

Aspek Onkologi Human Papillomavirus

Djaja Rusmana

Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha,
Jl. Prof. drg. Suria Sumantri MPH No. 65 Bandung 40164 Indonesia

Abstract

Papillomaviruses are a diverse group of DNA-based viruses that may infect the skin and mucous membranes of humans and a variety of animals. There are over 100 different human papillomavirus (HPV) types that have been identified. Human papillomavirus (HPV) is a causal factor in the development of cervical cancer. However, the HPV's mechanism of carcinogenesis has not been completely identified. The possibility of evolving HPVs into the direction of malignancy will depend on several factors, i.e. the type of the virus, the host and the environment, all of which are able to modify the course of HPV infection. Based on the epidemiological classification, HPVs can be divided into the high-risk and low-risk types. The high-risk types have a marked tendency to integrate in the host genome. The integration process may cause the interruption of E2 gene, which has the consequence of losing its control over E6 and E7 expressions. Moreover, E6 and E7 products will interact with and inhibit the function of the cellular tumor suppressor proteins (p53 and pRB).

Key Words: papillomavirus, cervical cancer, cellular tumor suppressor proteins

Pendahuluan

Human Papillomavirus (HPV) termasuk dalam Famili Papovaviridae yang terdiri atas dua genus yaitu *Polyomavirus* dan *Papillomavirus*. Karakteristik *Papillomavirus* merupakan virus berukuran kecil dengan diameter 45-55 nm, memiliki genom sirkular dengan *double stranded DNA* dengan kapsid berbentuk *icosahedral* dan tidak berenvelop. Virus ini mempunyai tropisme pada sel epitel kulit dan membran mukosa.¹

Aspek onkologi HPV yang akan dibahas pada artikel ini adalah pada kanker serviks. Kanker serviks adalah kanker primer dari serviks. HPV telah diterima sebagai penyebab kanker anogenital, termasuk kanker serviks uteri. Infeksi HPV merupakan faktor risiko masuknya karsinogen E6 dan E7,

kedua protein tersebut merupakan karsinogen kanker serviks uteri.^{1,2}

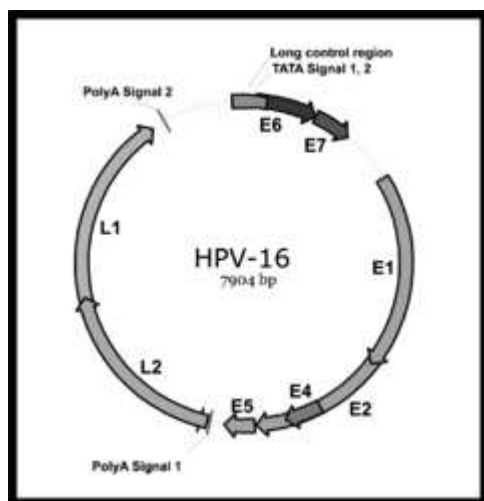
Genom HPV

Genom HPV terdiri atas beberapa bagian, yaitu bagian Late (L), early (E) dan bagian non koding (NC). Bagian L terbagi menjadi dua bagian yaitu 95% bagian adalah L1 mayor (mengkode protein kapsid mayor) dan 5% adalah L2 minor (mengkode protein kapsid minor). Bagian E merupakan 45% dari genom, gen E terdiri atas E1-E8, tetapi hanya E1, E2, E4, E6 dan E7 yang banyak diteliti. Sedangkan produk E6 dan E7 merupakan suatu onkoprotein.² Organisasi genom HPV ditunjukkan pada Gambar 1.

Fungsi gen *Early Regions (E)*:

- E1 dan E2 mempunyai peranan dalam replikasi dan menurunkan ekspresi E6 dan E7
- E3, fungsinya belum diketahui

- E4, berperan pada siklus pertumbuhan sel dan pematangan virus, mengkode protein kecil yang terlibat dalam transformasi sel hospes dengan mengganggu sinyal mitosis dan berinteraksi dengan keratin menyebabkan destabilisasi keratin
- E5 menstimulasi proliferasi seluler, menstimulasi ekspresi E6 dan E7
- E6 berperan sebagai onkogen, menstimulasi pertumbuhan dan transformasi sel hospes dengan menghambat p53, protein onkosupresor
- E7 berperan sebagai onkogen, menginduksi proliferasi sel dengan menghambat protein pRb, p107 dan p130.
- E8, fungsinya belum diketahui. ⁴



Gambar 1. Organisasi Genom HPV Tipe 16. ³

Proses Onkogenesis HPV

Pada kebanyakan penderita, infeksi HPV akan sembuh dengan sendirinya.

Infeksi yang menetap (persisten) dapat menginduksi keganasan pada serviks.⁵

Saat ini telah ditemukan lebih dari 100 tipe HPV. Klasifikasi berdasarkan epidemiologi membagi HPV menjadi tiga golongan yaitu risiko tinggi/onkogenik (tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), kemungkinan risiko tinggi (26, 53, 66, 68, 73, 82) dan risiko rendah (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81). HPV onkogenik tipe 16/18 merupakan penyebab utama terjadinya kanker serviks. Tipe HPV *low risk* biasanya tidak akan menyebabkan kanker serviks.^{2,5}

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses onkogenesis HPV adalah faktor virus, antara lain tipe virus (kemampuan integrasi, kemampuan ekspresi onkogen dll) faktor hospes (respons imun humoral dan seluler, multi paritas, faktor genetik seperti HLA, p53) dan faktor lingkungan (merokok, kontrasepsi hormonal, penyakit hubungan seksual, misalnya: virus Herpes, dan faktor nutrisi).^{2,6}

Faktor Virus

HPV merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan epitel serviks. Onkoprotein E6 dan E7 merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan berinteraksi dan menginaktivasi protein p53. Fungsi p53 adalah sebagai *tumor suppressor gene* yang bekerja pada fase G1 dan p53 pada siklus sel berfungsi menghentikan siklus sel pada fase G1. Kemampuan p53 menghentikan siklus sel melalui hambatannya pada kompleks *cdk-cyclin*. Kompleks ini berfungsi merangsang siklus sel untuk memasuki fase selanjutnya. Akibat hilangnya fungsi p53 maka penghentian sel pada

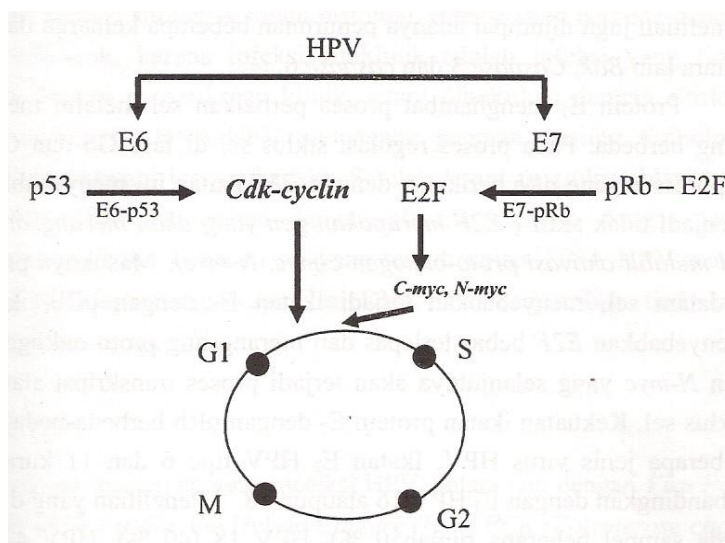
fase G1 tidak terjadi, dan perbaikan DNA tidak terjadi dan sel akan terus masuk ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel abnormal ini akan terus berproliferasi tanpa kontrol. Selain itu hilangnya fungsi p53 menyebabkan apoptosis tidak berjalan. Inaktivasi p53 dengan cara meningkatkan degradasi melalui *ubiquitin-dependent proteolysis*.

Pada karsinoma serviks didapatkan penurunan aktivitas *Bcl-2*, *Bak*, *caspase 3* dan *caspase 6*, yang mempunyai fungsi antiapoptosis.

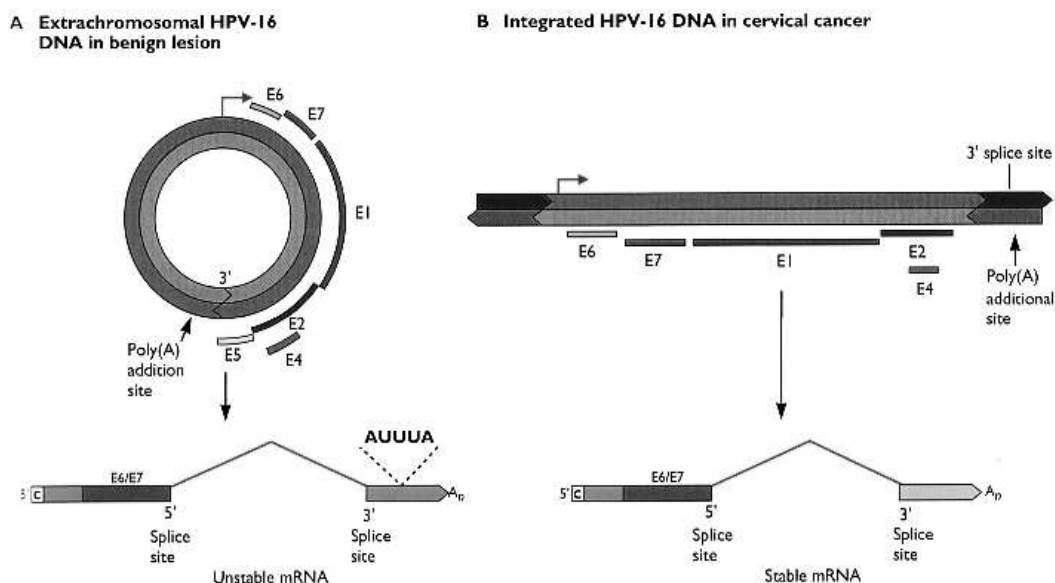
Onkoprotein E7 menghambat proses perbaikan sel melalui mekanisme berbeda. Pada proses regulasi siklus sel di fase G0 dan G1 pRb berikatan dengan E2F, ikatan ini menyebabkan E2F menjadi tidak aktif (E2F merupakan protein yang akan merangsang siklus sel). Masuknya onkoprotein E7 ke dalam sel, menyebabkan terjadinya ikatan E7

dengan pRb, ikatan ini menyebabkan E2F bebas terlepas dan merangsang proto-onkogen *c-myc* dan *N-myc* yang selanjutnya akan terjadi proses transkripsi sehingga siklus sel berjalan (Gambar 2). Kekuatan ikatan protein E7 dengan pRb berbeda-beda di antara beberapa jenis virus HPV. Ikatan E7 HPV tipe 6 dan 11 kurang kuat dibandingkan dengan E7 HPV 16 ataupun 18.

Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses yang mengarah ke transformasi. Integrasi DNA virus dimulai pada daerah E1-E2. Integrasi tersebut menyebabkan E2 tidak berfungsi sehingga menyebabkan overekspresi E6 dan E7. Hal tersebut menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA dan apoptosis tidak terjadi.^{3,6}



Gambar 2. HPV menginduksi proliferasi sel dengan merangsang *cdk-cyclin*, *c-myc*, *N-myc*.²



Gambar 3. MRNA HPV Tipe 16 pada Karsinoma Serviks Lebih Stabil Dibandingkan MRNA pada Lesi Jinak.⁷

Gambar 3, menjelaskan bahwa pada lesi jinak, genom virus dipertahankan dalam bentuk episom. Transkripsi sekuens yang mengkode E6/E7 akan menghasilkan mRNA yang mengandung sekuens 5' AUUUA 3' yang tidak stabil dan mempunyai waktu paruh pendek. Pada sel karsinoma serviks, genom virus terintegrasi ke dalam sel hospes. Reorganisasi DNA virus ini, mengakibatkan 3' *untranslated regions* dikopi dari sekuens DNA hospes, akibatnya mRNA hibrid tidak mengandung sekuens AU-rich yang tidak stabil. Hal ini meningkatkan stabilisasi mRNA virus yang mengkode onkoprotein E6/E7. Dengan perkataan lain DNA HPV yang terintegrasi pada kanker serviks akan menghasilkan konsentrasi onkoprotein E6/E7 lebih tinggi.⁷

Faktor Hospes

HPV sendiri tidak cukup menyebabkan progresi ke arah keganasan. Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa *surveillance* imun seluler penting untuk mengontrol perkembangan kanker serviks.

Faktor-faktor yang menyebabkan HPV terhindar dari sistem imun adalah:

- fase viremia relatif tidak terjadi sehingga tidak menstimulasi respons imun
- protein virus diproduksi sangat sedikit
- ekspresi HPV dan pelepasan virus matang di lapisan atas epitel sehingga tidak mudah terdeteksi oleh sistem imun
- infeksi HPV bersifat sitopatik
- *viral early proteins* menghambat ekspresi MHC kelas I
- E7 (tipe 16 dan 18) menghambat induksi interferon

- E5 menginaktivasi *antigen processing system*
- sel langerhans tidak mempunyai respons terhadap antigen kapsid HPV.

6

Infeksi HPV dapat menginterferensi respons imun lokal baik pada fase presentasi antigen maupun fase efektor (pembentukan respons imun humoral dan seluler). Mekanisme interferensi tidak diketahui.⁸

Pada lesi pre kanker dan kanker, defek presentasi antigen karena penurunan ekspresi MHC klas I dan TAP protein menyebabkan inefisiensi imunitas seluler. Hal ini terjadi karena integrasi high-risk DNA HPV ke dalam genom sel hospes kadang-kadang terjadi dekat gen *c-myc*, sehingga overekspresi gen ini menyebabkan hilangnya ekspresi gen HLA-A dan B. HPV mengalami multiplikasi di dalam keratinosit. Pada infeksi HPV keratinosit tidak mengekspresi HLA kelas II secara konstitutif dan tidak mengekspresi kostimulator B7.1 dan B7.2 yang penting untuk induksi respons imun spesifik sehingga terjadi toleransi anergik. Pada infeksi HPV, penurunan sintesis TNF- α berkorelasi dengan penurunan ekspresi kostimulator B7.1 menyebabkan penurunan kapasitas presentasi sel-sel Langerhans.

Infeksi HPV pada keatinosit dapat memodifikasi respons imun melalui sekresi IL-4 dan IL-10 sehingga sel-sel limfosit berpolarisasi ke arah Th2, mengakibatkan defisiensi responss imun seluler dan terjadi progresi ke arah tumor yaitu karsinoma sel skuamosa.⁸

Jumlah paritas meningkatkan risiko menderita kanker serviks. Penyebabnya belum diketahui. Salah satu teori yang dapat menjelaskan hubungan ini adalah karena wanita kemungkinan lebih

sering terpapar HPV melalui hubungan seksual yang tidak terlindungi. Studi lain menunjukkan perubahan hormonal selama kehamilan membuat wanita lebih peka terhadap pertumbuhan ke arah keganasan, pemikiran lain menyebutkan bahwa sistem imun wanita hamil menurun akan memudahkan perkembangan ke arah keganasan.^{3,9}

HLA juga berperan dalam proses onkogenesis HPV. Beberapa studi menyebutkan bahwa HLA-B-15 bersifat protektif terhadap perkembangan *cervical intraepithelial neoplasia III* atau *invasive cervical cancer*.¹⁰ HLA-B-44, HLA-B-1 atau HLA-B-57 yang terinfeksi dengan HPV 16 varian L832 akan meningkatkan risiko kanker serviks sebanyak 4-5 kali lipat.¹¹

Faktor Lingkungan

Kemungkinan mekanisme rokok menginduksi kanker serviks adalah karena menurunkan respons imun (penurunan sel langerhans serviks, yang merupakan komponen utama respons imun selular) terhadap infeksi HPV sehingga infeksi menjadi persisten. Komponen rokok yaitu *benzo(a)pyrene* dan *n-methyl n-nitrosourea* pada rokok, menginduksi metaplasia dan proliferasi epitel serviks secara *in vitro* dan *in vivo*. Mekanisme ketiga produk samping rokok secara langsung menyebabkan transformasi sel yang diinfeksi oleh HPV. Sedangkan radikal bebas yang terbentuk menyebabkan kerusakan DNA dan aktivasi prokarsinogen. Konsumsi lebih dari 10 batang rokok per hari meningkatkan risiko menderita kanker serviks.^{12,13}

Estrogen dapat menginduksi transaktivasi genom virus, epitel skuamosa serviks mempunyai reseptor estrogen sehingga pemberian estrogen

dapat menyebabkan proliferasi epitel. Estrogen juga dapat menginduksi onkogenesis secara langsung pada epitel serviks. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral lebih dari 5 tahun meningkatkan risiko relatif untuk berkembang menjadi karsinoma serviks.

Defisiensi folat merupakan salah satu faktor nutrisi yang memegang peranan dalam proses karsinogenesis serviks. Defisiensi folat menyebabkan inkorporasi DNA HPV pada situs kromosom yang rapuh sehingga memudahkan terjadinya transformasi ke arah keganasan.^{9,14}

Infeksi *herpes simplex virus-2* (HSV-2) memungkinkan HPV masuk ke lapisan epitel lebih dalam, inflamasi yang disebabkan virus herpes mengganggu respons imun terhadap HPV dan infeksi HSV menstimulasi DNA HPV untuk bereplikasi dan berintegrasi pada DNA sel epitel serviks.¹⁵

Simpulan

1. *Human papillomavirus* tipe *high risk* memiliki kecenderungan berintegrasi dengan genom hospes.
2. Proses integrasi menyebabkan interupsi gen *E2* dengan akibat overekspresi *E6* dan *E7*.
3. Produk *E6* and *E7* berinteraksi dengan dan menghambat fungsi protein tumor supresor (*p53* dan *pRb*) secara sinergis.
4. Tiga faktor yang mempengaruhi progresi infeksi yang disebabkan HPV ke arah keganasan adalah faktor virus, faktor hospes dan faktor lingkungan.

Daftar Pustaka

1. Geo FB, Jawet SB, Stephen AM. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical

microbiology. 21st ed. New York: lange Medical Books, 2001.

2. Andrijono. Kanker serviks. Edisi I. Jakarta. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007.
3. Human papillomavirus-Wikipedia, The free encyclopedia mht, 2008. [Cited 2009 April 3]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Human_papillomavirus.
4. Gonzalez I, Stankovic R, Sorli R. HPV and carcinogenesis. *Dermatovenerologica*, 2002; 11(3).
5. Guido R, Munoz N, Krimer AR. HPV. In American Society of reproductive medicine. New Orleans, 2006.
6. Flavia BL. HPV infection and invasive cervical carcinoma: virus-host interactions, 2007. [Cited 2009 April 5]. Available from: http://www.gfmer.ch/Medical_education_En/PGC_RH_2007/pdf/HPV_invasive_cervical_carcinoma_Lillo_WHO_2007.pdf.
7. Flint SJ, Enquist LW, Krug RM, Rancaniello VR, Skalka AM. Principles of virology, molecular biology, pathogenesis, and control. Washington DC:ASM, 2000; 364-5.
8. Goncalves MAG, Donadi EA. Immunecellular responsse to HPV: current concept. *Brazilian J Infect*, 2004; 8(1).
9. American Cancer Society. What Are the Risk Factors for Cervical Cancer. mht. 2009 [Cited 2009 June 6]. Available from: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_2X_What_are_the_risk_factors_for_cervical_cancer_8.asp?sitearea=
10. Chan PK, Cheung JL, Cherry YA. Abstract. HLA-B alleles, high risk HPV infection and risk for cervical neoplasia in southern chinnese women. *Int.J. cancer* 2006;118(6); 1430-5.
11. Ingeborg L, Joannis M, Ingrid W. Abstract. Assosiation between human papillomavirus 16 *E6* variants and human leucocyte antigen class I polymorphism in cervical cancer of Swedish women. *Human Immunology*, 2003; 64(5):538-42.

12. Anna RG, Rebecca LS, Derose JR. Clearance of oncogenic HPV infection: effect of smoking. *Cancer causes & control*, 2002; 13(9):839-46.
13. Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, MaoC, Agoff SN, Feng Q et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, k1-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiology* 2004; 159: 834-42.
14. Peter AG, Thomas CR, Roland MB. Human papillomavirus. *E-medicine*. 2007 [cited 2009 September 1]. Available from: [hpvsimp\eMedicine - Human Papillomavirus Article by Peter A Gearhart.mht def folat Human Papillomavirus](#).
15. Smith JS. Herpes simplex virus-2 as human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 9(21): 1604-13.

