

## **PROTOONKOGEN**

*Lusiani Tjandra*

**Bagian Farmasi**

**Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya**

### **ABSTRAK**

Gen yang meningkatkan pertumbuhan otonom pada sel kanker disebut onkogen. Gen ini berasal dari mutasi protoonkogen dan ditandai dengan kemampuan mendorong pertumbuhan sel walaupun tidak terdapat sinyal pendorong pertumbuhan yang normal. Produk gen ini disebut Onkoprotein, yang mirip dengan produk normal protoonkogen, kecuali bahwa onkoprotein tidak memiliki elemen regulatorik yang penting, dan produksi gen tersebut dalam sel yang mengalami transformasi tidak bergantung pada faktor pertumbuhan atau sinyal eksternal lainnya.

Setiap gen kanker memiliki fungsi spesifik, yang disregulasinya ikut berperan dalam perkembangan kanker. Biasanya gen penyebab kanker di jelaskan berdasarkan perkiraan fungsinya. Mutasi pada gen yang mengendalikan sifat ini ditemukan pada semua kanker. Namun, jalur genetik pasti yang menimbulkan ciri – ciri ini berbeda antara kanker, bahkan pada organ yang sama. Secara luas dipercaya bahwa terjadinya mutasi pada gen penyebab kanker dikondisikan oleh sigapnya perangkat perbaikan DNA yang dimiliki sel. Apabila gen secara normal mendeteksi dan memperbaiki kerusakan DNA ini terganggu, instabilitas genom yang terjadi akan cenderung memudahkan terjadinya mutasi pada gen yang mengendalikan kemampuan sel kanker.

Kata kunci : Protoonkogen, onkogen.

## **PROTOONCOGENE**

*Lusiani Tjandra*

**Pharmacist Department**

**Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya**

### **ABSTRACT**

Genes that promote autonomous cell growth in cancer cells are called oncogenes, and their normal cellular counterparts are called protooncogenes. Protooncogenes are physiologic regulators of cell proliferation and differentiation, oncogenes are characterized by the ability to promote cell growth in the absence of normal mitogenic signals. Their products, called oncoproteins, resemble the normal products of protooncogenes with the exception that oncoproteins are devoid of important regulatory elements. Their production in the transformed cells becomes constitutive, that is, not dependent on growth factors or other external signal.

Each of the cancer genes has a specific function, the dysregulation of which contributes to the origin or progression of malignancy. It traditional to describe cancer- causing genes on the basis of their presumed function. Mutations in genes that regulate these cellular traits are seen in every cancer. However, the precise genetic pathways that give rise to these attributes differ between cancers, even within the same organ. It is widely believed that the occurrence of mutations in cancer-causing genes is conditioned by the robustness of the DNA repair machinery of the cell. When genes that normally sense and repair DNA damage are impaired or lost, the resultant genomic instability favors mutations in genes that regulate the other acquired capabilities of cancer cells.

Keywords : Protooncogenes, oncogenes

### **Pendahuluan**

Pertumbuhan merupakan salah satu sifat esensial kehidupan. Pertumbuhan ini berlangsung menurut aturan, pada organisme dewasa dalam keadaan fisiologik kebanyakan jaringan tidak didapatkan pertumbuhan lagi, dalam hal ini pembuatan sel-sel baru berada dalam keseimbangan dengan hilangnya sel-

sel lama. Dalam keadaan tertentu, adanya kerusakan jaringan dapat terjadi lagi pertumbuhan secara lokal. Sesudah perbaikan kerusakan terjadi keseimbangan dan produksi sel kembali normal.

Tumor terjadi sebagai akibat perubahan sel sehingga sel dapat melepaskan

diri dari mekanisme pengaturan pertumbuhan normal. Perubahan sel ini disebut dengan istilah transformasi. Sebagai dasar transformasi adalah gangguan kelainan (mutasi) di dalam genom dari sel yang mengalami transformasi. Pada umumnya tumor adalah monoklonal artinya bahwa sel – sel yang mengisi tumor semuanya terjadi dari satu sel yang mengalami transformasi yaitu sel induk (stem cell). Kebanyakan tumor terjadi karena faktor lingkungan seperti zat kimia, radiasi atau virus, dan sebagian kecil karena adanya kelainan yang diwariskan di dalam sel germinativum.

Mutasi gen merupakan penyebab terjadinya transformasi dari sel normal menjadi sel kanker. Ada tiga macam kelas gen yang mengatur pertumbuhan normal yaitu Protoonkogen yang mendorong pertumbuhan, tumor supresor gen yang menghambat pertumbuhan dan apoptosis gen yang mengatur kematian sel, ketiga gen ini merupakan sasaran utama pada kerusakan genetik. Selain itu ada gen yang mengatur perbaikan DNA yang rusak. Kerusakan pada gen yang memperbaiki DNA dapat memudahkan terjadinya mutasi luas di genom dan transformasi neoplastik. Setiap gen kanker memiliki fungsi spesifik, yang disregulasinya ikut berperan dalam perkembangan kanker.

Tinjauan pustaka ini bertujuan mengetahui berbagai macam protoonkogen dan onkogen yang berperan pada proses karsinogenesis, sehingga dapat memberikan informasi yang bermanfaat.

## **Tinjauan Pustaka Protoonkogen**

### **1. Definisi Protoonkogen dan Onkogen**

Protoonkogen adalah gen regulatorik normal yang mendorong atau pencetus pertumbuhan.

Onkogen adalah gen yang produknya berkaitan dengan terjadinya transformasi neoplastik atau pertumbuhan sel neoplastik. Onkogen merupakan alel mutan dari protoonkogen.

### **2. Siklus Pembelahan Sel**

Siklus pembelahan sel pada dasarnya dibagi dalam dua fase yaitu :

- a. Fase mitosis (M)
- b. Fase sintesis (S)

Fase interval antara akhir mitosis dan awal mitosis yang disebut sebagai interfase.

Penggandaan DNA terjadi pada interfase yang disebut sebagai fase sintesis (S). Gap antara akhir fase M dengan awal fase S disebut fase G-1. Sedangkan gap antara akhir fase S dengan awal fase M disebut fase G-2. Sehingga siklus sel dikenal ada empat fase yaitu fase M, G-1, S dan G-2. Pada fase G-1 ditemukan suatu faktor yang menginduksi fase G-1 untuk masuk ke fase S yang disebut S phase promoting factor (SPF) dan akhir dari fase G-2 dan awal dari fase M ditemukan suatu faktor yang menginduksi fase G-2 untuk masuk ke fase M yang disebut M phase promoting factor (MPF). Khususnya pada mamalia untuk masuk ke setiap fase akan diinduksi oleh suatu CDK (Cyclin dependent protein kinase) yang membentuk kompleks dengan cyclin. Pada fase G-1 akan diinduksi oleh CDK4 dan CDK6 yang membentuk kompleks dengan cyclin D dan cyclin E. Pada fase S akan diinduksi oleh CDK2 yang membentuk kompleks dengan cyclin A dan cyclin E, sedangkan pada fase M akan diinduksi oleh CDK1 yang membentuk kompleks dengan cyclin A dan cyclin B (Kumar, 2005).

### **3. Karsinogenesis**

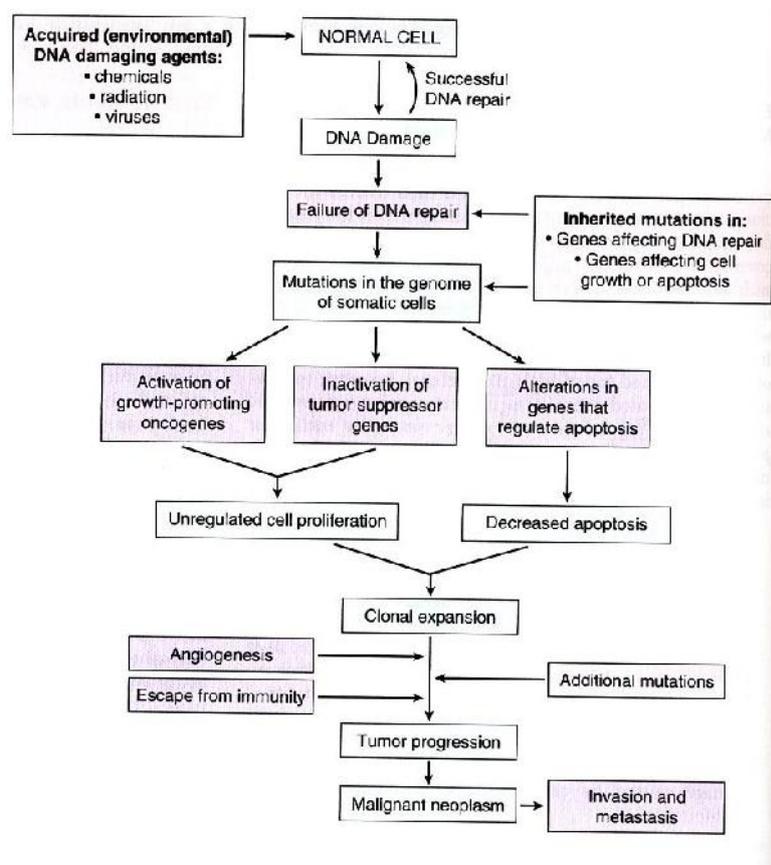
Dasar karsinogenesis adalah adanya kerusakan genetik nonlethal pada sel. Kerusakan genetik ini dapat karena pengaruh lingkungan atau herediter. Patogenesis molekuler kanker dapat dilihat pada gambar 2.1.

Setiap gen kanker memiliki fungsi spesifik, yang disregulasinya ikut berperan dalam perkembangan kanker. Biasanya gen penyebab kanker di jelaskan berdasarkan perkiraan fungsinya. Namun akan bermanfaat apabila gen terkait kanker dipertimbangkan dalam konteks enam perubahan mendasar dalam fisiologi sel yang menentukan fenotif ganas :

1. Menghasilkan sendiri sinyal pertumbuhan
2. Insensitivitas terhadap sinyal penghambat pertumbuhan
3. Menghindari apoptosis
4. Kemampuan replikasi tanpa batas
5. Angiogenesis berkelanjutan
6. Kemampuan menginvasi dan metastasis.

Mutasi pada gen yang mengendalikan sifat ini ditemukan pada semua kanker. Namun, jalur genetik pasti yang menimbulkan ciri – ciri ini berbeda antara kanker, bahkan pada organ yang sama. Secara luas dipercaya bahwa terjadinya mutasi pada gen penyebab kanker dikondisikan oleh sigapnya perangkat perbaikan DNA yang dimiliki sel. Apabila gen secara normal mendeteksi dan memperbaiki kerusakan DNA ini terganggu,

instabilitas genom yang terjadi akan cenderung memudahkan terjadinya mutasi pada gen yang mengendalikan keenam kemampuan sel kanker (Kumar, 2005).



Gambar 1 : Skema dasar molekuler kanker (Dikutip dari Kumar V, Cotran RS, Collins T, 2005. Neoplasia In Robins Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders).

#### 4. Onkogen

Gen yang meningkatkan pertumbuhan otonom pada sel kanker disebut onkogen. Gen ini berasal dari mutasi protoonkogen dan ditandai dengan kemampuan mendorong pertumbuhan sel walaupun tidak terdapat sinyal pendorong pertumbuhan yang normal. Produk gen ini disebut Onkoprotein, yang mirip dengan produk normal protoonkogen, kecuali bahwa onkoprotein tidak memiliki elemen regulatorik yang penting, dan produksi gen

tersebut dalam sel yang mengalami tranformasi tidak bergantung pada faktor pertumbuhan atau sinyal eksternal lainnya (tabel 2.1).

Pada keadaan fisiologik, proliferasi sel dibagi menjadi :

1. Terikatnya suatu faktor pertumbuhan ke reseptor spesifiknya di membran sel.
2. Aktivasi reseptor faktor pertumbuhan secara transien dan terbatas, yang kemudian mengaktifkan beberapa protein transduksi sinyal di lembar dalam

- membran plasma. Transmisi sinyal ditransduksi melintasi sitosol menuju inti sel melalui perantara kedua.
3. Induksi dan aktivasi faktor regulatorik inti sel yang memicu transkripsi DNA.
  4. Sel masuk ke dalam dan mengikuti siklus sel yang akhirnya menyebabkan sel membelah.

Tabel 1 : tabel onkogen yang berhubungan dengan tumor pada manusia. (Dikutip dari Kumar V, Cotran RS, Collins T, 2005. Neoplasia In Robbins Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders).

TABLE 7-8 Selected Oncogenes, Their Mode of Activation, and Associated Human Tumors			
Category	Protooncogene	Mode of Activation	Associated Human Tumor
<b>Growth Factors</b>			
PDGF-β chain	<i>SIS</i>	Overexpression	Astrocytoma Osteosarcoma
Fibroblast growth factors	<i>HST-1</i> <i>INT-2</i>	Overexpression Amplification	Stomach cancer Bladder cancer Breast cancer Melanoma
TGFα	<i>TGFα</i>	Overexpression	Astrocytomas Hepatocellular carcinomas
HGF	<i>HGF</i>	Overexpression	Thyroid cancer
<b>Growth Factor Receptors</b>			
EGF-receptor family	<i>ERB-B1 (ECFR)</i> <i>ERB-B2</i>	Overexpression Amplification	Squamous cell carcinomas of lung, gliomas Breast and ovarian cancers
CSF-1 receptor	<i>FMS</i>	Point mutation	Leukemia
Receptor for neurotrophic factors	<i>RET</i>	Point mutation	Multiple endocrine neoplasia 2A and B, familial medullary thyroid carcinomas
PDGF receptor	<i>PDGF-R</i>	Overexpression	Gliomas
Receptor for stem cell (steel) factor	<i>KIT</i>	Point mutation	Gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue tumors
<b>Proteins Involved in Signal Transduction</b>			
GTP-binding	<i>K-RAS</i> <i>H-RAS</i> <i>N-RAS</i>	Point mutation Point mutation Point mutation	Colon, lung, and pancreatic tumors Bladder and kidney tumors Melanomas, hematologic malignancies
Nonreceptor tyrosine kinase	<i>ABL</i>	Translocation	Chronic myeloid leukemia Acute lymphoblastic leukemia
RAS signal transduction	<i>BRAF</i>	Point mutation	Melanomas
WNT signal transduction	<i>β-catenin</i>	Point mutation Overexpression	Hepatoblastomas, hepatocellular carcinoma
<b>Nuclear Regulatory Proteins</b>			
Transcriptional activators	<i>C-MYC</i> <i>N-MYC</i> <i>L-MYC</i>	Translocation Amplification Amplification	Burkitt lymphoma Neuroblastoma, small cell carcinoma of lung Small cell carcinoma of lung
<b>Cell-Cycle Regulators</b>			
Cyclins	<i>CYCLIN D</i> <i>CYCLIN E</i>	Translocation Amplification Overexpression	Mantle cell lymphoma Breast and esophageal cancers Breast cancer
Cyclin-dependent kinase	<i>CDK4</i>	Amplification or point mutation	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

Ketika protoonkogen mengalami mutasi ( mutasi titik, translokasi, amplifikasi, inserasi atau delesi ) menjadi onkogen, maka mekanisme fisiologi proses pembelahan sel normal akan mengalami gangguan dan menuju pada lesi gen. Perubahan ini akan terjadi proses pembelahan sel neoplastik.

Efek dari aktivasi Onkogen :

1. Mengkode protein yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan sehingga tumbuh berlebihan dan merangsang diri sendiri misalnya c- sis.
2. Memproduksi reseptor faktor pertumbuhan yang tidak sempurna, yang memberi isyarat pertumbuhan terus menerus meskipun tidak ada rangsangan misalnya c-erb-B.
3. Pada amplifikasi gen terbentuk reseptor faktor pertumbuhan yang berlebih, sehingga sel tumor sangat peka terhadap faktor pertumbuhan yang rendah, yang berada dibawah ambang rangsang normal misal c- neu.
4. Memproduksi protein yang berfungsi sebagai pengantar isyarat didalam sel yang tidak sempurna, yang terus menerus menghantarkan isyarat meskipun tidak ada rangsangan dari luar sel misalnya c- K-Ras
5. Memproduksi protein yang berikatan langsung dengan inti yang merangsang pembelahan sel misalnya c-myc.

#### **4.1 Faktor Pertumbuhan ( growth factor )**

Semua sel normal memerlukan rangsangan dari faktor pertumbuhan agar dapat mengalami proliferasi. Sebagian besar faktor pertumbuhan yang dapat larut dibuat oleh satu jenis sel dan bekerja pada sel disekitarnya untuk merangsang pertumbuhan. Namun banyak sel kanker memperoleh kemampuan untuk tumbuh sendiri karena mampu menyintesis faktor pertumbuhan yang sama kepada sel responsif. Hal ini terjadi pada platelet – derived growth faktor ( PDGF, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit) dan transforming growth faktor  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ). Banyak glioblastoma mengeluarkan PDGF dan sarkoma menghasilkan TGF  $\alpha$ . Lengkung otokrin serupa cukup sering ditemukan pada banyak jenis kanker. Pada banyak khusus, gen faktor pertumbuhan itu sendiri tidak berubah atau mengalami mutasi, tetapi produk onkogen lain (misal RAS) menyebabkan ekspresi berlebihan gen faktor pertumbuhan. Oleh karena itu, sel dipaksa mengeluarkan sejumlah besar faktor pertumbuhan seperti TGF  $\alpha$ . Selain menghasilkan PDGF, gen – gen yang mengkode homolog dari faktor pertumbuhan fibroblas misal HST 1 dan FGF 3 juga pernah ditemukan pada beberapa tumor saluran cerna dan payudara (Kumar, 2005).

#### **4.2 Reseptor Faktor Pertumbuhan ( Growth Factor Receptor )**

Pada beberapa tumor dapat ditemukan mutasi dan ekspresi berlebihan patologik bentuk normal reseptor faktor pertumbuhan. Protein reseptor muatan menyalurkan sinyal mitogenik kontinu ke sel, walaupun tidak terdapat faktor pertumbuhan disekitarnya. Yang lebih sering ditemukan pada mutasi adalah ekspresi berlebihan reseptor faktor pertumbuhan. Ekspresi berlebihan ini dapat menyebabkan sel kanker bereaksi berlebihan terhadap kadar normal faktor pertumbuhan, suatu kadar yang biasanya tidak memicu proliferasi. Contoh yang paling nyata ekspresi berlebihan ini di temukan pada reseptor epidermal growth faktor (EGF, faktor pertumbuhan epidermis) erbB1, reseptor EGF, mengalami ekspresi berlebihan pada 80 % karsinoma sel skuamosa paru. Suatu reseptor terkait, disebut HER 2 (erbB2), mengalami amplifikasi pada 25% sampai 30 % kanker

payudara dan adenokarsinoma paru, ovarium dan kelenjar liur. Berbagai tumor sangat peka terhadap efek mitogenik faktor pertumbuhan dalam jumlah kecil dan tingginya kadar protein HER 2 pada sel kanker payudara merupakan petanda prognosis buruk. Peran HER 2 dalam potogenesis kanker payudara digambarkan oleh manfaat klinis yang diperoleh dari penghambatan domain ekstrasel reseptor ini oleh antibodi anti – Her 2 (Kumar, 2005).

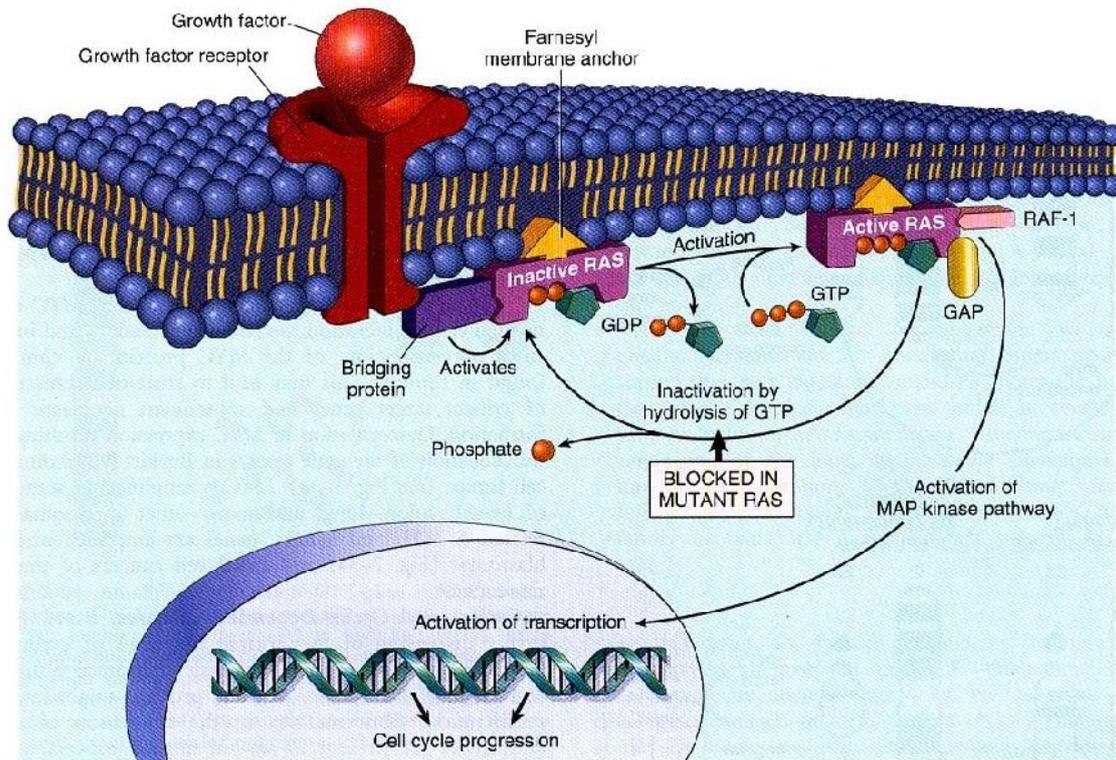
#### **4.3 Protein Transduksi Sinyal ( Signal Transducing Protein )**

Mekanisme yang sering digunakan oleh sel kanker untuk memperoleh otonomi pertumbuhan adalah dengan mutasi gen yang mengkode berbagai komponen di jalur penghantar sinyal. Molekul penghantar sinyal ini menghubungkan reseptor faktor pertumbuhan kesasarannya di inti sel. Banyak protein yang berhubungan dengan membran plasma, tempat protein ini menerima sinyal dari reseptor faktor pertumbuhan yang telah aktif dan menyalurkan sinyal tersebut ke inti sel, contoh protein transduksi sinyal adalah RAS dan ABL.

Sekitar 30 % dari semua tumor manusia mengandung mutan gen RAS. Pada beberapa tumor, seperti kanker kolon dan pankreas, insiden mutasi RAS lebih tinggi. Mutasi gen RAS adalah kelainan onkogenik yang paling umum pada tumor manusia. Protein RAS berikatan dengan nukleotida guanosa trifosfat (GTP) dan guanosa difosfat (GDP) seperti protein G yang sudah terkenal itu. Protein RAS normal berpindah bolak balik antara keadaan tereksitasi (menyalurkan sinyal) dan keadaan tenang (inaktif). Pada keadaan inaktif, protein RAS berikatan dengan GDP, saat sel terangsang oleh faktor pertumbuhan, RAS inaktif menjadi aktif dengan menukar GDP untuk GTP (gambar 2.2). RAS aktif kemudian mengaktifkan berbagai regulator proliferasi dibagian hilir, termasuk jenjang mitogenik RAF – MAP kinase, yang membanjiri inti sel dengan sinyal untuk proliferasi sel. Namun keadaan tereksitasi penyaluran sinyal pada protein RAS normal berlangsung singkat karena aktivitas intrinsik guanosin trifosfatase (GTPase) menghidrolisis GTP menjadi GDP, membebaskan satu gugus fosfat dan mengembalikan protein ke

keadaan basalnya yang inaktif. Aktivitas GTPase pada protein RAS aktif diperkuat secara dramatis oleh protein pengaktif – GTPase (GAPs). GAPs berfungsi sebagai rem molekular yang mencegah pengaktifan RAS tak terkontrol dengan mendorong hidrolisis GTP menjadi GDP. Protein RAS mutan dapat berikatan dengan GAPs, tetapi aktivitas GTPase-nya tidak mengalami penguatan. Oleh karena itu, RAS mutan terperangkap

dalam bentuk aktif (terikat – GTP) dan sel didorong untuk percaya bahwa proliferasi harus terus berlanjut. Dari skenario ini dapat disimpulkan bahwa akibat mutasi pada protein RAS akan sama dengan akibat mutasi di GAPs yang gagal menahan protein RAS normal. Memang mutasi pada neurofibrin 1 (NF- 1), suatu protein yang mengaktifkan GTPase, berkaitan dengan neurofibromatosis tipe 1.



Gambar 2. : Model untuk kerja gen RAS. (Dikutip dari Kumar V, Cotran RS, Collins T, 2005. Neoplasia In Robins Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders)

#### 4.4 Faktor Transkripsi nukleus (Transcription Factor)

Semua jalur transduksi sinyal masuk ke inti sel dan menimbulkan dampak pada sekumpulan gen responden yang mendorong sel masuk ke dalam siklus mitotik. Di sini dapat terjadi otonomi pertumbuhan akibat mutasi yang mengenai gen yang mengendalikan transkripsi DNA. Sejumlah onkoprotein, termasuk produk onkogen MYC, MYB, JUN, FOS dan REL, dapat ditemukan di inti sel. Dari gen - gen ini, gen MYC paling sering terlibat pada tumor manusia. Protoonkogen MYC diekspresikan pada hampir semua sel dan protein MYC cepat mengalami induksi apabila sel yang

sedang tidak aktif membelah menerima sinyal untuk berproliferasi. Protein MYC berikatan dengan DNA, menyebabkan aktivasi transkripsional beberapa gen terkait pertumbuhan, termasuk berbagai kinase dependen – siklin (CDK), yang produknya mendorong sel masuk ke siklus sel. Pada sel normal, kadar MYC turun mendekati kadar basal saat siklus sel di mulai. Sebaliknya, versi onkogen gen MYC berkaitan dengan ekspresi gen yang menetap atau berlebihan sehingga proliferasi berlangsung terus menerus. Disregulasi gen MYC yang terjadi akibat translokasi t di temukan pada limfoma Burkitt, suatu tumor sel B; MYC mengalami amplifikasi pada kanker payudara, kolon,

paru dan banyak kanker lain; gen N-MYC dan L-MYC mengalami amplifikasi pada neuroblastoma dan kanker sel kecil di paru.

#### **4.5. Siklin dan kinase dependen – siklin. (Cylins and Cyclin Dependent Kinase)**

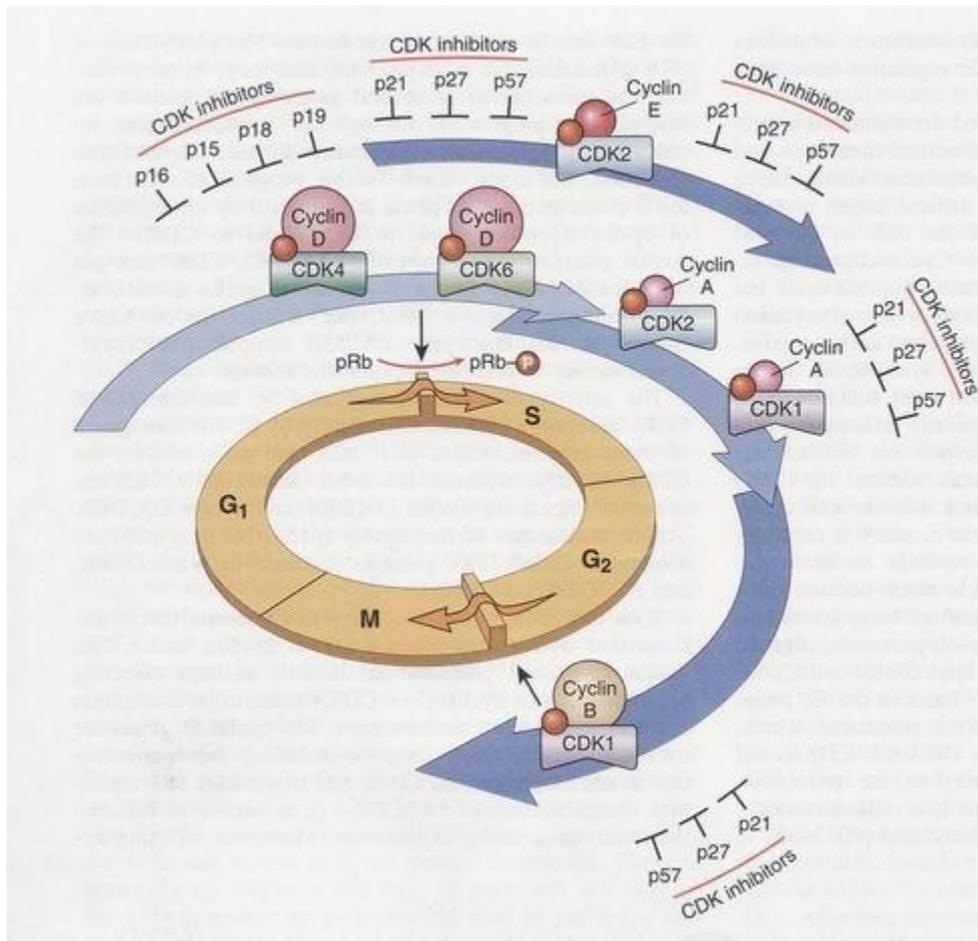
Kanker dapat menjadi otonom apabila gen yang menggerakkan siklus sel mengalami disregulasi akibat mutasi atau amplifikasi. Perjalanan sel melalui berbagai fase siklus sel dikendalikan oleh Cylin Dependent Kinase (CDK) setelah CDK diaktifkan oleh pengikatnya ke protein lain yang disebut siklin. CDK ini menyebabkan fosforilasi berbagai protein sasaran yang penting dan diekspresikan secara kontinuitif selama siklus sel, tetapi dalam bentuk inaktif. Sebaliknya, berbagai siklin tersebut baru disintesis sewaktu fase tertentu siklus sel, dan fungsi siklik adalah mengaktifkan CDK dengan berikatan dengannya. Setelah tugas ini selesai, kadar siklin dengan cepat turun. Karena sifat pembentukan dan penguraiannya yang siklis, protein ini disebut siklin. Siklus sel dapat dipandang sebagai suatu balap lari beranting yang setiap putarannya diatur oleh suatu set siklin tertentu dan sewaktu salah satu set siklin keluar dari jalur balap, set lainnya mengambil alih (gambar 2.3). Sementara siklin membangkitkan CDK, inhibitor siklin, yang banyak jenisnya, menekan CDK dan menimbulkan kontrol negatif terhadap siklus sel.

Transisi dari G1 ke S merupakan tahapan yang penting dalam siklus sel. Apabila suatu

sel menemukan sinyal yang mendorong pertumbuhan, kadar siklin D meningkat dan CDK 4 dan CDK 6 menjadi aktif. Perjalanan lebih lanjut dari fase S ke fase G2 dipermudah oleh peningkatan siklin A, yang berikatan dengan CDK 2 dan CDK1. Pada awal fase G2 siklin B mengambil alih. Dengan membentuk kompleks dengan CDK 1, siklin B membantu mendorong sel masuk dari fase G2 ke fase M.

Aktifitas berbagai CDK diatur oleh dua inhibitor CDK (CDKI). Salah satu CDKI yang terdiri atas tiga protein yang disebut CDKN1A (p21), p27 dan p57, menghambat CDK secara luas, sedangkan CDKI yang lain memiliki efek selektif pada siklin D/ CDK4 dan siklin D / CDK6. P15, CDKN2A (p16), p18,p19 disebut protein INK4 karena menghambat CDK 4 dan CDK 6.

Dengan latar belakang ini, kita mudah memahami bahwa mutasi yang menyebabkan disregulasi aktifitas siklin dan CDK akan memudahkan sel berproliferasi. Kesalahan yang mengenai ekspresi siklin D atau CDK 4 tampaknya sering terjadi pada transformasi neoplastik. Gen siklin D mengalami ekspresi berlebih pada kanker yang mengenai payudara, esofagus dan hati serta limfoma. Amplifikasi gen CDK 4 terjadi pada melanoma, sarkoma dan glioblastoma. Mutasi yang mengenai siklin B dan siklin E serta CDK lain juga terjadi pada beberapa neoplasma ganas, tetapi mutasi tersebut jauh lebih jarang dibandingkan dengan yang mengenai siklin D/ CDK4.



Gambar 3 : Skematik peran siklin, kinase dependen-siklin (CDK) dan inhibitor kinase dependen-siklin (CKI) dalam mengendalikan siklus sel. (Dikutip dari Kumar V, Cotran RS, Collins T, 2005. Neoplasia In Robins Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders).

### 5. c-erbB2

Reseptor erbB2 yang merupakan famili Epidermal Growth Factor (EGF), disebut juga sebagai Human Epidermal growth factor Reseptor-2 (HER2-neu). Nomenklatur yang berbeda pada reseptor ini dikarenakan adanya tiga penelitian eksperimental yang berbeda dalam proses penemuannya. Gen Her2 ini homolog dengan onkogen neu pada tikus yang menyebabkan neuroblastoma, sehingga disebut neu. Disebut sebagai HER-2 karena homolog dengan Human Epidermal Growth Factor (EGF) receptor, dan erbB2 karena homolog dengan erbB onkogen (Mandelsohn, 1995).

C-erbB2 (HER2/neu) adalah protoonkogen yang terletak pada kromosom 17q12-21 dan menghasilkan reseptor protein pada membran sel yang selanjutnya disebut sebagai reseptor erbB2 (HER2). c-erbB2 reseptor adalah suatu transmembran

glikoprotein dengan berat 185 kDa dan juga substansial homolog dengan EGFR. Famili erb(HER), seperti reseptor growth faktor lainnya, merupakan reseptor tirosinkinase yang mempunyai domain ligand-binding ekstraseluler, domain transmembran, dan domain sitoplasmik intraseluler tirosin kinase (Mandelsohn, 1995; Baselgea, 2002). Amino terminal domain ekstraseluler dari c-erbB2 (HER2) tersusun dari 632 asam amino dan mempunyai 2 cystein-rich region yang membentuk ligand-binding domain. Domain transmembran tersusun dari 22 asam amino, sedangkan domain sitoplasmik intraseluler mengandung tirosin kinase region yang tersusun dari 580 asam amino dan ekor carboxy-terminal yang mengandung beberapa tyrosine phosphorylation sites (Hardjolukito, 2004).

C-erbB reseptor terletak pada sel membran dan bergerak bebas sepanjang sel

membran tersebut tetapi hanya berfungsi apabila bergabung dengan c-erbB reseptor lainnya, disebut dimerisasi. Ligand adalah molekul yang dapat menggabungkan dua monomer. c-erbB reseptor dapat bergabung dengan monomernya sendiri, disebut dengan homodimer, dan dapat pula bergabung dengan monomer lainnya, disebut dengan heterodimer. Bentuk heterodimer ini akan memberikan signal yang lebih kuat dari pada bentuk homodimer. Heterodimer yang mengandung c-erbB2 mempunyai ikatan ligan dan sinyal yang kuat. Saat ini telah ditemukan spesifik ligand yang disebut sebagai heregulins, yang dapat mengaktivasi c-erbB2 receptor tyrosine kinase. Heregulins mempunyai kapasitas menstimulasi proliferasi dan differensiasi cell lines karsinoma payudara. Penelitian terbaru telah menemukan dua reseptor lainnya dalam famili EGF reseptor, yaitu erbB3 dan erbB4, yang keduanya dapat bertindak sebagai reseptor untuk heregulin. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa target heregulin sebenarnya adalah heterodimer dari erbB2 dan erbB3, atau erbB2 dan erbB4 (Mandelsohn, 1995; Harjolutiko, 2004).

Secara normal, c-erbB2 berfungsi dalam transisi signal yang mengontrol pertumbuhan sel normal, pembelahan dan differensiasi. Kapasitasnya untuk memicu transformasi sel dapat berasal dari mutasi pada bagian transmembrannya, ataupun dari overekspresi. Overekspresi protein c-erbB2 dapat disebabkan oleh amplifikasi gen (92%), peningkatan transkripsi dari gen dan peningkatan sintesa protein. (Hardjolutiko, 2004).

Ikatan antara growth factor dengan monomerik reseptornya akan mengaktivasi dimerisasi (melalui ligand binding membentuk homodimer atau heterodimer). Melalui mekanisme yang masih sulit untuk dijelaskan, dimerisasi reseptor ini akan diikuti oleh proses otofosforilasi pada tirosine kinase domain, yaitu proses dimana satu molekul reseptor mengfosforilasi molekul reseptor pasangannya pada dimer. Reseptor dimerik ini sekarang siap untuk berikatan dengan enzim maupun adaptor protein yang selanjutnya akan memicu intracellular signaling cascades (Kumar, 2005; Baselga, 2002).

## 6. RAS

Gen RAS adalah suatu gen yang menyandi protein RAS, tanpa adanya suatu rangsangan protein RAS tetap dalam keadaan tidak aktif secara fungsional, RAS akan berubah menjadi aktif bila mengalami suatu reaksi biokimia, yaitu adanya proses farnesilasi penambahan 15 atom karbon pada persursor protein RAS oleh suatu enzim farnesil transferase, sehingga menjadi aktif. Setelah aktif protein RAS ini akan berinteraksi dengan protein pada permukaan sel, selanjutnya dengan adanya ikatan tersebut akan memberikan informasi untuk merangsang pembelahan sel. Namun protein Ras abnormal sebagai akibat adanya suatu mutasi dari gen RAS, gen tersebut aktif terus sehingga protein akan terus menerus memberikan informasi kepada sel untuk melakukan pembelahan walaupun pembelahan tersebut tidak diperlukan.

Sekitar 30 % dari semua tumor manusia mengandung mutan gen RAS. Pada beberapa tumor, seperti kanker kolon dan pankreas, insiden mutasi RAS lebih tinggi. Mutasi gen RAS adalah kelainan onkogenik yang paling umum pada tumor manusia. Protein RAS berikatan dengan nukleotida guanosin ( guanosin trifasfat (GTP) dan guanosin difosfat (GDP) seperti protein G yang sudah terkenal itu. Protein RAS normal berpindah bolak balik antara keadaan tereksitasi (menyalurkan sinyal) dan keadaan tenang (inaktif). Pada keadaan inaktif, protein RAS berikatan dengan GDP, saat sel terangsang oleh faktor pertumbuhan, RAS inaktif menjadi aktif dengan menukar GDP untuk GTP. RAS aktif kemudian mengaktifkan berbagai regulator proliferasi dibagian hilir, termasuk jenjang mitogenik RAF – MAP kinase, yang membanjiri inti sel dengan sinyal untuk proliferasi sel. Namun keadaan tereksitasi penyaluran sinyal pada protein RAS normal berlangsung singkat karena aktivitas intrinsik guanosintrifosfatase (GTPase) menghidrolisis GTP menjadi GDP, membebaskan satu gugus fosfat dan mengembalikan protein ke keadaan basalnya yang inaktif. Aktivitas GTPase pada protein RAS aktif diperkuat secara dramatis oleh protein pengaktif – GTPase (GAPs). GAPs berfungsi sebagai rem molekular yang mencegah pengaktifan RAS tak terkontrol dengan mendorong hidrolisis GTP menjadi GDP. Protein RAS mutan dapat

berkaitan dengan GAPs, tetapi aktivitas GTPase-nya tidak mengalami penguatan. Oleh karena itu, RAS mutan terperangkap dalam bentuk aktif (terikat – GTP) dan sel didorong untuk percaya bahwa proliferasi harus terus berlanjut. Dari skenario ini dapat disimpulkan bahwa akibat mutasi pada protein RAS akan sama dengan akibat mutasi di GAPs yang gagal menahan protein RAS normal. Memang mutasi pada neurofibrin 1 (NF- 1), suatu protein yang mengaktifkan GTPase, berkaitan dengan neurofibromatosis tipe 1.

Gen RAS sering diaktifkan oleh mutasi titik. Analisis molekular terhadap mutasi RAS mengungkapkan adanya tiga titik yang berpusat disekitar kodon 12,13 dan 61. Dasar molekular dari titik ini terungkap dari struktur kristal protein RAS. Asam Amino yang dikode oleh kodon 12 dan 13 terdapat di kantung pengikat untuk GTP dan kodon 61 mengkode regio yang esensial untuk hidrolisis GTP. Mutasi dilokasi ini mengganggu hidrolisis GTP yang penting untuk mengubah RAS aktif menjadi inaktif.

## 7. ABL

Selain RAS, beberapa tirosin kinase yang tidak berkaitan dengan reseptor juga berperan dalam jalur transduksi sinyal. Dalam kelompok ini, ABL adalah gen yang paling banyak diteliti dalam kaitannya dengan karsinogenesis. Protoonkogen ABL memiliki aktifitas tirosin kinase yang dihambat oleh domain regulatorik negatif. Pada leukemia mieloid kronik dan beberapa leukemia akut, aktifitas ini menjadi tidak terkendali karena gen ABL mengalami translokasi dari tempat normalnya dikromosom 9 ke kromosom 22, tempat gen tersebut menyatu dengan bagian dari gen Breakpoint cluster region (BCR). Gen Hibrid BCR –ABL memiliki aktifitas tiroksin kinase yang kuat dan gen ini mngaktifkan beberapa jalur termasuk jenjang RAS – RAF. Peran penting BCR – ABL dalam transformasi telah dibuktikan oleh respon klinis yang nyata dari pasien leukimia mieloid kronik terhadap pemberian inhibitor ABL kinase yang disebut STI 571.

Protein ABL normal terletak di inti sel dan berperan mendorong apoptosis pada sel yang mengalami kerusakan DNA. Gen BCR – ABL tidak dapat melakukan fungsi ini karena tertahan dalam sitoplasma. Oleh

karena itu sel dengan gen fusi BCR - ABL mengalami disregulsi di dua jalur. Timbul aktivitas tirosin kinase yang tidak sesuai sehingga terjadi otonomi pertumbuhan dan pada saat yang sama terjadi gangguan apoptosis. Obat STI 571 bekerja di kedua jalur dimana obat ini menghambat pertumbuhan dengan menetralkan aktivitas tiroksin kinase dan mendorong apoptosis dengan melokalisasi ABL dalam inti sel..

## Pembahasan

Kanker bukan satu penyakit, tetapi beragam penyakit yang sama-sama memiliki gambaran kekacauan pengendalian pertumbuhan. Kerusakan genetik non letal merupakan hal sentral dalam karsinogenesis. Kerusakan genetik (atau mutasi) mungkin didapat akibat pengaruh lingkungan seperti zat kimia, radiasi atau virus atau diwariskan dalam sel germinativum. Sasaran utama kerusakan genetik adalah tiga gen pengaturan pertumbuhan normal yaitu protoonkogen yang mendorong pertumbuhan; tumor supressor gen yang menghambat pertumbuhan; apoptosis yang mengatur kematian sel terencana dan gen pengatur perbaikan DNA. Bila terjadi kerusakan pada keempat gen ini maka akan terjadi keganasan.

Dengan kemajuan pengetahuan genetik mengenai karsinogenesis, telah diketahui bahwa faktor onkogen memegang peranan penting pada terjadinya keganasan. Ketidak stabilan yang disebabkan karena kesalahan replikasi pada lokus mikrosatelit menyebabkan sistem perbaikan DNA tidak sempurna. DNA yang telah mengalami kerusakan pada keganasan saat ini sudah dapat diidentifikasi. Potogenesis keganasan yang disebabkan oleh adanya kerusakan genetik yang sudah diidentifikasi saat ini antara lain melalui aktifitas onkogen yang meningkatkan pertumbuhan, perubahan gen yang mengatur apoptosis dan inaktifasi tumor supressor gen ( Kumar, 2005).

Berbagai penelitian telah ditemukan adanya peningkatan atau overekspresi protein cerbB2 pada berbagai jenis kanker. Overekspresi ini terjadi pada kanker : payudara (25 – 30 %), ovarium (9-23%), endometrium (15-27%), paru (20-27%), lambung (24-38%), pankreas (44-68%), colorectal (25%), prostat (28%) dan karsinoma sel skuamosa kepala leher (46-

49%). Tumor dengan overekspresi reseptor faktor pertumbuhan seperti cerbB2 akan menjadi sangat sensitif terhadap growth-promoting effects dari sejumlah kecil faktor pertumbuhan, sehingga bersifat agresif. Berbagai penelitian menemukan overekspresi cerbB2 pada karsinoma payudara, ovarium, paru dan kelenjar liur berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. (Mandelson, 1995: Hardjolukito, 2004: Kumar, 2005).

#### Daftar Pustaka

Baselga J, Hammond LA, 2002. HER-Targeted Tyrosine-Kinase Inhibitors. *Oncology*; 63 (Suppl D): 6-16.

Cox AD, Der CJ, 2002 : Ras family signaling : Therapeutic targeting . *Cancer Biol Ther I* : 599.

Davies H, et al 2002: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417 : 949

Hayes DF, ThorAD 2002 : c-erbB-2 in breast cancer : development of a clinically useful maker. *Semin Oncol* 29 : 231

Hanahan D, Weinberg RA 2000 : The hallmarks of cancer. *Cell* 100 : 57

Hardjolukito ESR, 2004. HER2 as Prognostic and Predictive Faktor in Breast Cancer. *Indonesian Issue on Breast Cancer*, Surabaya.

Jeannon JP, Wilson JA, 1998. Cyclins, cyclin-dependent kinase, cyclin dependent kinase inhibitor and their role in head and neck cancer, *Clin Otolaryngol*, 23: 420-424.

Kern SE 2001 : Progressive genetic abnormalities in human neoplasia. In Mandelshn J, Howley PM, Israel MA : *The Molecular Basis of cancer*, 2<sup>nd</sup> ed Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 41-69.

Kumar V, Cotran RS, Collins T, 2005. Neoplasia In *Robins Pathologic Basis of Disease*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders, p.269-342.

Malumbres M, Barbacid M 2003: RAS

oncogenes : the first 30 years. *Nat rev Cancer* 3 : 459

Mendelsohn J, Gabilove J, 1995. Growth Factor in Malignancy. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, editors. *The Molecular Basis of Cancer*. Philadelphia : W.B. Saunders, p.432 –42.

Polsky D, Cardon CC, 2003. Oncogen in melanoma. *Oncogene* 22 : 3087 – 3091.

Sattler M, Griffin JD, 2003 ; Molekuler mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogenes. *Sermin Hematol* 40 : 4

