

Nama : Denny Fauzul Hakim

NIM : 1810211015

Lab : A-2

## **Karsinogenesis**

Kanker terjadi karena ada kerusakan dan transformasi protoonkogen dan supresorgen sehingga terjadi perubahan dalam cetakan protein dari yang telah diprogramkan semula yang mengakibatkan timbulnya sel kanker. Karena itu terjadi kekeliruan transkripsi dan translasi gen sehingga terbentuklah protein abnormal yang terlepas dari kendali normal pengaturan dan koordinasi pertumbuhan dan differensiasi sel.

Karsinogenesis merupakan proses perubahan menjadi kanker, proses ini melalui tahapan yang disebut sebagai multistep carcinogenesis. Proses karsinogenesis secara bertahap diawali dengan proses inisiasi, dilanjutkan dengan promosi dan berlanjut dengan progresi dari sel normal menjadi sel kanker (King, 2000). Proses ini terjadi disebabkan oleh berbagai faktor (multifaktorial) yang menyerang tubuh secara bertahap (multistage). Bahan-bahan yang dapat menyebabkan sel kanker disebut sebagai karsinogen. Berdasarkan asalnya karsinogen dapat berasal dari faktor eksogen seperti karsinogen, kimiawi, virus, dan fisik, dan faktor endogen seperti hormon sex. Adapula yang mengatakan bahwa diet, umur, keturunan, rangsang menahun dan trauma sebagai pencetus terbentuknya kanker (Yusni et al. 2008).

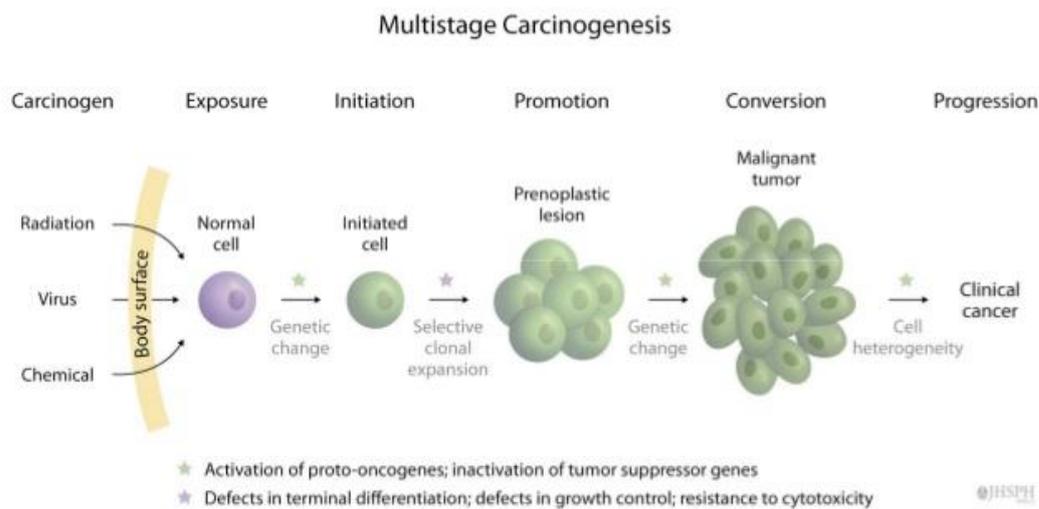
Proses karsinogenesis sangat kompleks, yang melibatkan banyak gen didalamnya. Pada perjalanannya, satu sel kanker harus melepaskan diri dari kelompoknya (primary tumor) untuk kemudian mengadakan invasi kedaerah sekitarnya, berusaha menembus pembuluh limfe dan pembuluh darah, berjuang melawan sistem imun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

Human epidermal growth factor receptor-2 onkogen ERBB2 (lebih sering disebut sebagai HER2) mengkode epidermal growth factor receptor (EGFR) famili dari tyrosine kinase, memiliki perananan penting dalam diferensiasi, adhesi, dan motilitas sel (Widjaja 2004). Overekspresi dari HER2 meningkatkan dan memperpanjang sinyal yang memicu transformasi sel mengakibatkan terjadinya karsinogenesis. Amplifikasi dan overekspresi HER2 telah dilaporkan terjadi pada beberapa kasus keganasan seperti kanker payudara, ovarium, prostat, kolorektal, pankreas, dan lambung (Marchini et al. 2013).

Karsinogenesis sejak lama diduga disebabkan oleh akumulasi perubahan genetik dan

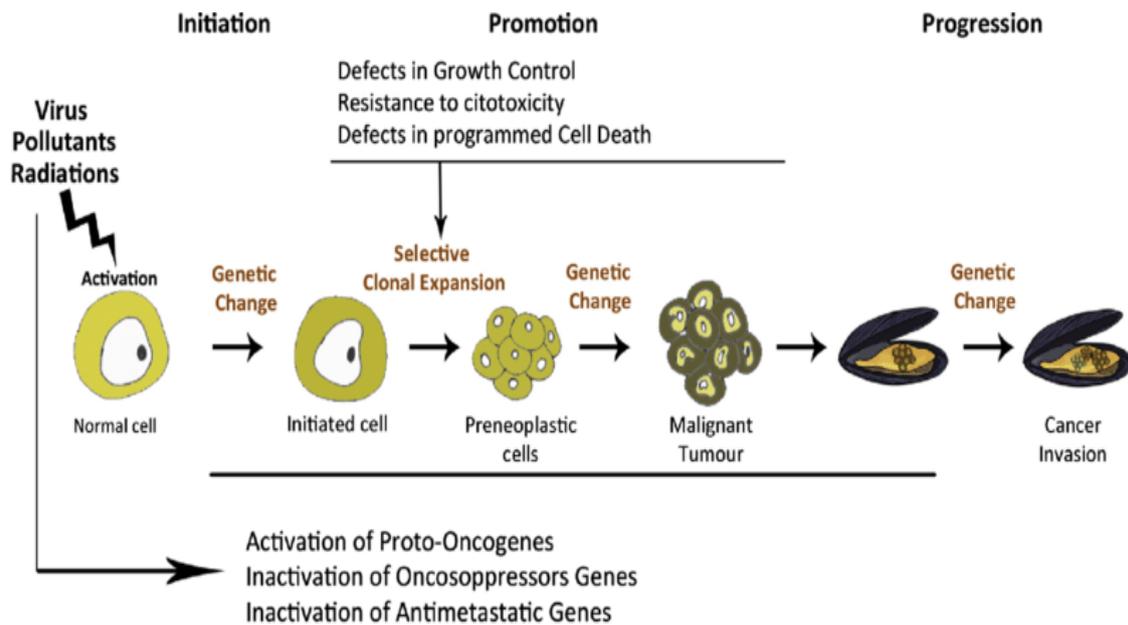
epigenetik yang menyebabkan perubahan pengaturan normal kontrol molekuler perkembangan sel. Perubahan genetik tersebut dapat berupa aktivasi protoonkogen dan atau inaktivasi gen penekan tumor yang dapat memicu pembentukan sel kanker dan memperbesar progresinya (Syaifudin 2010). Pada dasarnya karsinogenesis disebabkan oleh adanya perubahan basa DNA dalam sel target yang biasa disebut mutasi (Susilowati 2010).

## Multistage Carcinogenesis



Pada umumnya, kanker dapat ditimbulkan oleh adanya suatu paparan karsinogen secara berkali-kali dan adiptif pada dosis tertentu, akan tetapi tidak menutup kemungkinan pada keadaan tertentu dapat juga timbul dari dosis tunggal karsinogen (Kartawiguna, 2001). Gen yang berperan mengatur pertumbuhan sel normal disebut dengan protoonkogen (Leonardo, 2005).

Protoonkogen dapat memicu pembelahan sel dari berbagai jalur. Protoonkogen akan berubah menjadi onkogen (Vlahopoulos et al, 2008). Onkogen tersebut menyebabkan sel untuk membelah secara luas dan tidak terkontrol akibat aktivitas yang ditimbulkan (Leonardo, 2005). Sebagian besar kanker berasal dari sel epitel yang melapisi organ dan disebut dengan *carcinoma* (Ledford, 2011).



Konsep multi-tahap dari karsinogenesis pertama kali diusulkan oleh Berenblum dan Schubik pada tahun 1948 dan didukung oleh beberapa penelitian selanjutnya yang mengenali tiga fase utama dari karsinogenesis yaitu : inisiasi, promosi dan progresi (Weiss, 2004) yaitu :

#### A. Inisiasi

Inisiasi neoplasia pada dasarnya merupakan perubahan ireversibel pada sel somatik target yang sesuai. Tahap permulaan dimana sel normal berubah menjadi premaligna. Karsinogen harus merupakan mutagen yaitu zat yang dapat menimbulkan mutasi gen. Pada tahap inisiasi karsinogen bereaksi dengan DNA menyebabkan amplifikasi gen dan produksi copy multipel gen. Pada proses inisiasi ini karsinogen yang merupakan inisiator adalah mutagen, cukup terkena sekali paparan karsinogen, keadaan ini permanen dan irreversibel, proses tidak merubah ekspresi gen. Dalam istilah yang paling sederhana, inisiasi melibatkan perubahan pada satu sel stabil yang timbul secara spontan atau diinduksi oleh paparan karsinogen. Langkah ini dianggap sebagai langkah awal dari karsinogenesis, dimana sel genom mengalami mutasi, menciptakan potensi untuk pengembangan neoplastik, yang merupakan predisposisi sel yang terkena dan menurunkan transformasi kepada neoplastik berikutnya. DNA manusia yang bertanggung jawab terhadap transformasi disebut onkogen. Banyak dari onkogen aktif telah diisolasi dengan kloning molekuler, misalnya pada karsinoma kandung kemih, limfoma Burkitt, karsinoma paru-paru, karsinoma payudara dan beberapa karsinoma lainnya (Buckle et al, 2013),.

Ekspresi penuh dari neoplastik dalam mengawali mutasi selalu membutuhkan interaksi

dengan mutasi gen hasil mutasi lainnya yang kemudian timbul di lingkungan seluler dan mutasi awal menciptakan potensi stabil pada perkembangan pra-neoplastik pada sel dengan kapasitas proliferasi. Sel yang mengalami transformasi mengalami pemecahan terus menerus pada kariotipe yang ditransformasikan dengan mutasi lebih lanjut, sebelumnya bentuk yang ganas dimanifestasikan. Setiap onkogen berhubungan erat dengan urutan DNA normal dalam genom seluler, proto-onkogen (UNSCEAR 2000)..

#### B. Promosi

Sel yang bertransformasi bisa tetap tidak berbahaya, kecuali hingga mereka dirangsang untuk mengalami proliferasi lebih lanjut yang mengganggu keseimbangan seluler. Perubahan selanjutnya dari sel inisiasi yang mengarah ke transformasi neoplastik mungkin lebih banyak melibatkan lebih dari satu langkah yang membutuhkan perulangan dan ekspose yang berkepanjangan untuk mempromosikan rangsangan (Hathway, 2013).

Promotor adalah zat non mutagen tetapi dapat menaikkan reaksi karsinogen dan dapat menimbulkan amplifikasi gen. Suatu promotor yang terkenal adalah ester phorbol yang terdiri dari TPA (Tetradecanoyl phorbol Acetat) dan RPA (12-Retinoyl Phorbol Acetat) yang terdapat dalam minyak kroton. Sifat-sifat promotor adalah mengikuti kerja inisiator, perlu paparan berkali-kali, keadaan dapat reversibel, dapat mengubah ekspresi gen seperti hiperplasi, induksi enzim, induksi differensiasi.

Perkembangan neoplastik sangat dipengaruhi oleh lingkungan intraselular dan ekstraselular yang mungkin dapat menghasilkan peningkatan potensi pertumbuhan seluler dari proses komunikasi intercellular yang membatasi otonomi seluler dan dengan demikian mengkoordinasikan pemeliharaan jaringan dan pengembangan sel (UNSCEAR, 2000).

#### C. Progresi

Progresi adalah proses di mana perubahan neoplasma berturut-turut semakin meningkatkan dan sub populasi ganas. Mekanisme perkembangan molekuler tumor tidak sepenuhnya dipahami, tapi mutasi dan penyimpangan eksposur berulang pada rangsangan karsinogenik atau oleh tekanan seleksi yang memilih klonal derivatif otonom. Sel yang diinisiasi berkembang biak menyebabkan kenaikan secara cepat pada ukuran tumor. Seiring pertumbuhan ukuran tumor, sel bisa mengalami mutasi lebih lanjut, mengarah pada meningkatkan heterogenitas populasi sel (Hathway, 2013).

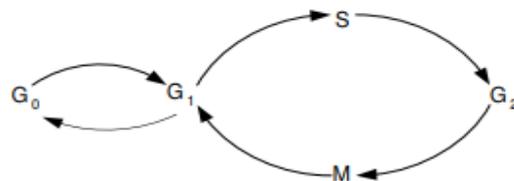
Pada progresi ini terjadi aktivasi, mutasi, atau hilangnya gen. Pada progresi ini timbul perubahan benigna menjadi premaligna dan maligna. Dalam proses karsinogenesis ada 3 mekanisme yang terlibat : 1.onkogen yang dapat menginduksi timbulnya kanker, 2.anti-onkogen atau gen supresor yang dapat mencegah timbulnya sel kanker, 3.gen modulator yang dapat

mempengaruhi penyebaran kanker

Kerusakan DNA seluler terlibat dalam mutagenesis dan perkembangan kanker. DNA dalam sel manusia mengalami kerusakan hingga beberapa ribu hingga satu juta setiap harinya yang dihasilkan oleh proses eksternal (eksogen) dan internal metabolik (endogen). Perubahan pada genom seluler dapat menghasilkan kesalahan dalam transkripsi DNA dan selanjutnya diterjemahkan ke dalam protein yang diperlukan untuk pemberian sinyal dan fungsi seluler (Chatterjee dan Walker, 2017).

Sel kanker pada dasarnya memiliki daur sel yang sama dengan sel normal, dapat berada dalam tiga keadaan; sel yang sedang membelah atau dalam siklus proliferasi, sel dalam keadaan istirahat (tidak membelah), dan sel yang secara permanen tidak dapat membelah (Nafrialdi dan Ganiswara, 1995).

Sel tumor yang sudah membelah terdapat dalam beberapa fase yaitu fase mitosis (M), pasca mitosis (G<sub>1</sub>), fase sintesis DNA (fase S) dan fase pramitosis (G<sub>2</sub>). Pada akhir fase G<sub>1</sub> terjadi peningkatan RNA disusul dengan fase S yang merupakan saat terjadinya replikasi DNA. Setelah fase S berakhir, sel masuk dalam fase pramitosis (G<sub>2</sub>) dengan ciri sel berbentuk tetraploid, mengandung DNA dua kali lebih banyak daripada sel fase lain dan masih berlangsungnya sintesis RNA dan protein. Sewaktu fase mitosis berlangsung (fase M) sintesis protein dan RNA berkurang secara tiba-tiba dan terjadi pembelahan menjadi 2 sel. Selain itu sel dapat memasuki interfase untuk kembali memasuki fase G<sub>1</sub>. Inilah saat berproliferasi atau memasuki fase istirahat (G<sub>0</sub>). Sel pada fase G<sub>0</sub> masih potensial untuk berproliferasi disebut sel klorogenik atau sel induk (stem cell), jadi yang dapat menambah jumlah sel kanker adalah sel yang dalam siklus proliferasi dan dalam fase G<sub>0</sub> (Nafrialdi dan Ganiswara, 1995)



**Gambar 1. Skema Pembelahan Sel pada Sel Kanker (Nafrialdi dan Ganiswara, 1995)**

Regulasi daur sel (cell cycle) menentukan proses pertumbuhan sel. Pada sel kanker terjadi regulasi abnormal dari cell cycle tersebut. Kanker muncul dari akumulasi perubahan genetik yang menyebabkan sel berkembang tanpa kontrol dan perubahan ini melibatkan empat sampai enam perubahan genetik (Hanahan and Wienberg, 2002).

E2F merupakan faktor transkripsi CycE, CycA, dan protein-protein lainnya yang terlibat dalam regulasi cell cycle. CycE dan CycA membentuk kompleks dengan Cdk2 dan melanjutkan fosforilasi pRb. E2F yang dihasilkan menginduksi gen-gen esensial untuk proses sintesis dan proses mitosis. Proses tersebut dapat dihambat oleh protein p53, Cip/Kip (p21,p27), INK4 (p15,p16, p18, p19) yang merupakan penghambat Cdk.13 Regulasi cell cycle progression juga diatur oleh famili protein INK4 yang merupakan penghambat Cdk-4 dan Cdk-6. INK4 berikatan dengan Cdk4/6 dan memacu terlepasnya CycD yang kemungkinan terdegradasi. Dengan terlepasnya kompleks CycD maka Cdk-4 menjadi inaktif. Hal ini yang mengakibatkan pRb tidak terfosforilasi sehingga E2F inaktif dan tidak terjadi cell cycle. Cip/Kip secara spesifik menginaktivasi CycE-Cdk2 sehingga menyebabkan terjadinya G1 arrest. Pada sel kanker, regulasi tersebut berubah karena sel kanker memiliki kemampuan menghasilkan sinyal pertumbuhan sendiri ataupun hanya membutuhkan sedikit sinyal dari lingkungannya dan tidak memiliki respon terhadap stimulus negatif yang dapat menghentikan pertumbuhan sel (King, 2000).

### **Daftar Pustaka**

- Lukman, Kiki, Laely Yuniasari, and Bethy S. Hernowo. "Hubungan faktor risiko, status instabilitas mikrosatelit, dan ekspresi p53 dengan karsinogenesis adenokarsinoma kolorektal pada orang indonesia." *Majalah Kedokteran Bandung* 44.4 (2012): 245-252.
- Purwaningsih, Endang. "Telomer, aging dan karsinogenesis." *Jurnal Kedokteran YARSI* 18.2 (2010): 137-143.
- Simanjuntak, Kristina. "MEKANISME RADIKAL BEBAS TERHADAP INDUKSI KARSINOGENESIS." (2012).