

ABSTRAK

DASAR MOLEKULER DARI KARSINOGENESIS

Leonardo

Pembimbing I : Freddy Tumewu Andries, dr., M S

Pembimbing II: Elly Rosa Delima, dr.

Kanker adalah bentuk umum dari semua tumor ganas. Neoplasma merupakan massa yang abnormal dari jaringan, pertumbuhannya yang berlebihan dan tidak teratur dengan jaringan normalnya dan tetap dalam sifat yang berlebihan setelah penghentian dari rangsang yang menimbulkannya.

Gen yang mengatur pertumbuhan sel normal disebut protoonkogen, dan aktivasi dari beberapa gen dengan mutasi titik, amplifikasi, atau ketidaknormalan akan mengubah gen-gen tersebut menjadi onkogen. Gen-gen yang normalnya mengendalikan pertumbuhan disebut penekan tumor, dan munculnya ketidaknormalan pertumbuhan sel jika gen-gen tersebut kehilangan fungsinya. Gen retinoblastoma (RB) merupakan contoh dari beberapa gen penekan tumor. Gen penekan tumor lainnya adalah gen *p53*. Jalur Rb dan *p53*, termasuk onkogen lainnya dan penekan tumor merupakan jalur yang paling sering mengalami gangguan dalam kanker. Juga, induksi dari *p53* akan mengakibatkan apoptosis. Dari 5-10 akumulasi mutasi dari sel akan mengakibatkan sel tersebut berubah dari bentuk normalnya menjadi bentuk yang ganas lengkap.

Dengan mengetahui dasar molekuler dari karsinogenesis, diharapkan dapat menurunkan angka kematian dan insidensi akibat kanker.

ABSTRACT

THE BASIC MOLECULAR OF CARCINOGENESIS

Leonardo

Tutor I : Freddy Tumewu Andries, dr., M S

Tutor II: Ellya Rosa Delima, dr.

Cancer is the common term for all malignant tumors. A neoplasm is an abnormal mass of tissue, the growth of which exceeds and is uncoordinated with that of the normal tissues and persists in the same excessive manner after cessation of the stimuli which evoked the change.

Gene that promote normal cell growth are referred to as protooncogenes, and activation of such genes by point mutation, amplification, or dysregulation converts them to oncogenes. Genes that normally restrain growth are called tumor suppressors, and unregulated cell growth arises if their function is lost. The retinoblastoma gene (RB) is a paradigm of such a tumor suppressor gene. Another tumor suppressor gene is the p53 gene. The Rb and p53 pathways each includes other oncogenes and tumor suppressors that are frequently disrupted in cancer. Also, induces p53-mediated apoptosis. From 5 to 10 accumulated mutations are thought to be necessary for a cell move from the normal to the fully malignant phenotype.

With knowing the basic molecular of carcinogenesis, we hope decrease the mortality and incidence rate.

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	2
1.3 Maksud dan Tujuan.....	2
1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah.....	3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dasar karsinogenesis.....	4
2.2 Karsinogen eksternal.....	6
2.2.1 Bahan-bahan kimiawi	6
2.2.1.1 Polisiklik aromatik hidrokarbon	7
2.2.1.2 Aromatik amin	8
2.2.1.3 Nitrosamin	8
2.2.1.4 Zat pewarna azo	9
2.2.1.5 Agen alkilating/penggaraman	10
2.2.2 Energi radiasi	10
2.2.2.1 Sinar ultraviolet.....	10
2.2.2.2 Radiasi pengion.....	11
2.2.3 Onkogenik mikroba	12
2.2.3.1 Virus onkogenik.....	12
2.2.3.1.1 Virus onkogenik DNA	14
2.2.3.1.1.1 Human papillomavirus.....	14
2.2.3.1.1.2 Virus Epstein-Barr	15
2.2.3.1.1.3 Hepatitis B virus dan hepatitis C virus	15
2.2.3.1.2 Virus onkogenik RNA	16
2.2.3.2 <i>Helicobacter pylori</i>	16
2.2.3.3 Agen biologi.....	17
2.2.3.3.1 Hormon	17
2.2.3.3.2 Mikotoksin	18
2.2.3.3.3 Parasit.....	18

2.2.3.4 Karsinogen lain.....	19
2.2.3.4.1 Asbestos.....	19
2.2.3.4.2 Metal.....	19
2.3 Dasar molekuler dari karsinogenesis.....	20
2.3.1 Tanda kemampuan tumbuh sendiri.....	20
2.3.1.1 Faktor pertumbuhan.....	21
2.3.1.2 Reseptor faktor pertumbuhan.....	22
2.3.1.3 Protein pentransduksi sinyal.....	23
2.3.1.4 Protein regulator inti.....	24
2.3.1.5 Aktivasi onkogen.....	25
2.3.1.5.1 Mutasi titik.....	25
2.3.1.5.2 Translokasi.....	25
2.3.1.5.3 Amplifikasi gen.....	25
2.3.1.6 Siklin dan siklin dependen kinase.....	26
2.3.2 Tak mengindahkan tanda penghambat pertumbuhan.....	28
2.3.2.1 Rb, suatu gen supresor tumor, terlibat dalam pembentukan retinoblastoma.....	28
2.3.2.2 Gen <i>Rb</i> dan siklus sel.....	29
2.3.2.3 Jalur transforming growth factor β	32
2.3.2.4 Gen supresor tumor <i>p53</i> bekerja sebagai pengawal genom...	33
2.3.2.5 Sejumlah gen yang meningkatkan kerentanan terhadap kanker telah berhasil ditemukan.....	36
2.3.3 Menghindari apoptosis.....	37
2.3.4 Kemungkinan replikasi yang tidak ada batasnya.....	40
2.3.5 Perkembangan yang mempertahankan angiogenesis.....	41
2.3.6 Mekanisme invasi dan metastasis.....	42
2.3.6.1 Invasi matrik ekstraseluler.....	43
2.3.6.1.1 Pelepasan sel tumor satu sama lain.....	43
2.3.6.1.2 Perlekatan dengan komponen matriks.....	43
2.3.6.1.3 Degradasi matriks ekstraseluler.....	44
2.3.6.1.4 Migrasi sel tumor.....	44
2.4 Disseminasi vaskuler dan homing sel tumor.....	44
2.5 Dasar molekuler bagi karsinogenesis multi langkah.....	48
2.6 Progresi dan heterogenitas sel tumor.....	48
2.7 Perubahan kariotipik pada sel tumor.....	49
BAB III PEMBAHASAN.....	51
BAB IV KESIMPULAN	
4.1 Kesimpulan.....	54
4.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55
RIWAYAT HIDUP.....	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.1 Beberapa onkogen retrovirus	17
Tabel 1.2 Beberapa sifat gen p53 dan produk proteinnya.....	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Diagram alir yang menunjukkan skema sederhana dari dasar molekuler kanker.....	6
Gambar 2.2 Ringkasan beberapa jalur metabolik untuk perubahan dari prokarsinogen kimiawi menjadi karsinogen utama yang aktif	9
Gambar 2.3 Mekanisme integrasi gen onkogenik virus, atau transkrip DNA, ke dalam DNA sel host	16
Gambar 2.4 Enam perubahan dasar dari fenotip keganasan	21
Gambar 2.5 Aksi dari gen <i>Ras</i>	24
Gambar 2.6 Skema siklus dari siklin, cyclin-dependent kinases	28
Gambar 2.7 Siklus Rb dalam pengaturan G1-S dari siklus sel	31
Gambar 2.8 Hilangnya gen penghambat tumor dan Retinoblastoma yang diturunkan	32
Gambar 2.9 Siklus <i>p53</i> yang memelihara integritas genom	36
Gambar 2.10 Skema reseptor CD95 yang menginduksi kerusakan DNA	40
Gambar 2.11 Patogenesis metastasis tumor melalui pembuluh darah	46
Gambar 2.12 Skema sederhana kejadian invasi membrana basalis oleh sel tumor	47
Gambar 2.13 Model molekuler evolusi dari kanker kolorektal sebagai akibat peralihan dari adenoma-karsinoma	48