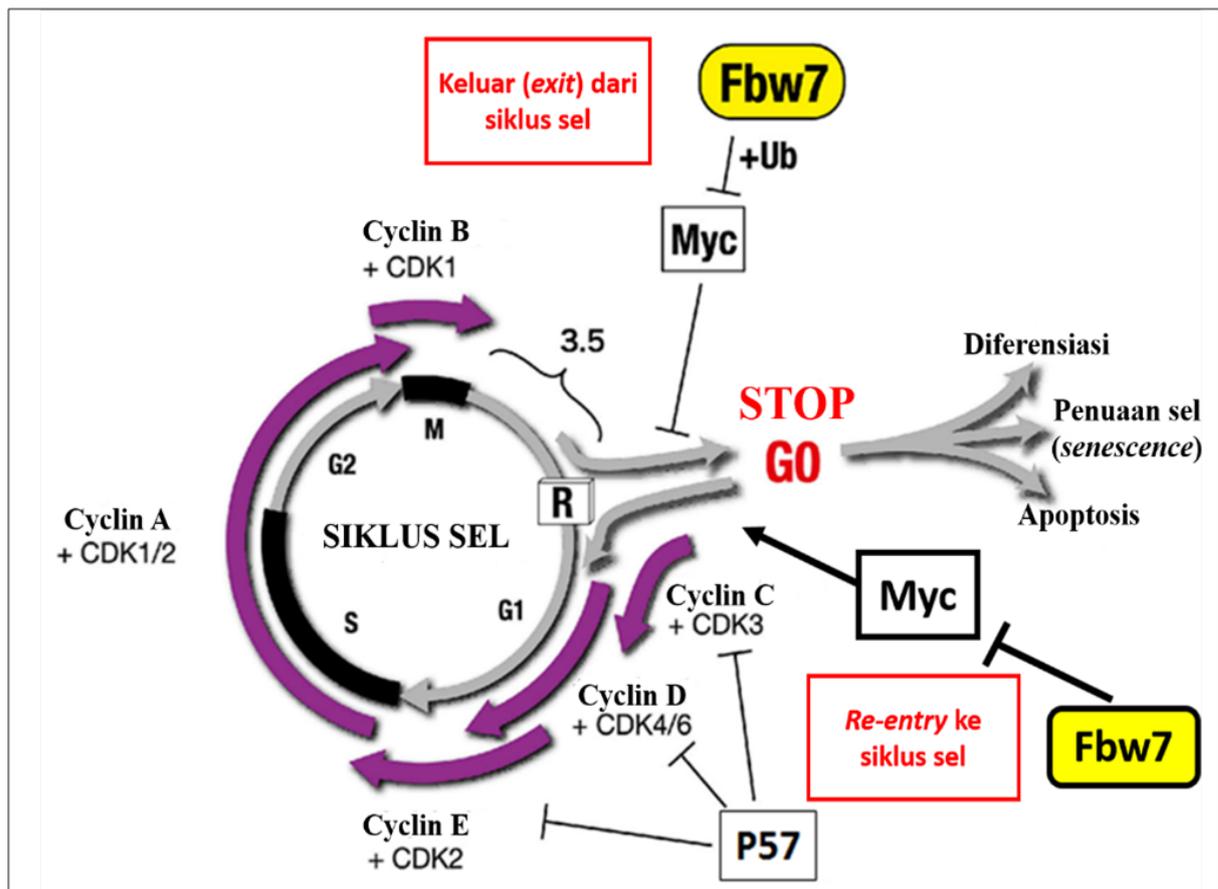
Berbeda dengan somatic stem cell dewasa, embryonic stem cell (ESC) memiliki tingkat proliferasi yang sangat cepat. Ekspresi c-Myc sangat melimpah dalam proses self-renewal ESC, sedangkan mengalami down-

regulation sebagai respon terhadap proses diferensiasi sel. Sebaliknya ekspresi FBXW7 sangat rendah pada proses self-renewal ESC dan tinggi pada proses induksi diferensiasi sel. Sejalan dengan penemuan ini, ESC-specific knockdown FBXW7 tidak mempengaruhi alkaline fosfatase positif atau pun ekspresi Nanog, hal ini menunjukkan FBXW7 tidak berperan penuh dalam self-renewal ESC. Di antara substrat FBXW7 yang telah diketahui, hanya ekspresi c-Myc lah yang mengalami peningkatan sebagai respon terhadap delesi FBXW7, dan delesi c-Myc mengembalikan fenotip Fbxw7-depleted embryonic stem cell. Hasil ini mengindikasikan bahwa FBXW7 bertanggung jawab penuh terhadap proses pluripotensi ISC dengan mengontrol stabilitas protein c-Myc.¹

3.2.5 Induced pluripotent stem cell

Induced pluripotent stem cell (iPSC), merupakan salah satu stem cell yang diperoleh dengan mengekspresikan secara sengaja faktor-faktor transkripsi yaitu Oct3/4, Sox2, Klf4, dan c-Myc atau yang sering disingkat dengan faktor OSKM pada sel fibroblast.¹⁴ Penemuan bahwa delesi FBXW7 berhubungan erat dengan pengaturan pluripotensi ESC menggiring kepada hipotesis bahwa delesi FBXW7 dapat juga berperan dalam induksi pluripotensi, yaitu suatu proses pemrograman ulang sel.¹ Selain itu delesi FBXW7 juga dapat meningkatkan efisiensi pembentukan iPSCs. Walaupun Faktor transkripsional c-Myc juga dikenal sebagai faktor kunci yang bertanggung jawab terhadap efisiensi pemrograman ulang sel, delesi tambahan terhadap c-Myc tidak menimbulkan efek promosi terhadap pembentukan iPSC yang diinduksi oleh delesi FBXW7.

Hal ini menunjukkan bahwa terdapat kontribusi la-



Gambar 2. FBXW7 mempertahankan sel dalam kondisi quiescence (G0) yaitu dengan menginduksi sel exit dari siklus sel ke dalam fase G0 dan mencegah sel re-entry ke dalam siklus sel dari fase G0 dengan mendegradasi c-Myc.^{1;12}

in dari substrat FBXW7 lainnya terhadap efek depleksi FBXW7 tersebut. Hasil ini juga menunjukkan bahwa mekanisme molekular yang mendasari proses pengaturan dan induksi pluripotensi dapat berbeda, dan perlunya identifikasi lebih lanjut terhadap substrat FBXW7 yang lainnya yang berperan dalam peningkatan efisiensi pembentukan iPSCs sehingga dapat memberikan pemahaman lebih lanjut tentang proses pemrograman ulang sel dan membuka jalan untuk meningkatkan teknik manipulasi iPSCs.^{1;14}

4. Peran FBXW7 pada cancer stem cell

4.1 Cancer stem cell dan FBXW7

Walaupun konsep cancer stem cell (CSC) pertama kali diajukan lebih dari seabad yang lalu, konsep tersebut saat ini kembali menjadi perhatian para ilmuwan di bidang kanker oleh karena pesatnya perkembangan penelitian di bidang stem cell. Meskipun demikian konsep CSC tetap menimbulkan kontroversi. Perannya dalam biologi tumor besar kemungkinan tergantung pada tipe tumor.⁵ Cancer stem cell merupakan populasi sel yang memiliki kemampuan self-renewal dan dibentuk untuk tetap hidup dan bertahan lama, tahan terhadap rintangan oleh

zat kimiawi dan elektromagnetik, quiescence, dan dapat menginvasi bagian jaringan dan organ tubuh lainnya. Dengan demikian hipotesis CSC dapat menjelaskan apa yang selama ini sering kita temukan yaitu pasien kanker secara umum tidak dapat sembuh, bahkan walaupun respon awal radiasi dan kemoterapi yang diberikan menunjukkan respon yang sangat baik.^{4;5}

Cancer stem cell yang telah menyebar jauh ke organ tubuh sekitarnya berhubungan erat dengan metastasis yang dapat muncul beberapa tahun setelah tatalaksana pembedahan kuratif pada tumor primer.⁵ Beberapa penanda positif yang mengidentifikasi CSC pada variasi tumor telah ditemukan.^{5;15} Bukti terbaru mengindikasikan bahwa kanker dapat muncul dan berkembang dari CSC, karena dapat melakukan self-renewal, diferensiasi, dan regenerasi sel fenotipik dari tumor asal ketika diimplantasikan ke tikus percobaan dengan imonodefisiensi berat. Konsep CSC tidak diragukan lagi dapat membantu kita mengetahui lebih dalam perihal biologi tumor dan diharapkan dapat dijadikan dasar rancangan terapi terbaru untuk mengeradikasi tumor dengan CSC sebagai target terapi.^{5;8}

Leukaemia-initiating cell (LIC), yang merupakan sub populasi sel yang menginduksi terjadinya leukimia, berkontribusi dalam pemahaman terhadap CSC, sama halnya seperti HSC yang digunakan oleh peneliti stem

cell dunia untuk memahami mekanisme yang mendasari pengaturan fungsi stem cell normal. Leukaemia-initiating cell memiliki sifat yang sama dengan HSC dalam hal self-renewal, multipotensi, dan quiescence, dan quiescence ini berkontribusi terhadap resistensi leukemia terhadap kemoterapi konvensional. Sejalan dengan hal tersebut penelitian terbaru oleh Wang Z et al⁸ menunjukkan bahwa FBXW7 juga terlibat dalam regulasi resisten obat. Selain itu beberapa grup peneliti juga telah menyimpulkan bahwa cancer stem cell resisten terhadap kemoterapi disebabkan oleh meningkatnya ekspresi gen ABC drug transporters seperti ABCG2 dan ABCC1 yang melindungi CSC dari agen kemoterapi. Dilain pihak, Notch yang merupakan substrat FBXW7 terderegulasi dalam CSC, sehingga proses self-renewal menjadi tidak terkontrol dan memicu perkembangan tumor, hal ini mengindikasikan bahwa FBXW7 memiliki peran dalam biologi CSC melalui pathway Notch.^{3;16} Jaringan signal Noth sering mengalami overexpression pada beberapa keganasan mencakup keganasan pada organ-organ seperti paru, kolon, kepala-leher, pankreas, ginjal, leukemia myeloid akut, Hodgkin dan limfoma sel besar. Saat ini telah dibuktikan bahwa CSC dikontrol oleh pathway Notch, sebagai contoh CSC kanker paru dara upregulate Notch, dan inhibisinya menurunkan jumlah cancer stem cell dan kapasitas self-renewal.^{3;4} Penemuan penting yang lain yaitu deplesi FBXW7 pada sel kanker kolon menimbulkan karakteristik stem-like. Hubungan antara stemness and FBXW7 telah dilaporkan dan dihubungkan dengan beberapa pathway seperti Notch, c-Myc, c-Jun.⁴

4.2 Hubungan FBXW7 dan c-Myc

Siklus sel didorong oleh beberapa aktivasi cyclin-dependent kinases (CDKs), aktivitas tersebut dimodulasi oleh regulator kunci seperti cyclins and CDK inhibitors.³ Sistem Ubiquitin proteasome bertanggung jawab terhadap ubiquitylation dan selanjutnya terhadap degradasi regulator-regulator siklus sel. Protein FBXW7 memediasi ubiquitylation dan dengan demikian berkontribusi terhadap protein-protein regulator siklus sel. Telah dilaporkan bahwa target FBXW7 adalah degradasi beberapa protein mamalia yang mengontrol perkembangan siklus sel mencakup cyclin E, c-Myc, c-Jun, Notch, dan KLF5. Pada tinjauan pustaka kali penulis akan memaparkan secara singkat mekanisme FBXW7 memediasi dan mengontrol siklus sel melalui protein c-Myc.^{3;17}

Faktor transkripsi c-Myc merupakan regulator kunci proses keluarnya dan masuk kembalinya ke dalam siklus sel (gambar 2). Hal ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa ablasi genetik FBXW7 dapat menginduksi sel LIC yang dorman masuk ke dalam siklus sel dengan mengakumulasi ekspresi c-Myc dalam sel tersebut. Selain itu penelitian pada model tikus dengan leukemia limfoblastik akut sel B yang kemudian dilakukan ablasi genetik FBXW7, ditemukan dapat menginduksi apoptosis yang berhubungan dengan ekspresi gen target p53 yang merupakan upstream signal FBXW7 pada sel leukemia dan juga menghambat progresivitas penyakit.^{1;10} Level ekspresi c-Myc ditemukan

meningkat pada banyak tumor ganas sebagai hasil dari amplifikasi atau mutai pada gen c-Myc, dan banyak mutasi pada c-Myc mempengaruhi stabilitas encoded protein. Beberapa tipe CSC memperlihatkan gambaran yang mirip dengan HSC normal seperti self-renewal, pluripotency dan quiescence, pada proses ini FBXW7 diperlukan untuk proses survival dengan menekan aktivitas c-Myc.⁴ Degradasi c-Myc oleh FBXW7 berhubungan dengan pengaturan stabilitas c-Myc dalam fase G1 siklus sel.^{3;17} Implikasi klinis terapi terhadap FBXW7 memegang peran penting dalam proses self-renewal dan diferensiasi.^{4;8} Ia juga dibutuhkan untuk pemeliharaan quiescence HSC, sehingga jika terjadi delesi FBXW7 akan menyebabkan peningkatan proliferasi HSC. Di lain pihak, delesi FBXW7 menghambat diferensiasi sel NSC dan meningkatkan apoptosis neural progenitor. Sehingga pengaturan FBXW7 secara teori dapat digunakan untuk mengontrol diferensiasi stem cell dan berpotensi sebagai terapi klinis potensial.⁸

Seperti yang telah penulis paparkan sebelumnya bahwa FBXW7 memiliki peran besar terhadap CSC. Oleh karena itu, besar kemungkinan hal tersebut dapat dijadikan target untuk mengeliminasi CSC melalui upregulation aktivitas FBXW7 yang dapat merupakan strategi baru dalam pengobatan kanker.⁸ Overexpression FBW7 ataupun induksi ekspresi FBXW7 dimungkinkan dengan memanipulasi upstream regulator-nya mencakup p53, dan beberapa microRNA.⁴

5. Kesimpulan

Kita telah berdiskusi terkait penelitian terbaru yang juga telah mengidentifikasi bahwa FBXW7 merupakan pemain kunci dalam pengaturan keseimbangan antara stem cell dormancy dan self-renewal. Yang perlu digaris bawahi adalah bahwa fungsi FBXW7 pada stem cell berbeda-beda tergantung dari sistem organ terkait. Sebagai contoh FBXW7 dibutuhkan untuk proses diferensiasi neural, sementara deplesi FBXW7 pada HSC menyebabkan gangguan pada pemeliharaan quiescence dan deplesi yang prematur pada HSC. Dari beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa deplesi FBXW7 menimbulkan konsekuensi yang berlawanan diantara HSC dan NSC. Sehingga kemampuan yang dimiliki FBXW7 dalam mengontrol diferensiasi stem cell, besar kemungkinan memiliki dampak yang signifikan dalam merancang terapi spesifik baru, termasuk dalam hal tata-laksana kanker.^{4;8} Di lain pihak, hal tersebut memungkinkan untuk dikembangkan inhibitor spesifik terhadap protein regulator upstream untuk mengaktivasi ataupun mengembalikan fungsi FBXW7. Sebagai alternatif juga dapat dikembangkan inhibitor spesifik terhadap protein regulator downstream FBXW7, yang banyak diantara protein target tersebut merupakan onco-proteins, dapat juga dijadikan sebagai tatalaksana yang layak.⁸

Daftar Pustaka

1. Takeishi S, Nakayama K. Role of Fbxw7 in the maintenance of normal stem cells and cancer-initiating cells. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1054–1059.
2. Wang L, Ye X, Liu Y, Wei W, Wang Z. Aberrant regulation of FBW7 in cancer. 2014;.
3. Cheng Y, Li G. Role of the ubiquitin ligase Fbw7 in cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2012;31(1-2):75–87.
4. Wang Z, Inuzuka H, Fukushima H, Wan L, Gao D, Shaik S, et al. Emerging roles of the FBW7 tumour suppressor in stem cell differentiation. *EMBO reports*. 2012;13(1):36–43.
5. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nature medicine*. 2011;p. 313–319.
6. Mao JH, Perez-losada J, Wu D, DelRosario R, Tsunematsu R, Nakayama KI, et al. Fbxw7/Cdc4 is a p53-dependent, haploinsufficient tumour suppressor gene. *Nature*. 2004;432(7018):775–779.
7. Sionov RV, Netzer E, Shaulian E. Differential regulation of FBXW7 isoforms by various stress stimuli. *Cell Cycle*. 2013;12(22):3547–3554.
8. Wang Z, Fukushima H, Gao D, Inuzuka H, Wan L, Lau AW, et al. The two faces of FBW7 in cancer drug resistance. *Bioessays*. 2011;33(11):851–859.
9. Wang Z, Inuzuka H, Zhong J, Wan L, Fukushima H, Sarkar FH, et al. Tumor suppressor functions of FBW7 in cancer development and progression. *FEBS letters*. 2012;586(10):1409–1418.
10. Takeishi S, Matsumoto A, Onoyama I, Naka K, Hirao A, Nakayama KI. Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer cell*. 2013;23(3):347–361.
11. Cheng NC, Wang S, Young TH. The influence of spheroid formation of human adipose-derived stem cells on chitosan films on stemness and differentiation capabilities. *Biomaterials*. 2012;33(6):1748–1758.
12. Takeishi S. [Cell cycle regulation in cancer stem cells]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015;73(5):779–783.
13. Hoeck JD, Jandke A, Blake SM, Nye E, Spencer-Dene B, Brandner S, et al. Fbw7 controls neural stem cell differentiation and progenitor apoptosis via Notch and c-Jun. *Nature neuroscience*. 2010;13(11):1365–1372.
14. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *cell*. 2006;126(4):663–676.
15. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *nature*. 2001;414(6859):105–111.
16. Izumi N, Helker C, Ehling M, Behrens A, Herzog W, Adams RH. Fbxw7 controls angiogenesis by regulating endothelial Notch activity. *PloS one*. 2012;7(7):e41116.
17. Morra F, Luise C, Merolla F, Poser I, Visconti R, Ilardi G, et al. FBXW7 and USP7 regulate CCDC6 turnover during the cell cycle and affect cancer drugs susceptibility in NSCLC. *Oncotarget*. 2015;6(14):12697.