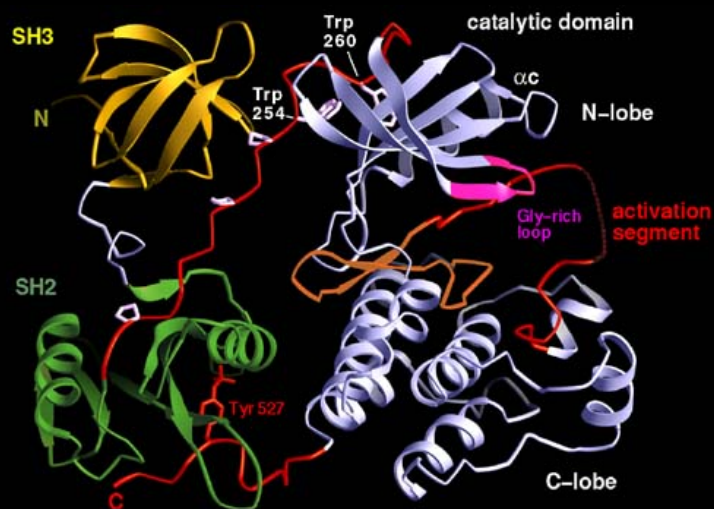


Reseptor tyrosine kinase (RTK)

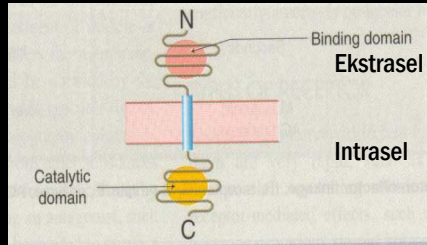
Src-family tyrosine kinase



Src-family tyrosine kinase Hck. F. Sicheri, I. Moarefi, J. Kuriyan, Nature, February 13, 1997

Receptor Tyrosine Kinase (RTK)

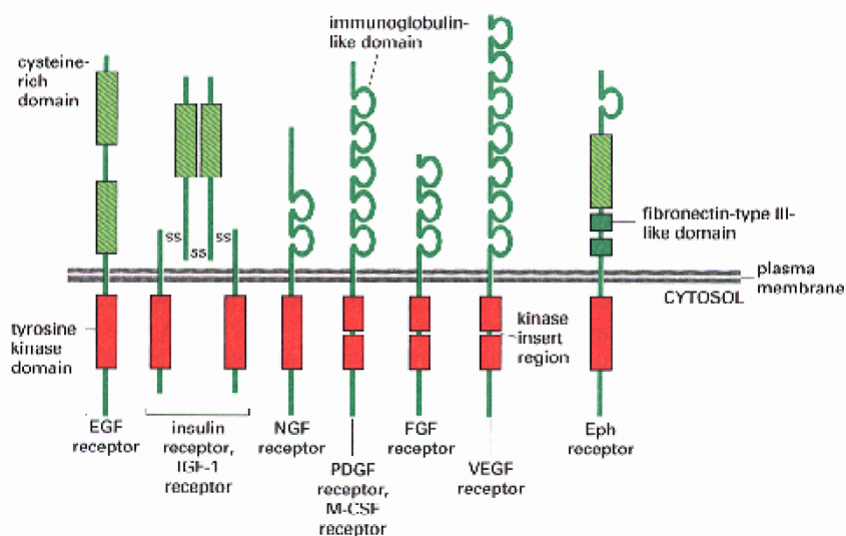
- Kinase ?
- Struktur reseptor ?
- Merupakan protein dengan single transmembrane
- Memiliki *extracellular ligand binding domain*
- Memiliki *intracellular tyrosine kinase/catalytic domain*



Examples:

Receptor Insulin, Reseptor Growth factors (PDGF, EGF, NGF, etc), Receptor cytokines

Receptors with Tyrosine Kinase Activity



Dua jalur penting pada transduksi signal RTK adalah:

Ras/Raf/MAP kinase pathway → cell division, growth and differentiation → contoh: reseptor growth factor, reseptor insulin

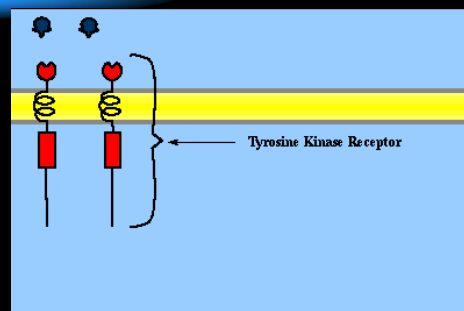
Jak/Stat pathway → mengontrol sintesis dan pelepasan berbagai mediator inflamasi → contoh : reseptor cytokines

Jak = Janus Kinase

STAT = signal transducer and activator of transcription

Transduksi signal pada RTK

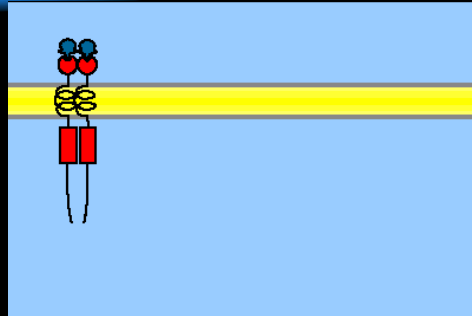
Ras/Raf/MAP kinase pathway



- Melibatkan peristiwa **dimerisasi** atau **perubahan konformasi**

Transduksi signal pada RTK

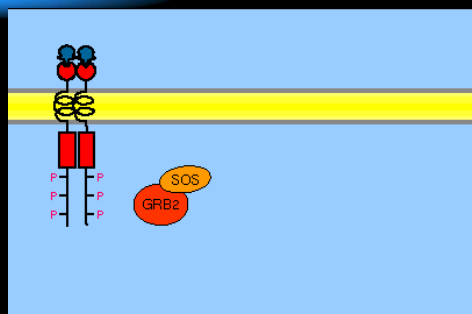
Ras/Raf/MAP kinase pathway



- Terjadi **autofosforilasi** atau **transfosforilasi**

Transduksi signal pada RTK

Ras/Raf/MAP kinase pathway

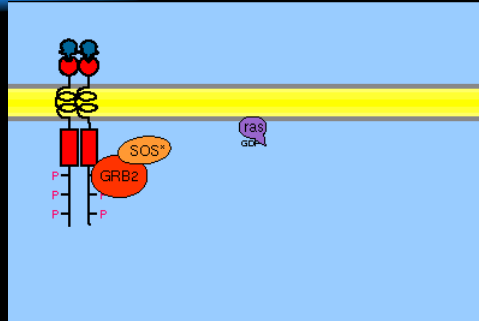


Tirosin yang terfosforilasi (**phosphotyrosine**) akan bertindak sebagai tempat ikatan bagi protein lain → yaitu protein yang mengandung **SH2 domains** → Grb2

SH2 domain : **S**rc **h**omology **r**egion **2** → suatu jenis kelompok protein yang dapat mengenal tirosin yang terfosforilasi

Transduksi signal pada RTK

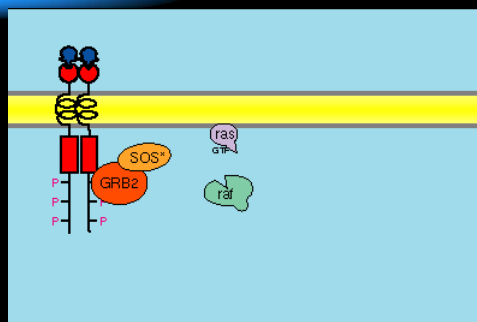
Ras/Raf/MAP kinase pathway



Grb2 terikat dengan SOS. SOS adalah suatu *guanyl nucleotide-release protein (GNRP)* → jika teraktivasi akan menyebabkan pertukaran GDP dengan GTP pada suatu protein G, yaitu Ras → Ras menjadi aktif

Transduksi signal pada RTK

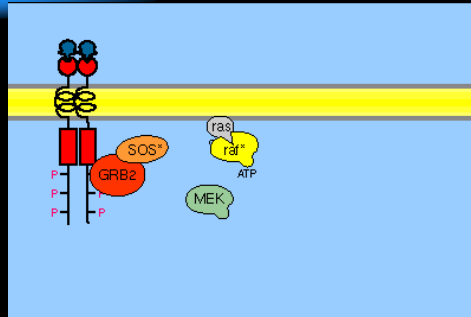
Ras/Raf/MAP kinase pathway



Ras merupakan protein penting dalam signaling RTK → berfungsi mengantarkan signal dari reseptor tyrosine kinase ke dalam nukleus. Ras yang teraktivasi akan mengaktifkan kinase seluler yaitu raf-1

Transduksi signal pada RTK

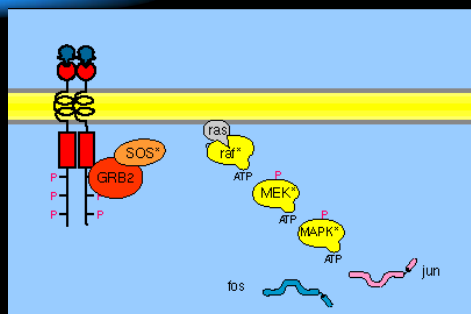
Ras/Raf/MAP kinase pathway



Raf-1 kinase kemudian akan memfosforilasi cellular kinase yang lain yaitu MEK → MEK menjadi aktif

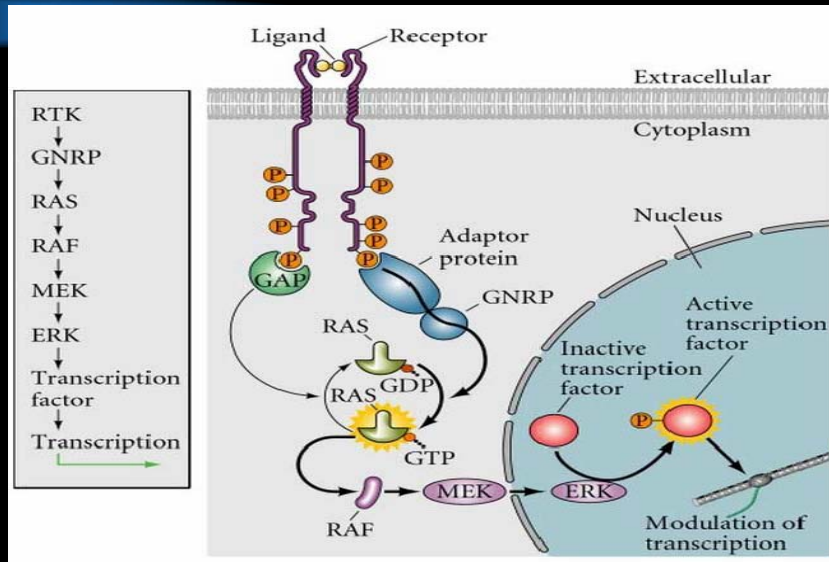
Transduksi signal pada RTK

Ras/Raf/MAP kinase pathway

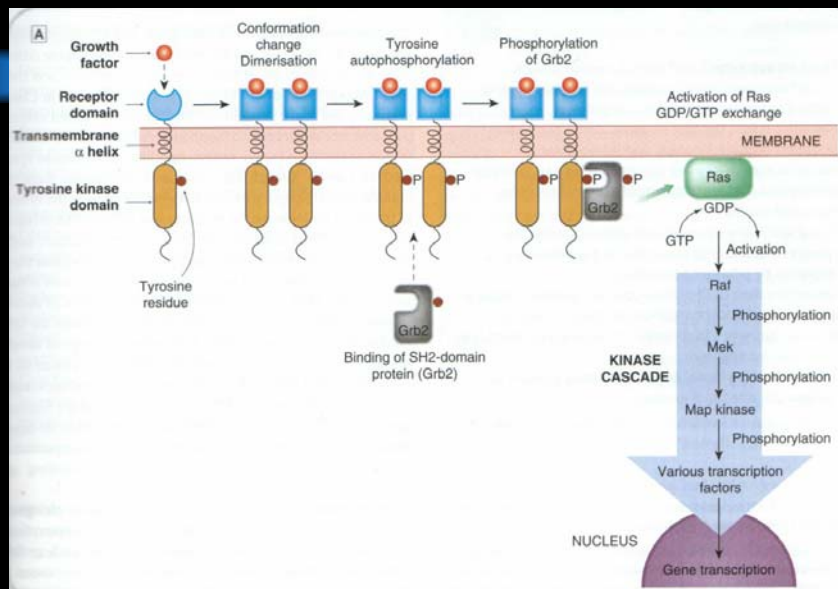


Salah satu target akhir kinase cascade adalah faktor transkripsi → contoh : fos dan jun
Fosforilasi faktor transkripsi → menjadi aktif dan mengikat DNA
→ mempengaruhi perubahan transkripsi gen

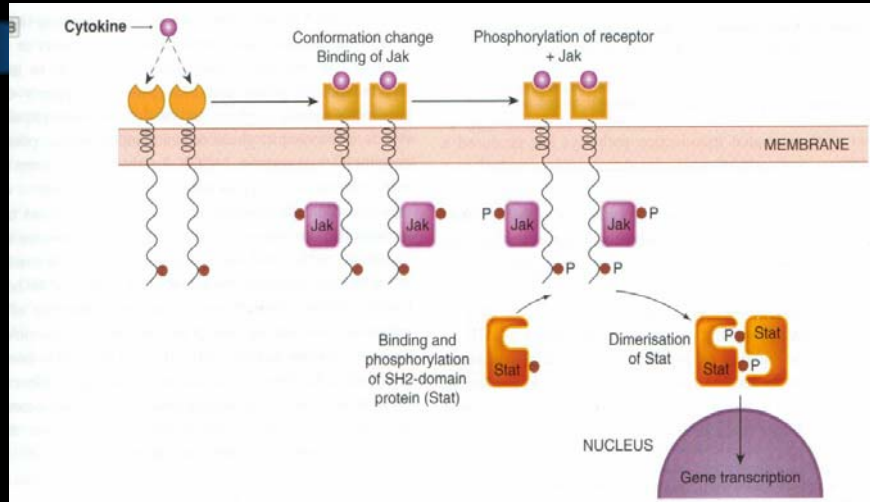
Aktivasi Reseptor Tirosin Kinase Ras/Raf/MAP kinase pathway



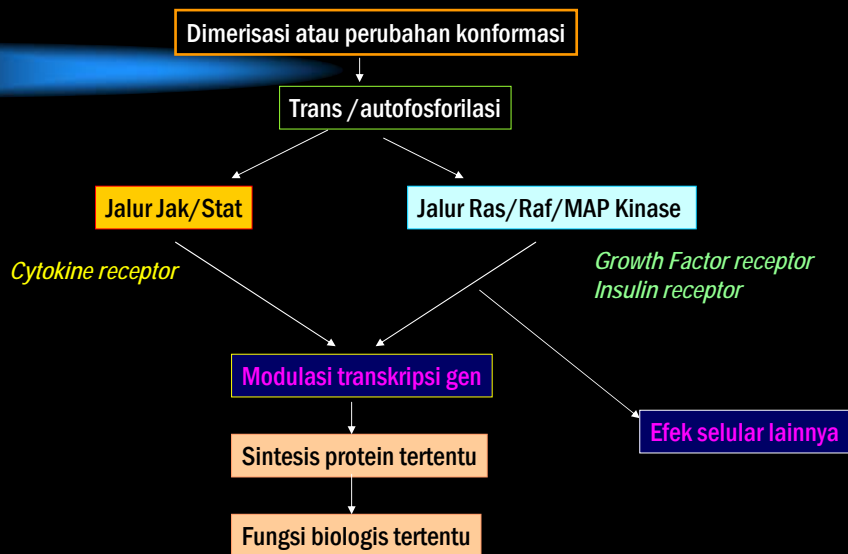
Ras/Raf/MAP kinase pathway



Aktivasi melalui Jak/Stat pathway



Activation ?



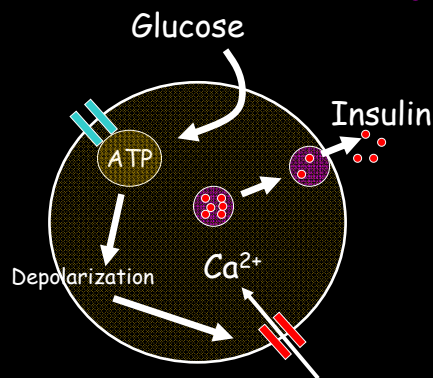
Ras/Raf/MAP kinase pathway

Contoh :

- Reseptor insulin
- Reseptor growth factor

Reseptor insulin

Mechanism of Insulin Release



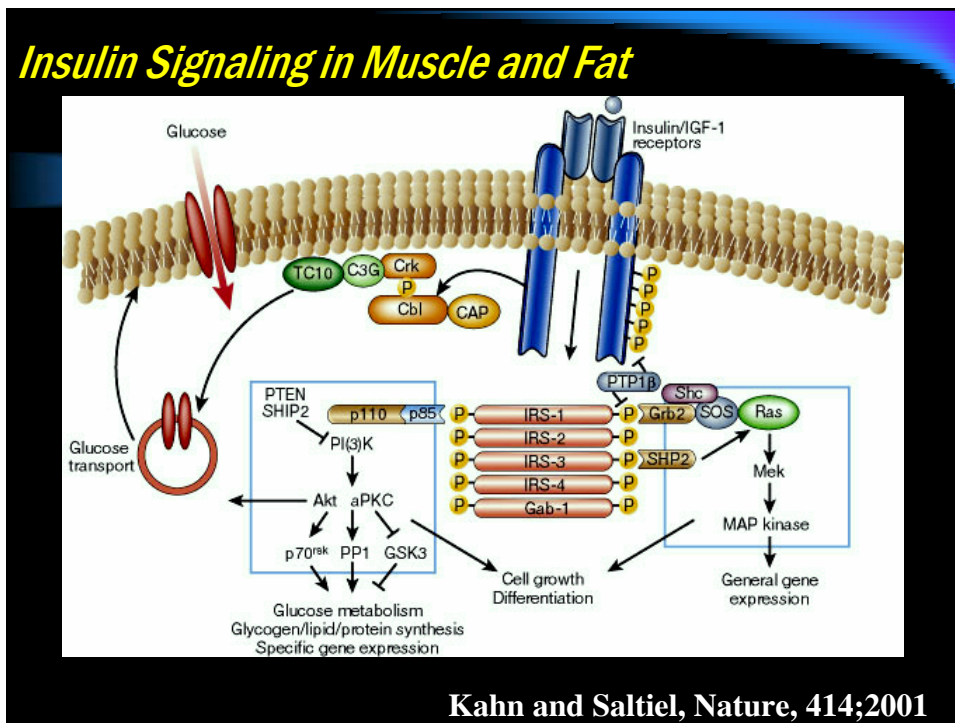
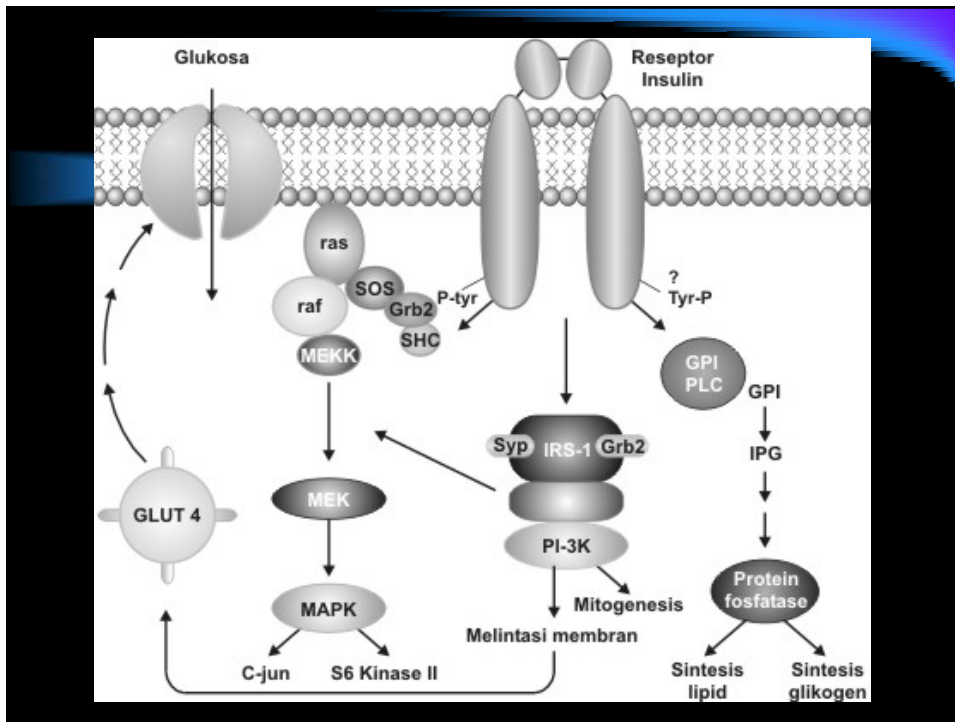
- After a meal
 - ◆ Glucose taken up
 - ◆ Glucolysis → ATP
 - ◆ K_{ATP} channels blocked
 - ◆ Depolarization
 - ◆ Ca²⁺ influx
 - ◆ Secretory insulin release stimulated

Reseptor Insulin

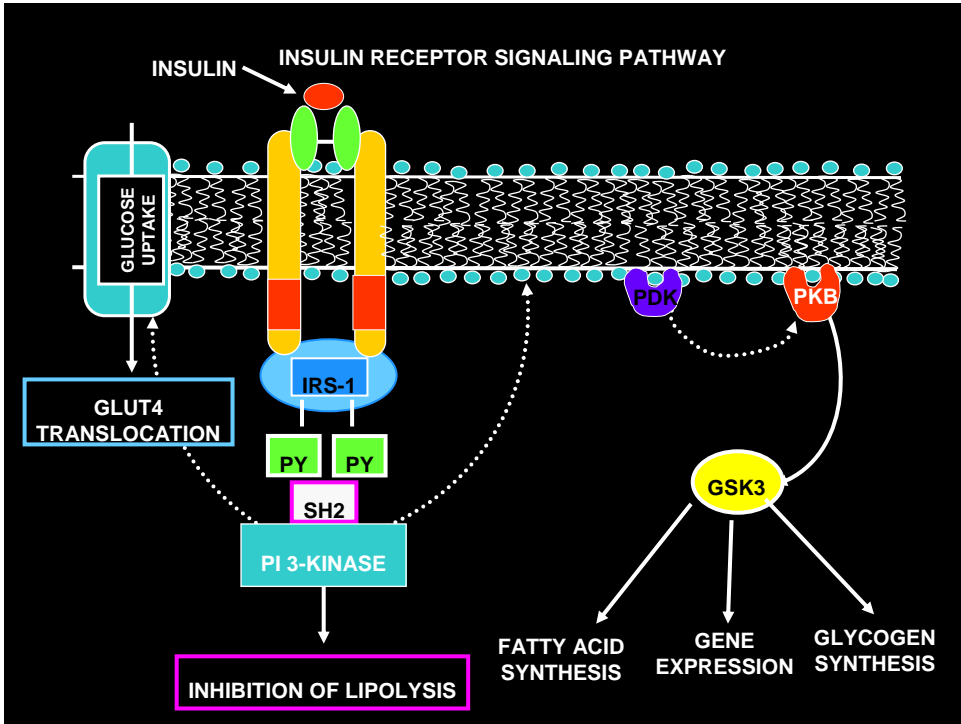
Insulin ?

Aktivasi reseptor insulin menghasilkan efek, a.l.:

- translokasi GLUT-4 ke membran sel untuk mentranspor glukosa masuk ke dalam sel
- sintesis lipid (anti lipolisis)
- sintesis glikogen di hepar → *when the supply of glucose is abundant, insulin "tells" the liver to bank as much of it as possible for use later.*



Kahn and Saltiel, Nature, 414;2001

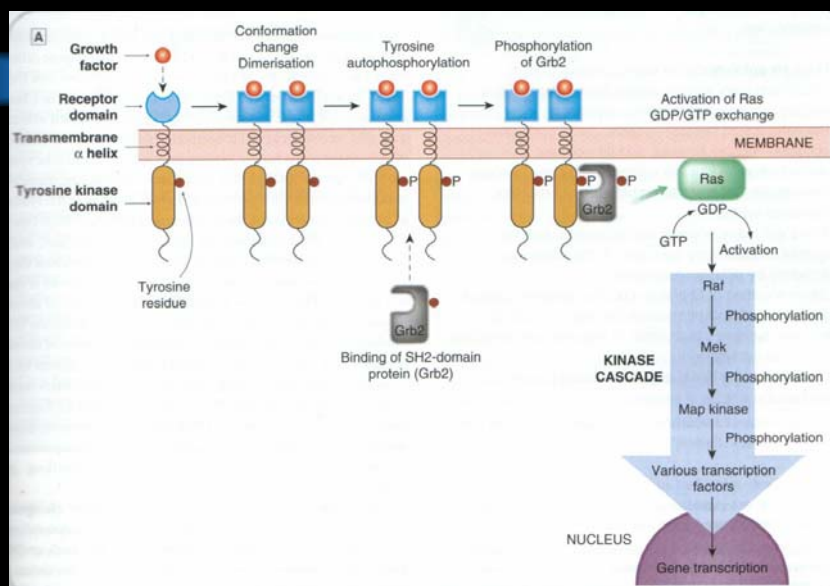


Reseptor growth factor

Growth factor

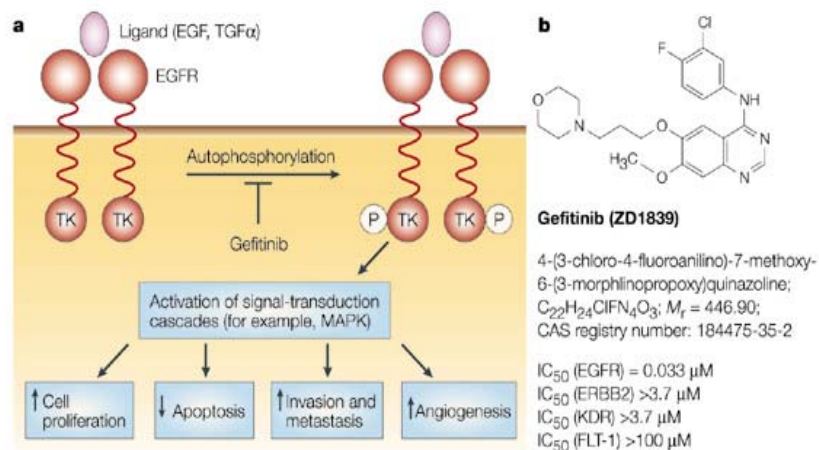
- Penting dalam pertumbuhan, proliferasi, dan diferensiasi sel
- Terdapat overekspresi reseptor growth factor pada sel-sel kanker
→ contoh : reseptor **EGF** terekspresi > 100 X pada kanker epitelial → → Penghambatan aktivasi reseptor EGF → dapat menekan pertumbuhan kanker
- Sebaliknya, pada penyakit gangguan pertumbuhan, mungkin terjadi **defisiensi growth factor** atau **gangguan aktivasi receptor growth factor**

RESEPTOR GROWTH FACTOR



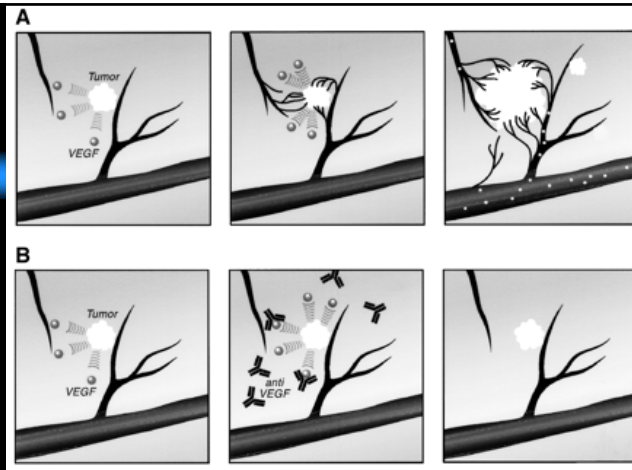
Contoh obat yang beraksi pada reseptor growth factor

Reseptor	Obat	Sifat	Efek
Epithelial Growth Factor (EGF), Epidermal GF	erlotinib (TARCEVA), gefitinib (IRESSA), lapatinib (Tykerb)	antagonis	Menghambat pertumbuhan sel epithelial → anti kanker
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	semaxanib	antagonis	Menghambat angiogenesis → anti kanker
	bevacizumab (AVASTIN)	Antibody monoclonal thdp VEGF	Anti angiogenesis
Insulin-like Growth Factor (IGF)	Mecasermin (INCRELEX)	agonis	Membantu pertumbuhan
Keratinocyte Growth Factor (KGF)	Palifermin (KEPIVANCE)	agonis	Mencegah mucositis oral pada kemoterapi



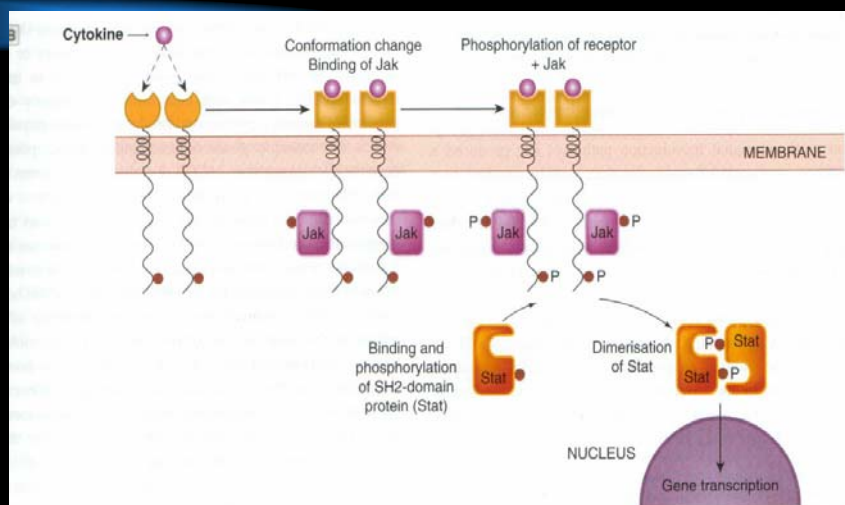
Nature Reviews | Cancer

Anti-VEGF Bevacizumab



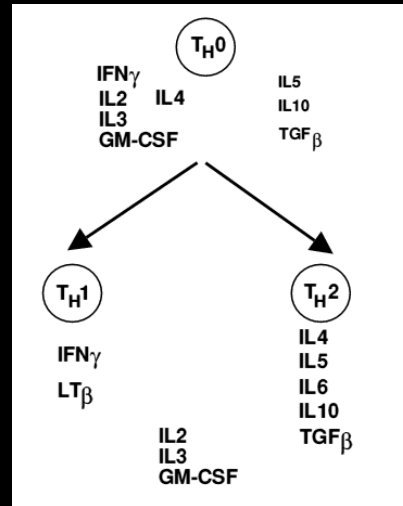
- A. Normal tumor growth. When a growing tumor reaches a critical size (0.5–2 mm), it can no longer supply itself with nutrients and oxygen from nearby small blood vessels. In response, the tumor secretes proteins called **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)** that attach to nearby blood vessels and stimulate growth towards the tumor.
- B. Possible anti-VEGF mechanism of action. **Anti-VEGF**, a monoclonal antibody specific for VEGF, blocks the signals from the tumor that prompt blood vessel growth. Without nutrients and oxygen, the tumor stops growing.

Aktivasi melalui Jak/Stat pathway contoh : Reseptor cytokines

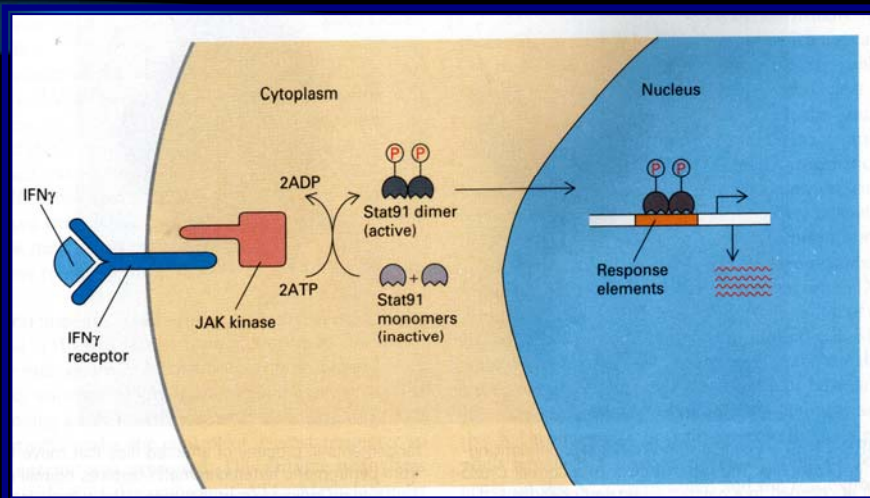


Cytokines

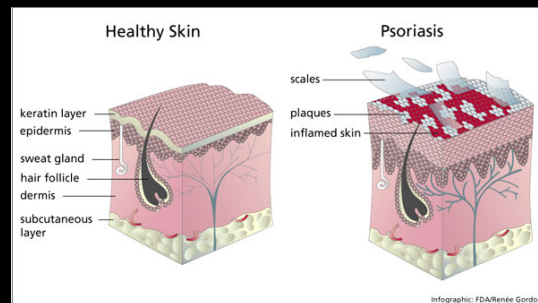
- Cytokines** : Protein dengan BM rendah (10-30 kDa) yg memperantari bermacam-macam fungsi yang terkait dengan sistem imunitas. Sebagian besar sel-sel dalam tubuh dapat menghasilkan dan berespon terhadap sitokin → sebagai “alat komunikasi” → contoh : **Interleukin (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-15, dll.; tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , dll.**



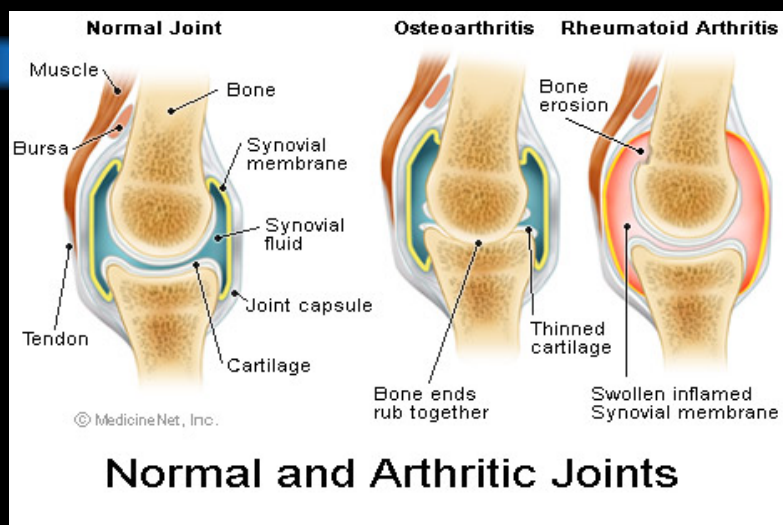
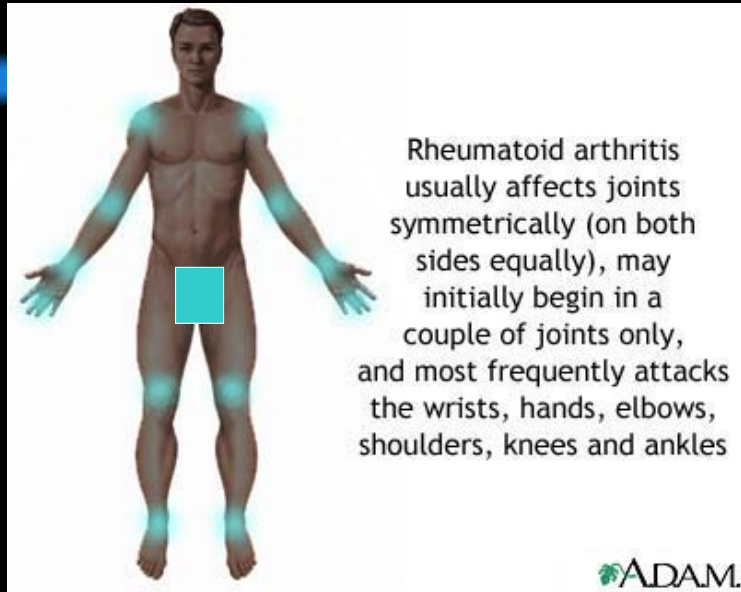
Contoh : Signaling IFN γ (interferon gamma)

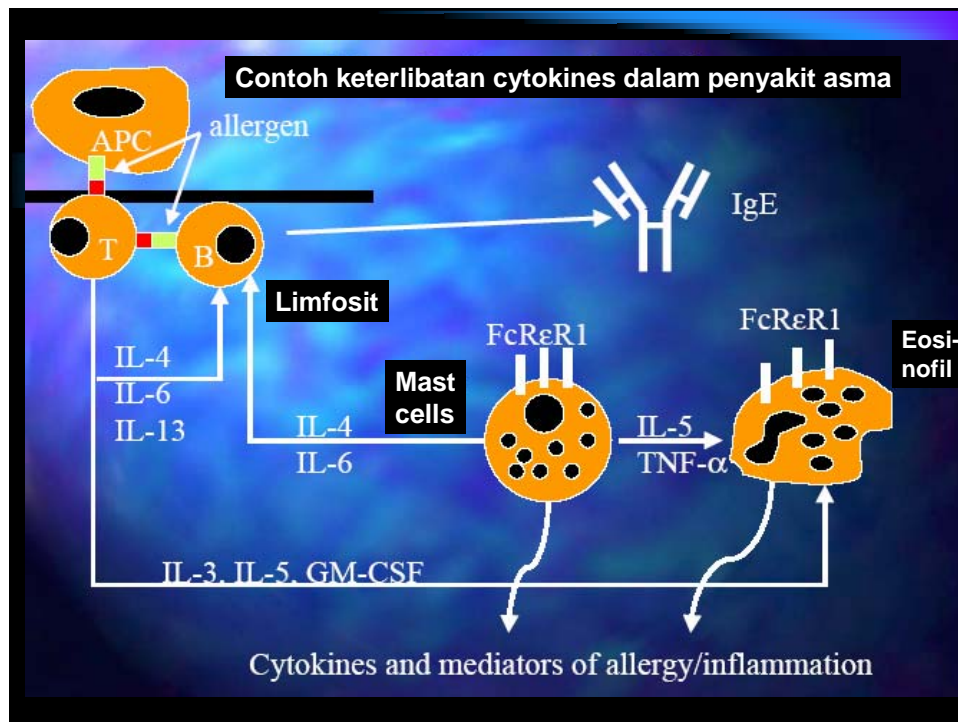


- Reseptor cytokines : terlibat dalam proses atau penyakit inflamasi/sistem imunitas → asma, rematik, psoriasis, dll
- Contoh : IL-4 memicu produksi IgE dari B-cells
IL-5 merupakan kemo-atraktan bagi eosinofil
TNF- α dan IL-1 terlibat dalam arthritis rematoid
IL-10 merupakan cytokines utama pd psoriasis



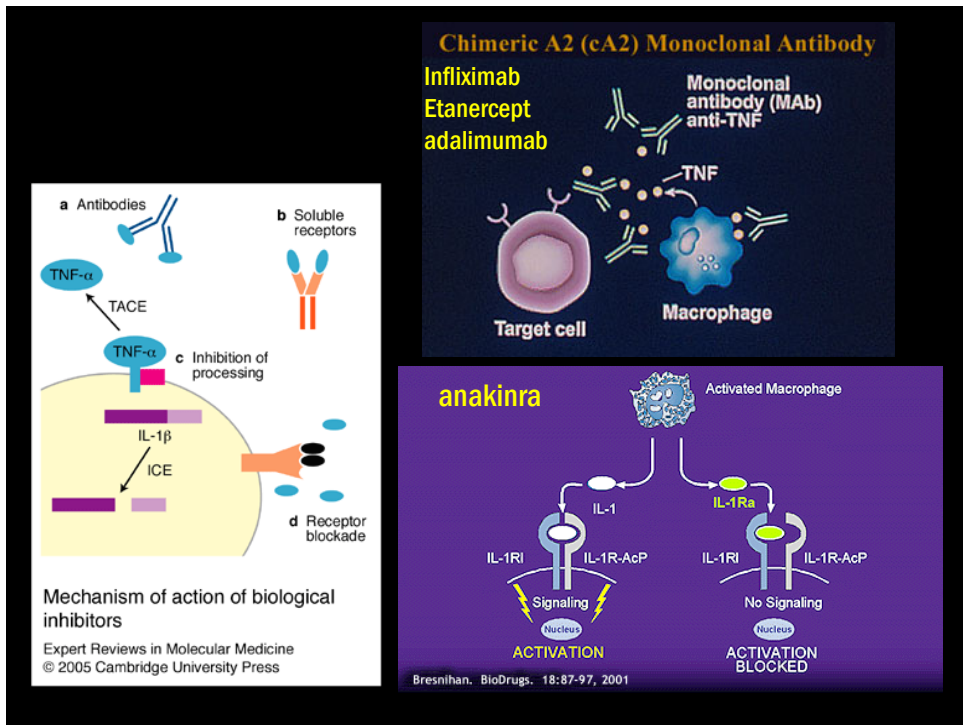
Psoriasis





Penggunaan cytokines dan antagonis reseptornya secara klinis

- **Anti IL-4 (omalizumab)** → memblokir produksi IgE → mencegah reaksi alergi
- **Anti IL-5 (mepolizumab)** → mencegah migrasi eosinofil → mencegah inflamasi alergi pada penyakit asma
- **IFN-α (interferon-alpha)** → pengobatan Hepatitis C Virus dan infeksi virus lain
- **IL-2 (interleukin-2)** → adjuvant pada terapi bladder cancer
- **Anti TNF (infliximab, etanercept, adalimumab)** → rheumatoid arthritis
- **IL-1Ra (interleukin-1 receptor antagonist) anakinra (Kineret)** → rheumatoid arthritis
- **IL-10** → psoriasis



selesai