

DAFTAR ISI

Penelitian	Judul dan Sinopsis	Halaman
Maria Nindatu dkk	<p>Judul: Prospek Senyawa Flavonoid Terisoprenilasi dari I Kulit Batang Cempedak (<i>Artocarpus champeden</i> SPRENG) Terhadap Patogenesis Malaria</p> <p>Sinopsis: Senyawa flavonoid dari kulit batang <i>Artocarpus champeden</i> Spreng dapat menghambat pertumbuhan fase shizont ke cincin dan proses degradasi globin pada <i>Plasmodium falcifarum</i></p>	01-06
Endang Sawitri	<p>Judul: Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (<i>Allium Sativum</i> L.) Terhadap Survival Mencit Balb/C yang Menderita <i>Listeriosis</i></p> <p>Sinopsis: Ekstrak <i>A. sativum</i> dosis 2 dan 4mg perhari secara signifikan meningkatkan survival mencit Balb/C dalam melawan infeksi <i>Listeriosis</i></p>	07-13
Bertha Jean Amaheka-Que	<p>Judul: Korelasi Antara Kadar OXLDL dengan Derajat Fungsional Stroke Iskemik Trombotik Akut</p> <p>Sinopsis: Terdapat korelasi positif antara kadar oxLDL dengan derajat beratnya stroke iskemik trombotik akut (NIHSS) yang dibuktikan dengan uji korelasi Pearson, yaitu sebesar 0,498 dengan nilai signifikansi sebesar $0,001 < 0,05$. Sehingga dengan demikian pada tingkat kepercayaan sebesar 95 %, hubungan keduanya signifikan.</p>	14-19
Indranila K. S.	<p>Judul: Hubungan Lipoprotein(a) dengan Mikroalbuminuria</p> <p>Sinopsis: Berdasarkan uji korelasi didapatkan nilai $r = 0,179$ dan $p = 0,702$ antara lipoprotein (a) dan mikroalbuminuria. Mikroalbuminuria didapatkan maksimum range 121 dan minimum range 9 dengan standard deviasiu 43,28 dan mean 5. Kadar Lipoprotein (a) dengan maksimum range 14,4 dan minimum range 3,80 dengan standar deviasi 3,51 dan mean 8,38. Lp(a) berhubungan dengan mikroangiopati dan mikroalbuminuria. Lp(a) menyebabkan mikroangiopati.</p>	20-24
Theopilus Wilhelmus Watuguly	<p>Judul: Peranan Biomarker Untuk Pendeteksian Karsinoma Paru: Kaitannya Dengan Aktivitas Proliferasi Sel Khususnya AgNORs (<i>Agrrophylic Nuclear Organizer Region</i>) dan Gen Cellular MYC (c-Myc) serta Apoptosis Sel Khususnya Anti-Onkogen p53 dan Gen Bcl-2</p> <p>Sinopsis: Proliferasi sel dan kematian sel (apoptosis), dapat berkontribusi terhadap perkembangan dan laju pertumbuhan kanker paru</p>	25-33
Mimin Aminah dan Judiono	<p>Judul: Pengaruh Intervensi (Konseling dan Stimulasi) terhadap Perkembangan dan Status Gizi Balita di Wilayah Kota Cimahi</p> <p>Sinopsis: Program intervensi (stimulasi dan konseling) berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan anak balita. Penelitian lanjutan dalam skope posyandu yang lebih luas dan homogenitas sampel sangat diperlukan dimasa mendatang</p>	34-46

PERANAN BIOMARKER UNTUK PENDETEKSIAN KARSINOMA PARU: KAITANNYA DENGAN AKTIVITAS PROLIFERASI SEL KHUSUSNYA AgNORs (*AGRYROPHYLLIC NUCLEAR ORGANIZER REGION*) DAN GEN CELLULAR MYC (*c- Myc*) SERTA APOPTOSIS SEL KHUSUSNYA ANTI-ONKOGEN p53 DAN GEN Bcl-2

Theopilus Wilhelmus Watuguly

Program Studi Pendidikan Biologi & Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Pattimura Ambon

Theopilus Wilhelmus Watuguly

Diterima 22 Juni 2008/Disetujui 02 Juli 2008

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in developed countries. The poor prognosis associated with this disease is closely related to the fact that most lung cancer patients are not identified until their malignancy has reached an advanced stage. The controller of homeostasis tissue is very complex and many factors give contribution to growth and development of tumor. Detection of biomoleculer toward the lung cancer can apply marker p53, AgNORs, c-Myc and Bcl-2 also some other biomarker. Recent has been recognized trouble in homeostasis mechanism, what arranges proliferation of cell and cell death (apoptosis), contribution can toward development and lung cancer growth rate. In fact, apoptosis has the role of core in limiting population expansion of tumor cells in the early of carcinogenesis process, and inhibition apoptosis has proven plays important role in genesis from lung cancer. Neoplastic cell progresifity is shadow of nature and cell conduct which has turned into maligna. Cancer cells growing are abundant happened proliferation activity process effect of abundant cell. Increase of proliferation activity of cell at network initiation is a real important change at initial stadium from promotion of tumor which is label typical of lesions precancer.

Keywords: *biomarker, lung carcinoma, proliferation and apoptosis cell, p53, AgNORs, Bcl-2, c-Myc.*

Abstrak

Kanker paru adalah penyebab utama kematian di Negara berkembang. Prognosis buruk yang berkaitan dengan penyakit ini sangat erat hubungannya dengan fakta bahwa kebanyakan pasien

kanker tidak teridentifikasi hingga keganasannya mencapai stadium lanjut. Pengontrolan homeostasis jaringan sangat kompleks dan banyak faktor memberikan kontribusi bagi pertumbuhan dan perkembangan tumor. Pemeriksaan biomolekuler terhadap kanker paru dapat menggunakan penanda p53, AgNORs, c-Myc dan Bcl-2 juga beberapa biomarker lainnya. Saat ini telah dikenal gangguan dalam mekanisme homeostasis, yang mengatur proliferasi sel dan kematian sel (apoptosis), dapat berkontribusi terhadap perkembangan dan laju pertumbuhan kanker paru. Faktanya, apoptosis memiliki peran inti dalam membatasi ekspansi populasi sel-sel tumor pada awal proses karsinogenesis, dan inhibisi apoptosis telah terbukti berperan penting dalam genesis dari kanker paru. Progresifitas sel neoplastik merupakan cermin dari sifat dan perangai sel yang telah berubah menjadi maligna. Sel-sel kanker yang tumbuh berlebihan terjadi akibat proses aktivitas proliferasi sel yang berlebihan. Kenaikan aktivitas proliferasi sel pada jaringan yang terinisiasi adalah perubahan yang sangat penting pada stadium awal dari promosi tumor yang merupakan tanda khas lesi prekanker.

Kata kunci: biomarker, karsinoma paru, proliferasi dan apoptosis sel, p53, AgNORs, Bcl-2, c-Myc.

PENDAHULUAN

Kanker paru adalah penyebab utama kematian karena kanker di negara maju dan berkembang. Prognosis buruk yang berkaitan dengan penyakit ini sangat erat hubungannya dengan fakta bahwa kebanyakan pasien kanker tidak teridentifikasi hingga keganasannya mencapai stadium lanjut. Terdapat kehilangan gen supresor tumor yang kerap terjadi selama perjalanan penyakit dan perkembangan sel kanker, seperti dalam banyak kanker epitel. p53 kemungkinan merupakan kehilangan gen supresor tumor yang paling sering dijumpai dalam semua kanker paru dan epitelial. Mutasi p53 terjadi dalam 80% kanker paru dan berhubungan dengan rokok tembakau, yang menyebabkan mutasi p53 spesifik dan menghasilkan produk gen yang inaktif. Kedua copy dari gen supresor tumor biasanya hilang atau termutasi dalam fenotip kanker. Mutasi ini juga diobservasi dalam 50% sampai 80% displasi yang parah dan lesi karsinoma *in situ*.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa terapi penggantian gen dengan tipe ganas p53 menghambat pertumbuhan kanker paru *in vitro*, dan gen p53 tersebut dikirimkan dengan retroviral atau pembawa adenoviral menghambat pertumbuhan dari

p53-termutasi tumor paru manusia dalam tikus athymic telanjang. p53 meningkatkan efek apoptosis yang diinduksi oleh NNK.

Pemeriksaan biomolekuler terhadap kanker paru dapat menggunakan penanda p53. P53 merupakan protein unstable dan umumnya bersifat *shortlife* (Kaplan & Fisher, 2000). Pada saat terjadi abnormalitas DNA maka p53 ini akan terikat pada DNA sehingga terjadi stabilitas. Selanjutnya karena menjadi stabil, maka akan terakumulasi protein p53 yang akan memberikan sinyal pada gen 21 guna menghambat ekspresi gen untuk protein Cdk-2.

Saat ini telah dikenal gangguan dalam mekanisme homeostasis, yang mengatur proliferasi sel dan kematian sel (apoptosis), dapat berkontribusi terhadap perkembangan dan laju pertumbuhan kanker paru. Faktanya, apoptosis memiliki peran inti dalam membatasi ekspansi populasi sel-sel tumor pada awal proses karsinogenesis, dan inhibisi apoptosis telah terbukti berperan penting dalam genesis dari kanker paru (Paul, A., Bunn, *et al.*, 2008).

Di antara regulator apoptosis positif dan negatif, p53-gen supresor tumor, adalah pertahanan penting dalam melawan kanker karena p53 ini mensupresi pertumbuhan tumor melalui regulasi siklus sel dan

juga via apoptosis, masing-masingnya bekerja dalam konteks yang berlainan. Bax, anggota keluarga Bcl-2 pro-apoptotik, adalah sasaran p53 dan ditransaktivasi dalam sejumlah sistem selama apoptosis dimediasi-p53. Regulasi-naik ekspresi Bax dan regulasi-turun Bcl-2 yang mengarah pada aktivasi kaspase-3, pelaksana kunci apoptosis yang mengakibatkan induksi apoptosis telah didokumentasikan dalam jalur apoptosis bergantung p53. Siklooksigenase (COX) adalah enzim *rate-limiting* dalam produksi prostaglandin (PG) seluler dari asam arakhidonat. Overekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) dikaitkan dengan proliferasi sel dan inhibisi kematian sel terprogram, telah diketahui sebagai target potensial dari kemoprevensi selama patogenesis kanker.

Di antara onkogen-onkogen yang berbeda, famili onkogen *myc* tampak berperan penting dalam patogenesis kanker. Protein cMyc, dikode oleh proto-onkogen *c-Myc*, adalah penginduksi poten proliferasi sel maupun apoptosis. Onkogen lain gen *ras* berperan penting dalam transduksi sinyal dan proliferasi seluler (melalui jalur protein kinase diaktivasi-mitogen). Mekanisme kolaborasi *ras* dengan *myc* mengaktifkan aktivitas cyclin E-Cdk, yang mana mengarah pada berkurangnya inhibisi p27 dan menginduksi fase S dan proliferasi sel.

Untuk itu, perlu pemahaman proses terjadinya kanker yang lebih mendalam untuk menentukan dan memahami karakteristik morfologis dan segi molekuler antara lain:

Apoptosis

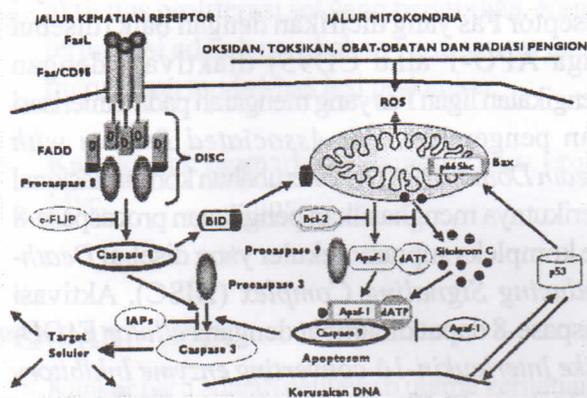
Apoptosis merupakan salah satu mekanisme regulasi kematian sel dan merupakan proses normal untuk kelangsungan hidup organism. Melalui proses ini sel yang rusak akan dieliminasi, sedangkan sel yang masih berfungsi baik dibiarkan tetap berproliferasi sehingga dapat melindungi organisme atau tubuh dari kerusakan. Pemicu apoptosis antara lain kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki oleh *system repair* (Folmer, 2000; Subowo, 2004).

Apoptosis dicirikan oleh sekelompok perubahan morfologis termasuk kondensasi kromatin, fragmentasi nuklear, pengelem-bungan

kecil membran, dan penyusutan sel. Apoptosis dapat terjadi pada sel mamalia dengan jalur ekstrinsik atau intrinsik (Claudio Giovannini, *et al.*, 2007). Jalur ekstrinsik atau reseptor kematian diaktivasi ketika ligan spesifik mengikat reseptor kematian permukaan-sel yang berhubungan. Reseptor kematian, seperti reseptor *tumor necrosis factor* (TNF), reseptor *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL), dan reseptor Fas, termasuk ke dalam superfamili reseptor TNF. Diatas semuanya, reseptor Fas yang dicirikan dengan baik (disebut juga APO-1 atau CD95) diaktivasi dengan pengikatan ligan Fas yang mengarah pada trimerisasi dan pengerahan *Fas-Associated Protein with Death Domain* (FADD). Perubahan konformasional berikutnya menghasilkan pengikatan procaspase-8 ke kompleks supramolekuler yang disebut *Death-Inducing Signaling Complex* (DISC). Aktivasi caspase-8 dapat dihambat dengan *cellular FADD-Like Interleukin-1 α -converting enzyme Inhibitory Protein* (c-FLIP). Sebaliknya, caspase-8 dapat mengaktifasi *Bcl-2 interacting domain* (Bid) (suatu anggota proapoptotik keluarga Bcl-2 yang dijelaskan di bawah). Bid ini pada gilirannya dapat langsung mempengaruhi potensial membran mitokondrial yang dengan demikian berinteraksi dengan jalur intrinsik.

Jalur intrinsik atau mitokondrial diaktivasi oleh agen yang berbeda, seperti oksidan, toksikan, obat-obatan, atau radiasi pengion, yang semuanya menginduksi produksi-berlebih *reactive oxygen species* (ROS) dan awitan (onset) stres oksidatif. Aktivasi jalur intrinsik disertai oleh translokasi sitokrom c dari celah intermembran mitokondrial ke dalam sitoplasma. Sitokrom c serta *Apoptotic protease-activating factor 1* (Apaf-1), endonuklease G, dan *Apoptosis Inducing Factor* (AIF) dilepaskan dari mitokondria setelah potensial membran runtuh dan berfungsi sebagai faktor proapoptotik. Sitokrom c, Apaf-1, dATP, dan procaspase-9 membentuk suatu kompleks supramolekuler disebut 'apoptosom' yang mengaktifasi caspase-9 melalui autokatalisis. Baik caspase-9 yang diaktivasi mitokondrial maupun caspase-8 yang diaktivasi reseptor-kematian membelah

procaspase-3 yang menghasilkan caspase-3 aktif, yang pada gilirannya mengaktifasi caspase eksekutor lain, membelah sitoskeleton, dan mengaktifasi DNase yang spesifik. Sebagai tambahan, aktivitas caspase diatur oleh keluarga *Inhibitors of Apoptosis Protein* (IAPs) yang menghambat pemecahan procaspase dan/atau aktivitas caspase. Untuk lebih jelas lihat gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Jalur Apoptosis (Dimodifikasi Dari Claudio Giovannini, *et al.*, 2007)

Di antara molekul yang mendesakkan dampak pengatur mereka dalam menentukan nasib sel, keluarga protein Bcl-2, faktor transkripsi p53, dan p66Shc menggambarkan titik pemeriksaan penting yang mengendalikan langkah utama proses apoptotik.

Secara spesifik yang akan dibahas secara mendalam dalam kaitannya dengan pengukuran terhadap apoptosis yaitu:

Anti-Onkogen p53

Pemeriksaan secara molekuler terhadap kanker pada umumnya termasuk kanker paru dapat dilakukan dengan *markers* P53 yang merupakan protein *unstable* dan umumnya bersifat *shortlife*. Saat terjadi abnormalitas DNA maka p53 ini akan terikat pada DNA sehingga terjadi stabilitas. Selanjutnya karena stabil, maka akan terakumulasi protein p53 yang akan meneri signal yang akan menghambat ekspresi gen untuk protein *cyclin dependent kinase-2* (Cdk-2) (Mangham, D.C., *et al.*, 1995; Ofner, D., *et al.*, 1995 & Kanavaros, 1995).

Kerusakan DNA dapat dideteksi pada fase G1 di mana pada saat itu protein p53 akan berkaitan dengan region promoter gen dalam daerah yang disebut p53 binding domain sebagai ekspresi gen untuk perintah berhenti dari pembelahan sel sehingga sel berhenti pada fase G1 (Surh Y. J, 1998 & Marchbanks P.A., *et al.*, 2002). Sel yang berhenti pada G1 akan mempunyai waktu untuk memperbaiki DNA (mekanisme reparasi DNA) inti. Jika telah selesai diperbaiki maka p53 akan terisolasi dan menghilang sehingga inhibisi gen untuk ekspresi protein Cdk-2 juga mengilang dan Cdk-2 akan terbentuk lagi dan selanjutnya dapat melakukan siklus (Ashar T.N., dkk., 2000 & Irianiwati, dkk., 2000).

Sel dapat mengalami mutasi dimana sebagian dari sel yang bermutasi, berpotensi merusak sel yang sehat. Setelah mengalami mutasi berulang, sel mutan akan berproliferasi di luar aturan bahkan dapat merusak sel-sel di samping (invasi) dan lepas kendali serta mampu tumbuh di tempat lain (metastasis) (Hudoyo, A, 2003). Perkembangan sel kanker paru merupakan proses yang kompleks dengan beberapa tahapan. Selama masa perkembangan, sel kanker paru mengalami berbagai perubahan baik peningkatan kemampuan invasi maupun peningkatan kemampuan untuk tumbuh (Strachan T and Read A. P, 1996).

Protein p53 merupakan protein produk gen supresor p53 yang terdapat pada lengan pendek kromosom 17. Dikenal dua tipe protein p53 yaitu protein p53 tipe wild (berperan menghambat proliferasi sel melalui hambatan pada helikase dan tipe mutan (menghambat aktivitas p53 wild yang ada dan tidak menghambat proliferasi sel) (Jhon W. B and Roberth V. P. H, 1995; Azhar T. N, dkk., 2000). Protein yang terkait dengan aktivitas p53 antara lain GADD45 yang berperan sebagai pemicu terjadinya sel *arrest* (Brown A, *et al.*, 1998; Lian, F., *et al.*, 1998). Selain GADD45, p53 juga mengaktifasi penyandian gen MDM-2 yang merupakan regulator negatif bagi aktivitas transkripsi sel yang terjejas serta merupakan salah satu protein pemicu kompleks MSH-2 dalam proses repara. MDM-2 akan menghambat kerja dan mendegradasi p53. Aktivitas

transkripsi p53 dapat distimulasi oleh suatu tirosin kinase inti. Proto-onkogen penyandi factor transkripsi adalah c-myc. Aktivitas apoptosis dipengaruhi oleh interaksi antara c-myc, p53 dan bcl-2 (Azhar, T.N., dkk., 2000).

p53 disebut juga protein tumor 53, merupakan suatu faktor transkripsi yang mengatur siklus sel dan apoptosis, dan oleh sebab itu merupakan penekan tumor. Pada kerusakan DNA, protein p53 menahan siklus sel yang menyediakan waktu bagi sel untuk memperbaiki DNA yang rusak. Saat kerusakan tidak dapat diperbaiki dengan sukses, p53 bertindak sebagai sinyal apoptotik. Kehilangan p53, atau mutasinya, menurunkan aktivasi caspase dan dengan demikian terjadinya apoptosis. p53 men-down-regulation gen anti-apoptotik. Sebagai tambahan, p53 dapat secara langsung mengajukan translokasi reseptor kematian Fas dari penyimpanan sitoplasma ke membran plasma (Bennett, M., et al., 1998), serta translokasi protein Bax dari sitoplasma ke mitokondria. Dengan demikian, hal tersebut memungkinkan berturut-turut, aktivasi jalur ekstrinsik dan intrinsik. Tambahan pula, p53 dapat menggantikan Bax atau Bid dari kompleks yang ada sebelumnya dengan Bcl-XL, dengan terikat pada Bcl-XL itu sendiri, dan sebagai akibatnya memicu apoptosis (Schuler, M., et al., 2000 and Chipuk, J.E., et al., 2004).

Gen Bcl-2

Apoptosis dan sistem *repair* merupakan mekanisme regulasi sel untuk menghambat proliferasi yang berlebihan pada kejadian kanker paru. Apoptosis merupakan salah satu mekanisme regulasi kematian sel (*programmed cell death*) dan merupakan proses normal untuk kelangsungan hidup organisme. Pemicu apoptosis antara lain kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki oleh system repair. Apoptosis dikendalikan oleh berbagai protein yaitu kelompok Bcl-2 (Zhang, H., et al., 2001). Diantara protein-protein, ada yang bersifat pro apoptosis (BAX dan Bcl-xs) dan ada yang bersifat anti apoptosis (Bcl-2 dan Bcl-6) (Leong A. S & Lee, A.K.C, 1995; Li P, et al., 1997). Kelompok protein Bcl-2 merupakan salah satu protein yang mempengaruhi regulasi

apoptosis. Protein-protein nuclear terlibat dalam regulasi siklus sel, repair dan apoptosis antara lain Bcl-2 dan Bcl-6 dari keluarga Bcl yang merupakan protein penghambat apoptosis (protein antic apoptotik). Terdapat juga protein penghambat siklus sel yang turut berperan dalam memicu proses apoptosis yaitu p27 dan p57 yang memediasi reaksi transduksi akibat kontak antara sel (Azhar T. N, dkk., 2000).

Anggota keluarga protein Bcl-2 merupakan pengatur penting potensial membran mitokondrial. Protein Bcl-2 melokalisasi, atau bertranslokasi ke membran mitokondrial dan memodulasi apoptosis dengan permeabilisasi membran dalam dan/atau luar yang mengarah pada pelepasan sitokrom c, atau dengan menstabilkan fungsi sawar. Sebagian besar keluarga protein Bcl-2 sanggup berinteraksi satu sama lain, membentuk homo- atau hetero-dimer, dan berfungsi timbal-balik sebagai agonis atau antagonis (Antonsson B & Martinou J. C, 2000). Pemeliharaan atau perturbasi potensial membran mitokondrial bergantung pada rasio antara anggota keluarga Bcl-2 proapoptotik (Bax, Bad, Bak, Bid, Bcl-Xs) dan keluarga Bcl-2 anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-XL, Bag-1, Bcl-W) (Roset, R., et al., 2007 and Del Principe M.I. et al., 2005).

Bcl-2 adalah onkogen tumor yang menghambat apoptosis dan dapat diekspresikan berlebih oleh aktivasi atau amplifikasi gen. Pada limfoma folikular, *bcl-2* diekspresikan berlebih sesuai dengan translokasi gen pada rantai berat gen promotor yang aktif dalam sel B. Dalam kanker paru, *bcl-2* sering diekspresikan berlebih melalui beberapa mekanisme yang berbeda. Overekspresi dikaitkan dengan prognosis buruk dan resistensi obat dan merupakan target terapi logis (Johnson BE, Kelley MJ, 1999).

Proliferasi Sel

Perubahan lain yang terjadi pada awal progresifitas sel normal menjadi sel kanker adalah peningkatan proliferasi sel. Progresifitas sel neoplastik merupakan cermin dari sifat dan perangai sel yang telah berubah menjadi maligna. Sel-sel kanker yang tumbuh berlebihan terjadi akibat proses aktivitas proliferasi sel yang berlebihan. Kenaikan aktivitas proliferasi sel pada jaringan yang terinisiasi adalah

perubahan yang sangat penting pada stadium awal dari promosi tumor yang merupakan tanda khas lesi prekanker.

Secara umum pertumbuhan atau proliferasi sel dikendalikan oleh 3 gen yaitu proto-onkogen yang merangsang proliferasi sel, tumor suppressor gene yang menghambat proliferasi dan gen apoptosis yang meregulasi kematian sel secara terprogram (). Ketiga gen ini merupakan titik sasaran kerusakan DNA yang mengakibatkan terjadinya kanker (onkogenesis). Dibanding tumor suppressor gen, alel mutan proto-onkogen bersifat dominan, sedangkan kerusakan pada kedua alel gen tumor suppressor dapat menimbulkan transformasi maligna.

Selain ketiga gen tersebut, gen DNA repair mempengaruhi proliferasi sel lewat kemampuan organisasi untuk memperbaiki kerusakan pada gen lain, termasuk proto-onkogen, gen tumor suppressor dan gen apoptosis. Kegagalan gen DNA repair akan menyebabkan mutasi menyeluruh pada genom sehingga mempermudah timbulnya transformasi neoplastik.

Sel kanker yang tumbuh berlebihan terjadi akibat aktivitas proliferasi sel yang berlebihan. Pengukuran jumlah kandungan DNA merupakan salah satu parameter aktivitas proliferasi sel. Selain itu, beberapa protein regulator seperti faktor pertumbuhan dan reseptornya, *signal transducing protein*, *nuclear transcription factor cyclin* dan *cyclin dependen kinase* (CDK) ikut mempengaruhi proliferasi sel (Tjahjono, 2002).

Marker (penanda) biomolekuler karsinoma paru yang berkaitan dengan proliferasi sel yaitu:

AgNORs (Agryrophylic Nuclear Organizer Region)

AgNOR (*Agryrophylic Nuclear Organizer Region*) merupakan sel yang dapat diamati dengan pemeriksaan aktivitas proliferasi sel (Leong, A.S.Y, *et al.*, 1995 dan Ruschoff, J., *et al.*, 1998). NOR adalah area tertentu pada lengan pendek kromosom nomor 13, 14, 15, 21 dan 22 yang mengandung gen yang memproduksi R ribosom (rRNA) 18S dan 28S. NOR memiliki polimerase I, protein B23 atau C23 sebagai produk transkripsi terlokalisir.

Biokimiawi NOR belum diketahui dengan pasti, tetapi NOR berperan penting dalam biogenesis regulasi ribosom. Distribusi dan jumlah AgNOR pada inti berbeda pada masing-masing sel. Perubahan jumlah AgNOR pada sel tampaknya berhubungan dengan proliferasi sel diferensiasi dan transformasi keganasan (Hall, P.A & Coates P.J., 1995).

Jumlah AgNOR pada tumor jinak maupun tumor ganas berbeda di mana jika AgNOR ditemukan meningkat maka telah dikategorikan tumor ganas tetapi jika jumlah AgNOR kurang maka dikategorikan tumor jinak. Oleh Karena itu, jumlah AgNOR dapat dipakai sebagai factor prognosis pada kejadian kanker paru (Tjahjono, 2002; Hui-Chiu Chang, *et al.*, 2007). Untuk menganalisis aktivitas proliferasi sel pada lesi jinak dan ganas dapat diamati dengan pemeriksaan flow cytometric atau dapat dilakukan dengan metode hitung mitosis dengan teknik imunohistokimiawi misalnya antibodi monoclonal Ki-67, Prolifering cell nuclear antigen (PCNA) dan metode pengukuran proliferasi lain dapat menggunakan reaksi Ag dengan NOR (Nuclear Organizer Regions), aktifitas K-ras dan c-Myc serta aktivitas β -catenin (Irianiwati S. E dan Sunaryo, 2000; Tjahjono, 2002). Jika kerusakan DNA sel normal tidak berhasil diperbaiki oleh senyawa/kandungan tanaman yang bersifat antikanker atau antioksidan misalnya polifenol atau bila sudah terlanjur berbentuk sel-sel kanker paru maka tindakan yang perlu dilakukan adalah dengan menekan pertumbuhan sel kanker tersebut.

Gen Cellular Myc (c-Myc)

Di antara proto-onkogen yang diketahui, gen *cellular myc* (c-Myc) adalah salah satu yang paling sering disangkut-pautkan dalam karsinogenesis (Soucie, E.L., *et al.*, 2001). Ekspresi yang terderegulasi dari protein Myc yang tak terubah (*unaltered*) secara struktural adalah cukup untuk menggerakkan proliferasi dan apoptosis sel kontinu sebagai respon terhadap, berurutan, sinyal pendorong-pertumbuhan (*growth-promoting*) dan penghambat-pertumbuhan (*growth-inhibitory*). Ekspresi c-Myc dapat menginisiasi proliferasi dan meningkatkan sensitivitas terhadap apoptosis di bawah kondisi serum rendah

ketika mekanisme antiapoptosis tidak teraktivasi. Bcl2 dan c-Myc adalah dua protein onkogenik utama yang dapat bekerja sama secara fungsional dalam proliferasi, transformasi, apoptosis dan tumorigenesis sel. Untuk mencegah kematian sel yang diinduksi-c-Myc dan memastikan proliferasi sel kontinu, fungsi Bcl2 sebagai salah satu onkoprotein berkooperasi-Myc paling poten, yang mana merupakan penghambat global dari apoptosis, mungkin sekali melalui mekanisme multipel (Soucie, E.L., *et al.*, 2001; Deng, X, *et al.*, 2000). Bcl-2 dapat secara spesifik mempertiadakan apoptosis diinduksi-c-Myc tanpa mempengaruhi fungsi mitogenik.

Di antara onkogen-onkogen yang berbeda, famili onkogen *myc* tampak berperan penting dalam patogenesis kanker. Protein cMyc, dikode oleh proto-onkogen *c-Myc*, adalah penginduksi poten proliferasi sel maupun apoptosis (Askew, D., S, *et al.*, 2000; Evan G.I., *et al.*, 2000). Onkogen lain gen *ras* berperan penting dalam transduksi sinyal dan proliferasi seluler (melalui jalur protein kinase diaktivasi-mitogen). Mekanisme kolaborasi *ras* dengan *myc* mengaktifkan aktivitas cyclin E-Cdk, yang mana mengarah pada berkurangnya inhibisi p27 dan menginduksi fase S dan proliferasi sel (Leone, G., *et al.*, 2000).

Salah satu fungsi biologis utama dari onkogen cMyc adalah kemampuannya untuk mendorong perkembangan siklus sel (Amati B, 2001; Dang C. V, 1999). Setelah stimulasi mitogenik protein c-Myc secara cepat menginduksi sel untuk memasuki fase G1 siklus sel. Kemudian protein dapat dideteksi di dalam sel-sel yang berproliferasi.

KESIMPULAN

Pemeriksaan secara molekuler terhadap kanker pada umumnya termasuk kanker paru dapat dilakukan dengan *markers* P53 yang merupakan protein *unstable* dan umumnya bersifat *shortlife*.

Apoptosis dikendalikan oleh berbagai protein yaitu kelompok Bcl-2 (Zhang H, *et al.*, 2001). Diantara protein-protein, ada yang bersifat pro apoptosis (BAX dan Bcl-xs) dan ada yang bersifat anti apoptosis (Bcl-2 dan Bcl-6).

AgNOR (*Agryrophylic Nuclear Organizer Region*) merupakan sel yang dapat diamati dengan pemeriksaan aktivitas proliferasi sel.

Ekspresi yang terderegulasi dari protein Myc yang tak berubah (*unaltered*) secara struktural adalah cukup untuk menggerakkan proliferasi dan apoptosis sel kontinu sebagai respon terhadap, berurutan, sinyal pendorong-pertumbuhan (*growth-promoting*) dan penghambat-pertumbuhan (*growth-inhibitory*). Ekspresi c-Myc dapat menginisiasi proliferasi dan meningkatkan sensitivitas terhadap apoptosis di bawah kondisi serum rendah ketika mekanisme antiapoptosis tidak teraktivasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Paul, A., Bunn, Jr., Ariel, S., Gary, J., and Lynn, H. 2008. *New Therapeutic Strategies for Lung Cancer: Biology and Molecular Biology come of Age*. Chest 2000. 117:163–168.
- Folmer, F. 2000. *Apotosis in Tumorigenesis and Cancer Therapy*. *Frontiers in Bioscience*. 2:d353–369.
- Claudio, G., Beatrice, S., Rosaria, V., Carmela, S., Massimo D'Archivio, and Roberta, M. 2007. *Apoptosis in Cancer and Atherosclerosis: Polyphenol Activities*. Ann Ist Super Sanità 2007, Vol. 43, No. 4:406–416.
- Mangham, D.C., Cannon, A., Li X. Q, Komiya, S., Gebhard, Springfield, D., S, Rosenberg, A.I., Mankin, H.J. *p53 Over Expression in Ewing's Sarcoma/Primitive Neuro Ectoderm Tumor is An Uncommon Even*. Journal Clinical Molecular Pathology 1995. 48 (3) M79–M82.
- Ofner, D., H. Maier, Riedmann, B., Holzberger, P., Norgler, Totsch, M., Bankfalvi, A., Winde, G., Bocker, W., and Schmid, K.W. *Immunohistochemically Detectable p53 and mdm-2 Oncoprotein Expression in Colorectal Carcinoma: Prognostic Significance*. Journal Clinical Molecular Pathology 1995. 48(4)M12–M16.
- Kanavaros, Kouvidou, C., Dai, Y., Tzardi, M., Dtaseris, G., Darivianaki, K., Rontogianni, D., and Delides, G. *MDM-2 Protein Expression*

- in *Nasopharyngeal Carcinomas*. Comparative Studi with p53 Protein Expression. *Journal Clinical Molecular Pathology* 1995. 48 (6): M322–M325.
- Surh, Y., J. *Cancer Chemoprevention Dietary Phytochemical: A Mechanistic Viewpoint*. The Cancer Journal. Vol. 11. pp 6–9.
- Marchbanks, P.A., McDonald, J.A., Dixon, J.M. *ABC of Breast Cancer with Genistein: A Component of Soy*. *American Journal Clinical Nutrition* 2002. 71 (S):1705S–1717S.
- Ashar, T.N., Wijaya, I., and Zulfa, A. 2000. *Dasar Biologi Molekuler*. Semarang: Universitas Diponegoro Press.
- Irianiwati, Sutrisni, E., Sunaryo. *Hubungan Ekspresi p53 dengan Karsinoma Sel Basal*. *Berkala Ilmu Kedokteran* 2000. Vol. 32 No. 1. Hal 23–25.
- Strachan, T., and Read, A.P. 1996. *Human Molecular genetics*. BIOS Scientific Publisher Limite. Oxford University. England.
- Hudoyo, A. *Mengenal Lebih Dekat Biologi Molekuler Sel Kanker*. *Journal Respiratory Indonesia* 2003. Vol. 23 No. 2. Hal. 99–103.
- Jhon, W.B., and Roberth, V. P. H. *Breast Cancer*. *The American Cancer Society* 1995. 75 (1):257–269.
- Lian, F., Bhuiyan, Wall Li, Kraut, and Sarkar. *Genistein - Induced G2 - M Arrest, P21 WAF1 Upregulation and Apoptosis in a Non Small Cell Lung Cancer Line*. *Nutrition Cancer Journal* 1998. 87 (3):312–15.
- Brown, A., Jolly, and Wei. *Genistein Modulated Neuroblastoma Cell Proliferation and Differentiation Through Induction of Apoptosis and Regulation of Tyrosine Kinase Activity and N-myc Expression*. *Carcinogenesis Journal* 1998. 19 (6): 321–33.
- Bennett, M., Macdonald, K., Chan, SW., Luzio, JP., Simari, R., Weissberg, P. *Cell Surface Trafficking of Fas: A Rapid Mechanism of p53-mediated Apoptosis*. *Science* 1998. 282: 290–3.
- Chipuk, J.E., Kuwana, T., Bouchier-Hayes L, Droin N. M, Newmeyer, D.D., Schuler, M., Green, D.R. *Direct Activation of Bax by p53 Mediates Mitochondrial Membrane Permeabilization and Apoptosis*. *Science* 2004. 303: 1010–4.
- Schuler, M., Bossy-Wetzel, E., Goldstein, J.C., Fitzgerald, P., Green, D.R. *p53 Induces Apoptosis by Caspase Activation Through Mitochondrial Cytochrome C Release*. *Journal Biology Chemical* 2000. 275:7337–42.
- Li P, Nijhawan, D., Budihardjo, I., Cytochrom-c, and dATP-Dependent Formation of Apaf-1/ Caspase-9 Complex Initiates an Apoptotic Protease Cascade. *Journal Clinical Molecular Pathology* 1997. 56 (2):122–26.
- Leong, A.S., and Lee, A.K.C. *Biological Indices in The Assessment Breast Cancer*. *Journal Clinical Molecular Pathology* 1995. 48: M221–M223.
- Antonsson, B., and Martinou, J.C. *The Bcl-2 Protein Family*. *Exp Cell Res* 2000. 256:50–7.
- Roset, R., Ortet, L., Gil-Gomez, G. *Role of Bcl-2 Family Members on Apoptosis: What We Have Learned From Knock-Out Mice*. *Front Bioscience* 2007;12:4722–30.
- Del Principe MI, Del Poeta, G., Venditti, A., Buccisano, F., Maurillo, L., Mazzone, C., Bruno, A., Neri, B., Irno, Consalvo, M., Lo Coco F, Amadori S. *Apoptosis and Immaturity in Acute Myeloid Leukemia*. *Hematology* 2005. 10:25–34.
- Johnson, B.E., and Kelley, M.J. *Overview of Genetic and Molecular Events in the Pathogenesis of Lung Cancer*. *Chest* 1993; 103:15–35.
- Tjahjono. *Analisis Aktivitas Proliferasi pada Siklus Sel, untuk Menentukan Sifat dan Prognosis Kanker*. *Media Medica Indonesiana* 2002. Vol. 37 No.1. Hal. 1–8.
- Askew, D.S., and Ashmun, R.A., Simmons, B.C., Cleveland, J.L. 1991. Constitutive c-myc expression in IL-3-dependent myeloid cell line suppresses cycle arrest and accelerates apoptosis. *Oncogene*, 6, 1915. 1922.
- Evan, G.I., Wyllie, A.H., Gilbert, C.S., Littlewood, T.D., Land, H., Brooks, M., Waters, C.M.,

- Penn, L.Z., Hancock, D.C. 1992. *Induction of Apoptosis in Fibroblasts by C-myc Protein*. *Cell*, 69, 119-128.
- Leone, G., DeGregori, J., Sears, R., Jakoi, L., Nevins, J.R. 1997. *Myc and Ras Collaborate in Inducing Accumulation of Active Cyclin E/Cdk2 and E2F*. *Nature*, 387, 422-426.
- Amati, B. 2001. *Integrating c-Myc and TGF-beta Signaling in Cell Cycle Control*. *Nat. Cell Biol.*, 3, E112-E113.
- Dang, C.V. 1999. *c-Myc Target Genes Involved in Cell Growth, Apoptosis, and Metabolism*. *Mol Cell Biol.*, 19, 1-11.