

## Peran Onkogen dan *Tumor Suppressor Gene* pada Karsinogenesis

Selvi Rahmawati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bagian Anatomi Histologi dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Kanker merupakan penyakit keganasan yang sangat berkaitan dengan abnormabilitas genetik. Penyebab terjadinya abnormabilitas genetik adalah mutasi yang terjadi pada gen terkait jalur sinyaling proliferasi, apoptosis, dan diferensiasi sel. Onkogen dan *tumor suppressor gen* (TSG) merupakan dua kelompok gen yang paling banyak berkontribusi pada karsinogenesis. Onkogen merupakan bentuk mutasi dari proto-onkogen yang pada kondisi normal banyak berperan pada proses pembelahan atau proliferasi sel. Onkogen pada sel kanker berperan dalam menginduksi proliferasi sel sehingga pembelahan sel menjadi tidak terkontrol. Sedangkan TSG merupakan kelompok gen yang pada kondisi normal berperan pada proses induksi apoptosis atau inhibisi proliferasi. Mutasi kedua kelompok gen ini sering ditemukan bervariasi pada satu massa tumor, atau dikenal sebagai mutasi yang bersifat heterogenik. Meskipun demikian, mutasi yang bersifat homogen juga dapat ditemukan pada sel stem atau progenitor yang kemudian akan mengalami *reprogramming* atau pemrograman ulang sehingga menghasilkan sel anakan hasil diferensiasi yang bersifat onkogenik. Karena besarnya keterkaitan onkogen dan TSG pada karsinogenesis, hingga kini penelitian mengenai kedua kelompok gen masih terus dikembangkan karena sangat berpotensi digunakan sebagai target terapi kanker.

**Kata kunci :** Karsinogenesis, Onkogen, *Tumor Suppressor Gene*.

## The Role Of Oncogene and Tumor Suppressor Gene in Carcinogenesis

### Abstract

Cancer is a malignant disease that is closely related to genetic abnormalities. The genetic abnormalities occurs when the genes related to proliferation, apoptosis, and cell differentiation is mutated. Oncogenes and tumor suppressor genes (TSG) are two groups of genes that given the highest contribution in carcinogenesis. Oncogenes are the mutated forms of proto-oncogenes which normally play a major role in cell division or proliferation. Oncogenes in cancer play a role in inducing uncontrol cell proliferation. Meanwhile, TSGs is a group of genes that normally play a role in inducing apoptosis or inhibiting cell proliferation. Mutations of these two genes are often found in one tumor mass, heterogeneously. However, homogeneous mutations can also be found in stem or progenitor cells which undergo reprogramming to produce oncogenic differentiated daughter cells. Because of the high contribution of oncogenes and TSG in carcinogenesis, until now research on the two gene groups is still being developed due to its potency as cancer targeted therapy.

**Keywords:** Carcinogenesis, Oncogene, Tumor Suppressor Gene

Korespondensi: Selvi Rahmawati. Alamat : Jalan Soemantri Brojonegoro No. 1, Bandar Lampung. HP : +6285269649900  
e-mail = [selvi.rahmawati@fk.unila.ac.id](mailto:selvi.rahmawati@fk.unila.ac.id)

### Pendahuluan

Kanker merupakan suatu penyakit abnormabilitas genetik kompleks yang melibatkan berbagai macam jalur sinyaling molekuler maupun seluler. Salah satu penyebab paling utama dari terjadinya kanker adalah adanya mutasi pada gen-gen tertentu. Mutasi tersebut dapat mengakibatkan perubahan fungsi protein yang di ekspresikan sehingga akan menyebabkan transformasi sel normal menjadi sel kanker<sup>(1,2)</sup>. Beberapa gen yang mengalami mutasi akan memunculkan suatu sinyal yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas proliferasi dan penurunan apoptosis secara terus menerus atau tidak terkontrol pada suatu

jaringan, sehingga lama kelamaan akan menyebabkan terbentuknya massa tumor. Pada perkembangannya, massa tumor ini akan berkembang dan menyebabkan perubahan metabolisme sel, salah satunya adalah peningkatan aktivitas metabolisme dari energi untuk “memberi makan” atau menutrisi sel-sel tumor. Hal tersebut dapat menyebabkan sel-sel normal di sekitarnya justru akan menjadi kekurangan nutrisi<sup>(2)</sup>. Selanjutnya, adanya kondisi anoksik atau kurangnya pasokan oksigen (karena aktivitas metabolisme yang tinggi) akan menginduksi terbentuknya proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru pada massa tumor. Angiogenesis bertujuan untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang dikirim ke

area massa tumor. Angiogenesis ini umumnya di mediasi oleh reseptor faktor-faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF)<sup>(3,4)</sup>. Ketika tumor semakin berkembang dan terjadi mutasi sekunder, maka kebutuhan nutrisi pada sel-sel tumor akan semakin besar. Hal tersebut akan menyebabkan sel tumor menjadi bersifat semakin agresif yang salah satunya ditandai dengan migrasi dan invasi sel-sel tumor ke organ lainnya (metastasis). Sel tumor yang mengalami metastasis kemudian disebut sebagai sel kanker ganas. Umumnya, sel kanker yang bermetastasis akan mengarah pada prognosis buruk yang dapat menyebabkan kematian<sup>(5)</sup>.

Mutasi gen yang ditemukan pada sel kanker sangat bervariasi. Bahkan bukan tidak mungkin, satu massa tumor sejenis memiliki berbagai macam mutasi gen yang berbeda (heterogenous). Umumnya, mutasi-mutasi gen tersebut terjadi pada gen yang berperan dalam jalur sinyal terkait proliferasi, apoptosis, dan atau diferensiasi sel. Secara umum, kelompok gen yang terkait dengan karsinogenesis atau proses pembentukan kanker terbagi menjadi dua kelompok, yaitu onkogen dan *tumor suppressor gene* (TSG)<sup>(5,6)</sup>.

Onkogen merupakan jenis proto-onkogen yang mengalami mutasi. Proto-onkogen sendiri merupakan gen yang banyak berperan dalam regulasi proliferasi sel, apoptosis dan diferensiasi sel. Proto-onkogen yang mengalami mutasi menjadi onkogen akan menyebabkan terjadinya disfungsi sehingga mengakibatkan proliferasi sel menjadi tidak terkontrol<sup>(7,8)</sup>. Sedangkan *tumor suppressor gene* (TSG) merupakan gen yang dalam kondisi normal berperan untuk menghambat perkembangan sel kanker<sup>(9)</sup>. Secara umum, kerja onkogen pada sel kanker diibaratkan sebagai “gas” karena perannya yang menginduksi laju proliferasi sel, sedangkan TSG diibaratkan berperan sebagai “rem” karena perannya yang menghambat laju proliferasi sel. Kedua kelompok ini paling umum ditemukan termutasi pada berbagai kasus kanker<sup>(3)</sup>. Oleh karena pentingnya peran kedua gen ini pada karsinogenesis, review ini akan berfokus pada pembahasan mengenai peran onkogen dan *tumor suppressor gene* (TSG) pada karsinogenesis.

## Isi

Karsinogenesis atau proses pembentukan kanker merupakan proses transformasi sel-sel normal menjadi sel kanker yang terjadi karena adanya abnormalitas genetik<sup>(4)</sup>. Abnormalitas gen tersebut dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tadinya normal menjadi tidak terkontrol sehingga akan menjadi sel kanker. Proliferasi atau pembelahan sel merupakan hal yang normal sebagai bentuk upaya untuk pertumbuhan tubuh atau pun kondisi yang terjadi ketika sel-sel lama perlu diregenerasi. Pada sel normal, proliferasi sel terjadi dengan mekanisme kontrol yang ketat oleh serangkaian gen. Apabila tubuh sudah tidak memerlukan sel-sel yang baru kembali, maka akan terdapat sinyal yang mengarahkan pada proses terhentinya proliferasi ataupun induksi apoptosis bagi sel-sel yang tidak dibutuhkan oleh tubuh. Pada sel kanker, mekanisme kontrol tersebut tidak berjalan sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkontrol ataupun inhibisi apoptosis yang akan mengganggu jaringan di sekitarnya. Karsinogenesis merupakan proses dengan berbagai tahapan (*multistage process*) dan dikarakterisasi berdasarkan adanya perubahan genetik yang dapat mempengaruhi berbagai jalur molekular dan selular terkait pertumbuhan dan perkembangan sel<sup>(3,10)</sup>.

Sel kanker memiliki abnormalitas genetik yang bervariasi, beberapa bahkan terbukti bersifat heterogenous yang berarti dalam satu kluster tumor dapat ditemukan berbagai macam abnormalitas genetik yang berbeda, begitupun abnormalitas genetik yang terjadi antara satu individu dengan individu lainnya. Meskipun demikian, umumnya beberapa jenis kanker tertentu memiliki abnormalitas genetik dominan yang kemudian dapat digunakan sebagai target terapi ataupun penanda biologis (*marker*) dari suatu kanker<sup>(6)</sup>.

Secara umum, gen terkait kanker (*cancer-related genes*) terbagi menjadi dua kelas utama, yaitu proto-onkogen dan *tumor suppressor gene* (TSG). Proto-onkogen merupakan kelompok gen yang berperan dalam jalur terkait aktivasi proses atau jalur sinyal yang mengarah pada pertumbuhan selular. Dalam bentuk normal, proto-onkogen berperan dalam regulasi proliferasi, apoptosis dan diferensiasi sel. Proto-onkogen dapat mengalami mutasi menjadi

onkogen. Mutasi tersebut dapat menyebabkan perubahan pada protein yang di ekspresikan atau perubahan sehingga akan mengubah fungsi atau aktivitas dari protein tersebut, Hal ini yang akan menginduksi perubahan sel normal menjadi sel kanker<sup>(6,7)</sup>

Terdapat beberapa jenis atau golongan onkogen yang diketahui berperan dalam karsinogenesis, yaitu (1) reseptor tirosin kinase. Onkogen yang banyak diketahui misalnya : *epidermal growth factor* (EGFR); VEGFR atau HER2/neu yang pada kondisi normal banyak berperan pada regulasi pertumbuhan dan diferensiasi<sup>(11)</sup>; (2) tirosin kinase sitoplasma seperti SRC dan gen ABL yang pada kondisi normal banyak berperan dalam regulasi proliferasi sel, diferensiasi, migrasi dan *survival*<sup>(12,13)</sup>; (3) serin/treonin kinase sitoplasma seperti RAF atau cyclin-dependent kinase (CDKs) yang pada kondisi normal berperan dalam regulasi kontrol siklus sel, proliferasi diferensiasi, apoptosis, dan *survival*<sup>(14)</sup>; (4) *membrane linked GTPases* seperti RAS yang pada kondisi normal banyak berperan dalam regulasi proliferasi sel; serta (5) faktor-faktor transkripsi seperti MYC yang pada kondisi normal berkaitan dengan regulasi proliferasi sel<sup>(4,15)</sup>.

Aktivasi proto-onkogen menjadi onkogen diketahui merupakan mekanisme kritical pada inisiasi dan perkembangan kanker. Aktivasi onkogen akan menginduksi aktivasi berbagai jalur sinyaling terkait proliferasi sel dan juga berbagai tahap penting lainnya yang terkait karsinogenesis, seperti inhibisi apoptosis, inhibisi diferensiasi sel, ataupun proses lainnya yang mengarah pada pertumbuhan tumor. Aktivasi onkogen juga dapat menginduksi terjadinya *stress genetic* sehingga akan mengarah pada *genomic instability* atau ketidakstabilan genomik. Hal ini akan memicu kemungkinan terjadinya mutasi sekunder pada sel kanker<sup>(8,10,16)</sup>.

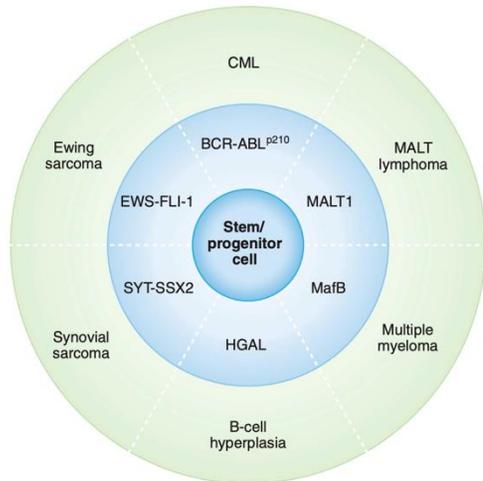
Selamat beberapa dekade terakhir, para peneliti telah mendemonstrasikan kaitan antara onkogen dengan perkembangan kanker. Onkogen diketahui tidak hanya berperan dalam inisiasi kanker, tetapi juga dibutuhkan untuk *maintenance* sel-sel kanker sehingga tidak mudah di eliminasi oleh sistem imun tubuh. Hal inilah yang kemudian menjadikan onkogen banyak

digunakan sebagai target terapi<sup>(17)</sup>. Pada penelitian awal mengenai onkogen menggunakan tikus model, ketika ekspresi onkogen di induksi menggunakan promoter spesifik, maka hal tersebut akan menyebabkan sel kanker berkembang dengan frekuensi tinggi. Namun perkembangan sel kanker terhenti ketika ekspresi gen tersebut di matikan atau *switched off*. Penelitian ini mengasumsikan bahwa onkogen merupakan *Achilles heels* atau titik lemah dari sel kanker atau dengan kata lain perkembangan sel tumor sangat bergantung dengan keberadaan onkogen (*oncogene independent*). Hasil penelitian tersebut mengembangkan model awal yang mengasumsikan bahwa onkogen penyebab kanker bersifat homogen. Hal tersebut ditunjukkan dengan adanya remisi kanker setelah onkogen tersebut di inaktivasi. Namun sayangnya, terapi yang dikembangkan berdasarkan model kanker ini pada manusia gagal mengeliminasi seluruh sel kanker. Hal tersebut kemudian muncul dugaan bahwa onkogen pada jaringan tumor kemungkinan besar bersifat heterogenik<sup>(7)</sup>

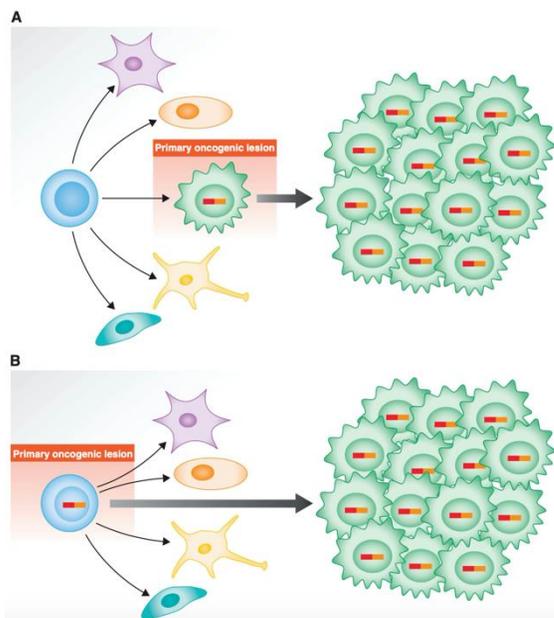
Meskipun demikian, terdapat penelitian lain yang mengasumsikan bahwa populasi tumor yang secara genetik homogen tetap dapat memunculkan jenis fenotip tumor yang heterogen, terutama apabila mutasi onkogen terjadi pada sel stem atau sel punca. Hal tersebut dikarenakan adanya proses diferensiasi yang berbeda dari masing-masing sel stem<sup>(3)</sup>. Penelitian secara *in vivo* menunjukkan bahwa onkogen pada manusia mampu memprogram ulang sel induk/prekursor awal menjadi sel tumor yang terdiferensiasi. Hasil penelitian ini mengasumsikan bahwa peran onkogen pada tumorigenesis salah satunya adalah dengan mengubah program diferensiasi pada sel stem normal menjadi sel anakan hasil diferensiasi yang bersifat ganas<sup>(7)</sup> (Gambar 2).

Pada Gambar 1, diilustrasikan gambaran jenis kanker yang berasal dari sel stem/progenitor yang mengalami pemrograman ulang. Pada gambar tersebut, sel kanker manusia diasumsikan mengalami mutasi genetik yang spesifik dan konsisten. Masing-masing dari cacat genetik ini diamati secara eksklusif pada subkelompok karakteristik sel kanker. Gambaran tersebut menunjukkan, adanya mutasi genetik yang bersifat homogen namun terjadi pada sel

stem/progenitor, dapat memunculkan fenotip kanker yang bersifat heterogen ketika sel stem tersebut berdiferensiasi <sup>(7)</sup>



**Gambar 1. Gambaran jenis sel kanker berasal sel induk/progenitor <sup>(7)</sup>.**



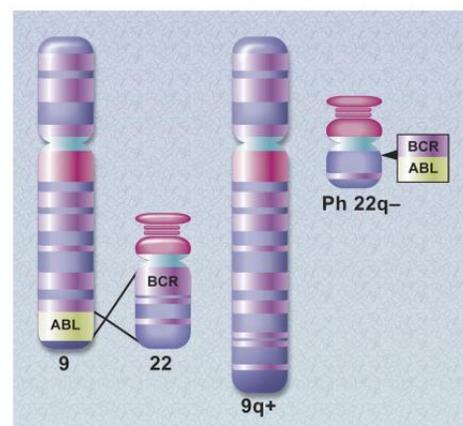
**Gambar 2. Gambaran model mutasi gen pada sel kanker (A) Mutasi gen atau lesi onkogenik primer ditemukan pada sel yang telah terdiferensiasi, (B) Mutasi gen atau lesi onkogenik primer ditemukan pada sel stem/progenitor yang mengalami pemrograman ulang sehingga terdiferensiasi menjadi tumor spesifik-onkogen <sup>(7)</sup>.**

Onkogen mengacu pada gen yang aktivasiya dapat berkontribusi pada perkembangan kanker. Aktivasi onkogen dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Salah satunya adalah melalui amplifikasi gen. Adanya amplifikasi atau penggandaan dari gen yang telah

mengalami mutasi memungkinkan lebih banyak protein yang dikodekan oleh gen tersebut. Protein hasil ekspresi dari gen yang mengalami mutasi adalah protein yang kehilangan fungsi normalnya. Sebagai contoh dari onkogen yang mengalami jenis aktivasi ini adalah aktivasi onkogen seperti itu adalah HER-2, yang terlihat pada sekitar 20% kasus kanker payudara <sup>(11,17)</sup>.

Mekanisme aktivasi lainnya adalah mutasi titik atau *point* mutation. Contohnya termasuk mutasi titik adalah pada onkogen Ras, yang umumnya ditemukan pada kanker paru-paru, kolorektal, dan pankreas. Pada mutasi titik, terjadi pengaktifan pada Ras kodon 12, 13, dan 61 mencegah interaksi p21Ras dengan protein pengaktif GTPase (GAP). Hal tersebut akan mempertahankan p21Ras dalam bentuk teraktivasi dan terikat GTP sehingga akan menginduksi jalur sinyal kearah aktivasi memasuki siklus pembelahan sel <sup>(7)</sup>.

Mekanisme lain dari aktivasi onkogen adalah translokasi kromosom. Sebagai contoh adalah terbentuknya gen fusi BCR-ABL. Gen fusi BCR-ABL terbentuk dari hasil translokasi resiprokal antara gen ABL1 pada lengan panjang kromosom 9 dengan gen BCR pada lengan panjang kromosom 22, t(9;22)(q34;q11), sehingga membentuk kromosom Philadelphia yang akan meningkatkan jalur transduksi sinyal berkaitan dengan inhibisi diferensiasi sel, inhibisi apoptosis serta induksi proliferasi sel myeloid progenitor. Hal tersebut berkaitan dengan manifestasi klinis CML yaitu banyak ditemukannya sel myeloid imatur terutama pada fase terminal CML <sup>(12)</sup>.



**Gambar 3. Kromosom Philadelphia hasil translokasi resiprokal gen BCR dan ABL <sup>(13)</sup>**

Kelompok gen kedua yang berperan dalam proses karsinogenesis adalah *tumor*

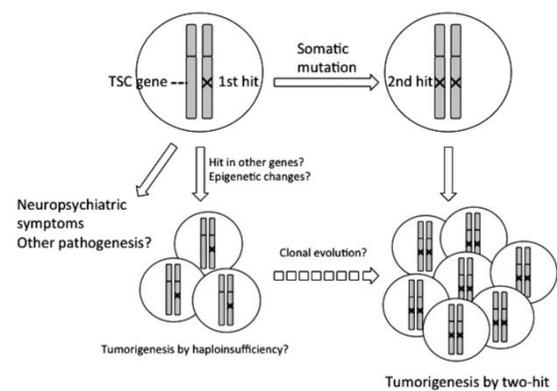
*suppressor gene* (TSG). TSG merupakan kelompok gen yang pada kondisi normal banyak berperan dalam aktivasi jalur terkait proses perbaikan DNA (*DNA damage repair*), inhibisi pembelahan sel, induksi apoptosis, dan supresi metastasis. Oleh karena itu, hilangnya fungsi TSG biasanya akan berpengaruh pada meningkatnya onset dan progresivitas kanker<sup>(1,9,18,19)</sup>

Menurut Wang et al., (2019), TSG dapat diklasifikasikan menjadi lima jenis, yaitu (1) Gen yang mengkode protein intraselular berperan dalam kontrol progresi pada stase spesifik di siklus sel, misalnya adalah pRB dan p16<sup>(20)</sup>; (2) Gen yang mengkode reseptor atau *signal transducer* untuk sekresi hormon atau sinyal yang menghambat proliferasi sel, misalnya seperti *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  dan *adenomatous polyposis coli* (APC)<sup>(21)</sup>; (3) Gen yang mengkode protein *check point* yang berperan dalam menginduksi *cell cycle arrest* sebagai respon terhadap kerusakan DNA atau defek kromosom, misalnya seperti *breast cancer type 1 susceptibility protein* (BRCA1), p16 atau p14<sup>(22)</sup>; (4) Gen yang mengkode protein untuk induksi apoptosis misalnya p53<sup>(23)</sup>; serta (5) gen yang mengkode protein terkait perbaikan kerusakan, seperti *DNA mismatch repair protein 2* (MSH2)<sup>(24)</sup>.

*Tumor suppressor gene* (TSG) mengacu pada kelompok gen yang ketika kehilangan fungsinya maka akan menginduksi terjadinya keganasan<sup>(9)</sup>. TSG biasanya berperan dalam menghambat pertumbuhan atau fungsi lain yang dapat mempengaruhi potensi invasif dan metastasis, seperti adhesi sel dan regulasi aktivitas protease. Dalam beberapa kasus kanker, terdapat kemungkinan tidak ditemukannya mutasi pada TSG. Namun, umumnya terjadi mutasi pada gen lain yang akan mengganggu ekspresi atau fungsi dari gen-gen krusial untuk menghambat tumorigenesis. Misalnya adalah adanya metilasi pada promotor gen yang akan menghambat proses transkripsi gen, adanya peningkatan laju degradasi proteasomal, atau adanya kelainan pada protein-protein lain yang mengakibatkan aktivasi gen tertentu yang memicu keganasan<sup>(6,9,15,17,19,25)</sup>.

Berdasarkan teori yang dikembangkan oleh Alfred G. Knudson pada tahun 1970,

disebutkan bahwa mutasi gen TSG yang dapat memunculkan fenotip kanker hanya akan terjadi apabila terdapat mutasi pada kedua alel kromosom pada gen TSG tersebut. Secara umum, sel normal memiliki dua buah alel atau lengan kromosom yang tersusun dari ribuan jenis gen dalam bentuk untaian DNA. Apabila terjadi mutasi pada alel pertama (*first hit*), sangat kecil kemungkinannya untuk memunculkan fenotip kanker. Mutasi pertama ini umumnya bersifat hereditas atau diturunkan dari parental nya. Namun, pada perkembangan selanjutnya, apabila terjadi mutasi kedua (*second hit*), maka kemudian akan memunculkan fenotip kanker (Gambar 4). Teori ini dikenal sebagai *Knudson's two hit hypothesis*<sup>(5,19,26)</sup>



**Gambar 4. Gambaran model mutasi gen pada Knudson's two hit hypothesis pada *tuberous sclerosis complex* (19).**

Terdapat beberapa mekanisme inaktivasi TSG yang terkait dengan karsinogenesis, yaitu (1) Mikrodelesi beberapa komponen DNA pada suatu gen yang umumnya tidak terdeteksi secara sitogenetik. Mikrodelesi dapat diidentifikasi dengan meletakkan suatu penanda polimorfik LOH di daerah lokus *tumor suppressor*; (2) Mutasi germline yaitu bentuk inaktivasi somatik dari suatu alel kromosom. Inaktivasi ini merupakan bentuk yang paling banyak ditemukan pada sel kanker; (3) Metilasi promotor pada untaian DNA yang mengkode gen TSG. Metilasi DNA adalah penambahan gugus metil pada atom C nomor 5 dari cincin pirimidin sitosin atau nitrogen nomor 6 dari cincin purin adenin. Adanya metilasi yang terjadi pada promotor dari suatu gen akan menyebabkan proses ekspresi gen menjadi terhambat. Selain itu, terdapat juga bentuk inaktivasi fungsional pada TSG seperti degradasi proteasomal, lokasi seluler abnormal, dan deregulasi transkripsi juga dapat berkontribusi pada karsinogenesis<sup>(9)</sup>

Salah satu TSG yang paling populer dan banyak ditemukan pada berbagai jenis kanker adalah P53. P53 sendiri dapat ditemukan termutasi di hampir setengah dari total kasus kanker. P53 banyak berperan pada fungsi seluler terkait kontrol siklus sel, perbaikan DNA, diferensiasi sel, kestabilan genomik, dan apoptosis (27). P53 terletak di hampir semua jaringan normal. P53 memiliki produk ekspresi gen yang cenderung tidak stabil sehingga mudah untuk terdegradasi. Meskipun demikian, p53 memiliki kemampuan untuk mendeteksi adanya perubahan pada urutan DNA yang umumnya menandai adanya mutasi ataupun kerusakan DNA. Setelah menempel pada untai, ia mampu diaktifkan dan dengan demikian, ia menghasilkan protein yang dapat menghentikan penyelesaian sel (18,23,27).

P53 dalam kondisi normal dikenal sebagai *guardian of genome*. Hal ini berkaitan dengan perannya dalam menjaga kestabilan genomik melalui deteksi kerusakan DNA (*DNA damage*). Apabila pada saat memasuki siklus sel terjadi kerusakan DNA, hal ini akan menginduksi teraktivasi gen P53 (1,28). Aktivasi P53 selanjutnya akan menginduksi proses perbaikan DNA (*DNA repair*) serta sintesis protein P21 yang berperan untuk menghentikan siklus sel sementara. Apabila perbaikan berhasil dilakukan, maka sel akan berlanjut memasuki siklus pembelahannya. Namun, apabila DNA tidak berhasil diperbaiki, maka sel akan teraktivasi untuk melakukan apoptosis atau kematian yang terprogram. Hal ini bertujuan untuk mencegah adanya mutasi atau kesalahan dari protein yang di translasi oleh gen yang rusak. Oleh karena itu, pada kasus kanker, apabila gen P53 mengalami mutasi sehingga tidak bisa menjalankan fungsinya dalam proses perbaikan DNA, maka hal tersebut akan menyebabkan terjadinya berbagai mutasi pada gen lainnya (6,23,28).

Secara umum, keseluruhan proses karsinogenesis di regulasi oleh berbagai mekanisme sinyal molekuler dan seluler. Beberapa jalur sinyal akan memodulasi proses pada jenis kanker yang berbeda. Misalnya, perbedaan ekspresi/aktivitas protein onkogenik atau TSG seperti MYC atau PTEN dapat ditemukan pada beberapa tipe sel kanker yang berbeda. Beberapa mutasi protein onkogenik dan TSG yang

sama juga dapat ditemukan beberapa jenis kanker yang sama (4,29). Beberapa mutasi dapat ditemukan pada gen yang terkait dengan jalur-jalur molekuler yang di mediasi oleh RAS, ERK, PDPK1, TP5, yang umumnya berkaitan dengan regulasi proliferasi, apoptosis, diferensiasi, angiogenesis, migrasi sel, invasi sel, aktivitas imunologik, dan inflamasi. Meskipun demikian, pada beberapa jenis kanker tertentu, mutasi-mutasi tersebut juga dapat ditemukan bersamaan dengan jenis mutasi gen yang spesifik (4). Proses karsinogenesis sendiri melibatkan berbagai macam hasil dari rusaknya berbagai fungsi sel. Hal tersebut berkaitan dengan akumulasi dari berbagai perubahan faktor genetik dan epigenetik pada sel, yang merupakan hasil ekspresi dan akumulasi mutasi pada level kromosomal ataupun molekuler sehingga akan menyebabkan terjadinya ketidakstabilan genetik (2).

### Ringkasan

Onkogen merupakan jenis proto-onkogen yang mengalami mutasi. Aktivasi onkogen akan menginduksi aktivasi berbagai jalur sinyal terkait proliferasi sel dan juga berbagai tahap penting lainnya yang terkait karsinogenesis, seperti inhibisi apoptosis, inhibisi diferensiasi sel, ataupun proses lainnya yang mengarah pada pertumbuhan tumor. Aktivasi onkogen dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu amplifikasi gen, mutasi titik, serta translokasi kromosom.

*Tumor suppressor gene* (TSG) merupakan kelompok gen yang pada kondisi normal banyak berperan dalam aktivasi jalur terkait proses perbaikan DNA (*DNA damage repair*), inhibisi pembelahan sel, induksi apoptosis, dan supresi metastasis. Oleh karena itu, hilangnya fungsi TSG (identik disebut sebagai inaktivasi TSG) akan berpengaruh pada meningkatnya onset dan progresivitas kanker. Inaktivasi TSG dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu mikrodelesi untai DNA pada kromosom, mutasi *germline* dan metilasi promotor. Selain itu, dapat juga melalui mekanisme inaktivasi fungsional seperti degradasi proteosom dan deregulasi faktor transkripsi.

Kedua kelompok gen ini berperan besar dalam perkembangan kanker. Mutasi onkogen maupun TSG dapat ditemukan bervariasi dalam satu massa tumor (heterogenik). Namun, terdapat juga beberapa jenis mutasi gen yang ditemukan homogen (umumnya mutasi gen pada

sel punca). Meskipun demikian, mutasi yang bersifat homogen tetap dapat memunculkan fenotip yang heterogen melalui mekanisme *reprogramming* pada proses diferensiasi sel.

### Simpulan

Onkogen dan *tumor suppressor gene* (TSG) merupakan dua kelompok gen yang berperan penting dalam karsinogenesis. Keduanya berkerja dengan mempengaruhi berbagai jalur sinyaling molekuler dan seluler seperti induksi proliferasi, inhibisi diferensiasi dan apoptosis, serta induksi terjadinya ketidakstabilan genomik.

### Daftar Pustaka

- Harris CC. p53 tumor suppressor gene: At the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology, and cancer risk assessment. *Environmental Health Perspectives*. 1996;104(SUPPL. 3):435–9.
- Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer - review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019;26(1):1–7.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Patterson AD, Gonzalez FJ, Perdew GH, Peters JM. Molecular Regulation of Carcinogenesis: Friend and Foe. *Toxicological Sciences*. 2018;165(2):277–83.
- Haeno H, Iwasa Y, Michor F. The evolution of two mutations during clonal expansion. *Genetics*. 2007;177(4):2209–21.
- Fasoulakis Z, Daskalakis G, Diakosavvas M, Papapanagiotou I, Theodora M, Bourazan A, et al. MicroRNAs Determining Carcinogenesis by Regulating Oncogenes and Tumor Suppressor Genes During Cell Cycle. *MicroRNA*. 2019;9(2):82–92.
- Vicente-Dueñas C, Romero-Camarero I, Cobaleda C, Sánchez-García I. Function of oncogenes in cancer development: A changing paradigm. *EMBO Journal*. 2013;32(11):1502–13.
- Liu X ling, Ding J, Meng L hua. Oncogene-induced senescence: a double edged sword in cancer. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39(10):1553–8.
- Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: An overview. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019;51(6):2647–93.
- Saretzki G. Cellular Senescence in the Development and Treatment of Cancer. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;16(1):79–100.
- Asif HM, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. MINI-REVIEW HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review. 2016;17:1609–15.
- Rahmawati S. Kromosom Philadelphia Dan Peranannya Dalam Patogenesis Chronic Myeloid Leukemia ( CML ) Philadelphia Chromosome And Its Role In The Pathogenesis Of Chronic Myeloid Leukemia ( CML ). 2020;4(CML):219–25. Available from: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/JK/article/download/2901/2824>
- Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112(13):4808–17.
- Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(2):130–46.
- Kitagawa K, Kotake Y, Kitagawa M. Ubiquitin-mediated control of oncogene and tumor suppressor gene products. *Cancer Science*. 2009;100(8):1374–81.
- Steven M. Singer, Marc Y. Fink VVA. Mechanisms of oncogene-induced genomic instability. *HHS Public Access. Physiology & behavior*. 2019;176(3):139–48.
- Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. *The Oncologist*. 2004;9(4):361–77.
- Stein Y, Rotter V, Aloni-Grinstein R. Gain-of-function mutant p53: All the roads lead to tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24).
- Hino O, Kobayashi T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. *Cancer Science*. 2017;108(1):5–11.
- Du W, Searle J. The Rb Pathway and Cancer Therapeutics. *Current Drug Targets*. 2012;10(7):581–9.
- Smith AL, Robin TP, Ford HL. Molecular pathways: Targeting the TGF- $\beta$  pathway for cancer therapy. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(17):4514–21.

22. Savage KI, Harkin DP. BRCA1, a “complex” protein involved in the maintenance of genomic stability. *FEBS Journal*. 2015;282(4):630–46.
23. Iwamoto K, Hamada H, Okamoto M. Mechanism of cell cycle disruption by multiple p53 pulses. *Genome informatics International Conference on Genome Informatics*. 2011;25(1):12–24.
24. Rahman N, Scott RH. Cancer genes associated with phenotypes in monoallelic and biallelic mutation carriers: New lessons from old players. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(R1):60–6.
25. Tervasmäki A, Mantere T, Eshraghi L, Laurila N, Tuppurainen H, Ronkainen VP, et al. Tumor suppressor MCPH1 regulates gene expression profiles related to malignant conversion and chromosomal assembly. *International Journal of Cancer*. 2019;145(8):2070–81.
26. Janelle J. Montroya, Ryan P. Bowlesb, Lori E. Skibbec, Megan M. McClellandd and FJM. Therapeutic targeting of tumor suppressor gene. *HHS Public Access. Physiology & behavior*. 2017;176(1):139–48.
27. Engeland K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM. *Cell Death and Differentiation* [Internet]. 2018;25(1):114–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2017.172>
28. Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-damage-repair process. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(5):1–15.
29. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502(7471):333–9.