

PROLIFERASI



CHODIDJAH
6 APRIL 2018

PROLIFERASI



Sel pada organisme multiseluler (manusia) mempunyai potensial untuk proliferasi dirinya dan untuk tumbuh dan berkembang.

bakteri setiap 20 menit membelah diri pada kondisi optimal.

Sel normal pada manusia dapat membelah sekali atau 2 kali dalam sehari secara invivo.



Gen yang mengontrol proliferasi sel:

- Gen yang bertanggung jawab selama fase perkembangan (protoonkogen)
- Gen yang memproduksi protein spesifik untuk mengganti sel yang baru (DNA repair gen)
- Gen yang bertanggungjawab untuk proses apoptosis.



Proliferasi sel tergantung dari 3 parameter:

1. Pembelahan sel
2. Pertumbuhan sel
3. Terminal diferensiasi (kematian sel)

PEMBELAHAN SEL (siklus sel)

Fase – fase pembelahan sel:

Go : fase sel normal saat tidak sintesis DNA dan tidak mitosis.

Fase Go terjadi pada satu atau lebih tiap pembelahan sel , ketika diperlukan untuk pemeliharaan .

Fase GI : sel mempersiapkan diri untuk menduplikasikan kromosom/ 6 jam sp bbrp hari
S : Replikasi DNA (Ez. DNA polimerase berperan dalam replikasi)/ normal 8 jam

Fase G2 : Kondensasi duplikat kromosom/ 2 jam

Fase M/ Mitosis : Kromosom membelah/+ 1 jam

Transisi antara fase – fase tersebut dikontrol secara intrinsik.



Regulasi ekstrinsik akibat pengaruh lingkungan.

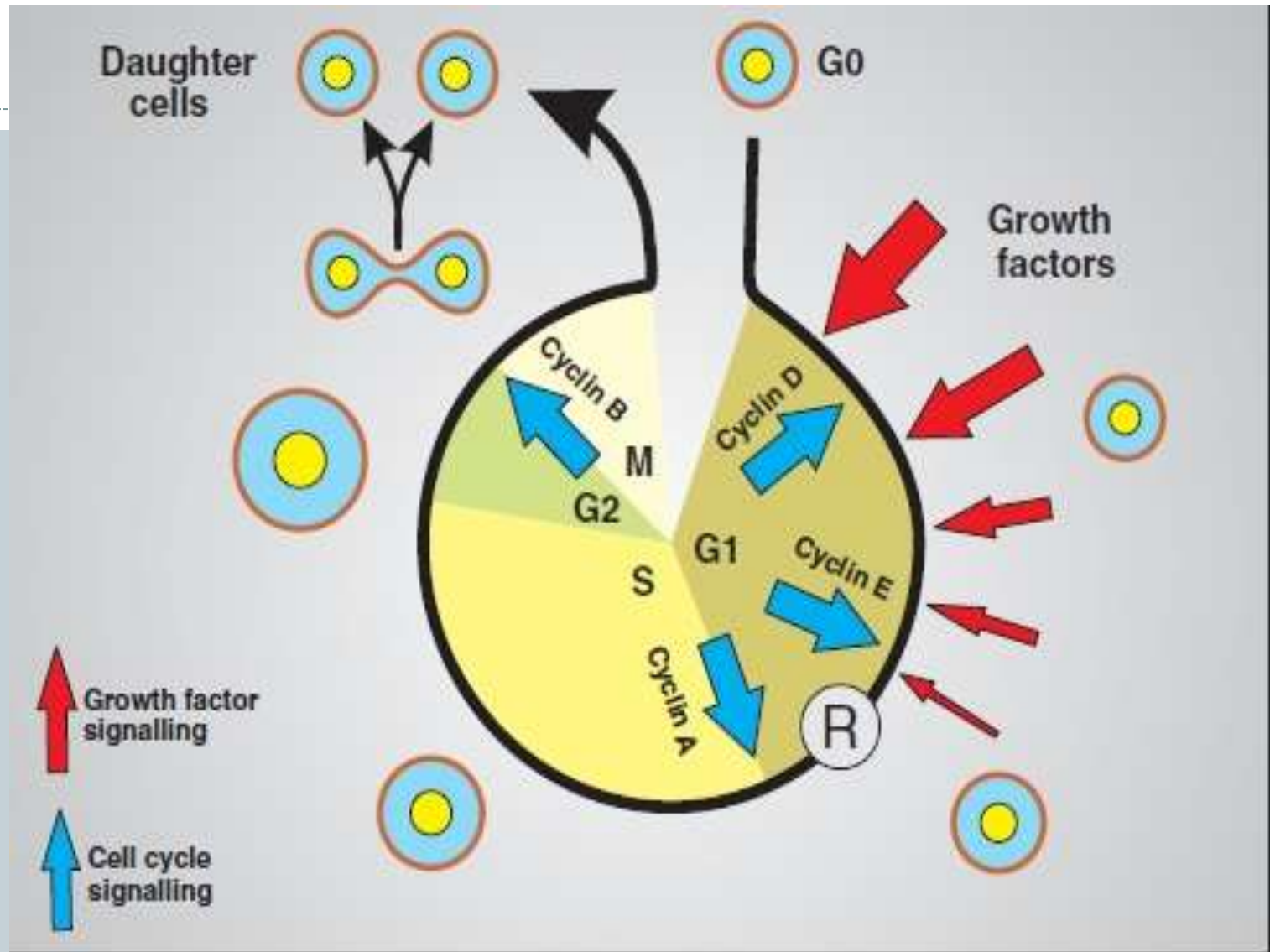
Pada siklus sel terdapat aktivasi enzim Cyclin Dependen Kinase (CDKs), enzim tersebut disintesis saat fase G₁.

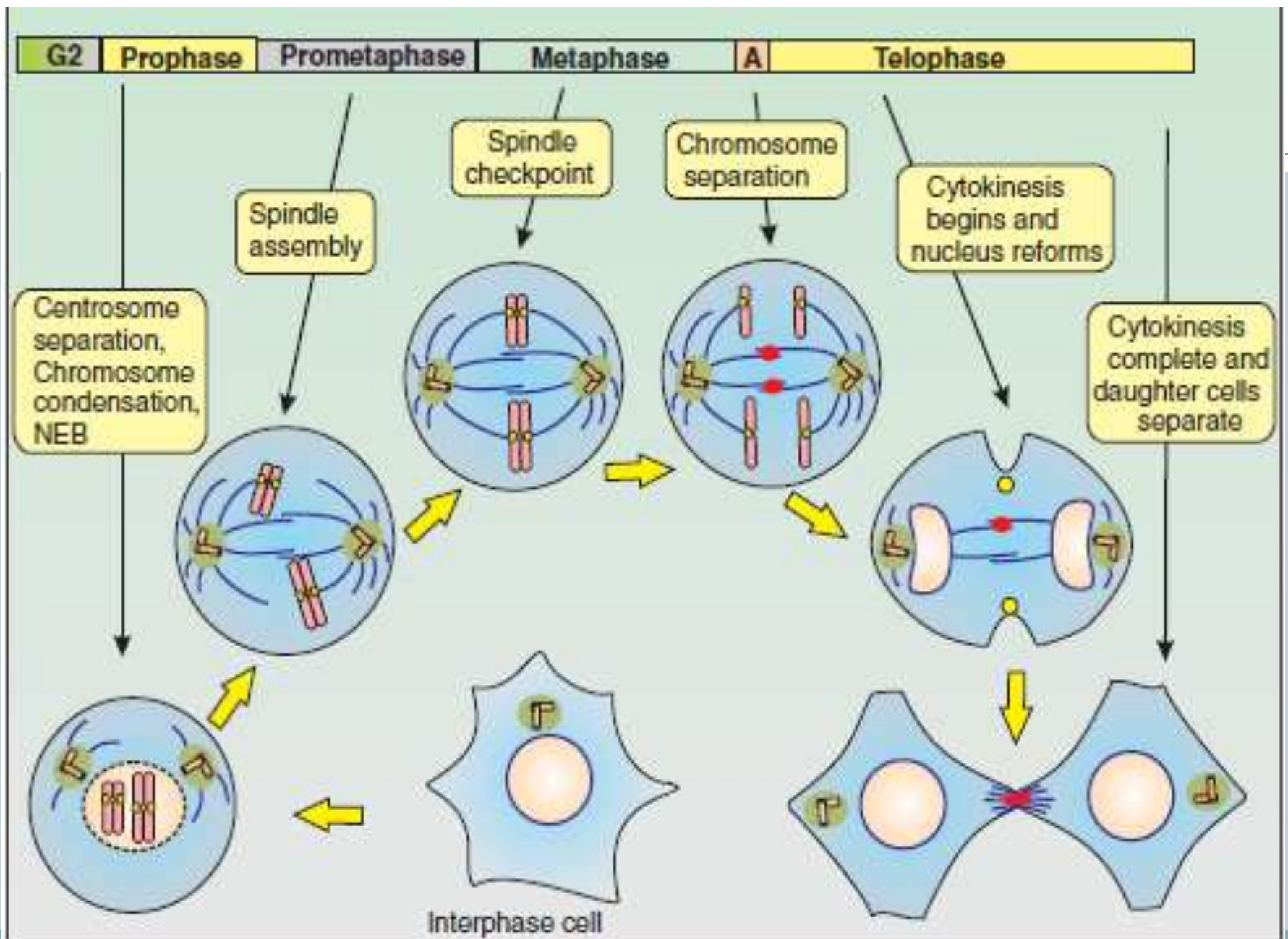
CDKs terdapat pada sel eukaryotik, jamur, tumbuhan dan sel mamalia.

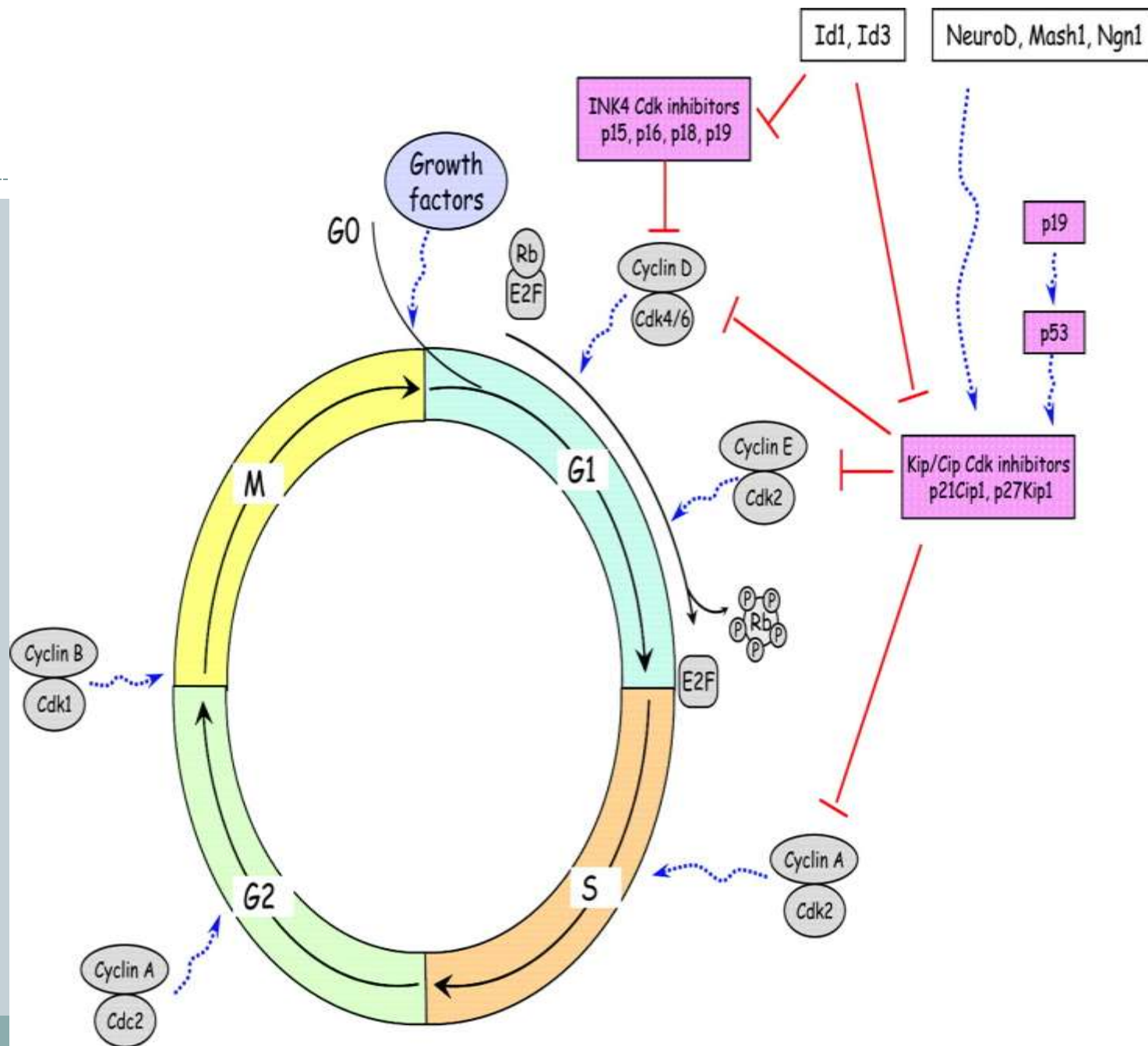


- Fase – fase siklus sel dari G₁, S, G₂ dan M dikontrol oleh cyclin dependenkinase (CDKs) dan pasangannya.
- Fase G₁ dikontrol oleh Cyclin D- CDK_{4/6} dan Cyclin E-CDK₂ yang disebut sebagai G₁S transition.
- Replikasi DNA terjadi pada fase S dan diikuti oleh fase G₂ selanjutnya cyclin B-CDK₁ mengontrol untuk masuk ke fase M (Mitosis),

- Ketika sel membelah, sel dapat keluar dari siklus sel pada fase G₁ dan masuk ke fase G₀ (quiescence). Pada beberapa kasus mereka dapat masuk kembali ke siklus sel dan mulai membelah lagi.







PERTUMBUHAN SEL:



Kontrol Pertumbuhan normal:

Proto onkogen mengontrol pertumbuhan dan pembelahan sel normal.

Gen ini mengkode:

- Faktor pertumbuhan
- Reseptor faktor pertumbuhan
- Faktor transkripsi

Bila proto onkogen mengalami mutasi maka menjadi onkogen → proliferasi tidak terkontrol



- Ikatan growth factor – ligand (receptor teraktivasi) dapat menginduksi transmisi sinyal ke sitoplasma melalui aktivasi dari kinase kemudian terjadi transduksi sinyal sitoplasma ke nukleus.

GROWTH FACTOR SIGNALING PATHWAY



1. Smad signalling pathway: diperantarai oleh TGF β untuk menghambat proliferasi sel

Stimulasi reseptor TGF β mengaktifasi smad transcription factor kmd translokasi ke nukleus utk meningkatkan ekspresi CDK inhibitor p 15.

2. Hedgehog (Hh) signaling pathway:

Aktifasi zinc- finger aktivator → translokasi ke nukleus mengaktifasi sejumlah gen utk proliferasi sel

3. Wnt (β catenin pathway): aktivasi faktor transkripsi β catenin $\rightarrow$ translokasi ke nukleus, mengaktifkan sejumlah gen utk proliferasi sel

4. MAPK (Mitogen Aktivated Protein Kinase) signalling pathway:

Teraktifasinya tirosinkinase dengan reseptor, terfosforilasi sinyal extraceluler regulate kinase 1 /2 (ERK 1/2) kemudian translokasi ke nukleus, untuk mengaktifkan faktor transkripsi

Cyclic AMP response element binding Protein (CREB).

- 5. Ca^{++} signalling
 - 6. NF κ B
 - 7. JAK (janus kinase) and signal transduction of activator transcription pathway (STAT)
 - 8. PtdIns-3 kinase
- 



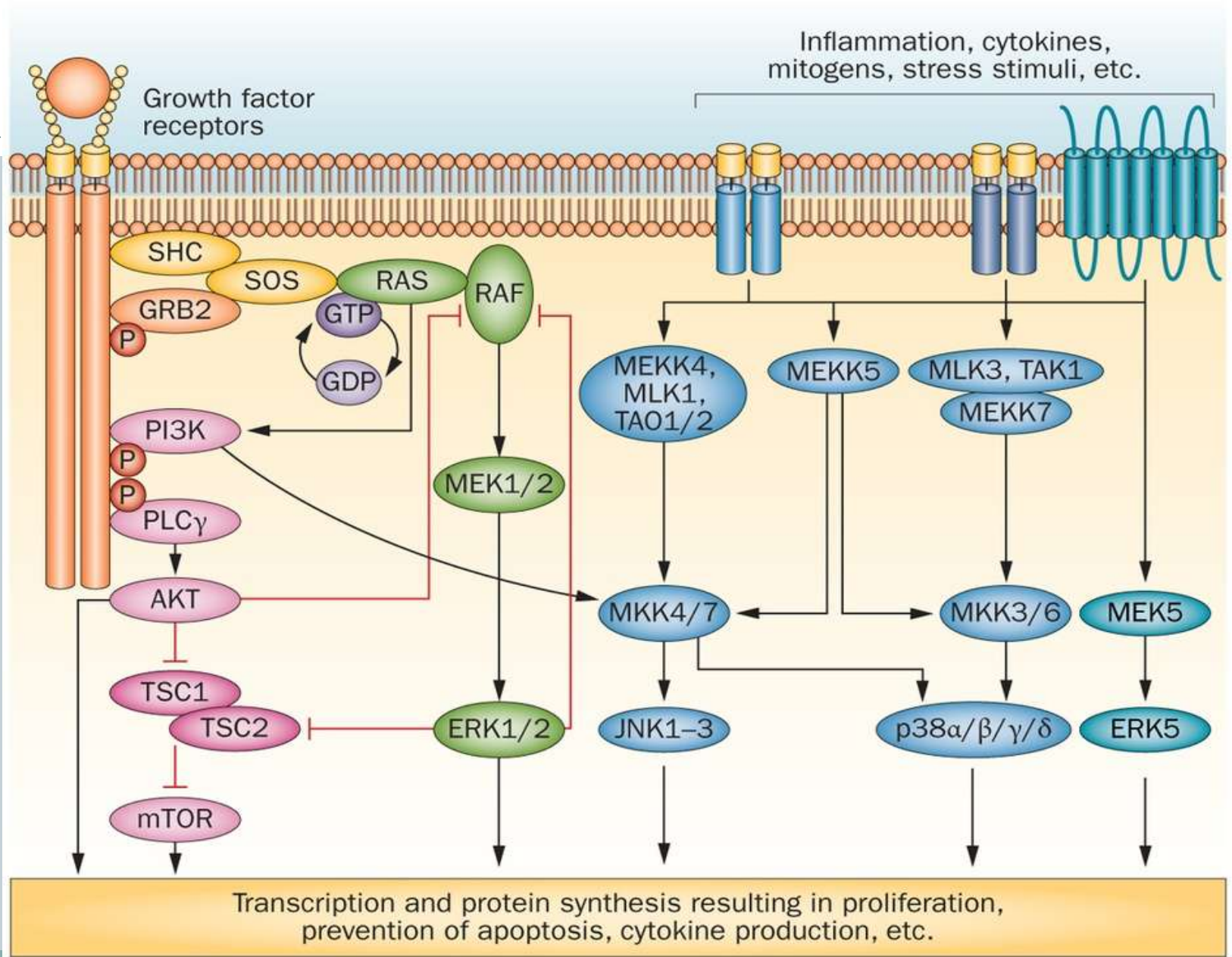
Mekanisme regulasi ekspresi gen masih belum jelas.
Sejumlah gen di ekspresikan melalui beberapa tipe sel yang dikode oleh protein.

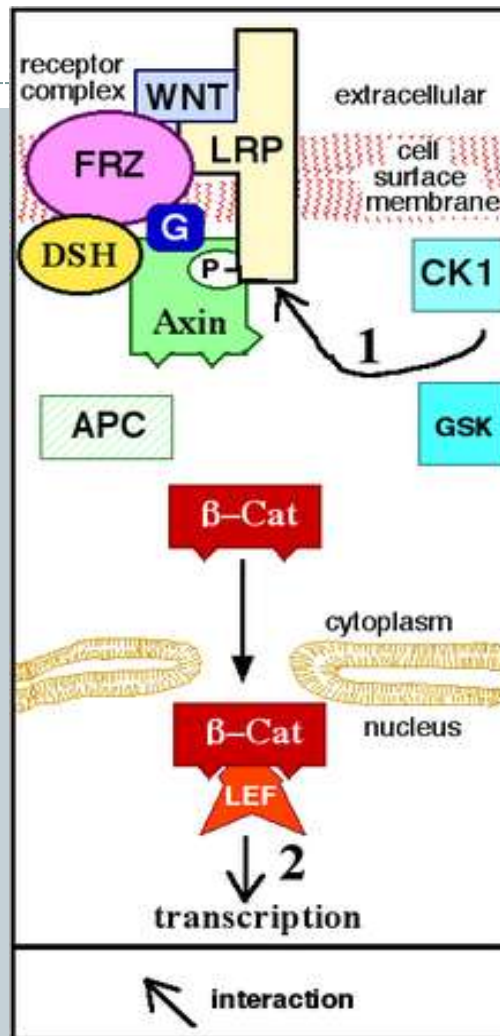
Differensiasi mulai segera setelah sel membelah saat fertilisasi.

Jaringan dewasa secara umum mensekresi berbagai faktor untuk memelihara proliferasi dan differensiasi sel antara lain:

- Molekul reseptor transmembran
- Molekul sinyal intra sel
- Molekul faktor transkripsi.

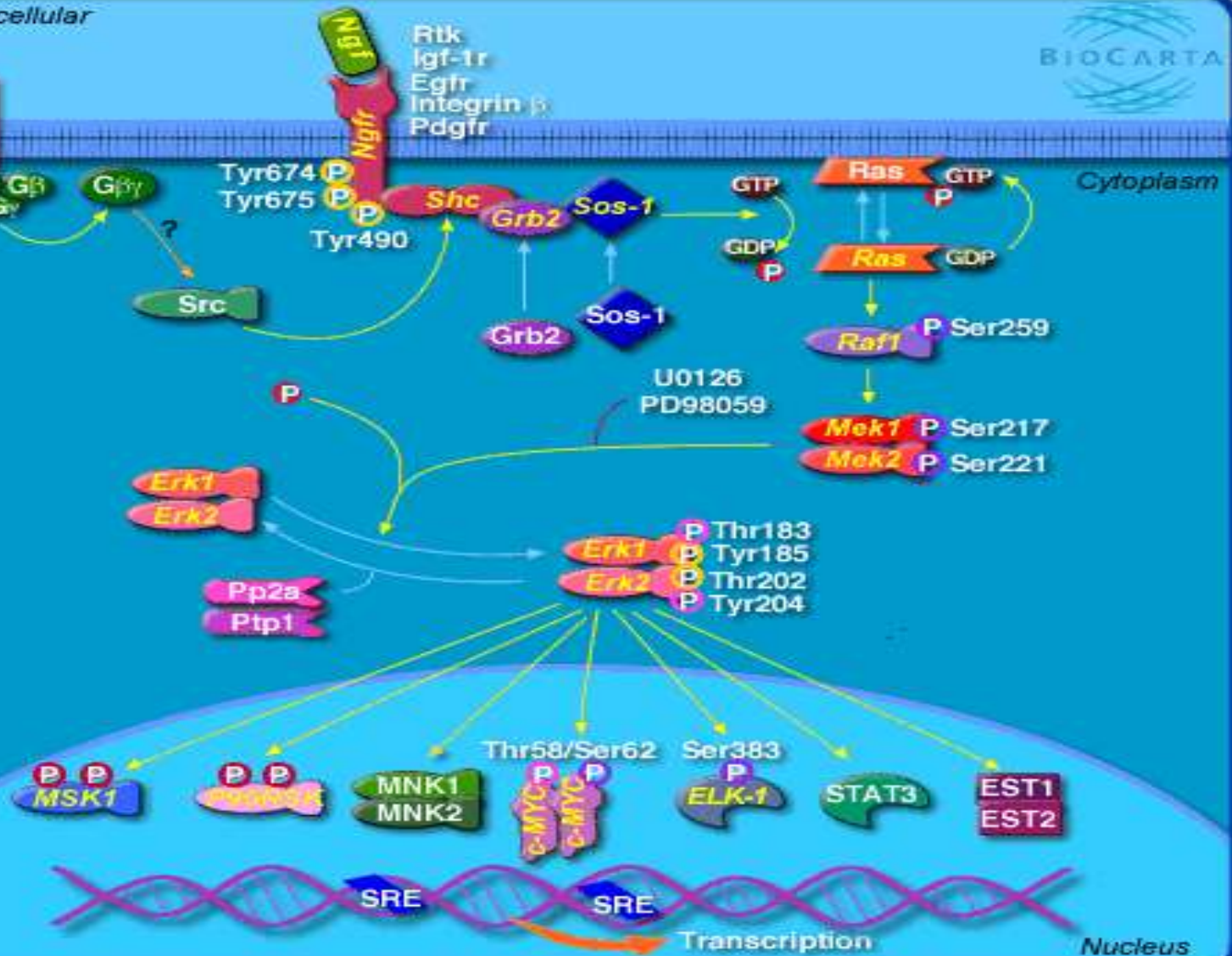
Pada embryo , sel berproliferasi dengan peningkatan jumlah masa sel. Walaupun ada hambatan proliferasi, sejumlah sel melanjutkan untuk berproliferasi.

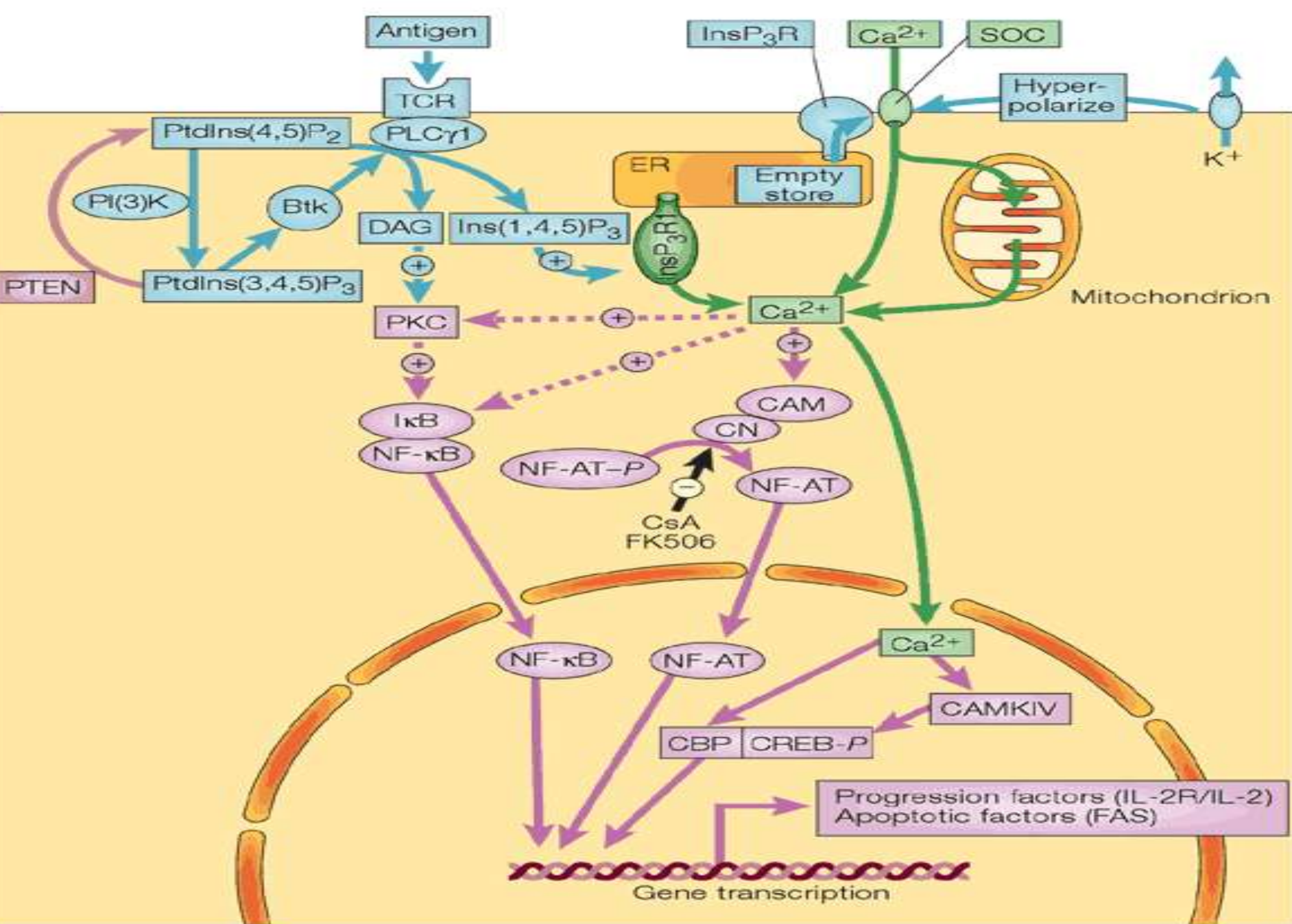




Extracellular

BIOCARTA





Breast cancer/ kanker payudara

Mutasi pada gen BRCA 1 dan BRCA 2

Sel kanker payudara mempunyai reseptor pada membran, sitoplasma:maupun pada nukleus.

Estrogen reseptor (ER)

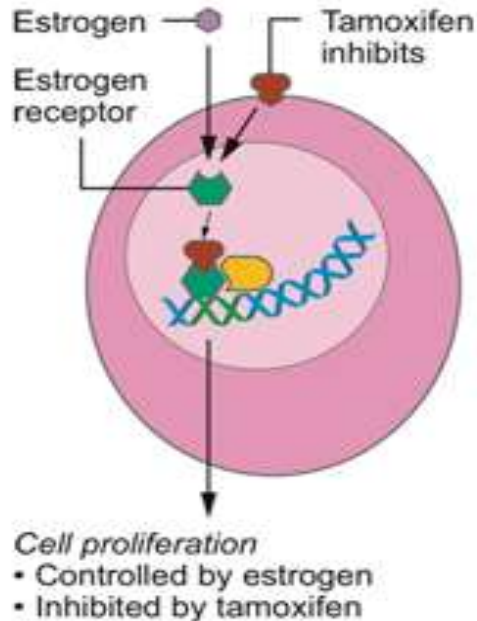
Progesteron reseptor (PR)

Her2 atau Erb 2

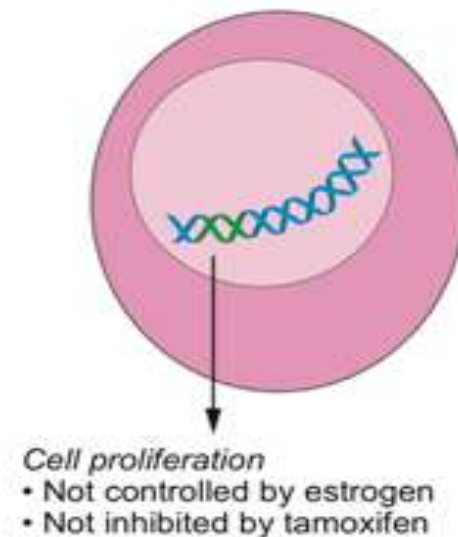
Bila tidak punya ke 3 reseptor tersebut di sebut tripel negatif, mungkin punya reseptor lain misal androgen reseptor atau prolactin reseptor

Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer

Estrogen receptor-positive breast cancer

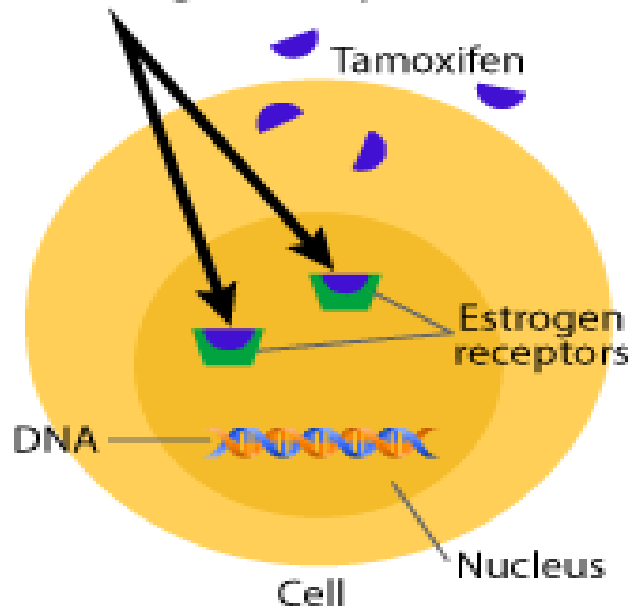


Estrogen receptor-negative breast cancer



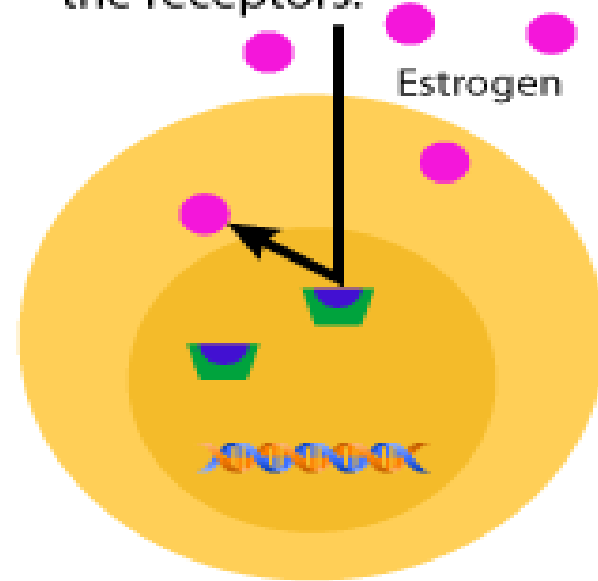
Tamoxifen Blocks Estrogen Receptors

Tamoxifen enters a cancer cell and binds to estrogen receptors.



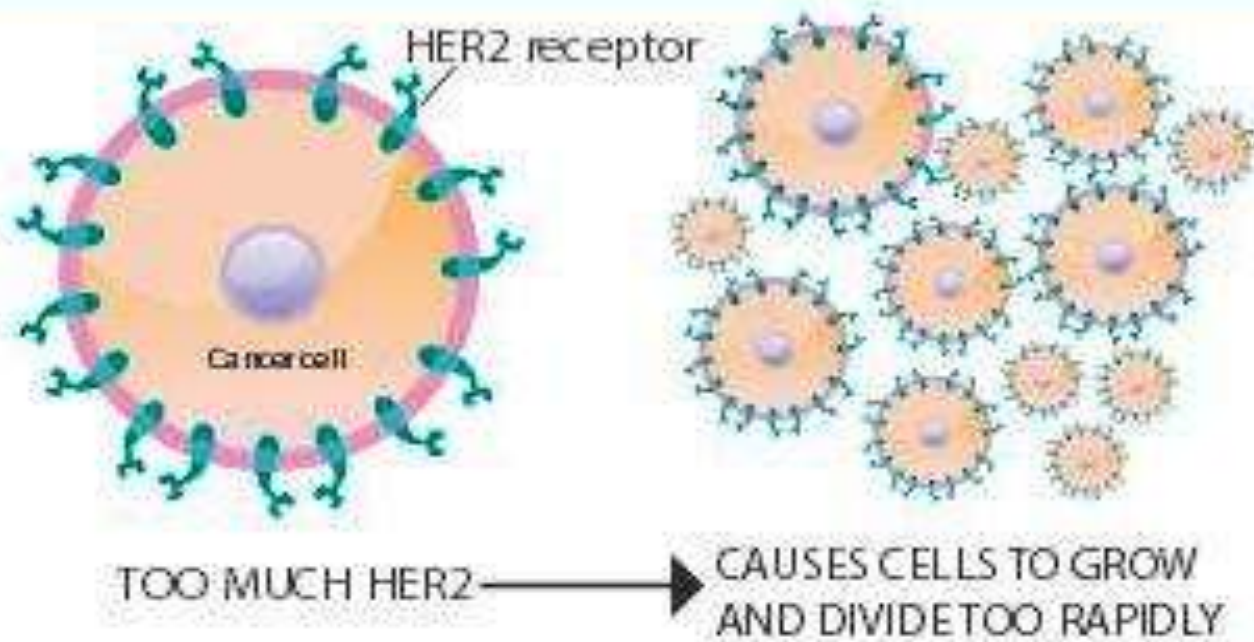
RiverPharmacy.ca

When estrogen enters the cell, it can't bind to the receptors.



Cancer cell proliferation is prevented.

HER2-POSITIVE CANCER CELL



CONTOH MARKER PROLIFERASI:

Protein Ki 67

PCNA (Proliferating cells Nuclear Antigen)

AgNOR

Her 2 neu dll

PROTEIN Ki67



- Terdapat pada nukleus
- Merupakan antigen yang dapat dikenali oleh antibodi monoklonal
- Positif pada fase aktif siklus sel (Pertengahan G₁, S, G₂, M)
- Meningkat pada fase mitosis
- Berkorelasi dengan proliferasi sel
- Tidak terdeteksi pada fase G₀ dan permulaan G₁

PCNA (Proliferating Cell Nucleus Antigen)



- Terdapat pada nukleolus
- Terlibat pada DNA replikasi
- Pada fase S

AgNOR

- Nucleus Organisation Region
- HER2 neu
- Terdapat pada membran sel

Pengecatan IHC Her2 neu

