Nama : Siti Aissah
NIM : 1810211003
Nomor Absen di Lab : 25
Hari/tanggal : Jum'at, 18 Juni 2021
TUGAS LAB ACT C2
PATOLOGI ANATOMI

KARSINOGENESIS

A. DEFINISI

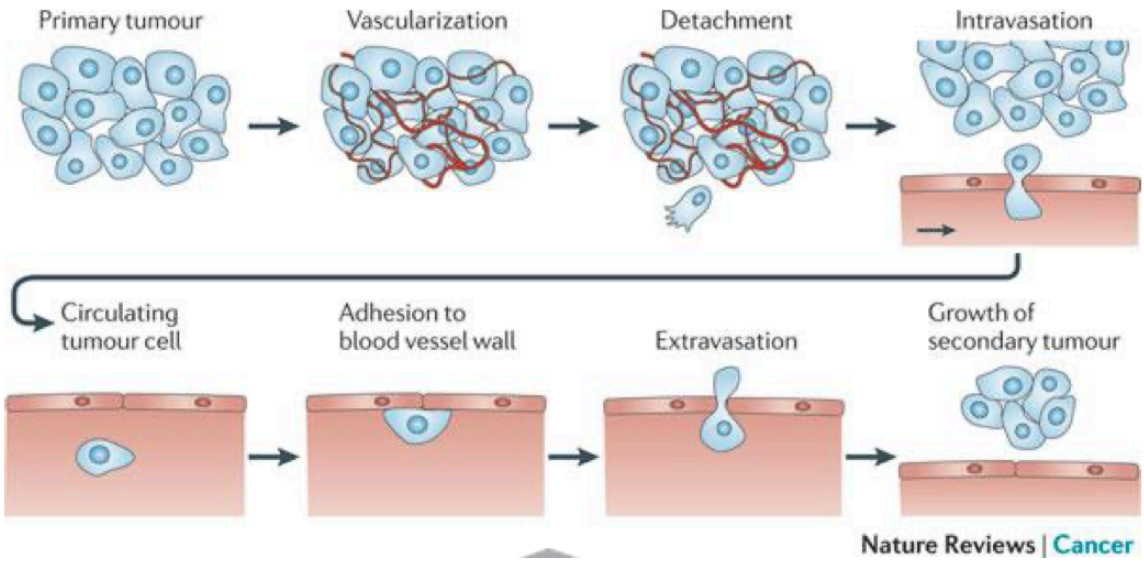
Karsinogenesis adalah suatu proses pembentukan sel kanker yang patogenesisnya secara molekuler yang merupakan penyakit genetik. Proses ini terjadi disebabkan oleh berbagai faktor (multifaktorial) yang menyerang tubuh secara bertahap *(multistage)*. Bahan-bahan yang menyebabkan sel kanker disebut karsinogen. Karsinogen berasal dari faktor eksogen seperti karsinogen, kimiawi, fisik, virus, dan faktor endogen seperti hormon sex. Diet, umur, keturunan, rangsang menahun, dan trauma dapat dikatakan sebagai pencetus terbentuknya kanker (Yusni et al. 2008).

Tumor berkembang di jaringan dimana *homeostasis seluler* telah terganggu oleh *hiperplastik, displastik atau regeneratif* perubahan. Data klinis dan eksperimental telah membutikan bahwa selama proses pembelahan sel lebih rentan terhadap faktor karsinogenik daripada saat istirahat. Contohnya, endometrium hiperplastik dan proses mamae yang tunduk pada fluktasi hormonal merupakan latar belakang munculnya kanker, karsinoma bronkial pada perokok selalu muncul dengan latar belakang displatik atau metaplastik saluran udara. Hal tersebut menunjukan bahwa proses onkogenik lebih sering terjadi pada jaringan dengan aktivitas seluler yang meningkat (Baba & Cornel, 2007).

Proses karsinogenesis sangat kompleks, yang melibatkan banyak gen didalamnya. Pada perjalanannya, satu sel kanker harus melepaskan diri dari kelompoknya *(primary tumor)* untuk kemudian mengadakan invasi ke daerah sekitarnya, berusaha menembus pembuluh limfe dan pembuluh darah, berjuan melawan sistem imun tubuh *(host immune defense)* , berhenti diorgan tujuannya kemudian mulai berkembang biak di lingkungan barunya (*secondary tumor)* (Faried, 2015).

Karsinogenesis sejak lama diduga disebabkan oleh akumulasi perubahan genetik dan epigenetik yang menyebabkan perubahan pengaturan normal kontrol molekuler perkembang biakan sel. Perubahan genetik tersebut dapat berpa aktivasi

protoonkogen dan atau inaktivasi gen penekan tumor yang dapat memicu pembentukan sel kanker dan memperbesar progresinya (Syaifudin, 2010).



Gambar 1. Proses pembentukan sel kanker (Wirtz et al, 2011)

B. FAKTOR KARSINOGENIK

1. Faktor penentu utama
   a. Zat kimia
   b. Aksi karsinogenik dari agen fisik
   c. Aksi tranformasi karsinogenik virus.

   Tiga kategori penyebab utama yang menentukan bertindak pada tingkat molekuler, terutama pada asam nukleat (DNA dan RNA).
2. Faktor penentu sekunder

   Diwakili oleh determinisme turun-temurun. Satu jenis kanker sejauh ini telah diidentifikasi memiliki determinisme genetik murni. Hal ini adalah retinoblastoma unilateral atau bilateral yang mempengaruhi anak-anak. Tumor ini ditentukan oleh gen patologis dengan transmisi autosomal dan peneterasi yang tidak lengkap.
3. Faktor yang mendukung
   a. Faktor geografis
   b. Faktor gizi
   c. Jenis kelamin
   d. Usia

C. EPIDEMIOLOGIS

1. Berdasarkan penyelidikan epidemiologis didapatkan bahwa asap rokok sebagai karsinogen dan debu asbes sebagai kokarsinogen yang menimbulkan kanker paru lebih cepat pada pekerja perokok yang menghirup debu asbes dibandingkan mereka yang mengisap rokok saja. Hal ini dikarenakan kokarsinogen membantu karsinogen menimbulkan kanker yang efektif.
2. Berdasarkan penyelidikan epidemiologis juga didapatkan bahwa bahan yang menghambat mekanisme pertahanan tubuh membantu timbulnya kanker. Salah satu faktor yang dominan adalah sinar ultraviolet yang menimbulkan kanker kulit dan kelainan kromosom yang menimbulkan retinoblastoma.

D. JENIS KARSINOGEN

a. Faktor kimia

Karsinogen harus merupakan mutagen, artinya zat yang dapat menimbulkan mutasi gen. ada tiga jenis karsinogen kimia menurut WEISBURGER (1976) yaitu :

1. Karsinogen kerja-langsung → strukturnya memberi kemampuan untuk menginduksi kanker tanpa aktivasi metabolik sebelumnya pada organisme inang. Kategori ini termasuk nitrosamin, epoksida, etilenmin dan propiolakton.
2. Pro-karsinogen → karsinogen *proximate* tak akif, berperan sangat besar dan dimetabolsime di dalam tubuh menjadi karsinogen *uktimate* yang sangat reaktif. Prokarsinogen yang dikenal adalah pewarna aminozoic, hidrokarbon aromatik, aflatoksin, amina aromatik dan ureten.
3. Ko-karsinogen → zat kimia yang tidak dapat menyebabkan kanker jika diberikan sendiri, tetapi dapat meningkatkan efek karsinogenik dari zat lain. Secara umum, co-karsinogen bertindak sebagai promotor dalam jaringan dimana tahap inisiasi telah muncul. Melalui sistem retikulo-endoplasma, detoksifikasi organisme dari zat asing biasanya terjadi dengan hidrolisis, reduksi, konjugasi dan oksidasi, dengan eliminasi ginjal.

b. Faktor biologis

Zat karsinogenik, baik senyawa alami atau polutan banyak ditemukan dalam makanan manusia dan hewan. Lebih dari 80% zat karsinogenik ditemukan di lingkungan dan diambil oleh makhluk hidup melalui udara, air, dan makanan.

c. Faktor fisik

1. Radiasi pengion langsung → partikel tanpa muatan listik : muatan negatif, elektron seperti sinar beta dan muatan positif seperti partikel alfa.
2. Radiasi pengion tidak langsung → partikel tanpa muatan listrik : foton, sinar X dan sinar Gamma.

E. TIGA FASE UTAMA KARSINOGENESIS

1. Fase Inisiasi

Tahap ini dimulai dengan aksi karsinogen pada DNA kromosom, menginduksi lesi, yang dapat diperbaiki atau direproduksi. Mekanisme perbaikan biologis sangat kompleks, dan kemungkinan tindakan untuk perbaikan jangka pendek dan panjang telah diketahui. Dengan demikian, lesi dapat diidentifikasi oleh endonuklease spesifik yang membedah filamen yang rusak, DNA-polimerase difiksasi pada tingkat diseksi dan memastikan sintesis menggunakan filamen komplementer yang utuh sebagai model, dan polinukleotida-ligase memungkinkan fusi segmen diperbaiki dan sisa filamen. Enzim lain dapat bertindak untuk eksisi basa tunggal yang berubah: N-glikosilase, AAE (asam-apurinik-endonuklease dan asam-apirimidin-endonuklease), eksonuklease, DNA-polimerase, lygase, dll.

Perbaikan pascareplikasi. Selama replikasi DNA, DNA-polimerase "melewati" area cedera yang tidak dapat direplikasi. Integritas filamen yang baru disintesis dipulihkan oleh pertukaran materi genetik antara filamen homolog. Kesenjangan yang melibatkan filamen donor akan diisi oleh intervensi DNA-polimerase yang mampu mereplikasi filamen komplementer yang utuh. Dalam perbaikan lesi sel, faktor waktu sangat penting. Jadi, jika mitosis tertunda, DNA dapat diperbaiki; jika tidak, lesi akan direplikasi dan ditransmisikan ke sel baru.

Tahap inisiasi sel dimulai dengan ketidakmungkinan perbaikan lesi DNA. Inisiasi sel melibatkan kompatibilitas genetiknya dengan aktivasi berbagai faktor karsinogenik yang dapat bertindak sendiri atau bersama-sama, dengan cara yang terisolasi atau sepanjang beberapa tahap. Faktor genotoksik dapat dari berbagai jenis: virus, radiasi, zat kimia, dll. Faktor karsinogenik, menurut skema BERENBLUM (1982), memiliki tindakan genotoksik ireversibel; proses perbaikan tidak terjadi. Inisiasi memberikan kapasitas proliferasi sel yang tetap potensial, laten, tanpa harus mengarah ke tahap promosi. Mengikuti aksi faktor kimia, fisik atau biologis, sel yang diinisiasi menyajikan perubahan materi genetik yang

ireversibel dan memiliki potensi untuk mengembangkan klon sel neoplastik. Inisiasi merupakan proses yang cepat, dalam urutan menit atau jam, dan sel yang diinisiasi dapat tetap dalam keadaan ini tanpa batas waktu, tanpa menghasilkan efek samping dan tanpa dikenali oleh sistem pertahanan organisme, karena tidak bermanifestasi secara fenotipik

2. **Fase Promosi**

Perubahan genetik kronis dari sel yang diinisiasi menentukan transformasi neoplastik dan penampilan sel yang mampu tumbuh secara otonom. Promotor (non-karsinogenik atau karsinogenik lemah jika digunakan sendiri) diterapkan beberapa kali setelah pemberian sederhana karsinogen pemicu. Karsinogen "lengkap" juga dikenal; agen ini, dengan dosis dan mode aplikasi tertentu, menginduksi kanker tanpa memerlukan tindakan promotor selanjutnya. Promotor bertindak dengan mengubah proses pertumbuhan normal, dengan mekanisme yang mirip dengan mekanisme hormonal atau faktor pertumbuhan. Studi karsinogenesis eksperimental telah membuktikan bahwa tahap promosi menyajikan fase reversibel pertama dan fase ireversibel kedua.

Promosi tumor sebagian besar, bahkan mungkin secara total, terkait dengan faktor epigenetik yang mengubah, secara langsung atau tidak langsung, ekspresi DNA genom . Promosi akan terdiri dari peristiwa-peristiwa yang terjadi dalam program genetik proliferasi dan diferensiasi terminal. Sel yang dipromosikan tidak lagi mengenali sinyal diferensiasi, yang biasanya akan menghapusnya dari populasi replikasi. Tidak seperti inisiator, promotor tidak mengikat DNA, target utama mereka adalah membran sel.

3. **Fase Progresi**

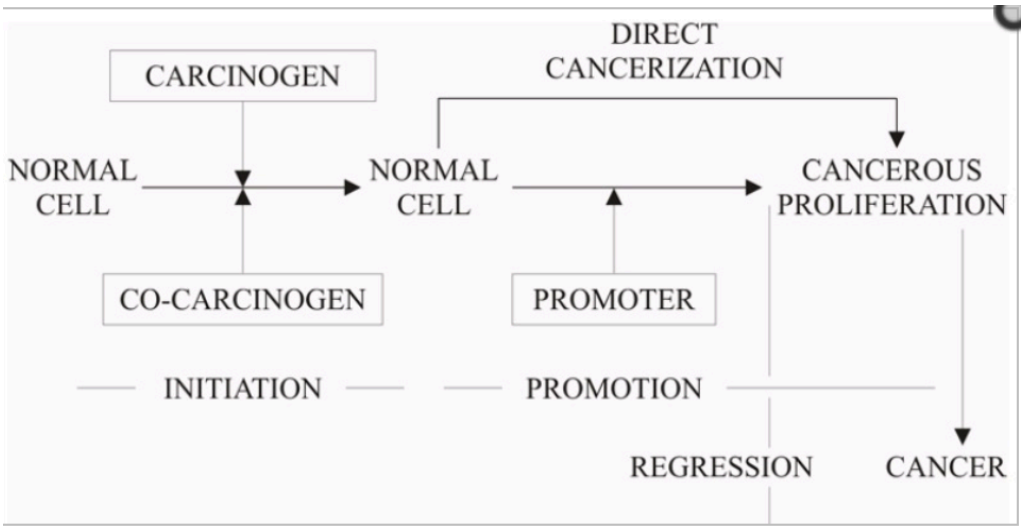
Progresi ditandai dengan keganasan yang nyata dan kecenderungan untuk menginduksi perubahan yang menyebabkan kematian pejamu. Sel dalam tahap perkembangan ditandai dengan perubahan genetik, perubahan gen dan penataan ulang, bahkan perubahan kariotipe, dan tumor secara fenotip ditandai dengan ritme proliferasi yang cepat, sifat invasif dan bermetastasis, dengan perubahan biokimia dan morfologi. Karakteristik penting adalah ketidakstabilan kariotipe yang luar biasa. Dalam studi perkembangan tumor, 5-ase-cytidine diamati memiliki efek variabel, mampu mengaktifkan gen (onco) yang terlibat dalam proses perkembangan, dan dalam kasus lain untuk mengaktifkan gen supresor onkogen (antionkogen). Karsinogenesis muncul sebagai proses multitahap pada tingkat

molekuler, yang dipicu baik oleh aksi onkogen retrovirus, yang semuanya menginduksi sintesis RNA dan pembelahan sel, atau oleh aktivitas abnormal protoonkogen , *satu* onkogen seluler yang terganggu.

Penelitian telah menunjukkan bahwa ada mekanisme genetik yang melibatkan perubahan DNA yang diturunkan secara turun-temurun, serta mekanisme epigenetik yang melibatkan ekspresi satu atau beberapa gen. Mekanisme genetik telah ditunjukkan dengan adanya kanker herediter atau dengan meningkatnya insiden kanker pada lesi kromosom kongenital atau pada kelainan yang ditandai dengan defisiensi perbaikan DNA. Evolusi sel normal menuju sel kanker adalah proses yang kompleks, yang melibatkan beberapa tahap, yang mengarah pada munculnya klon sel yang tidak lagi memiliki kemungkinan kontrol yang sama seperti sel normal.

SPANDIDOS dan ANDERSON (1989) menyebutkan tiga kelas utama gen:

- *onkogen,* yang berasal dari gen normal yang diubah, *protoonkogen,* sehingga menjadi aktif
- *gen pemodelan,* yang dapat mempengaruhi kanker dan tunduk pada mutasi. Secara umum, ada sekelompok gen heterogen, beberapa di antaranya terlibat dalam perbaikan DNA yang rusak;
- *gen onkosupresor,* juga dikenal sebagai: *antikogen, gen penekan tumor* atau *emerogen.* Seluruh kelompok memiliki sifat menghambat fenotipe kanker. Cara fungsi dan identifikasi gen onkosupresor sulit; tampaknya peran mereka adalah untuk menghambat proliferasi sel, bukan untuk mengatur onkogen secara langsung.



DAFTAR PUSTAKA

Yusni, M.A. et al., 2008. PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN FRAKSI ETANOLIK BAWANG DAYAK (Eleutherine Palmifolia L.Merr) DENGAN 5-FLUOROURACIL TERHADAP PENGHAMBATAN PERTUMBUHAN GALUR SEL KARSINOMA KOLON HT29 DAN EKSPRESI p53 MUTAN. , pp.1–75.

Baba, A.L. dan C. Catoi. 2007. *Comparative oncology. Bucharest Romania: The Publishing House of the Romanian Academy.* Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9552/

Faried, A., 2015. Bagaimana mereka (sel kanker) berjalan? *Journal of Cell Science*, pp.1–6.

Syaifudin, M., 2010. Perubahan Molekuler Gen Penekan Tumor P53.

Wirtz, D., Konstantopoulos, K. & Searson, P., 2011. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer*, 11(7), pp.512–522. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701513.

Kartawiguna, E. 2001. Faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis. J Kedokter Trisakti 20(1) : 16-26.