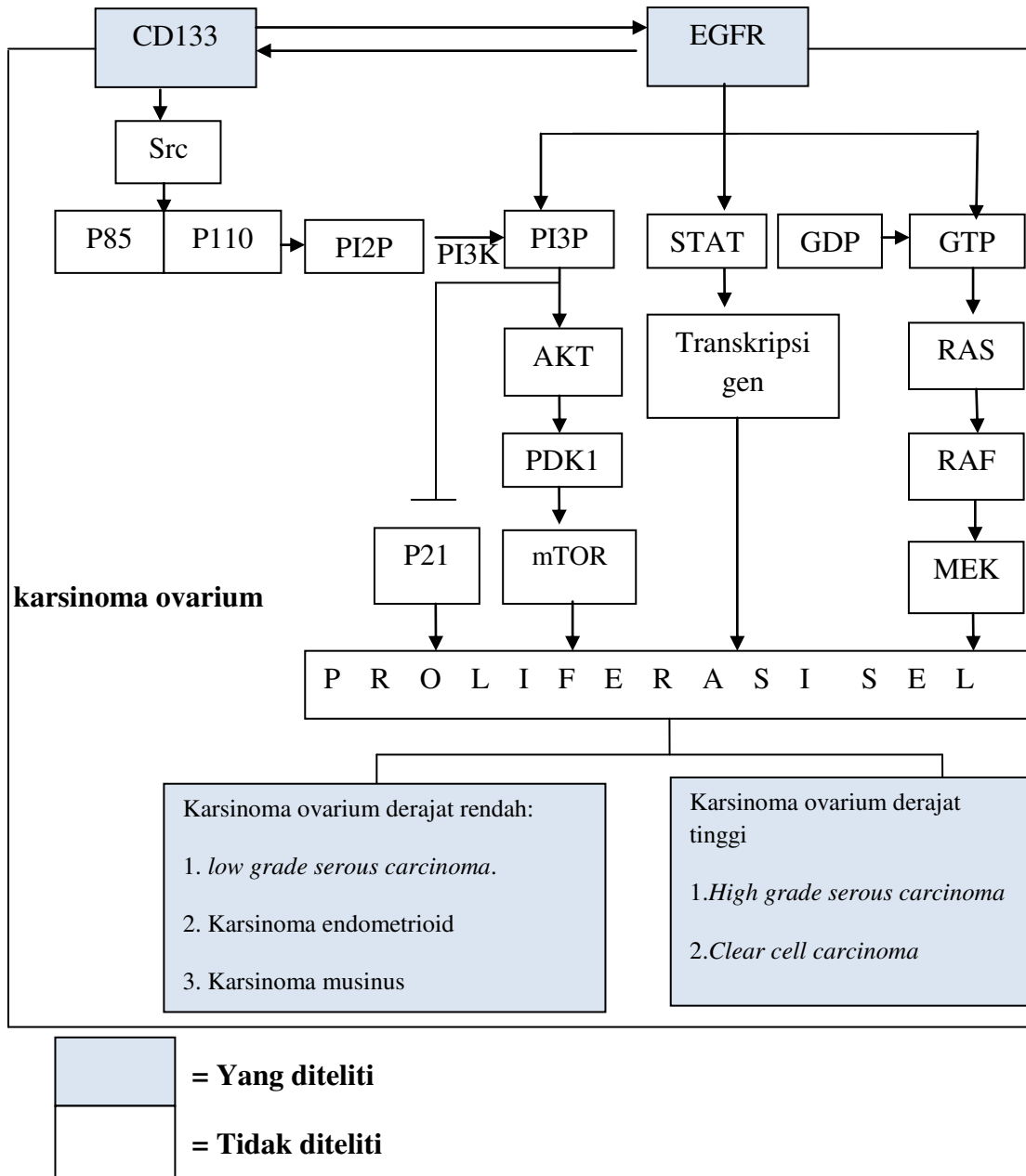


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka konsep



Gambar 3.1 Kerangka konsep

### Penjelasan kerangka konsep

CD133 meningkatkan regulasi sinyal EGFR-Akt melalui stabilisasi EGFR, EGFR yang stabil dapat berikatan langsung dengan CD133. Tirosin-828 dan tirosin 852 di *cytoplasmic tail* CD133 difosforilasi oleh *Src family kinase* (Jang *et al.*, 2017). PI3K terdiri dari subunit katalitik p110 dan subunit regulator p85. Subunit p110 PI3K memfosforilasi *phosphatidylinositol-4,5 biphosphat* (PIP2) menjadi *phosphatidylinositol-4,5,6 triphosphat* (PIP3), perubahan PIP2 menjadi PIP3 akan mengaktifkan PDK1 melalui Akt (Leary *et al.*, 2013) PIP2 menjadi PIP3 akan menghilangkan fungsi pada tumor suppressor (Cheaib *et al.*, 2015).

Stimulasi EGFR akan mengaktifkan Src (Wee dan wang., 2017). Pensinyalan Src akan mengaktifkan jalur pensinyalan hilir yang mengontrol proliferasi sel (Haura., 2006). EGFR memicu pensinyalan melalui jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPKs), aktivasi MAPK dimulai dari perubahan formasi RAS, rangsangan dari EGFR menyebabkan RAS mengubah *Guanosin Diphosphat* (GDP) menjadi *Guanosin Triphosphat* (GTP) (Liu *et al.*, 2018). *Phosphoinositide-3 kinase* (PI3K) memfosforilasi *phosphatidylinositol (4,5)-biphosphat* (PIP2) menjadi *phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphat* (PIP3). PIP3 berikatan dengan Akt dan *pyruvate dehydrogenase kinase-1* untuk mengaktifkan pensinyalan yang terkait (Jang *et al.*, 2017).

*Phosphatase and tensin* (PTEN) yang berperan sebagai analog protein menekan jalur endogen dengan mendefosforilasi PIP3 kembali menjadi PIP2. Akt mengaktifkan pensinyalan *mammalian target of rapamycin* (mTOR) menghasilkan

proliferasi pertumbuhan tumor, selain itu Akt menghambat *tumor supressor cyclin dependent kinase 1* (P21), sehingga menghambat siklus sel (Leary *et al.*, 2013).

STAT teraktifasi melalui fosforilasi tirosin di dalam inti, STAT yang aktif akan berfungsi sebagai faktor transkripsi, sehingga mempunyai peranan penting dalam proses selular seperti proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis (Hopfner *et al.*, 2008).

### **3.2 Hipotesis Penelitian**

1. Ada perbedaan ekspresi CD133 pada karsinoma ovarium derajat rendah dan karsinoma ovarium derajat tinggi.
2. Ada perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dan karsinoma ovarium derajat tinggi.
3. .Ada hubungan CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dengan karsinoma ovarium derajat tinggi.