

PERAN PROTEIN SIKLIN DALAM REGULASI SIKLUS SEL DAN IMPLIKASINYA TERHADAP PENYAKIT: SUATU TINJAUAN LITERATUR

The Role Of Cyclin Proteins In Cell Cycle Regulation And Its Implications For Disease: A Literature Review

Suharni

Universitas Baiturrahmah

Email: suharni@fk.unbrah.ac.id

Abstract

The cell cycle is a biological process that regulates growth, genetic replication, and cell division in a coordinated manner to maintain tissue homeostasis. Regulation of this process depends on the integrated interactions between cyclin proteins (cyclins), cyclin-dependent kinases (CDKs), cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs), and various checkpoint proteins. Cyclin proteins function as master regulators, specifically activating CDKs at each phase of the cell cycle, ensuring the orderly transitions between G1, S, G2, and M phases. The activity of the cyclin-CDK complex is controlled through mechanisms of synthesis, degradation by the ubiquitin-proteasome system, and checkpoint surveillance, ensuring accurate DNA replication and cell division. Disruption of this system leads to uncontrolled cell proliferation, genomic instability, checkpoint failure, and an increased risk of various diseases, particularly cancer. In addition to its role in oncogenesis, dysregulation of cyclin proteins is also associated with cellular aging, impaired tissue regeneration, and several neurodegenerative diseases. Advances in molecular biology have made the cyclin-CDK pathway a key target for precision therapy, as evidenced by the successful development of CDK4/6 inhibitors in various cancers. This review article discusses the regulatory mechanisms of cyclin proteins in the cell cycle, their roles at each phase of cell division, the clinical implications of dysregulation, and the development of targeted therapies based on current scientific evidence.

Keywords: cyclin proteins, cyclin-dependent kinases, cell cycle, checkpoint, cancer, CDK4/6 inhibitors.

Abstrak

Siklus sel merupakan proses biologis yang mengatur pertumbuhan, replikasi materi genetik, dan pembelahan sel secara terkoordinasi untuk mempertahankan homeostasis jaringan. Regulasi proses ini bergantung pada interaksi yang terintegrasi antara protein siklin (cyclin), cyclin-dependent kinase (CDK), cyclin-dependent kinase inhibitor (CKI), serta berbagai protein checkpoint. Protein siklin berfungsi sebagai regulator utama yang mengaktifkan CDK secara spesifik pada setiap fase siklus sel sehingga transisi fase G1, S, G2, dan M berlangsung secara teratur. Aktivitas kompleks siklin-CDK dikendalikan melalui mekanisme sintesis, degradasi oleh sistem ubiquitin-proteasom, serta pengawasan checkpoint yang memastikan replikasi DNA dan pembelahan sel berlangsung secara akurat. Gangguan regulasi sistem ini menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol, instabilitas genom, kegagalan checkpoint, dan peningkatan risiko berbagai penyakit, terutama kanker. Selain berperan dalam proses onkogenesis, disregulasi protein siklin

juga dikaitkan dengan penuaan seluler, gangguan regenerasi jaringan, dan beberapa penyakit neurodegeneratif. Perkembangan biologi molekuler telah menjadikan jalur siklin–CDK sebagai salah satu target utama terapi presisi, yang ditandai dengan keberhasilan pengembangan inhibitor CDK4/6 pada berbagai jenis kanker. Artikel tinjauan ini membahas mekanisme regulasi protein siklin dalam siklus sel, perannya pada setiap fase pembelahan sel, implikasi klinis akibat disregulasi, serta perkembangan terapi bertarget berdasarkan bukti ilmiah terkini.

Kata kunci: protein siklin, cyclin-dependent kinase, siklus sel, checkpoint, kanker, CDK4/6 inhibitor.

PENDAHULUAN

Siklus sel merupakan proses biologis yang sangat terorganisasi yang mengatur pertumbuhan, duplikasi materi genetik, dan pembelahan sel menjadi dua sel anak yang identik. Pada organisme multiseluler, mekanisme ini berperan penting dalam pertumbuhan, perkembangan, regenerasi jaringan, serta mempertahankan homeostasis. Siklus sel berlangsung melalui empat fase utama, yaitu fase G1 (Gap 1), fase S (sintesis DNA), fase G2 (Gap 2), dan fase M (mitosis), yang dikendalikan oleh sistem regulasi molekuler yang kompleks dan berlangsung secara berurutan.

Pengendalian siklus sel terutama dimediasi oleh interaksi antara protein siklin (cyclin) dan cyclin-dependent kinase (CDK). Protein siklin berfungsi sebagai subunit regulator yang mengaktifkan CDK melalui perubahan konformasi sehingga enzim tersebut mampu memfosforilasi berbagai protein target yang mengatur replikasi DNA, reorganisasi sitoskeleton, kondensasi kromosom, pembentukan gelendong mitosis, serta proses sitokinesis. Berbeda dengan CDK yang diekspresikan relatif konstan sepanjang siklus sel, konsentrasi protein siklin berubah secara periodik sesuai dengan fase yang sedang berlangsung. Fluktuasi ini memungkinkan aktivasi CDK hanya pada waktu yang tepat sehingga setiap fase berlangsung secara terkoordinasi dan tidak saling tumpang tindih.

Selain aktivasi oleh siklin, progresi siklus sel dikendalikan oleh protein penghambat CDK (cyclin-dependent kinase inhibitor/CKI) serta mekanisme checkpoint yang berfungsi mengevaluasi integritas DNA, kecukupan ukuran sel, dan keberhasilan pembentukan spindle mitosis sebelum sel melanjutkan ke fase berikutnya. Sistem pengawasan tersebut berperan penting dalam menjaga stabilitas genom serta mencegah propagasi mutasi yang dapat menyebabkan transformasi sel menjadi ganas.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa gangguan regulasi jalur siklin–CDK merupakan salah satu mekanisme utama yang mendasari perkembangan berbagai penyakit proliferasif, terutama kanker. Overekspresi Cyclin D1, amplifikasi Cyclin E, mutasi gen TP53, hilangnya fungsi protein Retinoblastoma (Rb), maupun inaktivasi CKI seperti p16 dan p21 menyebabkan aktivasi CDK yang tidak terkendali sehingga sel terus mengalami proliferasi meskipun terdapat kerusakan DNA. Kondisi tersebut meningkatkan instabilitas genom, mempercepat akumulasi mutasi, serta memperburuk prognosis berbagai jenis keganasan.

Kemajuan dalam bidang biologi molekuler telah meningkatkan pemahaman mengenai regulasi siklus sel sekaligus membuka peluang pengembangan terapi bertarget. Salah satu pencapaian penting adalah pengembangan inhibitor CDK4/6,

seperti palbociclib, ribociclib, dan abemaciclib, yang terbukti efektif menghambat proliferasi sel kanker pada beberapa subtype kanker payudara dan kini menjadi bagian dari terapi presisi modern. Selain sebagai target terapeutik, protein siklin juga berpotensi dimanfaatkan sebagai biomarker untuk diagnosis, penentuan prognosis, dan pemantauan respons terapi.

Artikel ini bertujuan mengulas secara komprehensif mekanisme regulasi protein siklin dalam siklus sel, fungsi setiap jenis siklin pada berbagai fase pembelahan sel, keterlibatan protein siklin dalam berbagai kondisi patologis, serta perkembangan strategi terapi molekuler yang menargetkan jalur siklin–CDK berdasarkan literatur ilmiah terkini.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode Systematic Literature Review (SLR), yaitu suatu metode penelitian yang bertujuan mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis berbagai hasil penelitian yang relevan secara sistematis, transparan, dan dapat direplikasi. Pendekatan ini dipilih karena mampu memberikan gambaran yang komprehensif mengenai perkembangan penelitian, menemukan kesenjangan penelitian (*research gap*), serta menghasilkan sintesis ilmiah yang dapat dijadikan dasar pengembangan penelitian selanjutnya. (McKenzie. Et. al, 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Regulasi Protein Siklin–Cyclin-Dependent Kinase (CDK) dalam Siklus Sel Mekanisme Regulasi Kompleks Siklin–CDK

Progresi siklus sel dikendalikan oleh interaksi yang terkoordinasi antara protein siklin (*cyclin*) dan *cyclin-dependent kinase* (CDK). CDK merupakan enzim serin/treonin kinase yang terdapat secara relatif konstan sepanjang siklus sel, tetapi hanya menjadi aktif setelah berikatan dengan protein siklin. Ikatan tersebut menyebabkan perubahan konformasi pada CDK sehingga sisi katalitiknya terbuka dan mampu memfosforilasi berbagai protein target yang mengatur replikasi DNA, reorganisasi sitoskeleton, kondensasi kromosom, pembentukan gelendong mitosis, hingga sitokinesis (Morgan, 2007; Alberts et al., 2015).

Berbeda dengan CDK, konsentrasi protein siklin berubah secara periodik sesuai dengan fase siklus sel. Sintesis dan degradasi protein siklin berlangsung secara terkontrol melalui sistem ubiquitin–proteasom, terutama oleh kompleks SCF (Skp1–Cullin–F-box) dan Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome (APC/C). Mekanisme ini memastikan bahwa setiap kompleks siklin–CDK hanya aktif pada fase tertentu sehingga transisi antarfase berlangsung satu arah dan tidak terjadi aktivasi ulang terhadap fase yang telah selesai (Pines, 2011).

Selain dikendalikan oleh sintesis dan degradasi protein, aktivitas kompleks siklin–CDK juga diregulasi melalui fosforilasi, defosforilasi, serta penghambatan oleh kelompok Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor (CKI). Kelompok INK4 (p15, p16, p18, dan p19) secara spesifik menghambat CDK4 dan CDK6, sedangkan famili CIP/KIP (p21, p27, dan p57) menghambat beberapa kompleks siklin–CDK, terutama Cyclin E–CDK2, Cyclin A–CDK2, dan Cyclin B–CDK1. Regulasi berlapis ini memungkinkan sel menghentikan siklus ketika ditemukan kerusakan DNA atau kondisi lingkungan yang tidak mendukung proliferasi.

Peran Protein Siklin pada Setiap Fase Siklus Sel

a) Cyclin D sebagai Pengendali Restriction Point Fase G1

Cyclin D merupakan protein siklin pertama yang diekspresikan setelah sel menerima rangsangan mitogen, seperti *epidermal growth factor* (EGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *insulin-like growth factor* (IGF). Cyclin D berikatan dengan CDK4 atau CDK6 membentuk kompleks Cyclin D–CDK4/6 yang memfosforilasi protein Retinoblastoma (Rb).

Dalam keadaan tidak terfosforilasi, protein Rb menghambat aktivitas faktor transkripsi E2F. Fosforilasi Rb menyebabkan E2F dilepaskan sehingga mengaktifkan berbagai gen yang diperlukan untuk sintesis DNA, termasuk gen penyandi Cyclin E, Cyclin A, DNA polymerase, dan berbagai protein replikasi lainnya. Oleh karena itu, kompleks Cyclin D–CDK4/6 berperan sebagai regulator utama restriction point pada fase G1 yang menentukan apakah sel akan melanjutkan proliferasi atau memasuki fase istirahat (G0) (Sherr & Roberts, 1999; Malumbres & Barbacid, 2009).

b) Cyclin E Menginisiasi Transisi G1–S

Menjelang akhir fase G1, peningkatan aktivitas E2F menginduksi ekspresi Cyclin E. Protein ini kemudian membentuk kompleks dengan CDK2 yang menginisiasi transisi menuju fase sintesis DNA (fase S). Kompleks Cyclin E–CDK2 mengaktifkan pembentukan pre-replication complex pada *origin of replication*, sehingga replikasi DNA dapat dimulai secara tepat waktu.

Selain memulai sintesis DNA, kompleks ini memastikan bahwa sel telah berkomitmen memasuki fase S dan tidak kembali ke fase G1. Oleh karena itu, regulasi Cyclin E harus berlangsung sangat ketat karena ekspresi yang berlebihan dapat memicu *replication stress*, meningkatkan kerusakan DNA, serta menyebabkan instabilitas kromosom (Hwang & Clurman, 2005).

c) Cyclin A Mengatur Replikasi DNA dan Persiapan Mitosis

Selama fase S, Cyclin A berasosiasi dengan CDK2 untuk mengendalikan elongasi replikasi DNA dan mencegah terjadinya replikasi ulang (*DNA re-replication*). Mekanisme ini memastikan bahwa setiap kromosom hanya direplikasi satu kali dalam setiap siklus sel.

Memasuki fase G2, Cyclin A berikatan dengan CDK1 dan mengaktifkan berbagai protein yang diperlukan untuk persiapan mitosis, termasuk reorganisasi sitoskeleton, pematangan sentrosom, dan kondensasi kromatin. Dengan demikian, Cyclin A berfungsi sebagai penghubung antara penyelesaian replikasi DNA dan dimulainya pembelahan sel (Morgan, 2007).

d) Cyclin B Sebagai Pemicu Mitosis

Tahap akhir siklus sel dikendalikan oleh Cyclin B yang berikatan dengan CDK1 membentuk Maturation Promoting Factor (MPF) atau Mitosis Promoting Factor. Kompleks ini menginisiasi mitosis melalui fosforilasi berbagai protein struktural yang mengatur perubahan morfologi inti dan kromosom.

Aktivasi MPF menyebabkan disintegrasi membran inti melalui fosforilasi protein lamina nukleus, mengaktifkan protein condensin untuk memadatkan kromatin menjadi kromosom metafase, serta mengatur pembentukan mikrotubulus spindle yang diperlukan dalam pemisahan kromatid saudara. Setelah seluruh

kromosom berhasil dipisahkan selama anafase, Cyclin B segera didegradasi oleh APC/C sehingga aktivitas CDK1 menurun dan sel dapat menyelesaikan mitosis serta memasuki fase G1 berikutnya. Degradasi Cyclin B merupakan mekanisme penting yang menjamin mitosis berlangsung secara normal dan tidak berkepanjangan (Pines, 2011).

Integrasi Aktivitas Protein Siklin

Keempat kelompok protein siklin bekerja secara berurutan dan saling bergantung. Cyclin D menghubungkan sinyal pertumbuhan dengan dimulainya siklus sel, Cyclin E menginisiasi sintesis DNA, Cyclin A memastikan replikasi DNA berlangsung akurat sekaligus mempersiapkan mitosis, sedangkan Cyclin B mengoordinasikan seluruh proses pembelahan inti sel. Aktivasi dan inaktivasi yang berlangsung secara temporal memungkinkan setiap fase siklus sel berjalan secara terkoordinasi sehingga stabilitas genom tetap terjaga.

Gangguan pada salah satu tahap regulasi tersebut dapat mengakibatkan proliferasi sel yang tidak terkendali, kegagalan checkpoint, instabilitas kromosom, serta peningkatan risiko transformasi neoplastik. Oleh karena itu, sistem siklin–CDK dipandang sebagai pusat regulasi siklus sel sekaligus target utama dalam pengembangan terapi molekuler modern

Checkpoint Siklus Sel dan Mekanisme Pengendalian Kerusakan DNA

Checkpoint Siklus Sel sebagai Sistem Pengawasan Genom

Selain dikendalikan oleh kompleks protein siklin–cyclin-dependent kinase (CDK), siklus sel diawasi oleh mekanisme cell cycle checkpoint yang berfungsi sebagai sistem pengendalian mutu (*quality control system*) untuk memastikan setiap tahapan pembelahan berlangsung secara akurat. Checkpoint bekerja dengan mengevaluasi kondisi sel sebelum transisi menuju fase berikutnya, sehingga replikasi DNA, segregasi kromosom, dan pembelahan sel hanya terjadi apabila seluruh proses sebelumnya telah diselesaikan dengan benar. Melalui mekanisme ini, checkpoint berperan penting dalam mempertahankan stabilitas genom serta mencegah akumulasi mutasi yang dapat menyebabkan transformasi sel menjadi ganas (Alberts et al., 2015; Morgan, 2007).

Pada sel mamalia, terdapat tiga checkpoint utama, yaitu checkpoint G1/S, G2/M, dan spindle assembly checkpoint (SAC) pada fase metafase. Ketiga checkpoint tersebut saling terintegrasi dengan aktivitas kompleks siklin–CDK, protein checkpoint, sistem perbaikan DNA (*DNA damage response*), serta protein penekan tumor (*tumor suppressor*) seperti p53 dan Retinoblastoma (Rb).

Checkpoint G1/S

Checkpoint G1/S merupakan titik keputusan paling penting dalam siklus sel karena menentukan apakah sel akan memasuki fase sintesis DNA atau menghentikan proliferasi. Pada fase ini sel mengevaluasi ukuran sel, ketersediaan nutrisi, keberadaan faktor pertumbuhan, serta integritas DNA.

Apabila DNA mengalami kerusakan, sensor kerusakan DNA seperti ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) dan ATR (ATM and Rad3-related) akan diaktifkan. Kedua protein kinase tersebut kemudian mengaktifasi CHK1 dan CHK2 yang berfungsi menstabilkan protein p53 melalui penghambatan interaksi p53 dengan MDM2. Aktivasi p53 selanjutnya meningkatkan transkripsi CDKN1A yang mengode protein p21, sehingga aktivitas kompleks Cyclin D–CDK4/6 dan

Cyclin E–CDK2 dihambat. Akibatnya, protein Rb tetap berada dalam keadaan aktif dan terus mengikat faktor transkripsi E2F sehingga sel tidak dapat memasuki fase S. Mekanisme ini memberikan waktu bagi sel untuk memperbaiki kerusakan DNA sebelum replikasi berlangsung.

Apabila kerusakan DNA berhasil diperbaiki, kadar p53 akan kembali menurun dan aktivitas kompleks siklin–CDK dipulihkan sehingga siklus sel dapat berlanjut. Sebaliknya, apabila kerusakan bersifat berat atau tidak dapat diperbaiki, p53 akan mengaktifkan jalur apoptosis melalui regulasi berbagai gen proapoptotik, sehingga mencegah propagasi sel yang membawa mutasi.

Checkpoint G2/M

Checkpoint G2/M berfungsi memastikan bahwa seluruh proses replikasi DNA telah selesai secara sempurna sebelum sel memasuki fase mitosis. Pada tahap ini, keberadaan DNA yang belum selesai direplikasi atau masih mengalami kerusakan akan menghambat aktivasi kompleks Cyclin B–CDK1.

Aktivasi ATM dan ATR akibat kerusakan DNA menyebabkan fosforilasi CHK1 dan CHK2 yang selanjutnya menghambat fosfatase Cdc25. Inaktivasi Cdc25 mempertahankan CDK1 dalam keadaan terfosforilasi dan tidak aktif sehingga kompleks Cyclin B–CDK1 gagal menginisiasi mitosis. Dengan demikian, sel memperoleh kesempatan untuk menyelesaikan replikasi DNA dan memperbaiki kerusakan genom sebelum kromosom dipisahkan selama mitosis. Mekanisme ini merupakan salah satu sistem pertahanan utama terhadap instabilitas kromosom dan pembentukan sel anak yang abnormal.

Spindle Assembly Checkpoint

Setelah sel memasuki fase mitosis, mekanisme pengawasan dilanjutkan oleh spindle assembly checkpoint (SAC). Checkpoint ini memastikan bahwa seluruh kromosom telah melekat secara benar pada benang spindle melalui kinetokor sebelum kromatid saudara dipisahkan. Apabila masih terdapat kromosom yang belum terikat secara sempurna, aktivasi Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome (APC/C) akan ditunda sehingga degradasi Cyclin B dan securin belum terjadi. Akibatnya, pemisahan kromatid tidak berlangsung hingga seluruh kromosom berada pada posisi yang tepat. Mekanisme ini sangat penting untuk mencegah terjadinya aneuploidi dan ketidakstabilan kromosom yang sering ditemukan pada berbagai jenis kanker.

Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor (CKI)

Selain checkpoint, aktivitas kompleks siklin–CDK juga dikendalikan oleh kelompok protein penghambat yang dikenal sebagai Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor (CKI). CKI dibagi menjadi dua famili utama, yaitu INK4 dan CIP/KIP.

Famili INK4 yang terdiri atas p15, p16, p18, dan p19 secara spesifik menghambat aktivitas CDK4 dan CDK6 sehingga mencegah pembentukan kompleks Cyclin D–CDK4/6 pada fase G1. Sebaliknya, famili CIP/KIP, yang meliputi p21, p27, dan p57, memiliki spektrum penghambatan yang lebih luas terhadap kompleks Cyclin E–CDK2, Cyclin A–CDK2, maupun Cyclin B–CDK1.

Di antara seluruh anggota CKI, p21 memiliki peran sentral karena merupakan target transkripsi langsung dari p53. Selain menghambat aktivitas CDK, p21 juga berinteraksi dengan Prolifering Cell Nuclear Antigen (PCNA) sehingga memperlambat sintesis DNA dan memberikan waktu bagi mekanisme perbaikan

DNA untuk bekerja secara optimal. Oleh karena itu, jalur ATM/ATR–CHK1/CHK2–p53–p21 merupakan salah satu mekanisme utama yang menjaga integritas genom pada sel normal.

Signifikansi Biologis Checkpoint Siklus Sel

Koordinasi antara protein siklin, CDK, CKI, checkpoint, dan sistem respons kerusakan DNA membentuk jaringan regulasi yang sangat kompleks dalam mempertahankan homeostasis seluler. Gangguan pada salah satu komponen jaringan tersebut dapat menyebabkan hilangnya kontrol proliferasi, meningkatnya instabilitas genom, serta mempercepat akumulasi mutasi yang mendasari proses karsinogenesis.

Temuan terkini menunjukkan bahwa selain berfungsi menghentikan siklus sel, protein p53 juga mengatur metabolisme sel, proses penuaan (*cellular senescence*), ferroptosis, dan respons imun antitumor. Hal ini memperluas pemahaman mengenai peran checkpoint sebagai pusat integrasi berbagai respons sel terhadap stres genotoksik maupun perubahan lingkungan seluler. Oleh karena itu, jalur checkpoint kini menjadi salah satu target utama dalam pengembangan terapi kanker presisi, baik melalui inhibitor CDK, inhibitor CHK1/WEE1, maupun terapi berbasis aktivasi p53.

Disregulasi Protein Siklin, Manifestasi Klinis, dan Terapi Bertarget

Disregulasi Protein Siklin dan Onkogenesis

Regulasi kompleks protein siklin–cyclin-dependent kinase (CDK) sangat penting dalam menjaga keseimbangan antara proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel. Gangguan pada sistem ini menyebabkan hilangnya kontrol terhadap siklus sel sehingga sel tetap berproliferasi meskipun terdapat kerusakan DNA atau sinyal penghentian pertumbuhan. Disregulasi tersebut merupakan salah satu karakteristik utama proses karsinogenesis dan ditemukan pada berbagai jenis keganasan.

Kelainan yang paling sering dijumpai meliputi overekspresi Cyclin D1 (CCND1), amplifikasi Cyclin E (CCNE1), peningkatan aktivitas CDK4/6, hilangnya fungsi protein Retinoblastoma (Rb), mutasi TP53, serta penurunan ekspresi protein penghambat CDK seperti p16INK4a, p21CIP1, dan p27KIP1. Perubahan tersebut menyebabkan aktivasi jalur Cyclin D–CDK4/6–Rb–E2F secara konstitutif sehingga sel terus memasuki fase sintesis DNA tanpa melalui mekanisme checkpoint yang normal.

Overekspresi Cyclin D1 telah dilaporkan pada berbagai keganasan, termasuk kanker payudara, kanker kepala dan leher, kanker esofagus, limfoma mantel, serta beberapa keganasan gastrointestinal. Sebaliknya, peningkatan ekspresi Cyclin E lebih sering dikaitkan dengan replication stress, instabilitas kromosom, dan prognosis klinis yang lebih buruk karena mempercepat akumulasi mutasi genom.

Instabilitas Genom sebagai Konsekuensi Disregulasi Siklin

Salah satu konsekuensi biologis paling penting dari disregulasi protein siklin adalah terjadinya chromosomal instability (CIN). Aktivasi kompleks siklin–CDK yang tidak terkendali menyebabkan replikasi DNA berlangsung sebelum proses perbaikan selesai sehingga meningkatkan kemungkinan terbentuknya *DNA double-strand breaks*, kesalahan segregasi kromosom, serta aneuploidi.

Instabilitas genom menghasilkan heterogenitas genetik antarsel dalam satu tumor. Kondisi ini memungkinkan terbentuknya subpopulasi sel kanker dengan karakteristik biologis yang berbeda, termasuk kemampuan proliferasi yang lebih tinggi, peningkatan potensi metastasis, serta resistensi terhadap kemoterapi, radioterapi, maupun terapi target. Oleh karena itu, CIN saat ini dipandang sebagai salah satu indikator penting progresivitas kanker dan target potensial dalam pengembangan terapi antikanker generasi berikutnya.

Manifestasi Klinis Disregulasi Protein Siklin

Secara klinis, disregulasi jalur siklin–CDK ditandai oleh peningkatan proliferasi sel, pembentukan massa tumor, invasi jaringan sekitar, serta metastasis ke organ lain. Pada pemeriksaan histopatologi, tumor dengan aktivitas jalur siklin–CDK yang tinggi umumnya menunjukkan indeks proliferasi yang meningkat, ketidakstabilan kromosom, dan derajat keganasan yang lebih tinggi.

Selain berperan dalam kanker, penelitian terbaru menunjukkan bahwa gangguan regulasi siklus sel juga terlibat pada berbagai penyakit non-neoplastik. Aktivasi kembali siklus sel pada neuron pascamitotik dikaitkan dengan proses neurodegenerasi, sedangkan peningkatan ekspresi p16 dan p21 berhubungan dengan *cellular senescence* yang berkontribusi terhadap penuaan biologis dan penurunan kemampuan regenerasi jaringan. Dengan demikian, sistem siklin–CDK memiliki peran yang jauh lebih luas daripada sekadar mengatur pembelahan sel.

Terapi Bertarget Berbasis Inhibitor CDK4/6

Pemahaman yang semakin mendalam mengenai jalur siklin–CDK telah mendorong pengembangan terapi bertarget berupa inhibitor CDK4/6. Obat-obatan seperti palbociclib, ribociclib, dan abemaciclib bekerja dengan menghambat aktivitas kompleks Cyclin D–CDK4/6 sehingga protein Retinoblastoma tetap berada dalam keadaan aktif. Akibatnya, faktor transkripsi E2F tidak dilepaskan dan sel berhenti pada fase G1 tanpa melanjutkan sintesis DNA.

Saat ini inhibitor CDK4/6 telah menjadi bagian penting dalam tata laksana kanker payudara reseptor hormon positif (HR+)/HER2-negatif dan terus dievaluasi pada berbagai keganasan lain. Berbagai uji klinis dan meta-analisis menunjukkan bahwa kombinasi inhibitor CDK4/6 dengan terapi endokrin secara bermakna meningkatkan *progression-free survival*, memperpanjang *overall survival*, serta mempertahankan kualitas hidup pasien dibandingkan terapi endokrin saja.

Mekanisme Resistensi terhadap Inhibitor CDK4/6

Walaupun memberikan manfaat klinis yang signifikan, sebagian pasien akhirnya mengalami resistensi terhadap terapi inhibitor CDK4/6. Mekanisme resistensi tersebut bersifat kompleks dan melibatkan perubahan molekuler pada berbagai jalur regulasi siklus sel.

Beberapa mekanisme yang telah diidentifikasi meliputi hilangnya fungsi protein Rb, amplifikasi Cyclin E, peningkatan aktivitas CDK2, aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR, perubahan sinyal MAPK, serta adaptasi metabolisme sel kanker. Aktivasi jalur alternatif tersebut memungkinkan sel tetap memasuki fase S meskipun aktivitas CDK4/6 telah dihambat. Selain itu, perubahan mikrolingkungan tumor dan modulasi sistem imun juga diketahui berkontribusi terhadap berkurangnya efektivitas terapi.

Arah Pengembangan Terapi Masa Depan

Perkembangan riset terkini menunjukkan bahwa strategi pengobatan tidak lagi hanya berfokus pada penghambatan CDK4/6 sebagai terapi tunggal. Berbagai penelitian mengevaluasi kombinasi inhibitor CDK4/6 dengan imunoterapi, inhibitor PI3K, inhibitor PARP, terapi anti-HER2, serta inhibitor checkpoint DNA seperti CHK1, ATR, dan WEE1 untuk mengatasi resistensi dan meningkatkan efektivitas terapi.

Selain itu, identifikasi biomarker molekuler seperti status RB1, amplifikasi CCND1, ekspresi Cyclin E, mutasi TP53, dan perubahan jalur PI3K diperkirakan akan menjadi dasar penerapan precision oncology, yaitu pemilihan terapi yang disesuaikan dengan karakteristik molekuler masing-masing pasien. Pendekatan ini diharapkan mampu meningkatkan keberhasilan terapi sekaligus mengurangi efek samping yang tidak diperlukan.

KESIMPULAN

Protein siklin merupakan regulator utama yang mengendalikan progresi siklus sel melalui aktivasi *cyclin-dependent kinase* (CDK) secara terkoordinasi. Aktivasi kompleks siklin-CDK yang berlangsung secara temporal memastikan bahwa setiap fase siklus sel—G1, S, G2, dan M—berjalan secara berurutan, sehingga replikasi DNA, segregasi kromosom, dan pembelahan sel berlangsung dengan akurat. Regulasi ini diperkuat oleh keberadaan *cyclin-dependent kinase inhibitor* (CKI), protein checkpoint, serta sistem respons terhadap kerusakan DNA yang secara kolektif menjaga stabilitas genom dan mencegah terjadinya proliferasi sel yang tidak terkendali.

Disregulasi jalur siklin-CDK merupakan salah satu mekanisme molekuler utama yang mendasari berbagai penyakit proliferasi, terutama kanker. Overekspresi protein siklin, peningkatan aktivitas CDK, mutasi gen penekan tumor seperti TP53 dan RB1, maupun hilangnya fungsi CKI menyebabkan kegagalan checkpoint, instabilitas genom, serta akumulasi mutasi yang mempercepat proses karsinogenesis. Selain pada kanker, gangguan regulasi siklus sel juga dikaitkan dengan penuaan seluler, gangguan regenerasi jaringan, dan beberapa penyakit neurodegeneratif, sehingga menunjukkan bahwa sistem siklin-CDK memiliki peran biologis yang jauh lebih luas dibandingkan sekadar mengatur pembelahan sel.

Perkembangan biologi molekuler dalam dua dekade terakhir telah menghasilkan berbagai strategi terapi bertarget yang berfokus pada jalur siklin-CDK. Inhibitor CDK4/6, seperti palbociclib, ribociclib, dan abemaciclib, telah menjadi standar terapi pada beberapa sub tipe kanker payudara dan menunjukkan manfaat klinis yang signifikan dalam meningkatkan *progression-free survival* serta *overall survival*. Penelitian terbaru juga mengembangkan kombinasi inhibitor CDK dengan imunoterapi, inhibitor PARP, inhibitor PI3K/AKT/mTOR, serta inhibitor checkpoint DNA untuk mengatasi resistensi terapi dan meningkatkan efektivitas pengobatan.

Dengan semakin berkembangnya pendekatan *precision medicine*, identifikasi biomarker molekuler yang berkaitan dengan jalur siklin-CDK diharapkan mampu mendukung diagnosis yang lebih akurat, menentukan

prognosis, serta memandu pemilihan terapi yang lebih personal. Oleh karena itu, protein siklin tidak hanya merupakan regulator fisiologis siklus sel, tetapi juga menjadi biomarker diagnostik, indikator prognosis, dan target terapeutik yang sangat penting dalam pengembangan pengobatan modern.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). Garland Science.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., et al. (2016). *Molecular Cell Biology* (8th ed.). W.H. Freeman.
- Morgan, D. O. (2007). *The Cell Cycle: Principles of Control*. New Science Press.
- Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Orr, R. B. (2020). *Campbell Biology* (12th ed.). Pearson.
- Finn, R. S., et al. (2016). Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375, 1925–1936.
- Hwang, H. C., & Clurman, B. E. (2005). Cyclin E in normal and neoplastic cell cycles. *Oncogene*, 24, 2776–2786.
- Malumbres, M., & Barbacid, M. (2009). Cell cycle, CDKs and cancer: A changing paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 9, 153–166.
- Pines, J. (2011). Cubism and the cell cycle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12, 427–438.
- Reed, S. I. (2003). Ratchets and clocks: The cell cycle, ubiquitylation and protein turnover. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4, 855–864.
- Sherr, C. J., & Roberts, J. M. (1999). CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & Development*, 13, 1501–1512.
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2003). The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Proliferation*, 36(3), 131–149.
- Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23, 74–88.
- Nurse, P. (2024). The discovery of cyclin-dependent kinases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25, 763.
- Pellarin, I., Dall'Acqua, A., Favero, A., et al. (2025). Cyclin-dependent protein kinases and cell cycle regulation in biology and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 11.
- Asciolla, J. J., Wu, X., Adamopoulos, C., et al. (2025). Resistance mechanisms and therapeutic strategies of CDK4 and CDK6 kinase targeting in cancer. *Nature Cancer*, 6, 24–40.
- Shanabag, A., Armand, J., Son, E., et al. (2025). Targeting CDK4/6 in breast cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 57, 312–322.
- Marei, H. E., Bedair, K., Hasan, A., et al. (2025). Targeting CDKs in cancer therapy: Advances in PROTACs and molecular glues. *npj Precision Oncology*, 9, 204.
- Gong, Y., & Li, H. (2024). CDK7 in breast cancer: Mechanisms of action and therapeutic potential. *Cell Communication and Signaling*, 22, 226.

- Csergeová, L., Krbušek, D., & Janoštiak, R. (2024). CIP/KIP and INK4 families as hostages of oncogenic signaling. *Cell Division*, 19, 11.
- Karimbayli, J., Pellarin, I., Belletti, B., et al. (2024). Insights into the structural and functional activities of PCTAIRE CDKs. *Molecular Cancer*, 23, 135.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). Garland Science.
- Cavalu, S., Abdelhamid, A. M., Saber, S., et al. (2024). Cell cycle machinery in oncology: A comprehensive review of therapeutic targets. *The FASEB Journal*, 38, e23734. <https://doi.org/10.1096/fj.202400769R>
- Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., et al. (2016). Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936.
- Hwang, H. C., & Clurman, B. E. (2005). Cyclin E in normal and neoplastic cell cycles. *Oncogene*, 24(17), 2776–2786.
- Lee, C. F., Pienta, K. J., & Amend, S. R. (2024). The involvement of cyclin-dependent kinase 7 (CDK7) and 9 (CDK9) in coordinating transcription and cell cycle checkpoint regulation. *Cell Cycle*, 23(21–24), 962–974.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., et al. (2016). *Molecular Cell Biology* (8th ed.). W. H. Freeman.
- Malumbres, M., & Barbacid, M. (2009). Cell cycle, CDKs and cancer: A changing paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 9(3), 153–166.
- Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23, 74–88.
- Morgan, D. O. (2007). *The Cell Cycle: Principles of Control*. New Science Press.
- M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 178–189. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>
- Nurse, P. (2024). The discovery of cyclin-dependent kinases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25, 763.
- Pellarin, I., Dall'Acqua, A., Favero, A., et al. (2025). Cyclin-dependent protein kinases and cell cycle regulation in biology and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 11.
- Pines, J. (2011). Cubism and the cell cycle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12(7), 427–438.
- Reed, S. I. (2003). Ratchets and clocks: The cell cycle, ubiquitylation and protein turnover. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(11), 855–864.
- Sherr, C. J., & Roberts, J. M. (1999). CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & Development*, 13(12), 1501–1512.
- Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Orr, R. B. (2020). *Campbell Biology* (12th ed.). Pearson.
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2003). The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Proliferation*, 36(3), 131–149.



Asciolla, J. J., Wu, X., Adamopoulos, C., et al. (2025). Resistance mechanisms and therapeutic strategies of CDK4 and CDK6 kinase targeting in cancer. *Nature Cancer*, 6, 24–40.

Recent advances in regulating the cell cycle through inhibiting CDKs for cancer treatment. (2025). *Chinese Journal of Natural Medicines*, 23(3), 286–298.