

MOLEKULER ONKOGENESIS

Perpustakaan Nasional
Katalog dalam Terbitan (KDT)

Molekuler Onkogenesis

(Konsep Genetik, Virus, Radiasi - Kimia, Mutasi Gen, Epigenetik dan
Signalling)

dr. H. Agung Putra, M.Si. Med

Diterbitkan oleh :

UNISSULA PRESS 2012

ISBN: 978-602-7525-01-6

136 + xxii halaman : 17 cm x 23 cm

Design sampul dan tata letak : CV Agung Semarang

Edisi Pertama

Cetakan Pertama

Pebruari 2012

All right reserved

Hak cipta dilindungi Undang - Undang

Pengantar

Pada waktu ini terdapat sedikitnya dua masalah besar yang dihadapi manusia yaitu penuaan dan kanker, yang dipercaya keduanya terkait dengan kerusakan DNA. Pemahaman dari mekanisme dari ekspresi gen dan peran serta *reactive oxygen species* (ROS) sebagai penyebab kerusakan gen menunjukkan kemajuan yang sangat signifikan. Memang perlu dipahami bahwa ketika para pakar mempelajari penyakit, atau berbagai kelainan, mereka akan berhadapan dengan aturan atau batasan yang terkait dengan proses hidup yang fisiologis. Begitu pula dengan upaya pemahaman terhadap asal mula timbulnya kanker, dimana penelitian yang dilaksanakan akan banyak terkait dengan reproduksi dan perkembangan sel. Pada bagian pertama buku ini, penulis memberikan gambaran yang jelas tentang *Konsep Dasar Genetik* yang merupakan tonggak awal untuk menelaah lebih lanjut tentang perubahan sel akibat berbagai sebab.

Hilangnya kontrol terhadap tumbuh kembangnya sel, proliferasi yang berlebihan, merupakan salah satu ciri sel kanker dan merupakan titik pusat tumbuh kembangnya sel kanker. Pada bagian kedua sampai dengan kedelapan dari buku ini, penulis mencoba memberi telaah tentang hal tersebut, sebagai upaya untuk lebih memahami tentang biologi kanker. Penulis mencoba menggambarkan beberapa faktor yang saling terkait (antara lain infeksi virus, radiasi dan kimia) dalam konteks molekuler, yang akan merubah kode genetik sehingga sel sehat berubah menjadi sel kanker. Perubahan sel ini secara jelas pula tidak hanya menelaah sebagai akibat kerusakan/perubahan gen akan tetapi juga diluar gen, seperti yang diuraikan pada bagian tujuh – *Molekular Onkogenesis Epigenetik*.

Berbagai komponen sel yang penting, apakah itu organel, kromosom, enzim, mempunyai sistem yang independen dan saling berhubungan (interkoneksi)

membentuk fungsi/ kerja sel yang optimal. Pada sel yang mengalami kerusakan (*injured cells*) misalnya pada sel kanker, dimana sebagian besar tetap dapat menyiapkan material secara berkelanjutan, misalnya protein sel tetap dapat berfungsi sebagai enzim untuk katalisasi pada reaksi kimia tertentu, molekul yang mengandung informasi genetik dapat tetap utuh dengan segala perintahnya. Melalui identifikasi protein-protein inilah berbagai penelitian dilaksanakan, untuk menemukan jalur dalam upaya menemukan obat ataupun cara mencegah sel sehat berkembang menjadi sel kanker.

Melalui buku ini penulis mengeksplorasi asal, kondisi alami dan mekanisme karsinogenesis, sehingga diperoleh pemahaman yang mendalam dari perkembangan alami sel serta bahaya yang didapat ketika proses normal sel/tubuh terganggu ataupun mengalami adaptasi.

Prof. Dr. dr. Sarjadi, Sp.PA (K)

Daftar Isi

Ucapan Terima Kasih	iii
Persembahan	v
Kata Pengantar	vi
Pengantar	vii
Daftar Isi	ix
Daftar Istilah	xiv
Daftar Tabel	xvii
Daftar Gambar	xviii
Daftar Grafik	xxi
Daftar Diagram	xxii
Bagian Pertama	
KONSEP DASAR GENETIK	1
“Dogma Sentral” sebagai konsep ekspresi gen	2
Struktur molekul DNA	2
Struktur polaritas-antipararel DNA	3
Kode Genetik	4
Pengertian Gen	5
Ekspresi Gen	5
Struktur Gen	5
Pengertian Transkripsi	7
Post-transkripsi: <i>processing RNA</i>	8
Pengertian Replikasi	11

Replikasi semikonservatif	12
Proses replikasi	12
Bagian Kedua	
MOLEKULER PROOFREADING-DNA REPAIR	19
Konsep koreksi terhadap kesalahan DNA	20
Pengertian <i>Proofreading</i>	21
Struktur DNA sesuai dengan mesin reparasi	21
Mekanisme <i>Proofreading</i>	22
DNA <i>repair</i>	24
Mekanisme DNA <i>repair</i>	24
Bagian Ketiga	
PERKEMBANGAN MOLEKULER KANKER	31
Distribusi penyakit kanker	32
Perbedaan insidensi dan mortalitas kanker	33
Estimasi kanker di tahun 2030	34
Penyebab kematian kanker-metastasis	35
Overview perjalanan molekuler onkogenesis	37
Pengertian kanker secara molekuler	40
Hallmark kanker	41
Bagian Keempat	
MOLEKULER ONKOGENESIS-VIRUS	43
Distribusi infeksi virus dalam penyakit kanker	44
Sejarah retrovirus dalam onkogenesis	45

Siklus hidup retrovirus dalam sel terinfeksi	47
Perubahan struktural genetik retroviral setelah intergrasi dalam sel host	49
Peranan onkogen virus dalam onkogenesis	50
Mekanisme HPV dalam induksi kanker serviks	51
Mekanisme SV40 dalam induksi kanker prostat	54
Mekanisme EBV dalam induksi limfoma Burkitt's	56
Limfoma Burkitt's	56
Mekanisme HCV dalam induksi karsinoma hepatoseluler	57
Protein nonstruktural HCV	58
Peranan protein nonstruktural HCV-Proapoptosis	58
Peranan protein nonstruktural HCV Anti-apoptosis	59
Transfeksi genomik dalam onkogenesis	60
Bagian Kelima	
MOLEKULER ONKOGENESIS-MULTISTEP PROSES	61
Teori multihit dalam onkogenesis	62
Peranan tiga kelompok gen dalam onkogenesis	64
Mutasi protoonkogen-onkogen	64
Mekanisme molekuler bioaktivasi onkogen	65
Klasifikasi mutasi titik	67
Chronic Myelogeneous Leukemia (CML)	69
Mutasi gen tumor suppressor	71
Mutasi BRAF sebagai stuck accelerator	71
Mutasi gen repair	74

Bagian Keenam

MOLEKULER ONKOGENESIS-RADIASI DAN KIMIA	77
Spektrum elektromagnetik-radiasi ionisasi	78
Distribusi radiasi ionisasi-kimia dalam penyakit kanker	80
Kelompok karsinogen kimia-xenobiotik	83
Model hewan uji onkogenesis-radiasi dan kimia	84
Model Rat dalam onkogenesis	85
Model mouse dalam onkogenesis	85
Tahapan onkogenesis akibat radiasi-radikal bebas	87
<i>Double strand breaks</i>	88
Proses hiperplasi ephitel-tumor akibat radiasi	88
Hipotesis mekanisme molekuler tumorogenesis 6-24 jam pertama	89
Analisis molekuler 6-24 jam pertama	89
Hipotesis mekanisme molekuler tumorogenesis 36-72 jam kedua	90
Analisis molekuler 36-72 jam kedua paska radiasi ionisasi	91
Analisis molekuler setelah 4-8 minggu paska radiasi	92
Biometabolisme karsinogen kimia-radikal bebas dalam onkogenesis	92
Perubahan genetik akibat kimia-mutasi substitusi dan delesi	94
Tahapan onkogenesis-induksi karsinogen kimia	94

Bagian Ketujuh

MOLEKULER ONKOGENESIS-EPIGENETIK	97
Perjalanan konsep genetik-epigenetik	98
Konsep genetik- “dogma sentral”	98
Konsep epigenetik	98
Plastisitas fenotip-mekanisme epigenetik	99

Pengertian Epigenetik	99
Epigenom: komponen kromatin	100
Protein Histon	101
Mekanisme molekuler epigenetik	102
Laporan penelitian epigenetik dalam penyakit kanker	105
Bagian Kedelapan	
MOLEKULER SIGNALLING PROLIFERASI	107
Sistem signalling dalam upaya homeostasis	108
Akurasi keputusan molekuler dalam sistem signalling	109
Komunikasi signalling tingkat reseptor-ligand	110
Komunikasi signalling tingkat sitoplasma: jalur transduksi	112
Komunikasi signalling tingkat DNA dalam siklus sel	114
Mekanisme kontrol seluler terhadap signalling proliferasi	117
Upaya sel kanker dalam mempertahankan signal proliferasi	121
Daftar Pustaka	125