

Vitamin A dan perannya dalam siklus sel

Rizal Sanif, Raissa Nurwany

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RSUP Dr. M. Hoesin Palembang
Raissa2017@gmail.com

Abstrak

Mekanisme normal pengatur proliferasi sel melalui siklus sel, dimana sebagai pengontrolnya adalah pada check point yaitu fase G1 dan S. Tumor supresor gen sangat berperan dalam mengatur mekanisme sel untuk istirahat atau memperbaikinya apabila terjadi abnormal, dimana bila tidak bisa diperbaiki akan terjadi proses kematian atau apoptosis. Vitamin A merupakan sebagai salah satu substrat yang ikut berperan didalam pengatur mekanisme siklus sel, utamanya pada fase G1 dan S istirahat.

Vitamin A didapatkan dari konsumsi makan yang berasal dari hewan atau provitamin A dari tumbuh-tumbuhan. Vitamin A diabsorbsi dari usus masuk ke aliran linfe atau darah dan dengan mekanismenya akan masuk kedalam inti sel yang berikatan dengan reseptornya untuk memberikan sinyal didalam proses pengaturan siklus sel.

Kata kunci : Vitamin A, Asam retinoik, siklus sel

Abstract

Vitamin A and its role in the cell cycle. Normal mechanisms regulating cell proliferation is through the cell cycle, where as the controller is in check point of G1 and S phase. Tumor suppressor genes regulate cell mechanism when in rest phase or repair the abnormality, which the process cell death or apoptosis will occurred if failed. Vitamin A is one of the substrate that had role in regulating the cell cycle mechanisms, primarily in the G1 and S resting phase.

Vitamin A is obtained from the consumption of food derived from animals or provitamin A from plants. Vitamin A is absorbed from the intestines through lymph or blood flow and will enter the cell nucleus that binds to its receptor to signal the process of cell cycle regulation.

Keywords : *Vitamin A, Retinoic acid, cell cycle*

1. Pendahuluan

Proliferasi sel diatur oleh gen yang berperan sebagai pengontrol siklus sel. Fungsi siklus sel terjadi pada " check point" fase G1 dan S. Penghentian siklus sel pada " check point" dikenal sebagai fase G1 istirahat and fase S istirahat. Tumor suppressor genes (TSG) adalah gen aktif yang berkontribusi pada siklus sel istirahat seperti p53, p21, p27, dan gen lainnya. Jika fungsi TSG terganggu, mekanisme kontrol akan juga terganggu, siklus sel akan berjalan tanpa kontrol. Mekanisme apoptosis adalah mekanisme proteksi tubuh melalui program bunuh diri sel. Jika fungsi kontrol pada "check point" bekerja

denngan baik dan perbaikan sel sel abnormal terjadi berarti sistem kontrol berjalan sesuai mekanismenya dan sebaliknya bila tidak terjadi maka sel-sel ini akan masuk kedalam proses apoptosis atau menjadi pertumbuhan sel yang tidak normal. Mekanisme apoptosis mengambil alih fungsi kontrol siklus sel, khususnya oleh p53.^{1,2,3}

Vitamin A atau retinol, dengan asamretinoiksebagai bahan aktif metabolitnya berperan dalam pengaturan didalam berbagai sel. Pengaturan oleh retinol atau retinoiktermasuk mengontrol proliferasi sel melalui aktifitas yang merangsang fase G1 Istirahat dan fase S istirahat.Mekanisme ini terjadi karena retinol atau retinoikmempunyai

peran didalam penguatan ekspresi p53, aktifitas p21, danaktifitas supresi siklin.^{4,5}Asam Retionik(AR), adalah metabolit aktif dari vitamin A, merupakan suatu molekul pemberi sinyal penting yang terlibat didalam differentiation, proliferaation dan apoptosis pada hampir semua tipe sel.⁶Pada tulisan ini akan dibahas tentang peranan vitamin A dalam siklus sel yang normal dalam kaitannya dengan pencegahan penyakit keganasan.

2. Pembahasan

Vitamin A atau retinol adalah suatu senyawa *poliisoprenoid* yang mengandung cincin *sikloheksinil*. Vitamin A termasuk vitamin yang larut dalam lemak (*fat soluble*) dan agak stabil terhadap suhu yang tinggi. Di dalamnya termasuk retinol (ester retinil alkoholvitamin A, ester vitamin A), retinal (aldehid vitamin A) dan asam retinoat (asam vitamin A).⁷Vitamin A hanya terdapat pada jaringan hewan dan produknya dan tidak terdapat pada tumbuh-tumbuhan. Namun banyak tumbuh-tumbuhan mengandung pigmen yang disebut karoten dan dapat diubah menjadi vitamin A di dalam tubuh. Karena karoten dapat diubah menjadi vitamin A, maka karoten disebut provitamin A.^{7,8,9}Bahan makanan yang banyak mengandung vitamin A adalah hati, lemak hewan, telur, susu, mentega, keju. Sedangkan makanan yang banyak mengandung provitamin A adalah sayuran yang berupa daun seperti bayam, kangkung, wortel, pepaya, dan lain-lain.^{7,8,9}. Terminologi vitamin A meliputi *all-trans-retinol* (disebut juga retinol) dan keluarga alamiahnya yang terjadi dari molekul-molekul yang dihubungkan dengan aktifitas biologi retinol (seperti retinal, asam retinoik, retinil esters). Nilai substansi biologi dari aktifitas vitamin A dinyatakan sebagai retinol equivalent (RE). Spesifik rasio equivalentkarotenoids/retinol didefinisikan untuk provitamin A karotenoid, yang dihitung dari kekurangan efisiensi absorpsi karotenoids dan biokonversi ke retinol. Berlandaskan bukti yang ada, Panel EFSA (European Food Safety Authority) memutuskan, 1 µg RE sama

dengan 1 µg retinol, 6 µg β-carotene dan 12 µg provitamin A karotenoids. Kebutuhan Vitamin A dapat digabungkan dari gabungan preformed vitamin A dan provitamin A karotenoids yang tersedia sebagai jumlah equivalent vitamin A equivalent yang dirujukan dengan nilai European Food Safety Authority µg RE/day.¹⁰

2.1 Metabolisme Vitamin A

Dalam sumber makanan vitamin A terdapat dalam bentuk karoten, alkohol vitamin A dan ester vitamin A. Vitamin A diabsorpsi sempurna melalui saluran cerna dan kadarnya dalam plasma mencapai puncak setelah 4 jam. Setelah seseorang makan, vitamin A yang sudah terbentuk dan karotenoid dilepaskan oleh kerja pepsin dalam lambung dan oleh berbagai enzim proteolitik dalam saluran usus bagian atas. Dalam dinding usus sebagian β karoten diabsorpsi melalui pembuluh limfe intestinal dan sebagian lagi terpecah menjadi 2 molekul retinol. Kemudian dalam sel mukosa ini, retinol akan mengalami proses esterisasi dengan asam palmitat menjadi retinil palmitat yang akan disimpan di hati sebagai cadangan vitamin A. Diperkirakan 90-95% persediaan vitamin A dalam tubuh terdapat dalam bentuk retinil ester dalam hati (95% dalam sel parenkim, dan sisanya di sel kuffer), dan dalam jumlah kecil ditemukan di ginjal, adrenal, paru, lemak intra peritoneal dan retina. 7,10,11

2.2 Fungsi Vitamin A

Vitamin A diperlukan oleh tubuh untuk menyokong pertumbuhan dan kesehatan, terutama diperlukan untuk penglihatan, sekresi mukus, pemeliharaan jaringan epitel dan reproduksi. Vitamin A dipergunakan untuk regenerasi pigmen retina mata dalam proses adaptasi gelap. Selain itu vitamin A juga berperan dalam sistim kekebalan tubuh. 7,8Retinol (vitamin A) memegang peranan penting pada kesempurnaan fungsi dan struktur sel epitel, karena retinol berperan dalam diferensiasi sel dan proliferasi epitel. Dengan adanya retinol sel epitel basalis

distimulasi untuk memproduksi mukus. Kelebihan retinol akan menyebabkan pembentukan mukus yang berlebihan dan menghambat keratinisasi. Bila tidak ada retinol, sel goblet mukosa hilang dan terjadi atrofi sel epitel yang diikuti oleh proliferasi sel basal yang berlebihan. Sel-sel baru yang terbentuk ini merupakan epitel berkeratin dan menggantikan epitel semula. Penekanan sekresi mukus menyebabkan mudah terjadi iritasi dan infeksi terjadi, hambatan dalam sekresi RBP ("Retinol binding protein") sedangkan pada defisiensi protein terdapat gangguan sintesis RBP.¹¹

Dalam sistem kekebalan tubuh, retinol berpengaruh terhadap pertumbuhan dan diferensiasi limfosit B (leukosit yang berperan dalam proses kekebalan humoral). Disamping itu, kekurangan vitamin A menurunkan respon antibodi yang bergantung pada sel-T (limfosit yang berperan pada kekebalan selular). Bila vitamin A kurang, maka fungsi kekebalan tubuh menjadi menurun, sehingga mudah terserang infeksi. Lapisan sel yang menutupi trakea dan paru-paru juga akan mengalami keratinisasi, berkurangnya sel goblet, sel silia dan produksi mukus sehingga mudah dimasuki mikroorganisme penyebab infeksi saluran pernapasan. Bila terjadi pada permukaan usus halus dapat terjadi diare.⁹

2.3 Transportasi Retinol dan sinyal siklus sel

Retinol merupakan asam yang sangat labil. Retinol didistribusikan ke seluruh tubuh dalam bentuk holo-retinol binding protein (hRBP). Didalam plasma juga terdapat retinil ester, asam retinoat walaupun dalam jumlah yang kecil. Didalam plasma asam retinoat terikat oleh albumin sehingga mudah diserap oleh sel.¹² Vitamin A dalam bentuk retinil ester oleh enzim retinil ester hidrolisis diubah menjadi Retinal. Retinal akan masuk kedalam sitoplasma sel melalui dua cara yaitu (1) difusi langsung dan (2) reseptor mediasi endositosis melalui ikatan dengan RBP4 masuk kedalam sitoplasma melalui reseptor STRA6 di dinding permukaan sel. Retinol didalam sitoplasma berikatan dengan CRBP1

oleh enzim retinal dehidrogenase diubah menjadi Retinal. Retinal oleh enzim retinal dehidrogenase (ALDH 1 As) diubah menjadi Asam retinik (RA). RA akan masuk kedalam inti sel (nukleus) dengan perantaraan CRABP2. Didalam inti sel RA berikatan dengan reseptor (RAR dan RXR) yang terletak di RARE (chromosom). Interaksi ini memulai suatu sinyal transduksi melalui regulasi transkripsi pada banyak gen. Katabolisme RA nya terjadi melalui enzim CYP. Predominan isomer fisiologi RA adalah all-trans RA (atRA) mengaktifkan reseptor-reseptor hormon nukleus (NHRs), reseptor asam retinik ((RAR α , RAR β dan RAR γ). Bentuk heterodimer RARs retinoid-X reseptor (RXR α , RXR β dan RXR γ). RARs dapat diaktifkan oleh all-trans, 9-cis, dan 13-cis. NHRs mengenali hormone response elements (HREs) di DNA; terdapat ulangan secara langsung variasi pada hexameric DNA sequence, AGGTCA, dipisahkan oleh satu sampai lima spacer nucleotides (DR1-DR5). Heterodimer RAR/RXR berikatan dengan "specific retinoid-acid response elements" (RAREs) pada regio promoter gene. Koaktifator berikatan dengan NHRs untuk memperkuat aktifitas transkripsi pada ikatan ligand. Koaktifator yang berkaitan dengan RAR/RXR- termasuk adalah p160 subfamily yaitu "steroid receptor coactivators" (SRC)-1, SRC-2, dan SRC-3, juga CBP/p300. Kompleks SRC berisikan acetyltransferases dan methyltransferases, sebagai histone acetyltransferase aktif dari SRC-1 dan 3 fungsi untuk membuka kromatin dan mengizinkan terjadinya transkripsi. Fosforilasi RAR α merekrutmen RAR α ke target promoter dan memperkuat rekrutmen mesin transkripsi. Kompleks RA-reseptor akan menghasilkan sinyal-sinyal. Sinyal-sinyal yang dihasilkan, seperti sinyal ke siklus sel istirahat pada fase G1 dan S, dan sinyal apoptosis.^{4,5,13}

RA menyebabkan terjadinya fase istirahat G1, penghentian siklus sel yang terjadi oleh karena penurunan protein siklin G1, E cyclin, dan juga mencegah fosforilasi pRb. Secara umum asam retinik akan menyebabkan G1

istirahat. Istirahat pada fase G1 oleh RA terjadi melalui berbagai mekanisme tadi, dan salah satunya mengaktifasi p53. Peningkatan p53 aktif menyebabkan terjadinya istirahat pada G1. mekanisme ini dikenal sebagai mekanisme langsung.^{4,5,13} Peningkatan p53 non-mutan akan menyebabkan aktifasi mekanisme kontrol siklus sel. Gen p53 menyebabkan terjadinya G1 istirahat, penghentian siklus sel di fase G1 akan memungkinkan untuk sel melakukan perbaikan.^{14,15} Sel istirahat pada fase S terjadi karena adanya penghambatan fosforilasi E2F, ekspresi siklin A dapat di supresi dan kompleks siklin-cdk2 tidak dapat dibentuk. oleh karena itu, sel istirahat pada fase S dapat terjadi melalui dua mekanisme yaitu melalui p21 dan penghambatan fosporilasi E2F.^{5,13}

Mekanisme apoptosis oleh RA melalui peningkatan ekspresi TNF (tumor Necrosing faktor), penghambatan Bcl2 dan menginduksi ekspresi p53. Kompleks RA-reseptor menghasilkan sinyal yang secara langsung menstimulasi caspase 9, dan secara tidak langsung menstimulasi caspase 7.^{16,17} Asam retinoik bekerja sebagai antagonis dari faktor transkripsi, activator protein-1 (AP-1) yang berperan dalam pengaturan pertumbuhan sel dan difrensiasi sel.¹⁷

2.4 Peran klinik vitamin A

Berlandaskan peran vitamin A didalam siklus sel dan terjadi sel kanker oleh karena sel kanker terfiksasi keadaan sel imatur atau difrensiasi jelek sehingga berkontribusi untuk akselerasi replikasi dan menghindari apoptosis. Pengobatan sel yang berdifrensiasi bertujuan untuk membawa sel kanker kembali kedalam keadaan yang lebih berdifrensiasi dan membawa ke proses maturasi sehingga mencegah pertumbuhan dan mensensitisasi menjadi apoptosis. Obat yang pertama berhasil adalah ATRA (all-trans-retinoic acid) yang digunakan pada pengobatan "acute promyelocytic leukemia (APL)". APL adalah akibat translokasi antara kromosom 15 dan 17 yang berakibat terbentuknya protein chimeric, terdiridari promyelocytic leukemia protein

(PML) dan " retinoic acid receptor alpha (RARa) yang mengatur difrensiasi myeloid. PML-RARa menyebabkan suatu maturasi yang istirahat (arrest maturation) pada sel myeloid pada stadium promyelocytic, yang berkontribusi ke ekspsi sel promyelosit. Pengobatan dengan ATRA menyebabkan promyelocytes ke difrensiasi dan menghasilkan remisi lebih dari 70 %.¹⁶ Penelitian yang dilakukan Andriono pada sel tropoblas yang diberikan ATRA terjadi peningkatan persentase jumlah sel yang apoptosis dan penurunan sel tropoblas yang hidup.¹⁹

Retinoid alami dan sintetik telah digunakan sebagai bahan yang potensial untuk khemoterapeutik dan khemoprevensi karena efeknya terhadap difrensiasi, anti-proloferatif, proapoptotik, dan antioksi dan. Pemberian Vitamin A pada kasus pasca molahidatidosa dapat menurunkan kejadian menjadi keganasan yaitu pada yang diberikan terjadi 6,3% sedangkan yang tidak diberikan terjadi 28,6%.¹⁹

Retinoid mempengaruhi pertumbuhan dan difrensiasi sel kanker dengan merangsang aktifasi gen transkripsi melalui reseptor asam retinoik (RAR) nukleus dan reseptor retinoik X (RXR). Pada penelitian menganalisis efek dari 38 RAR-selective and RXR-selective retinoids pada 10 proliferasi sel line karsinoma skuamosa kepala dan leher. Hampir semuanya mengekspresikan subtife receptor kecuali RAR, yang terdeteksi hanya dua. Kebanyakan RAR-selective retinoids menghambat pertumbuhan sel-sel HNSCC, sementara the RXR-selective retinoids menunjukkan efek menghambat yang sangat lemah. Tiga RAR antagonists mengsupresi penghambatan pertumbuhan oleh RAR-selective agonists, sebaik oleh RAR/RXR panagonists seperti 9-cis- retinoic acid. kombinasi RXR-selective dan RAR-selective retinoid menunjukkan penambahan efek penambahan penghambatan pertumbuhan. Hasilnya bahwa: (a) reseptor retinoid terlibat didalam efek pertumbuhan-penghambatan retinoid; (b) RXR-RAR heterodimers lebih besar dari RXR-RXR homodimer merupakan

mediator utama dalam pertumbuhan penghambatan oleh retinoid pada sel HNSCC. Kesimpulan dari penelitian mereka didapatkan retinoid sintetik lebih efektif daripada asam retinoid alamiah dan dapat sebagai kandidat untuk kemoprevensi dan terapi kanker kepala dan leher.^{11,20}

2.5 Imunitas Tumor dan Asam retinoik (RA)

Defisiensi Vitamin A dihubungkan dengan kelainan didalam fungsi imunitas; suplementasi terlihat sebagai fungsi cadangan.hal ini menjadi alasan bahwa kelainan regulasi sinyal RA pada kanker dapat juga dihubungkan dengan malfungsi imunitas. Untuk satu kanker berkembang dan progresif, mereka secara berkelanjutan menghindari immunosurveillance dan berlari dari sasaran dan destruksi oleh sistem imun host.Kanker mempunyai beberapa mekanisme menghindari imunitas, sebagai contoh sel sel tumor menurunkan keberadaan antigen oleh down-regulation dari mesin antigen-processing seperti transporter associated dengan antigen processing 1 (TAP1) dan TAP2, sebaik "lowmolecular mass protein 2 (LMP2)" dan LMP7 yang dihubungkan dengan " major histocompatibility complexes (MHCs)". Mekanisme lin termasuk induksi immunosuppression melaluikehilangan T-cell,generation of regulatory T-cells, atau sekresi sitokin-sitokin immunosuppressivecytokines seperti interleukin-10 (IL-10) dan TGF- β . RA berperan sebagai suatu kritikal aturan didalam proses imun ini dengan baik anti tumor dan promosi kanker yang berkelanjutan.

Pada suatu penelitian mengungkapkan, perbaikan status gizi memegang peran dalam pencegahan dan perbaikan displasia serviks. Perbaikan displasia servik ringan dan sedang telah diperlihatkn pada pasien yang mendapatkan suplemen vitamin A dalam beberapa bulan. Olehkarena itu , sejumlah penelitian klinis telah menunjukkan bahwa aplikasi vitamin A topikal pada serviks secara lengkap terjadi perbaikan displasia servik seabantak 50 % kasus.⁶

3. Kesimpulan

Vitamin A merupakan bahan aktif yang dibutuhkan oleh tubuh didalam menjaga kesehatan tubuh melalui mekanisme siklus sel dalam mengatur proliferasi dan difrensiasi sel. Berperan juga didalam mekanisme sistem imunitas sehingga proses pertahanan tubuh bila terjadi abonormalitas akan membantu proses tersebut. dari hal ini vitaminA dapat digunakan sebagai substansi untuk pencegahan dan pengobatan penyakit.

Daftar Pustaka

1. Tsao AS, Kim ES, Hong Wk. Chemoprevention of Cancer. CA Cancer J Clin 2004; 54: 150-80
2. Dragnev KH, Rigas JR, Dmitrovsky E. The Retinoids and Cancer Prevention Mechanisms. The Oncologist 2000; 5: 361-8
3. Greenwald P. Cancer chemoprevention. B Med J 2002; 324: 714-8
4. Whitworth JM, MD Straughn, JM, Atigadda VR, et.al. The Use of Retinoids in Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2012;22: 191-198
5. Budhu AS, Noy N. Direct Chanelling of Retinoic Acid be- tween Cellular retinoic Acid-Binding Protein II and Reti- noic Acid receptor Sensitizes Mammary Carcinoma Cells to Retinoic Acid-Induced Growth Arrest. Mol and Cell Bio- logy 2002; 22: 2632-41
6. Osanai M, Lee GH. Increased expression of the retinoic acid-metabolizing enzyme CYP26A1 during the progression of cervical squamous neoplasia and head and neck cancer. BMC Research Notes 2014, 7:697
7. Rosmiati H, Wardhini BP. Vitamin A. Dalam Farmakologi dan terapi. Edisi 3. FK. Universitas Indonesia.1987;657-660
8. Bethesda. Vitamin A and carotenoids.Facts about dietary supplements. NIH clinical centre 2002;1-11

9. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proceedings of the Nutrition Society*.1999;58: 719-27
10. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A1 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Parma, Italy. *EFSA Journal* ; 13 (3): 4028. 2015. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
11. Bushue N, Wan YJ. Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv drug Deliv Rev* 2010 : 1-30
12. Lemke SL et.al.,2003. Absorption and retinol equivalence of β karoten in human is influenced by dietary vitamin A intake. *J of Lip Res*;44:1591-1600.
13. Zhang Y, Rishi AK, Dawson MI, Tschang R, Farhana L. S-phase Arrest and Apoptosis Induced in Normal Mammary Epithelial Cells by a Novel Retinoid. *Cancer Res* 2000; 60: 2025-32
14. Kravtsov VD et.al. Comparative Analysis of Different Methodological Approaches to the in Vitro Study of Drug-Induced Apoptosis. *Am J Pathol*.1999 ; 155: 1327-39
15. Yasuhara S et.al. Comparison of Comet Assay, Electron Microscopy, and Flow Cytometry for Detection of Apoptosis. *J Histochem Cytochem*.2003 ; 51: 873-85
16. Farias EF et.al. Cellular Retinol-Binding Protein I, a Regulator of Breast Epithelial Retinoic Acid Receptor Activity, Cell Differentiation, and Tumorigenicity. 2005
17. Donato LJ, Noy N. Suppression of mammary Carcinoma Growth by Retinoic Acid: Proapoptotic Genes Are Targets for Retinoic Acid Receptor and Cellular Retinoic Acid- Binding Protein II Signaling. *Cancer Res* 2005; 65: 8193-9
18. Pelengaris S and Khan M. *The Molecular Biology of Cancer*. Second Edition. Wiley-Blackwell. West Sussex. 157. 2015
19. Andriono, Heffen WL. Study of Apoptosis Induction of Hydatidiform Mole Trophoblastic Cell by the Administration of Retinoic Acid. *Indones J Obstet Gynecol* 2008; 32-2: 99-104
20. Sun SY, et al. Identification of Receptor-selective Retinoids That Are Potent Inhibitors of the Growth of Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells. *Clinical Cancer Research* 2000 ; 6 : 1563–1573