

Nama : Alicia Kartika  
NIM : 1810211144  
Lab Act : B-1

## **Karsinogenesis**

### **A Hypno-writing**

Rasa sakit dapat diperoleh dari berbagai penyebab. Sakit dapat dirasakan baik secara fisik maupun psikis. Berbagai penyebab dapat menimbulkan rasa sakit yang kita tidak dapat hindarkan. seperti terkena penyakit sampai kehilangan orang yang kita cintai. Rasa sakit makin terasa ketika kita dikhianati oleh orang yang kita cintai. Tetapi, apakah pernah terbayang rasa sakit yang ditimbulkan ketika kita dikhianati oleh sel tubuh sendiri? Ya, bagi penulis, terkena kanker memang seperti dikhianati oleh sel tubuh sendiri. Pernahkah terpikirkan oleh kita bagaimana sel kanker yang menyebabkan rasa sakit di tubuh dapat terbentuk? Pada tulisan ini penulis akan mencoba menjelaskan secara konkrit proses pembentukan sel kanker di tubuh.

Sel kanker terbentuk melalui suatu proses yang dinamakan karsinogenesis. Karsinogenesis merupakan sebuah proses pembentukan sel kanker yang patogenesisnya secara molekuler merupakan penyakit genetik. Proses ini dapat terjadi karena berbagai faktor (*multifactorial*) yang dapat menyerang tubuh secara bertahap (*multistage*). Kanker dicetuskan oleh kerusakan informasi proto-onkogen dan gen supresor yang menyebabkan cetakan protein berubah dari protein yang sudah terprogram sebelumnya, sehingga transkripsi dan translasi gen menjadi keliru, melahirkan protein abnormal yang lepas dari kendali pengaturan normal. Akibatnya, pertumbuhan sel menjadi tidak teratur dan diferensiasi sel pun tak terkendali.

Proses karsinogenesis merupakan proses yang sangat kompleks dan rumit, serta melibatkan banyak faktor gen di dalamnya. 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, berjuang melawan sistem imun tubuh (*host immune defense*), berhenti di organ tujuannya kemudian mulai berkembang biak di lingkungan barunya (*secondary tumor*).

Sebagian besar transformasi gen disebabkan oleh karsinogen terutama karsinogen kimiawi. Karsinogen adalah bahan-bahan yang dapat menyebabkan sel kanker. Berdasarkan asalnya,

karsinogen dapat berasal dari faktor eksogen, seperti karsinogen kimiawi, virus, fisik, dan lain-lain. Karsinogen juga dapat berasal dari faktor endogen seperti faktor genetik, hormone, dan lain-lain.

Karsinogen harus merupakan mutagen, artinya zat yang dapat menimbulkan mutasi gen. ada beberapa jenis karsinogen:

1. Karsinogen Kerja-Langsung

Umumnya tidak stabil atau cepat rusak, sehingga tidak banyak berperan dalam karsinogenesis.

2. Pro-karsinogen

Pro-karsinogen merupakan karsinogen proximate tak aktif, berperan sangat besar dan dimetabolisme di dalam tubuh menjadi karsinogen ultimate yang sangat reaktif.

3. Karsinogen Ultimate

Karsinogen ultimate masuk ke inti sel dan bereaksi dengan DNA, membentuk senyawa kompleks DNA-karsinogen yang mampu mengubah atau merusak transkripsi atau translasi genetik.

Karsinogenesis terdiri dari beberapa tahap, sedikitnya ada tiga tahapan, yaitu

1. Inisiasi

2. Promosi

3. Progresi

Pada inisiasi, sel normal berubah menjadi sel pra-maligna. Reaksi karsinogen dengan DNA menyebabkan amplifikasi gen dan produksi berbagai gen. pajanan karsinogen satu kali saja sudah cukup menyebabkan kerusakan permanen dan nirpulih. Di tahap ini, ekspresi gen belum mengalami perubahan. Promosi dicetuskan oleh promotor, zat non-mutagen yang tidak menimbulkan amplifikasi gen tetapi dapat meningkatkan reaksi karsinogen.

Promotor yang umum terkenal adalah ester forbol, tersusun atas TPA (tetradekanoil forbol asetat) dan RPA (12-retinoil forbol asetat); promotor ini terkandung dalam minyak kroton. Sifat-sifat promotor antara lain:

- a. Mengikuti kerja inhibitor
- b. Perlu dipajankan berkali-kali

- c. Dapat reversible
- d. Dapat mengubah ekspresi gen (contohnya hiperlasia, induksi enzim, dan induksi diferensiasi)

Promosi pun berlanjut ke tahap progresi; dalam tahap ini, terjadi aktivasi, mutase atau kehilangan gen, seta perubahan benigna menjadi pra-maligna.

## **TEORI MULTISTAGE KARSINOGENESIS**

Teori ini merupakan teori yang menyatakan bahwa karsinogenesis merupakan proses *multistage*, karena terdapat beberapa tahap di antara stimulus karsinogenik awal dan manifestasi akhir kanker. Teori ini tampaknya telah diterima secara umum.

Periode antara fiksasi karsinogen ke DNA kromosom dan munculnya populasi sel neoplastik dapat dibagi dalam tahap yang telah disebutkan sebelumnya, yaitu:

### **1. Inisiasi**

Tahap ini dimulai dengan aksi dari karsinogen pada DNA kromosom yang menginduksi lesi, yang dapat diperbaiki atau diproduksi kembali.

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. 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.

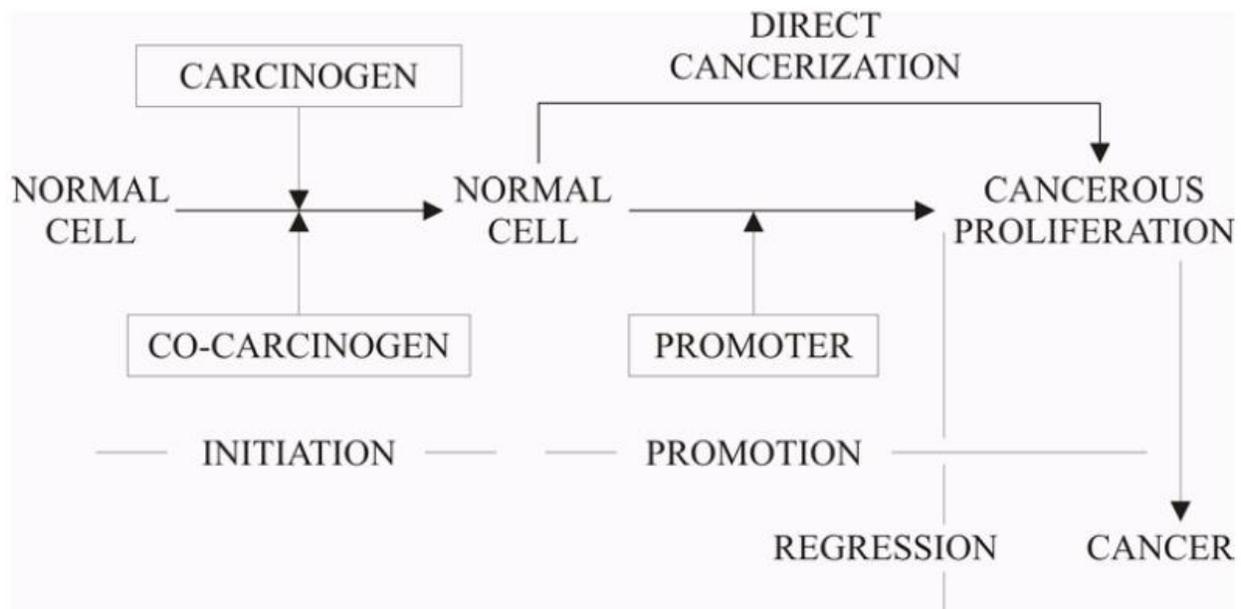
### **2. Promosi**

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-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.

### 3. 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.



### ONKOGEN DAN ANTI-ONKOGEN

Onkogen mewakili bagian dari gen tertentu yang bertanggung jawab untuk transformasi neoplastik sel. Mereka adalah gen seluler yang di bawah aksi faktor mutagenik atau virus mengubah struktur, kontrol, dan fungsi pembelahan selnya. Perubahan ini dapat bersifat primer, diekspresikan pada tingkat kromosom sebagai translokasi, delesi dan duplikasi. Onkogen adalah versi yang diubah dari gen normal, yang disebut protoonkogen. Berbagai perubahan struktural atau pengaturan yang mendasari protoonkogen, pada tumor spontan atau yang diinduksi, menunjukkan adanya korelasi langsung antara gen yang diaktifkan dan fenotipe sel terlepas dari mekanisme di mana gen tersebut telah diaktifkan (mutasi, transduksi, insersi, amplifikasi).

Anti-onkogen atau gen supresor menyebabkan penghambatan proliferasi sel, dan ketidakhadirannya atau bentuk resesifnya mendukung transformasi maligna. Onkogen memiliki karakter dominan dan mereka menghasilkan transformasi maligna dengan aktivasinya, sedangkan antikogen menginduksi efek yang sama, baik dengan ketidakhadirannya atau beberapa bentuk yang memiliki karakter resesif. Keberadaan antikogen telah terbukti dan diterima dengan suara bulat, tetapi cara kerja antikogen serta protein yang dikodekan olehnya tidak dipahami dengan jelas. Peran antikogen bermanifestasi dengan penghambatan proliferasi sel dan bukan oleh regulasi langsung onkogen,

### **Daftar Pustaka**

- Fariied, A., 2015. Bagaimana mereka (sel kanker) berjalan? *Journal of Cell Science*, pp.1–6
- 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>.
- Baba AI, Cătoi C. *Comparative Oncology*. Bucharest (RO): The Publishing House of the Romanian Academy; 2007. Chapter 2, CARCINOGENESIS. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9552/>