

**Karya Akhir**

**HUBUNGAN EKSPRESI CDK1 DAN CDK4 DENGAN DERAJAT  
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA**

***CORRELATION OF CDK1 AND CDK4 EXPRESSION WITH  
HISTOPATHOLOGICAL GRADING OF MENINGIOMA***

**Vivi Yuniarti Talawo**

**C075182001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**HUBUNGAN EKSPRESI CDK1 DAN CDK4 DENGAN DERAJAT  
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis  
Patologi Anatomi

Disusun dan diajukan oleh:

**VIVI YUNIARTI TALAWO**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## KARYA AKHIR

### HUBUNGAN EKSPRESI CDK1 DAN CDK4 DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI MENINGIOMA

Disusun dan diajukan oleh :  
**dr. Vivi Yuniarti Talawo**  
**C075182001**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 September 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

**Pembimbing Utama**



**dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K)**  
NIP. 19501023 197403 1 001

**Pembimbing Pendamping**



**dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)**  
NIP. 19740330 200501 2 001

**Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Anatomi**



**dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)**  
NIP. 19740330 200501 2 001

**Dean Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**



**Prof. Dr. dr. Haerani Kusyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM, Sp.GK**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vivi Yuniarti Talawo  
NIM : C075182001  
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi  
Anatomi Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 September 2022

Yang menyatakan,



Vivi Yuniarti Talawo

## PRAKATA

Syukur Alhamdulillah kami panjatkan kehadiran ALLAH SWT karena atas rahmat dan ridho-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp. PA(K), Sp.S**, sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini atas segala perhatian, bimbingan, dan dorongannya selama proses penelitian sampai penyusunan karya akhir ini, sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
2. **dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA (K)**, sebagai pembimbing kedua yang selalu menyempatkan diri untuk membimbing dan mendorong penulis di tengah kesibukannya.
3. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** yang telah membimbing dan memberikan masukan kepada penulis dalam hal metodologi penelitian dan analisa statistik tesis ini.
4. **dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA**, sebagai salah satu penguji yang telah memberikan masukan dan mereview hasil penelitian dengan penuh ketulusan.
5. **Dr.dr. Andi Ihwan, Sp.BS**, sebagai penguji Almarhum banyak memberikan masukan dan saran dalam penelitian ini, juga kepada istri beliau **dr. Rini Yusriani, Sp.PA** atas segala bantuannya hingga penelitian kami dapat berjalan dengan baik.
6. Seluruh staf pengajar dibagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.PA(K)**, **dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K)**, **dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K)**, **dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K)**, **dr. Truly D. Djimahit, Sp.PA(K)**, **dr. Ni Ketut Sungowati, SpPA(K)**, **Dr. dr. Rina Masadah, M.Phill, Sp.PA(K)**, **Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K)**, **Dr. dr. Berti J. Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K)** , **dr. Juanita, Sp.PA**, **dr. Imeldy Prihatni Ma'mun, M.Kes, Sp.PA**, **dr. Jeni Poniman, Sp.PA**, **dr. Amalia, M.Kes, Sp.PA**, **dr. Haslindah Dahlan, Sp.PA** atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan tesis ini.

7. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar.
8. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
9. Teman PPDS terbaik Angkatan Januari 2019 (Dzul Ikram, Lidya Mamonto, Ika Magfirah, Nurul Fardillah, dan Rafiqah Nurdin), serta seluruh teman sejawat, senior dan seluruh residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
10. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
11. Yang tercinta, ibunda penulis (Ibu Yusna Gela), Suami penulis (Syawal Sukardi, ST), anak-anak penulis (Latifah Elmyra Visya dan Aimar Rasyid Shiddiq) yang telah menjadi pendorong dan penyemangat terbesar bagi penulis selama menjalani pendidikan.
12. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Akhirnya hanya Tuhan Yang Maha Kuasa yang dapat membalas semua amalan kebaikan yang telah diberikan. Semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan Rahmat-Nya senantiasa tercurah bagi kita semua. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya apabila dalam tulisan ini terhadap hal-hal yang tidak berkenan.

Makassar, 19 September 2022  
Yang menyatakan

**(Vivi Yuniarti Talawo)**

## ABSTRAK

**VIVI YUNIARTI FALAWO.** Hubungan Ekspresi CDK1 dan CDK4 dengan Derajat Histopatologi Meningioma (Dibimbing oleh **Cahyono Kaelan, Upik A. Miskad, Andi Alfian Zainuddin**)

**Tujuan Penelitian:** Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara ekspresi CDK1 dan CDK4 dengan derajat histopatologi meningioma.

**Metode Penelitian:** Penelitian *cross sectional* pada 65 sampel blok parafin jaringan meningioma. Dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi CDK1 dan CDK4 dan analisis ekspresi dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-43. Data dianalisis secara statistik dengan uji Mann-Whitney dan Chi-Square serta disajikan dalam tabel menggunakan software SPSS 18.

**Kesimpulan dan Saran:** Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi CDK1 dan CDK4 dengan derajat histopatologi meningioma ( $p < 0,001$ ), sehingga CDK1 dan CDK4 dapat menjadi faktor prediktif dan prognostik, serta dapat dipertimbangkan sebagai pilihan target terapi pada meningioma.

**Kata Kunci:** Meningioma, derajat histopatologi, CDK1, CDK4

## ABSTRACT

**VIVI YUNIARTI FALAWO.** Correlation between CDK1 and CDK4 Expression with Meningioma Histopathological Grading (Supervised by **Cahyono Kaelan, Upik A. Miskad, Andi Alfian Zainuddin**)

**Objectives:** This study aimed to analyze the relationship between CDK1 and CDK4 expression with the histopathological grading of meningioma.

**Research Methods:** Cross sectional study on 65 samples of paraffin block meningioma tissue. Immunohistochemical staining was performed using CDK1 and CDK4 antibodies and expression analysis was performed using an Olympus CX-43 light microscope. The data were statistically analyzed by Mann-Whitney and Chi-Square tests and presented in a table using SPSS 18 software.

**Conclusions and Recommendations:** There was a significant relationship between the expression of CDK1 and CDK4 and the histopathological grade of meningioma ( $p < 0.001$ ), so that CDK1 and CDK4 could be predictive and prognostic factors, and could be considered as targeted therapy options for meningioma.

**Keywords:** Meningioma, Histopathological Grading, CDK1, CDK4

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN KARYA AKHIR</b> .....	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	<b>iv</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR SKEMA .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	4
I.3 Tujuan Umum .....	4
I.4 Tujuan Khusus .....	4
I.5 Hipotesis .....	5
I.6 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
II.1 Meningioma .....	6
II.2 CDK dan siklus sel .....	29
II.3 CDK1 .....	32
II.4 CDK4 .....	36
II.5. Kerangka Teori.....	41
<b>BAB III KERANGKA KONSEP</b> .....	<b>42</b>
III.1 Konsep Penelitian .....	42
III.2 Definisi Operasional .....	43
III.3 Kriteria Objektif .....	43
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>46</b>
IV.1 Desain Penelitian .....	46
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	46
IV.3 Populasi .....	46
IV.4 Sampel Penelitian .....	46
IV.5 Besaran Sampel .....	47
IV.6 Kriteria Sampel .....	48
IV.6.1 Kriteria Inklusi .....	48
IV.6.2 Kriteria Eksklusi .....	48
IV.6.3 Kriteria Drop Out .....	48
IV.7 CARA KERJA .....	48
IV.7.1 Pewarnaan Haematoxilin Eosin .....	48
IV.7.2 Pewarnaan Imunohistokimia .....	51
IV.7.3 Interpretasi Hasil Pewarnaan Imunohistokimia .....	52
IV.8 Pengolahan dan Analisis Data .....	52
IV.9 Alur Penelitian .....	53
IV.10 Personalia Penelitian .....	54
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>55</b>

V.1. Hasil Penelitian .....	55
V.2 Pembahasan .....	68
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	77
VI.1 Kesimpulan .....	77
VI.2 Saran .....	77
DAFTAR PUSTAKA .....	xv

## Daftar Singkatan

MECs : Meningothelial Cells.

CSF : Cerebrospinal fluid

WHO : World Health Organization

NF : Neurofibromatosis

AKT/PI3K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase

MN1 : Meningioma 1

PTEN : Phosphatase and Tensin Homolog

SSP : Sistem Saraf Pusat

BMI : Body Mass Index

IGF-1 : Insulin- like Growth Factor 1

IgE : Immunoglobulin E

SSTR2 : Somatostatin Receptor 2

HRT : Hormone Related Therapy

TP73 : Tumor Protein-73

CDKN2C : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2C

NDRG2 : N-myc Downstream Regulated Gene-2

MEG3 : Maternally Expressed Gene-3

ARF : Alternative Reading Frame

RB : Retinoblastoma

MDM2 : Murine Double Minute protein 2

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

PDGF-BB : Platelet-Derived Growth Factor-BB

PDGFR- $\beta$  : Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta

ERK : Extracellular-signal Regulated Kinase

Raf : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

Ras : Rat Sarcoma

DAG : di Asil Gliserol

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Judul Tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1	Klasifikasi WHO tahun 2016	7
Tabel 2	Lokasi Meningioma Terkait lokasi	25
Tabel 3	CDK yang paling sering dipelajari beserta peran fisiologisnya	30
Tabel 4	Karakteristik umum sampel penelitian	55
Tabel 5	Karakteristik sampel berdasarkan intensitas ekspresi dan profil ekspresi	58
Tabel 6	Hubungan jumlah mitosis dengan derajat meningioma	61
Tabel 7	Hubungan jumlah mitosis dengan profil ekspresi CDK1	62
Tabel 8	Hubungan jumlah mitosis dengan profil ekspresi CDK4	62
Tabel 9	Analisa hubungan profil ekspresi CDK1 dengan derajat histopatologi meningioma	63
Tabel 10	Analisa hubungan profil ekspresi CDK4 dengan derajat histopatologi meningioma	64
Tabel 11	Analisa hubungan skor ekspresi CDK1 dengan derajat histopatologi meningioma	65
Tabel 12	Analisa hubungan skor ekspresi CDK4 dengan derajat histopatologi meningioma	66
Tabel 13	Hubungan Profil Ekspresi CDK1 dan CDK4 dengan Derajat Histopatologi Meningioma	66
Tabel 14	Tabel Uji Korelasi antara Profil Ekspresi CDK1 dan CDK4	66

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Varian meningioma	8
Gambar 2.	Varian meningioma	8
Gambar 3.	Model genetik tumorigenesis dan progresi meningioma	14
Gambar 4.	Pola perubahan sitogenetik sebagai gambaran perkembangan sitogenetik sebagai gambaran perkembangan sitogenetik meningioma	15
Gambar 5.	p53/pRB pathway	17
Gambar 6.	Peran CDK5 dan inhibitor CDK dalam mengatur siklus sel	32
Gambar 7.	CDK1 mendukung terjemahan mRNA selama fase-M	33
Gambar 8.	Model regulasi G1-S dan relevansinya dengan kanker	38
Gambar 9.	Sampel penelitian dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin.	68

## DAFTAR SKEMA

Skema 1.	Varian meningioma	23
Skema 2.	Varian meningioma	28
Skema 3.	Model genetik tumorigenesis dan progresi meningioma	53

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1 Latar Belakang**

Meningioma adalah tumor dengan pertumbuhan yang lambat berasal dari sel-sel meningotelial dan merupakan tumor intrakranial tersering kedua, yakni sekitar 24-30 % dari tumor-tumor intrakranial.

(Ye Wu et al., 2020).

Pusat data tumor otak Amerika Serikat (CBTRUS) secara statistik melaporkan tumor otak primer dan sistem saraf pusat lainnya yang didiagnosis di Amerika Serikat tahun 2013-2017 per 100.000 penduduk menunjukkan bahwa tumor otak primer ganas yang paling sering terjadi adalah glioblastoma (14,5 % dari seluruh tumor otak dan 48,6% dari seluruh tumor ganas) dan tumor otak primer jinak yang paling sering adalah meningioma (38,3 % dari seluruh tumor otak dan 54,5% dari seluruh tumor jinak) dimana meningioma lebih sering terjadi pada wanita, dengan rasio wanita : pria sekitar 3 :2 hingga 2 : 1. Meningioma dapat terjadi pada semua usia, rata-rata terjadi pada usia 65 tahun dengan risiko kejadian meningkat seiring dengan penambahan usia. Adapun rasio lokasi intrakranial dan spinal sekitar 10 : 1,3. Insiden meningioma berdasarkan kasus yang terkonfirmasi secara histologi mengalami peningkatan yang tidak signifikan pada tahun 2004-2008, namun tidak ada perubahan signifikan setelah tahun 2009. Adapun untuk kasus meningioma ganas ada

penurunan insiden yang signifikan secara statistik dari tahun 2000-2017. (Ostrom et al., 2020 ; Patel et al.,2019).

Di Indonesia, meskipun tumor otak primer dan metastasis secara signifikan menyebabkan morbiditas dan mortalitas, namun informasi epidemiologi tumor otak masih kurang, oleh karena pendataan kasus tumor otak masih belum wajib. Selain itu, pencatatan tumor otak terbatas hanya untuk tumor ganas sehingga tumor otak jinak sering diabaikan.(PNPK Tumor Otak., 2019)

Berdasarkan data di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Wahidin Sudirohusodo selama 4 tahun terakhir (2017-2020) terdapat 186 kasus meningioma terdiri dari 169 kasus meningioma grade I (90,8 %) 15 kasus meningioma grade 2 (8,1 %) dan 2 kasus meningioma grade 3 (1,1 %).

WHO Classification of tumour of the central nervous system tahun 2016 mengklasifikasikan meningioma ke dalam tiga tingkatan yaitu grade I, grade II dan grade III. Secara histologi, sebagian besar meningioma adalah derajat I WHO (jinak). Meningioma jinak memiliki tingkat kekambuhan dalam 5 tahun yang rendah dan merupakan tumor dengan insiden tertinggi, berbatas tegas dan dapat tereksisi total dengan pembedahan. Adapun meningioma atipik dan anaplastik lebih agresif dengan risiko kekambuhan yang lebih tinggi (52%, 50-94%). (Perry et al.,2016 ;Ye Wu et al., 2020). Grade WHO ini paling berguna sebagai prediktor morfologi kekambuhan, sedangkan untuk penentuan prognosis selain ditentukan oleh derajat

histopatologi juga ditentukan oleh faktor luasnya reseksi tumor. (Perry et al.,2016; Cossu et al., 2016)

*Cyclin-dependent kinase* (CDKs) adalah keluarga enzim-serin treonin kinase – yang memainkan peran penting dalam mengendalikan perkembangan dan regulasi siklus sel. Ekspresi berlebih dari beberapa CDK dan siklin terkaitnya, serta penurunan regulasi CDK inhibitor (CKI), dapat menyebabkan proliferasi sel abnormal dan perkembangan kanker. Oleh karena itu pengembangan keluarga enzim ini menjanjikan strategi dalam pengobatan kanker. (Juric et al.,2019)

Penghambatan dalam siklus sel akan menghambat pertumbuhan meningioma. CDK1 dan CDK4 merupakan faktor penting dalam siklus sel, dimana disregulasi CDK1 mengarah pada peningkatan proliferasi sel, begitupun dengan CDK4. Ekspresi berlebihan dari gen CDK 4 ditemukan dalam lebih dari 50% kanker payudara dan menyebabkan kanker pada tikus transgenik. Ekspresi berlebihan CDK1 telah didokumentasikan dalam limfoma, melanoma dan kanker paru-paru, dan hilangnya CDK1 sitoplasma memprediksi kelangsungan hidup yang buruk dan menyebabkan resistensi kemoterapi pada beberapa tumor. (Kalous et al., 2020)

Saat ini CDK4 telah dikembangkan menjadi target terapi dalam penanganan beberapa kanker. Tetapi, di Indonesia khususnya di Makassar saat ini belum ada penelitian mengenai CDK1 dan CDK4 dikaitkan dengan derajat histopatologi meningioma dengan metode imunohistokimia. Mengingat pentingnya derajat histopatologi meningioma dalam

menentukan prognosis, maka peneliti merasa perlu melakukan penelitian untuk melihat hubungan antara ekspresi CDK 1 dan CDK 4 dengan derajat histopatologi meningioma.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian:

Bagaimana hubungan ekspresi CDK1 dan CDK4 dengan derajat histopatologi meningioma?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

- Menilai hubungan ekspresi CDK 1 dan dengan derajat histopatologi meningioma.
- Menilai hubungan ekspresi CDK 4 dan dengan derajat histopatologi meningioma.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

- Membandingkan ekspresi CDK1 pada meningioma WHO Grade I, II, III
- Membandingkan ekspresi CDK4 pada meningioma WHO Grade I, II, III
- Membandingkan ekspresi CDK1 dan CDK4 pada meningioma WHO Grade I, II dan III.

#### **I.4. Hipotesis**

1. Terdapat hubungan antara ekspresi CDK1 dan CDK4 dengan derajat histopatologi meningioma.
2. Ekspresi CDK1 lebih tinggi pada WHO derajat III dibanding derajat I dan II.
3. Ekspresi CDK4 lebih tinggi pada WHO derajat III dibanding derajat I dan II.

#### **I.5. Manfaat Penelitian**

##### **I.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Menambah informasi ilmiah terkait peran CDK1 dan CDK4 dalam proses tumorigenesis meningioma.

##### **I.5.2. Manfaat praktis**

imunohistokimia CDK1 dan CDK4 pada jaringan meningioma dapat dijadikan dasar untuk evaluasi faktor prognostik pada meningioma.

Hasil penelitian dapat menjadi dasar untuk penatalaksanaan meningioma dengan menggunakan CDK inhibitor sebagai target terapi.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **II.1. Meningioma**

#### **II.1.1 Definisi**

Meningioma merupakan kelompok neoplasma yang sebagian besar jinak, pertumbuhannya lambat yang berasal dari sel meningotel pada lapisan arakhnoidea. Ada tiga kelompok penting meningioma yang masing-masing berbeda derajat dan perilaku biologiknya. (Perry et al.. 2016)

Sel asal meningioma (MECs) adalah komponen seluler dari piamater, arachnoid mater, trabekula dan septa pada ruang subarakhnoid. Inilah yang membuat selubung monolayer dari meninges dan terhubung melalui tight junction, gap junction dan desmosom serta menghubungkan jaringan saraf dengan cairan serebrospinal. Selain memberikan barrier fisik ke susunan sarap pusat (SSP) dan melindunginya dari kerusakan mekanik, MEC juga memainkan peran penting dalam proses imunologi dan pemeliharaan homeostatis dan pertahanan host di cairan serebrospinal (CSF). Melalui sekresi pro dan anti inflamasi kemokin dan sitokin, MECs mampu memulai dan menghentikan reaksi imun. MEC juga melindungi terhadap infeksi dan neurodegenerasi melalui fagositosis bakteri dan badan apoptosis (apoptotic bodies), serta makropinositosis peptida dan protein neurotoksik. MEC memiliki asal embriologis yang berbeda tergantung pada anatomi lokasinya. MEC yang ditemukan di dasar tengkorak dan konveks serebri masing-masing memiliki mesoderm dan asal neural crest. Perbedaan ini

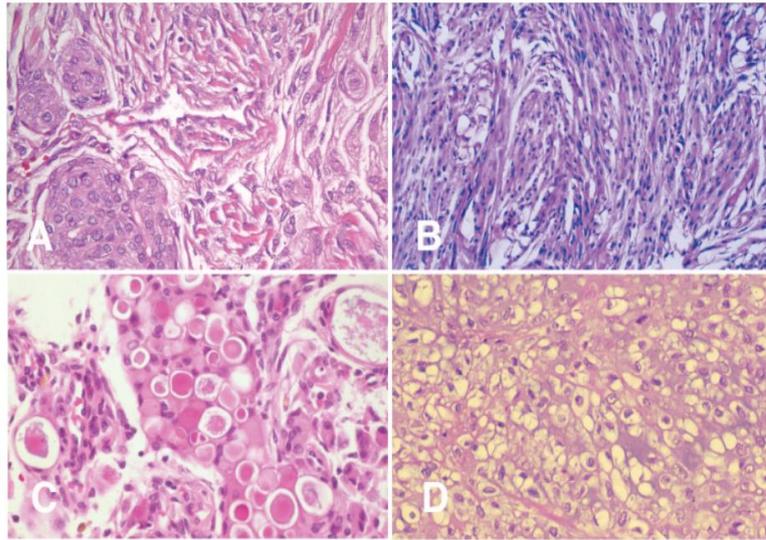
mempengaruhi gambaran histologis yang dominan muncul pada subtype meningioma dan juga berpengaruh terhadap distribusi rekuren mutasi somatik. (Ogasawara et al.,2021)

### II.1.2. Penilaian Derajat WHO

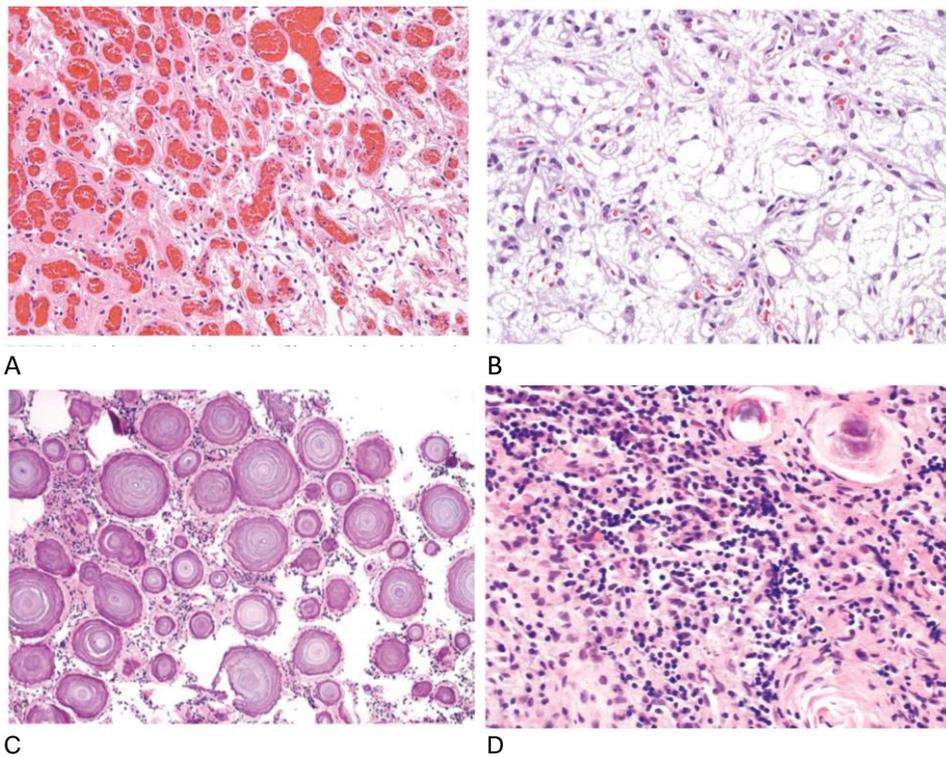
Sistem penilaian Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk tumor adalah standar untuk menilai meningioma. Pedoman terbaru WHO tahun 2016 mengklasifikasikan meningioma menjadi 15 subtype di 3 derajat berdasarkan kriteria histologis. Penilaian sistem ini berkorelasi dengan risiko kekambuhan dan kelangsungan hidup secara keseluruhan, dan oleh karena itu memiliki implikasi besar pada strategi pengobatan. Tidak seperti neoplasma otak glioma, sistem WHO saat ini tidak memasukkan fitur genomik atau molekuler apapun. (Perry et al., 2016 ; Ogasawara et al.2021).

	Grade I	Grade II	Grade III
Histologic Subtypes	Meningothelial Fibrous Transitional Psammomatous Angiomatous Microcystic Secretory Lymphoplasmacyte-rich Metaplastic	Atypical Clear cell Choroid	Anaplastic Rhabdoid Papillary
Diagnostic Criteria	-Presence of <4 mitoses per 10 HPF	-Presence of 4–19 mitoses per 10 HPF or -Brain invasion or -At least 3/5 of the following: -Patternless sheeting architecture -Small cell formation with high N/C ratio -Prominent nucleoli -Hypercellularity -Spontaneous intratumoral micronecrosis	-Presence of ≥20 mitoses per 10 HPF or -Overtly malignant morphology (carcinomatous, sarcomatous, and melanomatous cytology)

Tabel 1. Klasifikasi WHO tahun 2016 : HPF (High Power Field), N/C (Nuclear/Cytoplasmic)



Gambar 1 : Transitional (A) and fibroblastic (B) are common histological variants of meningioma. Secretory (C) and metaplastic (D) are uncommon variants. H & E, original magnification 3 400.



Gambar 2 : Angiomatous (A), Microcystic (B), Psammomatous (C), The rare lymphoplasmacyte-rich (D)

### **II.1.3 Epidemiologi**

Berdasarkan laporan gambaran histologi, meningioma terdiri dari 37,6 % dari seluruh tumor susunan saraf pusat primer dan 53,3 % dari semua tumor jinak. Insiden meningioma meningkat dengan usia, usia rata-rata saat didiagnosis adalah 66 tahun. Angka kejadian pada usia 40 tahun ke atas adalah 18,69/100.000 dan pada usia 0-19 adalah 0,16/100.000. Meningioma jinak maupun ganas umumnya lebih banyak pada wanita, dengan rasio tingkat kejadian masing-masing 2,33 : 1, 12. Wanita berada di risiko lebih besar daripada pria, dengan tingkat kejadian tahunan 10,5 kasus per 100.000 wanita dan pria 4,8 kasus per 100.000 pria. Wanita dan pria dalam rentang usia 0-19 tahun memiliki rasio kejadian yang sama untuk meningioma. Anak-anak paling sering memiliki meningioma derajat tinggi dengan risiko kekambuhan dan penurunan angka kematian secara keseluruhan. Meningioma jinak dan ganas juga lebih sering terjadi pada orang kulit putih dibanding yang berkulit hitam dengan rasio masing-masing 1,18 : 1,52. Pada otopsi, meningioma insidental biasanya ditemukan pada 2-3 % pasien. (Cossu et al., 2016 : Ogasawara C et al., 2021; Perry A et al., 2016)

### **II.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko Meningioma**

Faktor risiko meningioma hingga saat ini tetap sulit dipahami. Studi epidemiologi telah menunjukkan tingkat prevalensi yang lebih tinggi dari meningioma pada wanita. Tipe 2 neurofibromatosis (NF) sering dikaitkan dengan beberapa meningioma. Mutasi genetik paling umum yang terlibat

dalam meningioma adalah inaktivasi gen NF 2 pada kromosom 22q. Ada beberapa gen lain yang mungkin terlibat dalam perkembangan meningioma seperti AKT1, MN1, dan Gen PTEN. Penyebab lingkungan, radiasi pengion, dan hormon eksogen juga telah berkorelasi dengan meningioma intrakranial dalam beberapa penelitian sebelum laporan ini, etiologi aktual dan faktor risiko meningioma di SSP tetap tidak pasti. (Benson et al., 2008 ; Ogasawara et al. 2021)

### **Radiasi Pengion (IR)**

Saat ini, paparan radiasi pengion (Ionizing Radiation) adalah satu-satunya faktor risiko lingkungan yang diidentifikasi untuk meningioma, dengan risiko yang dilaporkan berkisar antara 6-10 kali lipat peningkatan insiden. Meningioma terjadi pada radiasi pengion dosis tinggi maupun rendah. Pasien dengan meningioma akibat radiasi (Radiation Induced Meningioma/RIM) sering muncul dengan beberapa tumor dengan proporsi meningioma atipik dan anaplastik yang lebih tinggi, serta tingkat kekambuhan yang lebih sering.

### **Kegemukan**

Hubungan positif risiko meningioma dengan kegemukan diidentifikasi melalui indeks massa tubuh (BMI) dan persentase lemak tubuh. Mekanisme yang diajukan untuk hubungan obesitas dengan peningkatan risiko meningioma termasuk peradangan kronik dan peningkatan persinyalan yang dimediasi adipokin (Adipokine mediated

signaling), serta persinyalan insulin dan insulin-like growth factor signaling (IGF). IGF-1 diketahui menekan apoptosis dan merangsang pertumbuhan tumor. Tingkat IGF-1 yang lebih tinggi diamati pada obesitas dan meningioma, menunjukkan peran dalam perkembangan tumor ini. Sayangnya jalur molekuler spesifik meningioma terkait obesitas belum jelas.

### **Pekerjaan (Pestisida/Herbisida)/Diet/Alergi**

Peningkatan risiko meningioma tidak secara konsisten diamati pada pekerjaan di sektor kimia, logam, pertanian, konstruksi, listrik/elektronik dan transportasi. Meskipun ditemukan ada 30 % peningkatan risiko yang signifikan secara statistik untuk berbagai tumor otak pada petani, tetapi sebuah penelitian di Perancis tidak menemukan hubungan antara paparan pestisida dan risiko meningioma, bahkan ketika analisa terbatas pada subyek yang paling terpapar. Wanita yang bekerja menggunakan herbisida memiliki peningkatan risiko yang signifikan untuk berkembangnya meningioma, dengan tren peningkatan risiko yang signifikan ini selaras dengan jangka waktu paparan herbisida dan kumulatif paparan.

### **Diet/Makanan**

Tidak ditemukan hubungan antara diet dan makanan. Kondisi alergi (asma dan eksim) bersifat protektif terhadap berkembangnya meningioma. Pasien dengan meningioma memiliki kadar IgE serum yang lebih rendah daripada subyek kontrol. Selain itu, sistem kekebalan hiper-reaktif telah

terbukti lebih mampu mengenali dan membunuh sel kanker. Makrofag, eosinofil dan sel mast yang dipersenjatai dengan IgE dapat menjadi efektor yang lebih kuat dalam kekebalan antitumor.

## **Hormon**

Dengan peningkatan insiden pada wanita dan 100 % meningioma memiliki reseptor somatostatin 2 (SSTR2), 88% reseptor progesteron, 40% reseptor estrogen dan 40% reseptor androgen, diperkirakan bahwa hormon memainkan peran kecil dalam pertumbuhan tumor. Meskipun data sebelumnya menilai hubungan antara risiko meningioma dengan kontrasepsi oral, terapi pengganti hormon (HRT) dan faktor reproduksi tidak konsisten dan tidak meyakinkan, dua meta-analisis dan beberapa studi case control dan kohor telah menunjukkan peningkatan risiko terkait HRT. (Benson et al., 2008 ; Ogasawara et al. 2021)

### **II.1.5 Karakteristik Molekuler**

Selama dekade terakhir data yang mencakup genomik dan epigenomik yang terkait dengan meningioma telah digunakan untuk mengidentifikasi biomarker genetik yang dapat memprediksi perilaku tumor dan prognosis.

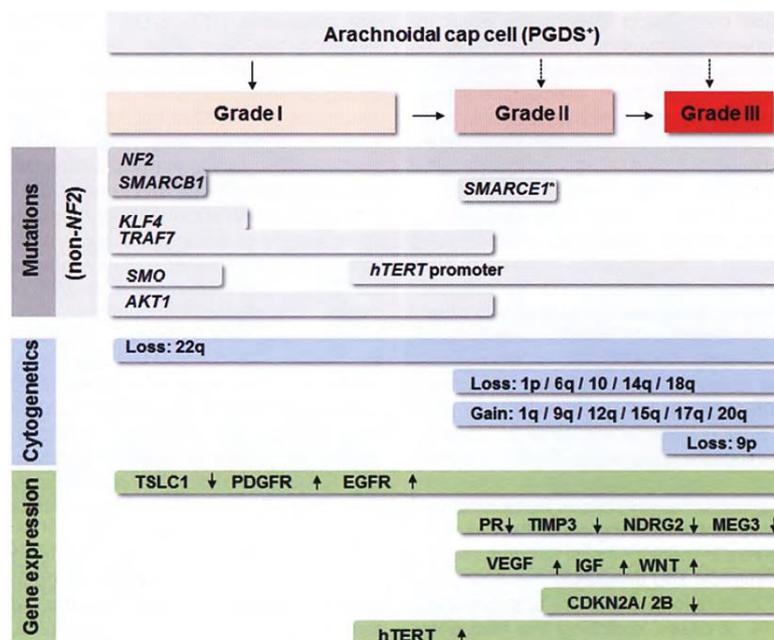
## **Sitogenetika**

Ketidakstabilan kromosom telah berulang kali terbukti menjadi salah satu perubahan molekular paling sering untuk kekambuhan dan prognosis tumor. Akumulasi penyimpangan sitogenetik berkorelasi dengan

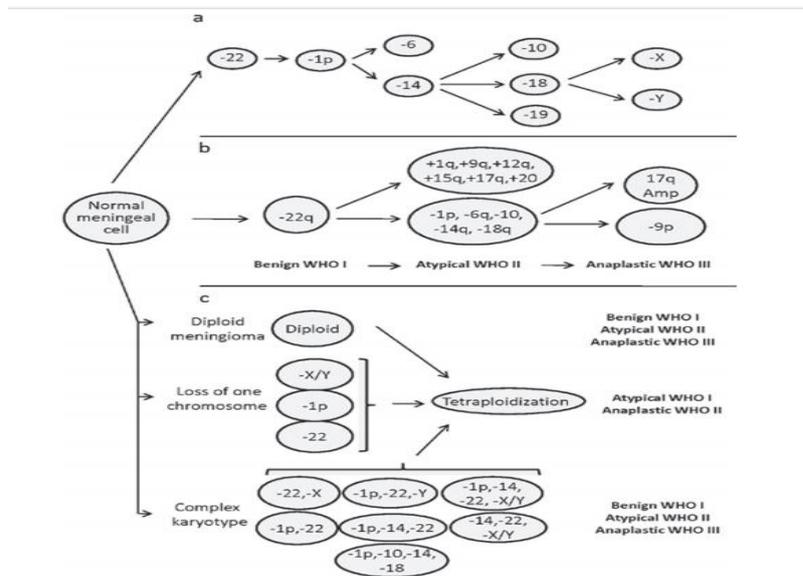
peningkatan derajat tumor dan agresifitas, dengan meningioma derajat tinggi (atipikal dan anaplastik) menunjukkan peningkatan profil sitogenetik kompleks dibanding meningioma jinak. Meningioma derajat tinggi yang sporadis dan meningioma jinak yang kambuh dan berkembang menjadi meningioma derajat yang lebih tinggi pada awalnya menunjukkan jumlah penyimpangan sitogenetik yang lebih tinggi. Jumlah penyimpangan sitogenetik ini juga sangat terkait dengan risiko kekambuhan. Kelebihan kromosom 1q, 9q, 12q, 15q, 17q dan 20q serta kehilangan 1p, 4p, 6q, 9p, 10, 14q, 18q dan 22q telah dicatat. Kehilangan kromosom 22q yang merupakan tempat dari gen neurofibromatosis tipe 2 (NF2) merupakan kelainan kromosom yang paling umum dan ditemukan hingga di atas 80% dari meningioma. Pada meningioma grade I selain hilangnya 22q tidak ada perubahan yang konsisten dan biasanya stabil pada tingkat sitogenetik. Kehilangan 1p adalah kelainan kedua terbanyak dan terkait dengan perkembangan tumor dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi. Gen yang terlibat pada kromosom termasuk TP73, CDKN2C, RAD54, EPB41, GADD45A dan ALPL. Hilangnya 14q adalah kelainan ketiga yang paling sering dan merupakan prediktor kekambuhan tumor, perkembangan tumor dan nampak pada meningioma derajat tinggi. Gen yang tidak aktif pada 14q ini adalah anggota keluarga NDRG2 dan gen 3 yang diekspresikan secara maternal (MEG3) yang saat ini berhubungan dengan prognosis yang buruk. Kombinasi hilangnya 1p dan 14q terbukti menjadi faktor prognostik

independen untuk derajat WHO dan dikaitkan dengan kekambuhan dini dan perkembangan tumor.

Hilangnya kromosom 9p sering ditemukan pada meningioma anaplastik dan jarang pada meningioma jinak maupun atipikal, dan memprediksi kelangsungan hidup yang pendek dan prognosis yang buruk. Gen pada kromosom 9p adalah gen supresor tumor Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), p14ARF, dan Cyclin-dependent kinase inhibitor 2b (CDKN2B). Amplifikasi 17q juga lebih sering ditemukan pada meningioma anaplastik. Kehilangan 1p, 14q, dan 22q sering muncul lebih banyak pada tumor berulang dan progresif daripada tumor derajat tinggi de novo. Secara keseluruhan, hilangnya 1p, 6q, 14q, dan 18q serta penambahan 1q secara signifikan terkait dengan kekambuhan meningioma.



Gambar 3 : Model Genetik Tumorigenesis dan Progresi Meningioma (Perry et al.,2016)



Gambar 4 : Pola perubahan sitogenetik sebagai gambaran perkembangan sitogenetik meningioma, menurut Ketter dkk : Panel a, model campuran pohon onkogenetik untuk akuisisi perubahan kromosom dalam perkembangan meningioma; dua langkah penting pertama dalam model perkembangan sesuai menjadi monosomi 22, diikuti dengan hilangnya lengan pendek kromosom 1. Dalam model Weber et al (panel b), perkembangan dari tingkat I ke tingkat III diusulkan terjadi secara paralel dengan penambahan dan pengurangan kromosom tertentu pada frekuensi lebih dari 30% kasus; namun demikian, perubahan kromosom mungkin sudah terjadi pada tingkat yang lebih rendah pada persentase tumor yang lebih kecil. Akhirnya, hipotesis jalur aneuploidisasi intratumoral yang ditentukan berdasarkan pola evolusi klon yang diamati untuk 11 kromosom yang dianalisis di tingkat sel tunggal untuk tumor individu oleh Sayagues et al. (panel c).

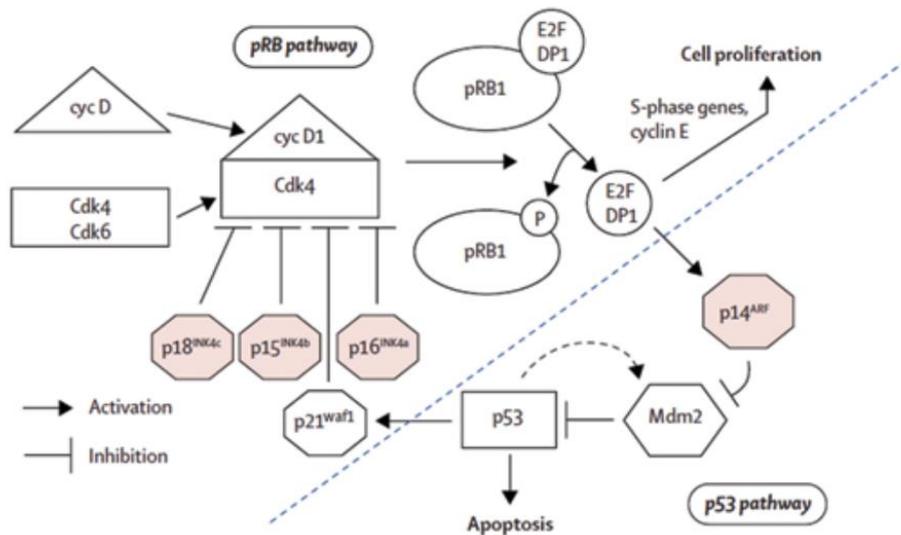
## Perubahan jalur persinyalan pada meningioma

Saat ini, diketahui bahwa sebagian besar perubahan genetik berdampak pada satu atau lebih banyak jalur persinyalan yang terlibat secara berulang dalam kanker. Pensinyalan yang paling relevan dan sering diubah jalur di meningioma ditinjau di bagian berikut ini : (Domingues et al., 2015 ; Choy et al., 2016)

### 1. p53/pRB pathway dan dampaknya pada disregulasi siklus sel

RB memiliki peran sentral dalam penghambatan kemajuan siklus sel di pos pemeriksaan fase G1/S. Secara singkat, RB mengikat (dan menghambat) faktor transkripsi E2F. Setelah ekspresi cyclin D diregulasi

(misalnya oleh rangsangan mitogenik) akan mengikat baik Cdk4 atau Cdk6, dan memfosforilasi RB; Fosforilasi RB menginduksi pelepasan dari faktor E2F aktif yang mengarah ke transkripsi gen yang penting untuk transisi dari fase G1 ke S. p16INK4a dan p15INK4b mencegah masuknya fase S dengan menghambat kompleks Cdk4/cyclin D. Pada gilirannya, jalur p53 bertindak sebagai penghambat umpan balik jalur RB, dengan menginduksi penghentian siklus sel, perbaikan DNA dan apoptosis dalam kasus aktivasi jalur RB yang menyimpang. Jalur RB dan p53 terhubung melalui p14ARF. Pelepasan faktor transkripsi E2F diikuti fosforilasi RB, juga menginduksi transkripsi p14ARF, yang merangsang aktivitas p53 melalui regulasi negatif dari proto onkogen MDM2 (murine double minute protein 2). Disregulasi kedua jalur ini pada meningioma derajat tinggi sering dikaitkan dengan hilangnya p16INK4a, p15INK4b dan p14ARF, meningkatkan proliferasi sel dan perkembangan tumor. Selain itu, bukti-bukti menunjukkan bahwa hipermetilasi terkait hilangnya fungsi RB, ekspresi berlebih dari gen/protein MDM2 dan hilangnya ekspresi MEG3 (suatu anti-proliferative tumor supressor) yang menginduksi aktivasi p53 dengan efek transkripsi) pada meningioma derajat yang lebih tinggi, lebih lanjut mungkin berkontribusi pada disregulasi kedua jalur terkait siklus sel selama perkembangan meningioma.



Gambar 5 : p53/pRB Pathway (Choy et al., 2011)

## 2. Faktor pertumbuhan dan loop autokrin

Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan ekspresi beberapa faktor pertumbuhan, dan aktivasi loop autokrin, yang bertindak sebagai sinyal ekstra dan intraseluler yang menginduksi pertumbuhan tumor, migrasi sel, dan angiogenesis, sebagian besar melalui MAPK dan PI3K / Akt jalur sinyal. Antara lain, faktor pertumbuhan BB yang diturunkan dari trombosit (PDGF-BB) dan reseptor PDGFR- $\beta$  sering diekspresikan secara berlebihan pada meningioma (biasanya levelnya lebih besar pada derajat tinggi dibanding rendah), yang mengarah ke proliferasi sel meningioma melalui loop autokrin dan/atau parakrin.

## 3. Jalur Pensinyalan MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) dan PI3K/AKT (Phosphatidy linositol 3-Kinase)

Kedua jalur ini terlibat dalam beberapa proses seluler (misalnya diferensiasi, pertumbuhan, dan apoptosis) yang terkait dengan patogenesis meningioma, terutama pada tumor yang menunjukkan deregulasi proliferasi sel. MAPK adalah protein kinase spesifik serin/treonin intraseluler yang diaktifkan oleh rangsangan ekstraseluler (misalnya, sinyal mitogen), yang mengarah ke aktivasi berurutan dari kinase kaskade dipicu oleh jalur Ras/Raf-1/MEK-1/MAPK/ERK dan yang pada akhirnya, mengarah ke fosforilasi / aktivasi faktor transkripsi dalam nukleus. PI3K adalah keluarga dari enzim transduser sinyal intraseluler yang memfosforilasi fosfolipid inositol. Aktivasi PI3K menghasilkan fosforilasi/aktivasi PKB/Akt dan selanjutnya p70S6K, yang merupakan elemen kunci efek peningkatan pertumbuhan sel dari jalur ini

#### 4. Jalur Pensinyalan PLC $\gamma$ /PKC-calcium

Reseptor tirosin kinase juga mengaktifkan fosfolipase C- $\gamma$ 1 (PLC- $\gamma$ 1), yang mengarah ke hidrolisis PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-biphosphate) menjadi dua second messenger aktif intraseluler: IP3 (inositol 1,4,5-trifosfat) dan 1,2-DAG (1,2-diasilgliserol). DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC), yang memasuki nukleus dan mengaktifkan faktor transkripsi, menghasilkan proliferasi sel dan penghambatan apoptosis. Aktivasi EGFR kinase dalam sel meningioma selanjutnya mengaktifkan PLC- $\gamma$ 1 dan meningkatkan aktivitas katalitiknya, yang mengarah ke mekanisme yang mendorong pertumbuhan sel meningioma; bukti tambahan menunjukkan bahwa ekspresi PLC $\gamma$  tidak berbeda secara signifikan antara meningioma

dengan derajat histopatologi yang berbeda. Pada gilirannya, IP3 memediasi pelepasan kalsium dari simpanan intraseluler mengakibatkan peningkatan kalsium sitosol bebas. Menariknya, Antagonis saluran kalsium dapat memblokir secara primer in vitro pertumbuhan sel meningioma setelah stimulasi dengan EGF dan PDGF, serta pertumbuhan meningioma in vivo pada tikus percobaan dengan meningioma subkutan; mekanisme spesifik yang terlibat dalam blokade yang dimediasi IP3 pada jalur pensinyalan kalsium intraseluler pada meningioma, masih layak untuk diteliti lebih lanjut.

#### 5. Jalur Pensinyalan Cyclooxygenase-2 (COX-2)

Fosfolipase A2 (PLA2)- jalur pensinyalan siklooksigenase (COX) juga baru-baru ini diselidiki pada meningioma. COX-2 adalah enzim yang berfungsi sebagai pembatas laju untuk sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Prostaglandin (misalnya PGE2) adalah mediator dari beberapa proses seluler penting seperti pertumbuhan sel, proliferasi, angiogenesis, penekanan apoptosis, dan peradangan. Biasanya, tingkat sitoplasma asam arakidonat relatif rendah, yang membatasi produksi prostaglandin. Namun, perubahan kadar asam arakidonat dan COX-2 ekspresi berlebih telah dikaitkan dengan pertumbuhan kanker dan perkembangan, mungkin didorong oleh jalur pensinyalan seperti yang melibatkan faktor pertumbuhan dan jalur MAPK. Sebagai catatan, kadar asam arakidonat yang tinggi, peningkatan produksi prostaglandin, serta overekspresi COX2, semuanya telah dilaporkan di meningioma. Selain itu, ekspresi COX-2 telah berkorelasi dengan tingkat invasi yang lebih besar ke otak atau jaringan

lunak yang berdekatan, kekambuhan tumor, indeks pelabelan MIB-1 yang lebih tinggi dan level VEGF menunjukkan kemungkinan adanya peran penting dalam perkembangan dan pertumbuhan meningioma.

#### 6. Jalur Pensinyalan mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

Studi terbaru telah menemukan target mamalia dari rapamycin (mTOR) juga terlibat dalam jalur pensinyalan yang terkait dengan tumorigenesis meningioma. mTOR adalah protein kinase yang dapat diekspresikan dalam dua kompleks yang berbeda (mTORC1 dan mTORC2). mTORC1 mengatur pertumbuhan sel dengan merangsang peningkatan translasi dan sintesis protein melalui fosforilasi dari p70S6K dan 4EBP1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1) protein efektor; pada gilirannya, mTORC2 langsung memfosforilasi Akt, langkah yang diperlukan untuk aktivasi sepenuhnya. Baru-baru ini, merlin telah diidentifikasi sebagai regulator negatif mTORC1 dan telah menunjukkan bahwa level mTORC1 meningkat pada tumor yang berasal dari pasien dengan penyakit NF2 dan dalam fibroblas dari model tikus yang kekurangan NF2. Dengan demikian, aktivasi mTORC1 telah dikaitkan dengan pertumbuhan meningioma, dan inhibitor mTORC1 telah terbukti menekan pertumbuhan meningioma pada model tikus. Namun, mekanisme yang tepat melalui merlin mana yang menghambat mTORC1 masih belum jelas.

#### 7. Jalur Wnt/ $\beta$ -Catenin

Jalur wnt/ $\beta$ -catenin juga telah terlibat dalam perkembangan meningioma, dengan mengubah ekspresi beberapa gennya. Jadi, awal studi berdasarkan profil ekspresi gen microarray mengidentifikasi peningkatan ekspresi gen seperti CTNNB1, CDK5R1, ENC1 dan CCND. Selanjutnya, Pecina Slaus et al. melaporkan LOH dari E-cadherin (CDH1) dan tumor adenomatous polyposis coli (APC) gen penekan pada sekitar sepertiga dan setengah dari kasus, masing-masing. Downregulation ekspresi E-cadherin pada meningioma agresif dan invasif secara klinis telah dijelaskan dalam hubungannya dengan upregulasi dan lokalisasi nuklir/perinuklear dari  $\beta$  catenin, menunjukkan peran penting untuk Jalur WNT / catenin dalam tumorigenesis meningioma. Hilangnya Merlin akan memicu hilangnya contact inhibition dan aktivasi Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, dimana terjadi translokasi  $\beta$ -catenin ke nukleus dan ekspresi intracelluler growth-associated protein seperti c-myc dan cyclin D1.

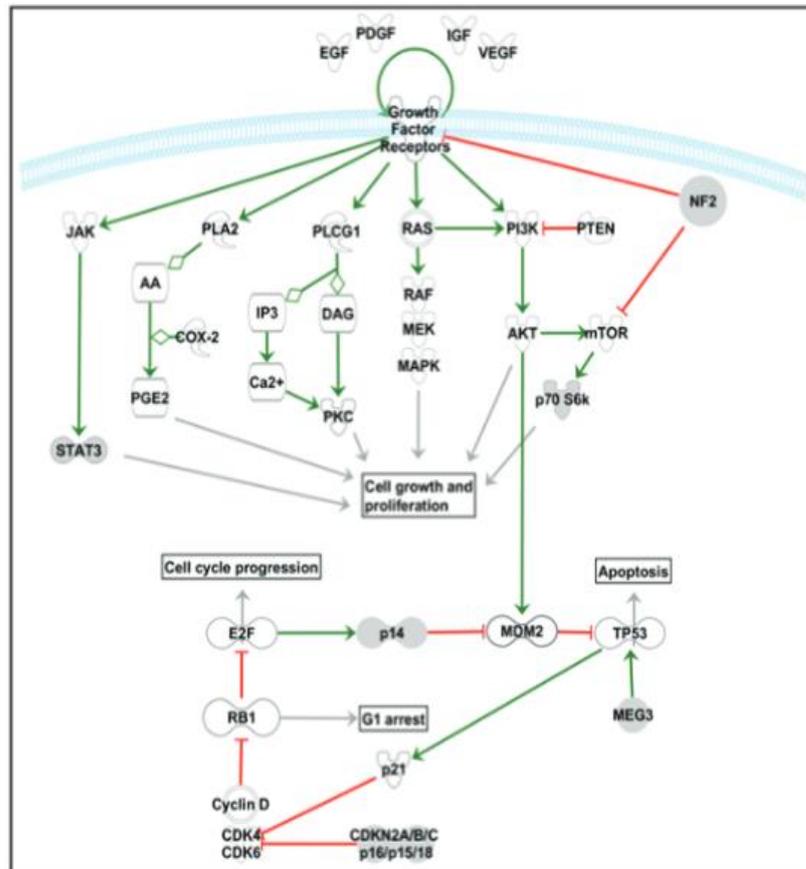
#### 8. Notch signaling pathway

Jalur pensinyalan Notch terlibat dalam pensinyalan ekstraseluler-ke-intraseluler melalui notch1-4 protein transmembran. Protein ligan berikatan dengan bagian ekstraseluler dari protein Notch, menghasilkan pembelahan proteolitik dan pelepasan bagian intraseluler yang ditranslokasi ke nukleus dan memulai ekspresi hairy/enhancer of split (HES) bagian dari regulator transkripsi. Cuevas dkk. secara komparatif menganalisis GEP normal/reaktif meninges dan meningioma dengan semua gambaran histopatologi, dan menunjukkan potensi keterlibatan jalur sinyal notch pada

meningioma. Jadi, HES1 ekspresi meningkat di semua derajat meningioma dan itu berkorelasi dengan peningkatan ekspresi notch1, notch2, dan ligan.

#### 9. Hedgehog/PTCH signalling pathway

Ketika Hh mengikat Patch receptor (PTCH), protein transmembran yang dihaluskan (SMO) adalah diaktifkan dan memulai kaskade pensinyalan yang menghasilkan aktivasi faktor transkripsi GLI (mis. GLI1 dan GLI2) dan transkripsi gen yang selanjutnya terlibat dalam pertumbuhan sel, proliferasi, angiogenesis, remodeling matriks, dan homeostasis sel induk. Baru-baru ini, Laurendeau et al. telah menganalisis pola ekspresi mRNA gen terkait jalur 32 Hh pada 36 kasus meningioma dan menemukan peningkatan level 16 gen terlibat dalam aktivasi jalur Hh (misalnya SMO, GLI1, GLI2, GLIS2, FOXM1, IGF2 dan SPP1) dan sel pertumbuhan, bersama dengan penurunan ekspresi 7 gen yang terlibat dalam penghambatan jalur Hh (mis penekan tumor PTCH1).



Skema 1 : Skema Alur Persinyalan yang Terlibat dalam Mekanisme Meningioma

Berdasarkan semua yang telah dijelaskan di atas, saat ini diketahui bahwa meningioma adalah tumor yang heterogen secara sitogenetik. Akibatnya, selama beberapa dekade sekarang, upaya telah dilakukan untuk mengklasifikasikan meningioma berdasarkan sitogenetik. Klasifikasi sitogenetik pertama dan model sitogenetik dari perkembangan meningioma diusulkan pada 1990-an. Weber dkk mengusulkan perubahan model genomik yang terkait dengan perkembangan meningioma berdasarkan pada analisis hibridisasi genomik komparatif (CGH) dari tumor dengan derajat yang berbeda. Belakangan, Ketter dkk dan Zang dkk membagi

meningioma menjadi empat subkelompok berdasarkan temuan sitogenetik mereka:

Kelompok 0, termasuk meningioma dengan set kromosom diploid normal

Kelompok 1, terdiri dari tumor dengan monosomi 22 sebagai satu-satunya perubahan sitogenetik

Kelompok 2, terdiri dari tumor yang menunjukkan hipodiploidi dengan hilangnya autosom tambahan

Kelompok 3 termasuk meningioma dengan penghapusan lengan pendek kromosom 1, berhubungan dengan penyimpangan kromosom lain seperti hilangnya kromosom 22. (Perry et al.,2016 ; Domingues et al.,2015)

## **II.I.6 Lokasi Presentasi dan Gejala Klinik**

### **Lokasi Presentasi**

Meningioma paling sering terlihat di area berikut: konveks (lateral belahan bumi) (20–37%); parasagittal (area hemisfer medial) (13–22%) (termasuk falcine meningioma (5%)); tulang belakang (7-12%); dasar tengkorak (43–51%); frontobasal (10–20%); sfenoid dan fossa kranial tengah (9–36%); fossa posterior (6-15%); tentorium cerebelli (2-4%); konveks serebelar (5%); sudut cerebellopontine (2-11%); foramen magnum (3%); dan petroclival (<1–9%); intraventrikular (1-5%); orbita (<1–2%); dan lokasi ektopik (<1%).

Location	Frequency (%)
Convexity	20–37%
Parasagittal ( <i>NF2</i> )	13–22%
• Falcine ( <i>NF2</i> )	5%
Spine ( <i>AKT1</i> )	7–12%
Skull Base	43–51%
• Frontobasal ( <i>TRAF7, AKT1, POLR2A, PIK3CA, SMO</i> )	10–20%
• Sphenoid and Middle Cranial Fossa ( <i>TRAF7, AKT1, PIK3CA</i> )	9–36%
• Posterior Fossa ( <i>NF2</i> )	6–15%
○ Tentorium Cerebelli	2–4%
○ Cerebellar Convexity	5%
○ Cerebellopontine Angle	2–11%
○ Foramen Magnum ( <i>AKT1</i> )	3%
○ Petroclival ( <i>PIK3CA</i> )	<1–9%
Intraventricular ( <i>NF2</i> )	1–5%
Orbital	<1–2%
Ectopic locations	<1%

Tabel 2 :lokasi meningioma berkaitan dengan mutasi.

## Tanda dan gejala

Presentasi meningioma seringkali tidak spesifik, tetapi lokasi dan kompresi dari otak dan struktur vaskular yang berdekatan dapat menyebabkan defisit neurologis fokal (termasuk defisit saraf kranial). Gejala yang biasa terlihat adalah sebagai berikut: sakit kepala (33,3–36,7%), defisit saraf kranial fokal (28,8–31,3%), kejang (16,9–24,6%), perubahan kognitif (14,4%), kelemahan (11,1%), vertigo/pusing (9,8%), ataksia/perubahan gaya berjalan (6,3%), nyeri/perubahan sensorik (5,6%), proptosis (2,1%), sinkop (1,0%), dan asimtomatik (9,4%) (Ogasawara et al., 2021)

### **II.I.7 DIAGNOSIS**

Diagnosis tentatif awal meningioma dapat dibuat melalui resonansi magnetik imaging (MRI) atau computed tomography (CT) dengan kontras pada pasien dengan kontraindikasi untuk MRI. Brain imaging dengan menggunakan contrast-enhanced CT dan MRI biasanya tampak sebagai tumor soliter yang menempel pada duramater, serta menyangat kuat dengan pemberian kontras. Pemeriksaan tersebut merupakan metode yang sering digunakan untuk mendiagnosis, monitoring dan evaluasi pasca tindakan. Verifikasi histologis membantu menyingkirkan diagnosis lain seperti metastasis. (PNPK Tumor Otak., 2019 ; Ogasawara et al., 2021)

### **II.I.8 PENATALAKSANAAN**

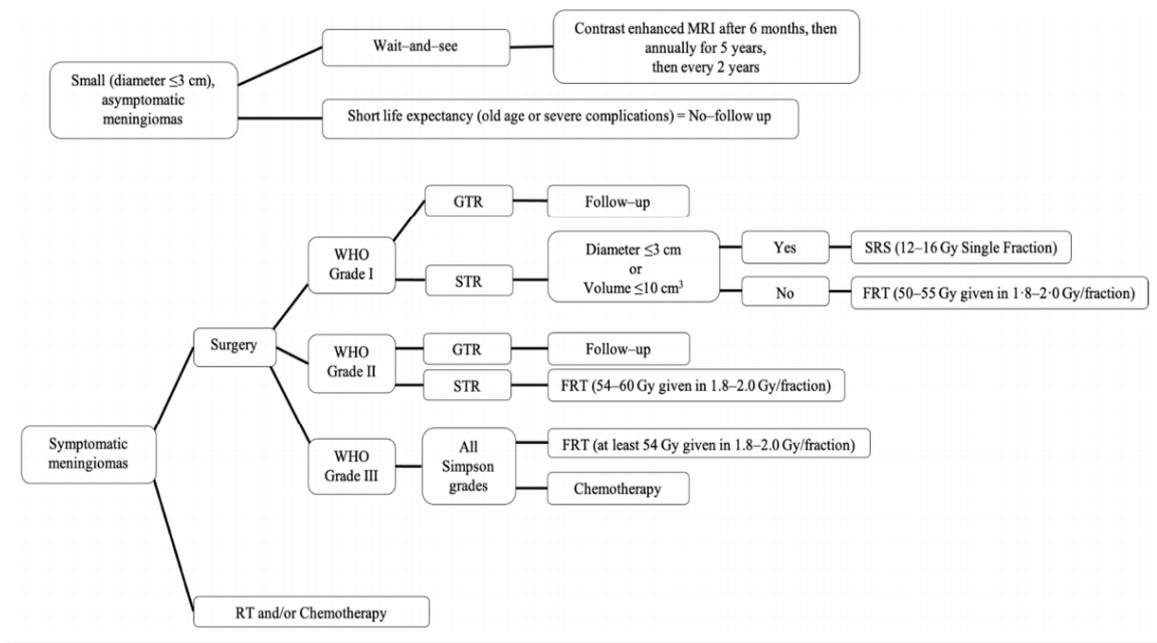
Penatalaksanaan untuk meningioma sangat individual dan mencakup kombinasi dari: observasi, reseksi bedah, radioterapi, dan kemoterapi. Pendekatan observasi "tunggu dan lihat" adalah strategi umum yang digunakan untuk pasien dengan meningioma kecil yang didiagnosis secara tidak sengaja (diameter tumor 3 cm) dan tanpa gejala. (Ogasawara et al., 2021, Goldbrunner et al 2016).

#### **Pembedahan**

Pada pasien yang dipertimbangkan sebagai kandidat untuk pembedahan, tujuan terapinya adalah eksisi total. Meskipun tujuannya untuk melakukan gross total resection, tujuan ini tidak seharusnya memiliki efek pada status neurologis pasien, dan strategi kombinasi dapat dilakukan untuk

memaksimalkan progression-free survival bersamaan dengan menurunkan risiko neurologis yang ditimbulkan pasca operasi. Pada kasus meningioma yang secara potensial mengalami ekstensi hingga ke dasar tengkorak seperti sphenoorbital meningioma, operasi rekonstruksi tulang (bone reconstruction) direkomendasikan untuk mencegah atrofi otot temporal dan hasil estetika yang buruk pasca operasi. .(PNPK Tumor Otak., 2019)

Reseksi bedah adalah pilihan utama untuk meningioma dengan gejala, gagal observasi, atau tumor besar yang sebelum menimbulkan gejala. GTR (Gross Total Resection) bisa menyembuhkan mayoritas (70-80%) pasien, tetapi dibatasi oleh berbagai faktor, termasuk lokasi tumor, keterlibatan sinus vena dan jaringan neurovaskular, dan faktor pasien lain yang mempengaruhi keamanan operasi secara umum.. Luasnya reseksi, ditentukan oleh kelas Simpson, sangat berdampak pada tingkat kekambuhan untuk meningioma yang diobati dengan pembedahan dari semua grade WHO. Nilai Simpson ditentukan oleh pencitraan pasca operasi dan penilaian ahli bedah saraf. (Ogasawara et al.,2021)



Skema 2: . Ringkasan manajemen meningioma yang direkomendasikan. SRS, radiosurgery stereotactic; FRT, difraksinasi radioterapi; GTR, reseksi total kotor; STR, reseksi subtotal.

## Radioterapi

Meningioma WHO derajat I / II diterapi dengan radiasi konformal terfraksinasi atau dengan 168 SRT dalam beberap fraksi atau SRS dalam fraksi tunggal. Meningioma WHO derajat I / II yang diradiasi, terapi langsung pada gross tumor (jika ada) atau pada tumor bed dengan margin 1-2 cm. Meningioma WHO derajat III diterapi seperti tumor ganas, langsung pada gross tumor (jika ada) dan surgical bed dengan margin 2-3 cm.

## Kemoterapi

Kemoterapi sejauh ini memberikan hasil yang kurang memuaskan, dipertimbangkan hanya bila tindakan operasi dan radioterapi gagal dalam mengontrol kelainan. Agen kemoterapi termasuk hidroksiurea, telah

digunakan tetapi dengan angka keberhasilan yang kecil. Obat lain yang sedang dalam penelitian termasuk temozolomide, RU-468 dan alfa interferon, juga memberikan hasil yang kurang memuaskan. (PNPK Tumor Otak., 2019)

## **II.2. Cyclin Dependent Kinase (CDK) dan Siklus Sel**

*Cyclin-dependent kinase* (CDK) adalah enzim pengatur penting dalam proses fisiologis yang mendorong transisi siklus sel dan mengatur transkripsi. Hampir semua kanker memiliki perubahan genomik yang menyebabkan aktivasi konstitutif CDK dan menghasilkan proliferasi sel kanker. (Juric et al., 2019)

Kelompok CDK mamalia memiliki lebih dari 20 anggota yang diketahui. CDK pertama, sekarang dikenal sebagai CDK1, ditemukan dalam ragi di mana itu terbukti penting untuk meningkatkan siklus sel. Proses siklus sel sangat ketat dikendalikan untuk memastikan pembelahan sel. *Cyclin-dependent kinase* secara ketat mengatur perkembangan melalui fase G1 (fase pertumbuhan), S (sintesis DNA), fase G2 (fase pertumbuhan kedua) dan M (mitosis) pada siklus sel, CDK bekerja bersama dengan siklin yang terkait. CDK 1-4, 6 dan 11 mengontrol beberapa aspek pembelahan sel termasuk replikasi DNA, perkembangan mitosis, dan respons terhadap sinyal regulasi pertumbuhan. Terkait dengan siklinnya, CDK 2, 4 dan 6 mengatur perkembangan dari fase G1 ke S. Akhirnya, mitosis adalah di bawah kendali kompleks CDK1-CycB dan CDK11-CycL. (Juric et al., 2019)

CDKs	Cyclin partner(s)	Cellular functions
CDK1	Cyclin A, B1	DNA structure checkpoints during late G2 and the spindle assembly checkpoint during mitosis
CDK2	Cyclin A Cyclin E1, E2	Control of G1-S phase of cell cycle (DNA replication) Rb/E2F transcription
CDK3	Cyclin C	Control of interphase NHEJ-mediated DNA damage repair
CDK4	Cyclin D	Control of G1 phase of cell cycle Rb/E2F transcription
CDK5	p35, p39, Cyclin I	Senescence, post-mitotic neurons
CDK6	Cyclin D	Control of G1 phase of cell cycle Rb/E2F transcription
CDK7	Cyclin H	CAK RNAP II transcription (initiation to elongation)
CDK8	Cyclin C	RNAP II transcription (transcriptional repressor)
CDK9	Cyclin T1, T2a, T2b	RNAP II transcription
	Cyclin K	DNA damage response
CDK10	Cyclin T	G2/M transition, suppression of Ets2 transactivation domain
CDK11	Cyclin L	G2/M transition, RNA processing

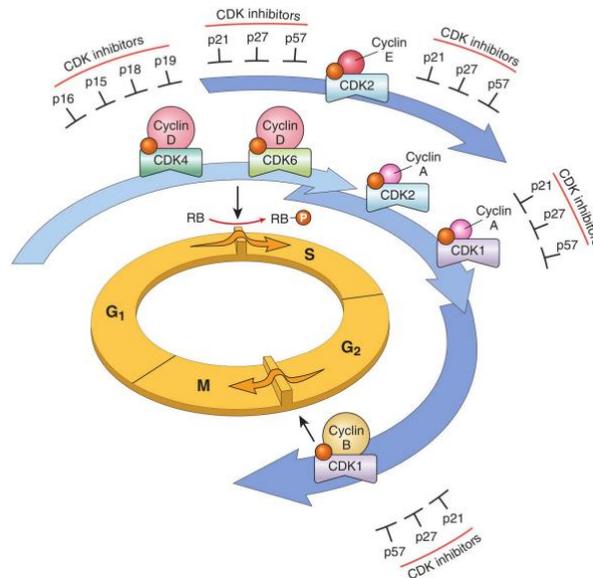
Tabel 3 : CDK yang paling sering dipelajari beserta peran fisiologisnya (Juric et al., 2019)

Perkembangan siklus sel didorong oleh protein yang disebut siklin yang dinamai berdasarkan sifat siklus produksinya dan degradasi dan enzim terkait cyclin yang disebut *cyclin dependent kinase* (CDK). CDK memperoleh kemampuan untuk memfosforilasi substrat protein (yaitu, aktivitas kinase) dengan membentuk kompleks dengan siklin yang relevan. Sintesis yang meningkat secara sementara dari sadapan cyclin tertentu untuk meningkatkan aktivitas kinase dari pengikatan CDK yang sesuai mitra; saat CDK menyelesaikan putaran fosforilasinya, siklin terkait terdegradasi dan aktivitas CDK mereda. Jadi, saat kadar cyclin naik dan turun, aktivitas CDK terkait juga meningkat. Siklus sel dengan dapat dianalogikan sebagai perlombaan estafet di mana setiap kaki diatur oleh set cyclins yang berbeda : saat satu kumpulan cyclins meninggalkan lintasan, set berikutnya mengambil alih. Tertanam dalam siklus sel adalah mekanisme pengawasan siap untuk mendeteksi kerusakan DNA atau kerusakan kromosom. Pada pos pemeriksaan kontrol kualitas memastikan bahwa sel-sel dengan ketidaksempurnaan genetik tidak menyelesaikan

replikasi. Jadi, G1-S pos pemeriksaan memantau integritas DNA sebelum secara permanen mengikat sumber daya seluler ke replikasi DNA. Kemudian dalam siklus sel, titik pembatasan G1/S memastikan bahwa telah ada replikasi genetik yang akurat sebelum sel benar-benar membelah. Ketika sel mendeteksi ketidakakuratan DNA, aktivasi pos pemeriksaan menunda perkembangan siklus sel dan memicu mekanisme perbaikan DNA. Jika kekacauan genetik terlalu parah untuk diperbaiki, sel-sel akan menjalani apoptosis; sebagai alternatif, mereka dapat memasuki keadaan non replikatif yang disebut *senescence*-terutama melalui p53- mekanisme dependen. Mempertahankan pos pemeriksaan siklus sel adalah tugas CDK inhibitor (CDKis) dengan memodulasi aktivitas kompleks CDK-cyclin. Ada beberapa CDKi yang berbeda:

- Satu famili yang terdiri dari tiga protein yang disebut p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B), dan p57 (CDKN1C)- secara luas menghambat beberapa CDK.
- Keluarga protein CDKI lainnya memiliki efek selektif pada cyclin CDK4 dan cyclin CDK6; protein ini disebut p15 (CDKN2B), p16 (CDKN2A), p18 (CDKN2C), dan p19 (CDKN2D).

Pos pemeriksaan protein CDKI yang rusak memungkinkan sel dengan DNA yang rusak untuk membelah, menghasilkan anak sel yang bermutasi dan berpotensi berkembang menjadi tumor ganas. (Kumar et al.,2015)

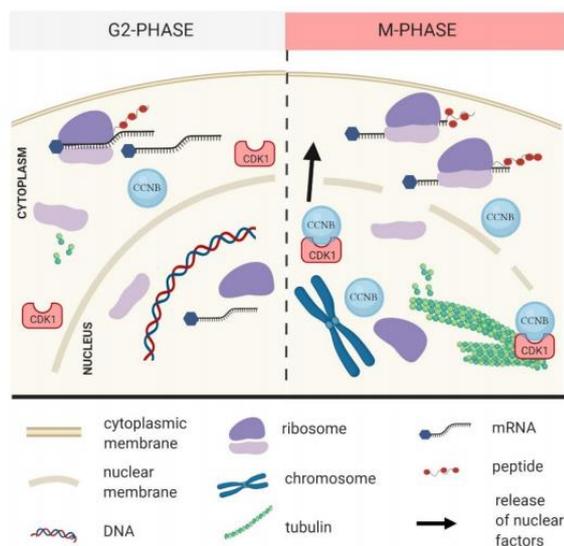


Gambar 6 : Peran cyclins, cyclin-dependent kinases (CDKs), dan inhibitor CDK dalam mengatur siklus sel. Panah yang diarsir mewakili fase-fase dari siklus sel di mana kompleks cyclin-CDK tertentu aktif. Seperti diilustrasikan, cyclin D-CDK4, cyclin D-CDK6, dan cyclin E-CDK2 mengatur transisi G1-ke-S dengan memfosforilasi protein Rb (pRb). Cyclin A-CDK2 dan cyclin A-CDK1 aktif dalam fase S. Cyclin B-CDK1 sangat penting untuk transisi G2-ke-M. Dua keluarga penghambat CDK dapat memblokir aktivitas CDK dan progresi melalui siklus sel. Yang disebut inhibitor INK4, terdiri dari p16, p15, p18, dan p19, bekerja pada cyclin D-CDK4 dan cyclin D-CDK6. Keluarga lain dari tiga inhibitor, p21, p27, dan p57, dapat menghambat semua CDK.

### II.3 Cyclin dependent kinase -1 (CDK-1)

Cyclin dependent kinase 1 (Cdk1), sebelumnya telah dilaporkan mengenai korelasi antara pertumbuhan kanker dengan pengatur utama siklus sel. CDK1 sebuah serin/treonin kinase adalah subunit katalitik dari M phase-promoting factor (MPF) kompleks yang penting untuk kontrol siklus sel selama transisi fase G1-S dan G2-M sel eukariotik. CDK1 adalah pemain kunci dalam mendorong fase-M di kedua meiosis dan mitosis. Aktivitas CDK1 meningkat tajam pada awal fase-M dan menjadi tidak aktif pada akhir. CDK1 terlibat dalam pengendalian peristiwa seperti replikasi dan segregasi DNA, transkripsi mRNA, perbaikan DNA dan morfogenesis

sel. Asosiasi CDK1 dengan salah satu dari beberapa siklin merupakan prasyarat aktivitas CDK1. Selain pengikatan cyclin, aktivasi CDK1 membutuhkan defosforilasi pada Thr14 dan Tyr15 residu dan fosforilasi di Thr161. Pada permulaan fase-M, cyclin B1 diterjemahkan dan memainkan peran mendasar dalam proses sel memasuki fase-M. Dalam oosit, cyclin B1 dan cyclin B2 terlibat dalam kontrol transisi dari pembelahan meiosis pertama ke kedua dan cyclin B2 mengkompensasi cyclin B1 dalam aktivasi CDK1 selama transisi fase-M dalam meiosis oosit. Kemampuan kompensasi serupa untuk cyclin B2/CDK1 untuk berinteraksi dengan separase telah terungkap, menunjukkan bahwa kompleks cyclin B2 / CDK1 dan cyclin B1 / CDK1 kemungkinan berfungsi bersama dalam oosit. Kompleks cyclin B3/CDK1 diperlukan untuk transisi fase-M ke anafase di oosit. (Kalous et al., 2020)



Gambar 7 : Activated cyclin dependent kinase 1 (CDK1) mendukung terjemahan mRNA selama fase-M. Selama fase G2, CDK1 tidak aktif dengan jumlah minimal protein pengatur cyclin B (CCNB) hadir.

Sebelum kerusakan amplop nuklir (NEBD) CCNB terakumulasi dalam nukleus dan mengikat ke CDK1 menghasilkan peningkatan aktivitas CDK1 yang mengarah ke NEBD dan lokalisasi kompleks pada daerah spindel yang baru terbentuk. Pasca NEBD, CDK1 aktif memengaruhi pemrograman ulang translasi yang berkontribusi pada perkembangan fase-M yang sukses

### **Aktivitas dan Lokalisasi CDK1 di Sel**

Satu wawasan tentang bagaimana kinase tunggal dapat mengoordinasikan begitu banyak peristiwa yang berbeda adalah cyclin B1-CDK1 ditargetkan ke struktur yang berbeda saat sel memasuki meiosis/mitosis. Penggerak utama CDK1, cyclin B diaktifkan pada sentrosom dan sebagian besar segera bergerak ke inti sebelum pemecahan amplop nuklear. Selanjutnya, Cyclin B1-CDK1 mengikat mikrotubulus, kromosom dan kinetokor yang tidak terikat dalam prometafase. Pengamatan ini menunjukkan bahwa lokalisasi Cyclin B1-CDK1 mungkin menjadi penentu penting dari bagaimana substrat tertentu dikenali pada waktu tertentu. Lokalisasi CDK1 di area spindel menyebabkan inaktivasi represor translasi 4E-BP1. Dengan demikian, lokalisasi CDK1 dan pengaruh negatif langsungnya pada penekan translasi yang penting merangsang terjemahan lokal dalam spindel yang baru terbentuk untuk mempromosikan arsitektur spindel dan segregasi kromosom.

Penelitian di masa depan diperlukan untuk menjelaskan lebih lanjut tepatnya peran CDK1 dalam regulasi translasi mRNA. CDK1 dapat mempengaruhi waktu perkembangan siklus sel dan selain itu, sejumlah substrat CDK1 mungkin memainkan peran perantara dalam proses ini.

Penelitian lebih lanjut harus berorientasi pada fungsi ekstra mitosis CDK1 dalam regulasi translasi. Deskripsi tentang peran CDK1 yang lebih luas akan memberikan wawasan baru tentang spesialisasi translasi dan kontrol translasi pada penyakit manusia seperti kanker. Disregulasi CDK1, yang mengarah pada peningkatan proliferasi sel, telah diidentifikasi pada berbagai kanker. Dalam koneksi dengan ini, LARP1 sebagai substrat CDK1 diregulasi pada jenis kanker tertentu, yang mengarah ke peningkatan tingkat kelangsungan hidup mungkin melalui translasi yang menyimpang. Dengan demikian, regulasi CDK1 dan penggunaan penghambat CDK telah memberikan hasil yang menggembirakan dalam pengobatan kanker. (Jaroslav Kalous et al., 20210)

Eksperimen pada tikus coba menunjukkan bahwa CDK1 dibutuhkan untuk proliferasi sel mamalia; dan hanya CDK 1 satu-satunya yang dapat mengawali onset mitosis (yaitu dimulainya fase M). Mitosis yang dimulai sebelum waktunya sebelum fase S selesai akan menyebabkan kehancuran kromosom dan kematian sel. Terdapat beberapa faktor yang membatasi aktivitas CDK1 sampai replikasi DNA selesai dengan komplit, sehingga tidak terjadi kerusakan DNA. Integrasi replikasi DNA dan aktivitas CDK1 ini diperantarai oleh jalur sinyal checkpoint seperti CHK1 dan WEE1, yang akan menekan aktivitas CDK1 melalui inhibisi fosforilasi, dan juga melalui aktivitas kelompok fosfatase Cell Division Cycle 25 (CDC25). Pada saat dimulainya mitosis, aktivasi CDK1 terjadi secara cepat melalui umpan balik positif dimana CDK1 akan memfosforilasi dan menginaktivasi WEE1. CDK1

selanjutnya akan memfosforilasi banyak substrat lainnya, menyebabkan hancurnya membran ini, kondensasi kromosom dan pembentukan benang-benang spindel mitosis. Kelanjutan dari proses metafase menuju anafase diatur oleh checkpoint benang spindel, dan kelanjutan ke fase anafase bergantung pada berkurangnya aktivitas CDK1 melalui degradasi cyclin B1 oleh anaphase-promoting complex.

Hal yang menarik adalah, berlawanan dengan gangguan genetik dari CDK lainnya yang mengatur fase S, terdapat bukti yang terbatas untuk menunjukkan bahwa aktivitas CDK1 mengalami disregulasi akibat mutasi genetik dalam proses tumorigenesis. Terganggunya jalur sinyal p53 atau kerusakan checkpoint DNA secara tidak langsung menyebabkan disregulasi protein CDK1, dan ekspresi cyclin B yang tinggi secara umum berhubungan dengan fenotipe kanker yang lebih agresif. Meskipun demikian, keharusan bahwa aktivitas CDK1 harus tertekan agar tidak terjadi mitosis dan aspek letal dari aktivitas CDK1 yang tidak terkendali mungkin dapat membatasi potensinya sebagai faktor pemicu kanker.

#### **II.4. *Cyclin Dependent Kinase-4 (CDK-4)***

CDK4 dan CDK6 secara struktural merupakan protein yang memiliki banyak kesamaan secara biokimiawi maupun biologis, meskipun sebagian besar penelitian hanya berfokus pada CDK4. CDK6 secara khusus terlibat dalam proliferasi sel-sel prekursor hematologis. Aktivitas CDK4 dan CDK6

dikontrol oleh ikatannya dengan cyclin tipe D (yakni cyclin D1, cyclin D2 dan cyclin D3). Ekspresi cyclin D ditandai sebagai suatu respons 'delayed-early' terhadap sinyal mitogenik, dan fungsinya sebagai promotor dan enhancer dalam mengontrol transkripsi. (Asghar et al., 2015)

Berbeda dengan jenis CDK lainnya, dimana hubungan cyclin tampaknya terjadi secara spontan, pada CDK4 dan CDK6 proses ini diatur oleh beberapa mekanisme yang berbeda. Protein penghambat CDK4 yaitu INK4 yang mencakup p16INK4A, p15INK4B, p18INK4C dan p19INK4D, merupakan protein yang berikatan dengan CDK4 dan CDK6, yang berfungsi sebagai satu-satunya penghambat CDK4 dan CDK6. Protein INK4 dapat melemahkan ikatan cyclin tipe D dengan CDK4 maupun CDK6, dan juga berinteraksi dengan domain katalitik CDK4 dan CDK6 yang berpotensi menekan aktivitas kinasenya. Protein-protein ini secara negatif meregulasi CDK4 dan CDK6 dalam resposnya terhadap kondisi stres. Sebagai contoh, p16INK4A diinduksi oleh sejumlah onkoprotein yang menghambat transformasinya, ekspresi berlebihan dari p16INK4A menyebabkan terhentinya siklus sel pada fase G1. Hal yang sama juga terjadi pada p15INK4B yang juga diinduksi oleh supresi yang diperantarai transforming-growth factor- $\beta$  pada proliferasi sel epitel. CDK4 dan CDK6, sama seperti jenis protein CDK lainnya, juga mengalami fosforegulasi. Oleh karena itu, CDK4 dan CDK6 memegang peranan kunci pada integrasi jalur sinyal downstream yang berbeda-beda, dimana aktivasi keduanya dapat mengawali dimulainya siklus sel. (Asghar et al., 2015)



banyak faktor yang bertindak positif yang sangat penting untuk perkembangan fase S dan transisi G2-M. Berbagai mekanisme menyebabkan inaktivasi pRB pada kanker, seperti mutasi, fosforilasi yang menyimpang atau penyerapan protein.

E2Fs dan sinyal tambahan mendorong ekspresi dan aktivasi kompleks CDK2-CycE dan CDK2-CycA, yang berkontribusi pada replikasi DNA dan fosforilasi pRB lebih lanjut. Deregulasi aktivitas ini ditemukan pada kanker melalui amplifikasi siklon tipe-E atau hilangnya penghambat CDK. CCN, cyclin; CDC, cell division cycle; CDT1, chromatin licensing and DNA replication factor 1; CIP, CDK-interacting protein; KIP, kinase inhibitory protein; MAD2L1, MAD2 mitotic arrest deficient-like 1; MCM, minichromosome maintenance complex component; PLK1, polo-like kinase. (Asghar et al., 2015)

Pengaturan aktivitas CDK4 / 6 dan CDK2 dicapai sebagian oleh dua keluarga protein penghambat endogen. Yang pertama adalah keluarga INK4, yang terdiri dari p16INK4A, p15INK4B, p18INK4C, dan p19INK4D. Protein ini mengikat CDKs 4 dan 6, membentuk kompleks biner yang tidak memiliki aktivitas kinase. Yang kedua adalah keluarga CIP / KIP, yang meliputi p27KIP1, p21CIP1, dan p57KIP2. Protein-protein ini mengikat CDK secara lebih acak dan memiliki fungsi yang lebih beragam, berpotensi menghambat beberapa CDK (termasuk CDK4 / 6, CDK2, dan CDK1), tetapi juga dalam keadaan tertentu mengikat dan menstabilkan hycenzenzyme D-

CDK4 / 6 cyclin. Fungsi-fungsi yang berbeda ini dapat diatur oleh jumlah dan status fosforilasi protein CIP / KIP.

Aksis CDK4/6-RB sangat penting dalam memasuki siklus sel; oleh karena itu tidaklah mengherankan bahwa sebagian besar kanker mengganggu axis tersebut sehingga terjadi proliferasi yang tidak terkendali. Sebagian besar onkogen merangsang induksi p16INK4A sebagai titik utama dalam mengganggu regulasi proliferasi. Ekspresi yang berlebihan dari p16INK4A akan melibatkan pRB untuk menekan faktor pertumbuhan maupun progresi siklus sel, dan merangsang proses penuaan yang diperantarai onkogen. Proses penuaan yang diperantarai onkogen harus dicegah agar memungkinkan proliferasi onkogen lebih lanjut, yang terjadi melalui 2 prinsip penting pada tumor: hilangnya fungsi p16INK4A atau hilangnya fungsi pRB. Hilangnya fungsi p16INK4A juga akan melepaskan stres onkogenik melalui penekanan aktivitas CDK4 atau CDK6, sementara hilangnya fungsi pRB akan mengganggu regulasi jalur sinyal downstream dalam siklus sel. Bersamaan dengan model tersebut, pRB dibutuhkan untuk penghentian siklus sel yang diperantarai oleh p16INK4A. Selain itu, tumor yang negatif-pRB juga mengekspresikan kadar p16INK4A yang suprafisiologis dan tidak sensitif dengan ekspresi tambahan p16INK4A akibat tidak adanya pRB.

Mekanisme yang berbeda terjadinya deregulasi aksis CDK4/6-RB merupakan aktivasi okogenik langsung dari aktivitas CDK4 atau CDK6.

## II.5. Kerangka Teori

