

Organisasi Genom dan Varian Molekuler Human Papillomavirus Tipe 16 Sebagai Penyebab Karsinoma Serviks

Rina Amtarina*

ABSTRACT

Human papillomaviruses (HPVs) play a central role in the etiology of cervical neoplasia. Different studies have indicated that viral persistence and the development of high – grade lesions and invasive carcinoma are closely associated with the presence of HPV 16 and in some studies with specific HPV 16 variants. Sequence analysis of the HPV 16 E6, L1, L2 and URR demonstrated that HPV 16 variants form five major phylogenetic clusters, the distribution of which varies geographically. These are classified as European (E), Asian (As), Asian-American (AA), African -1 (Af1) and African-2 (Af2). Some naturally occurring variants have different biological and biochemical properties that they may also differ in pathogenicity. The data of HPV variants will have relevant to the biology of HPV infection and its association with squamous neoplasia and also to use of HPV typing in clinical practice.

Keywords: human papillomavirus, varian, carsinoma cervix, HPV 16, genom.

Karsinoma serviks merupakan jenis karsinoma yang paling banyak diderita oleh wanita di berbagai negara berkembang dan merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Penelitian secara biologi molekuler menunjukkan bahwa *Human Papilloma virus* (HPV) berperan dalam patogenesis karsinoma serviks dan virus ini dapat ditularkan melalui hubungan seksual (*Sexually transmitted disease*). Infeksi HPV dapat dideteksi pada 90% pasien karsinoma serviks dan 50 % pada pasien karsinoma vulva. Infeksi HPV ini, terutama HPV tipe 16 dan tipe 18 dikenal sebagai penyebab utama karsinoma serviks.¹

Penelitian yang dilakukan oleh Chan *et al* (1992) juga melaporkan bahwa virus penyebab karsinoma serviks yang predominan adalah HPV tipe 16. HPV tipe 16 juga tipe yang paling sering ditemukan pada 50% penderita karsinoma Sel Skuamosa. Namun HPV tipe 16 dan 18, keduanya juga berperan dalam perkembangan karsinoma tipe *Adenocarcinoma*.²

Karsinoma serviks didahului dengan terjadinya lesi prekarsinoma yang berupa abnormalitas epitel atau

displasia/*cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) yang dikelompokkan dalam displasia ringan (CIN I), displasia sedang (CIN II) dan displasia berat (CIN III). Interval waktu antara timbulnya lesi prekarsinoma dan terjadinya karsinoma serviks membutuhkan waktu beberapa tahun. Selama interval waktu yang panjang tersebut dapat dilakukan pemeriksaan penunjang diagnosa dan terapi.³

Infeksi HPV mempunyai potensi yang dapat menyebabkan transformasi keganasan. Peningkatan ekspresi E6 dan E7 ini diketahui telah memicu terjadinya transformasi keganasan dari sel hospes dan terbentuknya tumor. Di dalam karsinogenesis serviks, E6 berikatan dengan menginaktivasi tumor *suppressor* p53. Inaktivasi tumor *suppressor* oleh E6 dapat menjadi dasar penjelasan seberapa tinggi resiko tipe HPV dapat menyebabkan efek onkogenik pada sel serviks.^{4,5}

Organisasi Genom HPV

Human Papilloma Virus (HPV) merupakan suatu virus DNA sirkuler yang tersusun atas 7900 bp merupakan anggota dari family *Papovaviridae*, genus *Papillomavirus*. Virus ini tidak berselubung, *double stranded* dan memiliki kapsid *icosahedral* yang tersusun dari 72 *capsomer* dengan diameter

* Penulis untuk korespondensi:

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau jalan Diponegoro no. 1 Pekanbaru, 28111.Hp:081365465543

50-55 nm. *Capsomer* ini terdiri atas dua protein struktural yaitu *Late protein* (L1 = 57 kD), yang merupakan grup spesifik antigen dan *minor capsid protein* (L2 = 43-53 kD).^{1,6}

Pemahaman mengenai organisasi genom dari HPV sangat penting di dalam memahami proses onkogen yang dapat menyebabkan berkembangnya *cervical dysplasia*. Organisasi genom HPV terdiri dari 3 region yaitu *early gene* (E1 – E7), *late gene* (L1 dan L2) dan *upper regulating region* (URR). URR mempunyai tempat berikatan dari berbagai *repressor* dan *activator* pada saat terjadinya transkripsi (diperkirakan mempunyai peran sebagai bagian untuk mendeterminasi kisaran hospes untuk tipe spesifik HPV).^{1,5}

Daerah E1 dan E2 berperan untuk mengkode protein yang sangat penting untuk replikasi ekstrakromosomal DNA dan untuk melengkapi siklus hidup virus. E2 akan mengkode 2 protein, dimana salah satunya akan menghambat proses transkripsi pada *early region*, sedangkan lainnya akan berperan meningkatkan transkripsi pada *early region*. Hilangnya ekspresi protein virus E2 juga akan menjadi tanda adanya hubungan antara karsinoma serviks dengan HPV.^{5,7}

Protein E4 diekspresi pada saat stadium akhir infeksi ketika virion secara lengkap telah dihimpun. Protein ini berperan dalam proses pemasakan dan replikasi virus. Protein E4 juga dapat menyebabkan terjadinya *collapse* dari jaringan *cytoplasmic cyokeratin* pada keratinosit manusia, suatu situasi yang dapat menuntun pelepasan virion dari sel yang terinfeksi.⁵

Protein E5 pada *open reading frame* (ORF) diketahui tidak berperan penting dalam menyusun transformasi keganasan dari sel hospes. E5 berinteraksi dengan berbagai macam protein transmembran, seperti reseptor dari *epidermal growth factor*, *platelet-derived growth factor* α dan *colony stimulating factor 1*. Suatu studi menggunakan sel yang terinfeksi oleh HPV 16 menemukan adanya protein E5 yang berperan sangat lemah dalam aktivitas transformasi.⁵

Protein E6 dan E7 ORF diketahui mempunyai peranan mengkode *oncoprotein* yang berperan dalam membantu replikasi virus, imortalisasi dan transformasi sel yang merupakan hospes dari DNA HPV.⁵

Late region unit, yaitu L1 dan L2 mempunyai

peran dalam mengkode protein kapsid virus selama stadium akhir virion terbentuk. Protein dikode oleh L1 yang *highly conserved* di antara spesies virus yang berbeda. Antibodi anti *bovine papillomavirus* telah digunakan untuk identifikasi protein kapsid HPV pada jaringan manusia. Protein kapsid minor akan dikode oleh L2 yang mempunyai variasi urutan lebih banyak daripada protein L1. Peningkatan antibodi yang melawan protein L2 juga telah menjadi sumber antigen untuk tipe spesifik dari antibody HPV.⁵

Klasifikasi Human Papillomavirus

Lebih dari 80 tipe HPV telah diketahui dan telah diklasifikasikan berdasarkan potensi yang dapat menyebabkan transformasi keganasan. Saat ini terdapat beberapa tipe *high risk* HPV yang terdeteksi di dalam karsinoma dan displasia, yaitu HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 64, dan 68. HPV 16 dan HPV 18 diketahui mempunyai hubungan paling dekat dengan karsinoma serviks di antara beberapa tipe *high risk* tersebut. DNA HPV 16 telah ditemukan pada lebih dari 50% dari karsinoma sel skuamosa, sedangkan DNA HPV 18 telah ditemukan pada lebih dari 50% adenokarsinoma.⁵ Saat ini di tahun 2008 bahkan diketahui ada lebih dari 200 tipe HPV yang telah dapat diidentifikasi. HPV tipe 16, 18, 31 dan 45 masih merupakan HPV tipe *High risk* yang terpenting karena keterlibatannya dalam menyebabkan karsinoma serviks.⁸

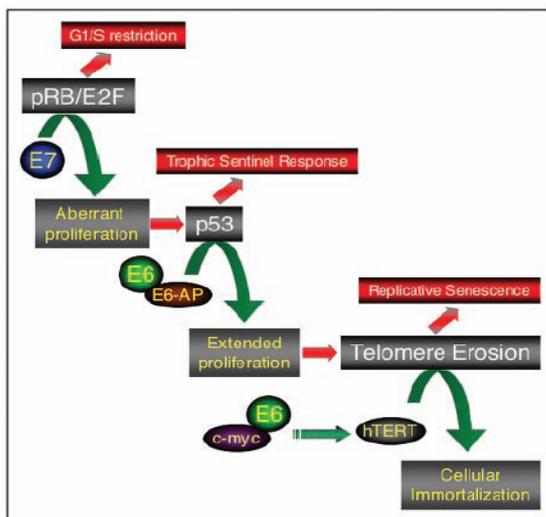
Siklus Hidup HPV

Dalam hubungannya dengan integrasi DNA HPV pada sel hospes, DNA HPV selalu bersifat ekstrakromosomal atau episomal pada luka *precursor cervix* yang tidak ganas. Meskipun demikian, pada banyak sel karsinoma serviks yaitu pada *cell lines* karsinoma serviks dan keratinosit manusia yang telah ditransformasi HPV secara *in vitro*, DNA HPV diintegrasikan pada genom hospes. Jaringan karsinoma terjadi karena mengandung episom dan juga mengandung DNA HPV yang terintegrasi pada sel hospes secara bersamaan, meskipun demikian, integrasi ini lebih banyak terjadi pada karsinoma serviks yang berasosiasi dengan HPV 18 daripada pada karsinoma serviks

yang berasosiasi dengan HPV 16.⁵

Selama integrasi tersebut, genom virus selalu pecah pada bagian E1/E2. Pecahnya ini memicu hilangnya daerah E1 dan E2. Hilangnya E2 yang berperan dalam mengkode protein yang dapat menghambat transkripsi wilayah E6 dan E7. Hal ini akan meningkatkan potensi tidak terkontrol protein E6 dan E7 dan akan meningkatkan protein onkogenik E6 dan E7. Peningkatan ekspresi E6 dan E7 ini diketahui telah memicu terjadinya transformasi keganasan dari sel hospes dan terbentuknya tumor. Integrasi DNA virus HPV ke dalam genom DNA hospes ini berasosiasi dengan perubahan status poliklonal menjadi monoklonal pada *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) dan hal ini seringkali berperan besar di dalam perkembangan dari *low-grade cervical neoplasia* ke *high grade cervical neoplasia*.^{5,7}

Di dalam karsinogenesis serviks, E6 berikatan dengan menginaktivasi tumor *suppressor* p53, sedangkan E7 akan berikatan dan kemudian mendegradasi tumor *suppressor* pRb. Hasil studi Masumoto *et al*, menyebutkan bahwa inaktivasi dari protein Rb oleh protein E7 HPV 18 kemungkinan berasosiasi dengan karsinogenesis dari sel karsinoma kecil sama halnya seperti yang terjadi pada inaktivasi protein Rb oleh protein E7 HPV 16 yang telah berasosiasi dengan karsinoma sel skuamosa. Adanya inaktivasi *tumor suppressor* oleh E6 dan E7 protein HPV tersebut tampaknya dapat menjadi dasar penjelasan seberapa tinggi resiko tipe HPV dapat menyebabkan efek onkogenik pada sel serviks.^{4,5}



Gambar 2. Patogenesis Karsinoma Serviks⁹

Setiap putaran replikasi DNA, maka akan terjadi erosi pada terminal telomer kromosom. Pemendekan telomer ini menunjukkan mekanisme otonom yang membatasi proliferasi pada sel somatik normal. Beberapa sel tertentu harus mengalami banyak pembelahan sel seperti stem sel yang mengekspresikan telomerase, yaitu suatu ribonukleoprotein yang mencegah telomer mengalami erosi. Ekspresi ektopik dari sub unit telomerase katalitik, hTERT pada sel-sel manusia dapat menyebabkan pemanjangan *life span* dan imortalisasi. Kebanyakan dari sel tumor manusia memiliki aktivitas telomerase, sehingga aktivitas ini sangat berperan dalam tumorigenesis. HPV E6 protein berkombinasi dengan E7 dapat menyebabkan imortalisasi pada sel epitel manusia melalui mekanisme induksi aktivitas telomerase. HPV E6 protein menginduksi hTERT pada saat transkripsi. E6 berinteraksi dengan c-myc membentuk kompleks c-myc/E6 yang mengaktifkan ekspresi hTERT.⁹

Ketika suatu sel mengalami kerusakan DNA, protein p53 akan mengaktifkan *transkripsi gene like p21* (CIP1/WAF1) atau GADD 45, mengakibatkan suatu keterlambatan di dalam masuknya sel kedalam fase S sampai perbaikan DNA dapat diselesaikan. Sebagai alternatif, p53 akan menyebabkan apoptosis dengan mengaktifkan gen seperti bax1 dan reseptor gen fas. Inaktivasi p53 oleh onkoprotein E6 akan menghasilkan deregulasi siklus sel dan menyebabkan terjadinya mutasi seluler. Hubungan antara p53 kodon 72 polimorfisme dan kerentanan untuk berkembang menjadi karsinoma serviks yang berasosiasi dengan HPV juga telah dilaporkan.^{4,5}

Terjadinya ikatan onkoprotein E7 pada pRb akan menghasilkan suatu fungsi komplementer. Ikatan tersebut akan melepaskan faktor transkripsi E2F yang akan mengaktifkan ekspresi gen yang akan menstimulasi sintesis DNA pada sel. Apabila pada awal peran E6 dapat lebih leluasa menghindari kontrol p53, hal ini akan menyebabkan sel mampu bertahap ke dalam fase S, dengan suatu kerusakan DNA serta melalui aktivasi E7. Hal ini akan dapat menyebabkan terjadinya replikasi DNA HPV.^{4,5}

Kemampuan tipe *high-risk* HPV untuk mengubah bentuk dan mengimortalisasi sel yang terinfeksi secara luas telah diketahui, namun demikian masih sedikit yang mengetahui kalau

banyak kasus dari HPV terjadi regresi secara spontan. Dalam hal ini, ketika terjadi infeksi HPV, tidak menunjukkan adanya gejala karsinoma serviks sampai beberapa tahun. Keterlambatan ini dipicu oleh adanya infeksi HPV yang mungkin merupakan pemacu awal terjadinya karsinoma serviks tetapi tidak memberikan perkembangan karsinoma yang berarti. Adanya pengaruh onkogenik oleh faktor lain ataupun kofaktor merupakan pemicu utama terjadinya suatu keganasan yang disebabkan HPV.⁵

Epidemiologi Karsinoma Serviks

Karsinoma serviks merupakan salah satu penyebab utama kematian perempuan yang berhubungan dengan karsinoma. Diperkirakan di seluruh dunia terjadi sekitar 500.000 karsinoma serviks baru dan 250.000 kematian setiap tahunnya dan \pm 80% terjadi di negara-negara sedang berkembang.^{10,11}

Insiden karsinoma serviks di Indonesia diperkirakan \pm 40.000 kasus pertahun dan masih merupakan karsinoma pada perempuan yang tersering. Mortalitas karsinoma serviks masih tinggi karena \pm 90% terdiagnosis pada stadium invasif, lanjut bahkan terminal. Skrining *Pap Smear* untuk menemukan lesi prekanker di Indonesia tidak terbukti mampu menurunkan insidensi dan angka kematian akibat karsinoma serviks. Hal ini disebabkan karena di Indonesia, berdasarkan metaanalisis akurasi *Pap smear* bervariasi sangat lebar antara satu pusat dengan pusat lain. Selain itu juga dipengaruhi oleh keterbatasan pengetahuan, status sosial ekonomi, kebudayaan dan politik, geografi dan demografi. Karsinoma serviks sendiri belum merupakan program pemerintah, sehingga ditangani oleh perorangan, perkumpulan, dan lembaga swadaya masyarakat. Perkembangan prekanker menjadi kanker serviks sering luput dari pengamatan sehingga mortalitas karsinoma serviks tetap tinggi.¹¹

Berdasarkan informasi yang diperoleh dari Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM/RSUP Dr. Sardjito Jogjakarta, karsinoma serviks menempati urutan ke dua setelah karsinoma payudara. Frekuensi relatif karsinoma serviks sejak tahun 1994-1999 adalah 16,43%. Soeripto (1998) menyatakan angka insidensi penderita karsinoma serviks di kota

Yogyakarta pada tahun 1992 mencapai 13,97 tiap 100.000 penduduk dengan insidensi tertinggi terjadi pada wanita kelompok umur 25-49 tahun.¹²

Berbagai upaya telah dilakukan untuk menurunkan insiden dan kematian akibat karsinoma serviks baik melalui pendekatan faktor risiko maupun terapi. Pendekatan faktor risiko baik mayor maupun minor, *down staging*, diagnosis dini dengan *Pap smear* dan inspeksi visual asam asetat, berbagai modalitas terapi, bahkan terapi paliatif belum memuaskan.¹¹

Berbeda dengan negara maju, skrining *Pap smear* telah terbukti mampu menemukan lesi prekarsinoma, menurunkan insiden dan sekaligus menurunkan angka kematian akibat karsinoma serviks. Insiden karsinoma serviks turun antara 70-80% dalam 10 tahun sejak program skrining dimulai.¹¹

Etiologi Dan Patogenesis Karsinoma Serviks

Sejak tahun 1980-an, melalui penelitian terus menerus maka disepakati bahwa infeksi HPV merupakan faktor risiko mayor atau mungkin penyebab sentral karsinoma serviks invasif, juga pada *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) sebagai lesi prekarsinoma. Studi molekuler juga telah membuktikan peran HPV pada karsinogenesis karsinoma serviks, beberapa onkoprotein virus tersebut telah teridentifikasi untuk dapat menjelaskan mekanisme biologi transformasi keganasan.^{4,11}

WHO menyatakan bahwa HPV merupakan penyebab penting karsinoma serviks. HPV merupakan penyakit menular seksual baik pada wanita maupun lelaki.¹¹

Walaupun infeksi HPV bukan ganas, infeksi persisten dapat berasosiasi dengan perkembangan karsinoma serviks. Dari karsinoma serviks tipe skuamosa, \pm 99,7% DNA HPV dapat diisolasi terutama HPV-16 dan familinya seperti tipe 31, 33, 35, 52 dan 58. Karsinoma serviks tipe *adenocarcinoma*, sebagian besar (82,5%) berhubungan dengan HPV-18 dan familinya seperti 39,45,59,68 dan juga tergantung pada usia. Pada usia kurang dari 40 tahun dengan karsinoma serviks tipe *adenocarcinoma* didapatkan HPV sebanyak 89%

sedangkan pada umur 60 tahun atau lebih hanya 43%.¹¹

Suryanegara melaporkan pada karsinoma serviks invasif dapat diisolasi DNA HPV-16 sebesar 53,54%, HPV-18 sebesar 68,8%, dan gabungan HPV-16 dan 18 sebesar 72,5%. HPV tipe lain selain tipe 16 dan 18 sebanyak 18,3% dan HPV yang juga menonjol adalah tipe 45,31, 33, 58, dan 52. Tipe-tipe HPV berbeda antara satu negara dengan negara lain; di Eropa ditemukan lebih banyak HPV-16 sedangkan di Asia HPV-18.¹¹

Walaupun infeksi HPV berhubungan kuat dengan karsinoma serviks, tidak seluruhnya berkembang menjadi karsinoma serviks invasif. Sebagian besar berupa infeksi ringan, tidak menimbulkan tanda klinik dan secara sitologik/histopatologik terdapat perubahan berupa *low-grade squamous intraepithelial lesion* (LSIL) yang dapat mengalami regresi spontan/alamiah.¹¹

Infeksi HPV transien pada usia 13-22 tahun dapat mengalami regresi spontan alamiah yaitu 70% untuk infeksi HPV risiko tinggi dan 90% untuk infeksi HPV risiko rendah. Hal ini memberikan pola sitologik $\pm 15\%$ *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN)-I berkembang menjadi CIN-II, $\pm 50\%$ CIN-II berkembang menjadi CIN-III dan $\pm 90\%$ CIN-III berkembang menjadi karsinoma serviks invasif.¹¹

Pada beberapa kasus terjadi infeksi HPV persisten yang diperberat oleh infeksi beberapa HPV tipe lain secara bersamaan, *viral load* yang tinggi, dan kegagalan respon imun. Kasus ini berhubungan kuat dengan progresifitas penyakit menjadi Karsinoma serviks. *Viral load* yang tinggi terdapat pada *high-grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) dan pada lesi serviks yang progresif. Didapatkan pula bahwa hanya HPV-16 yang *viral load*nya jauh lebih besar dibandingkan dengan HPV-18, 31, dan 33 serta HPV risiko rendah seperti tipe 6 dan 11. Akan tetapi HPV risiko tinggi dengan *viral load* yang rendah juga dapat mengakibatkan perubahan ganas. Hanya pada *smear* abnormal persisten dan infeksi HPV risiko tinggi yang menunjukkan perkembangan pola CIN. Berarti wanita tanpa infeksi HPV risiko tinggi tidak akan berkembang menjadi CIN III. Dilaporkan juga tidak terdapat perbedaan antara beberapa HPV risiko tinggi dalam menginduksi dan mempertahankan CIN III.¹¹

Dengan demikian keberadaan HPV risiko tinggi merupakan indikator apakah penyakit dapat

berkembang menjadi ganas. Oleh karena itu skrining alternatif untuk mengetahui keberadaan HPV adalah salah satu strategi sangat penting.¹¹

Studi sebelumnya menunjukkan adanya hubungan antara faktor lingkungan dengan aspek spesifik dari gaya hidup dalam kaitannya dengan karsinoma serviks. Telah pula dilaporkan adanya hubungan antara kofaktor dan CIN 2-3 di antara wanita dengan sejarah terinfeksi HPV. Kjellberg dan timnya telah mengamati bahwa merokok merupakan faktor resiko lingkungan yang paling signifikan untuk penyakit ini. Kehamilan juga menunjukkan beberapa derajat sebagai suatu kofaktor, tetapi penelitian Kjellberg justru menunjukkan diet, perilaku seks dengan berganti-ganti pasangan, dan penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka panjang mempunyai hubungan yang tidak signifikan antara CIN yang berasosiasi dengan HPV. Infeksi oleh *Chlamydia trachomatis* juga telah diketahui dapat berperan menimbulkan efek onkogenik HPV. Pada sel yang terinfeksi HPV, *chlamydia* juga telah diketahui menghambat apoptosis pada sel hospes.⁴

Kofaktor lain yang berperan menimbulkan efek onkogenik pada infeksi HPV adalah estrogen. Level tinggi dari adanya sirkulasi estrogen selama pubertas diketahui mempunyai pengaruh yang besar di dalam terjadinya perubahan pada zona transformasi serviks selama periode tersebut. Meskipun estrogen mungkin berperan sebagai kofaktor potensial di dalam *carcinogenesis* pada serviks dan vagina, namun mekanisme yang dapat menyebabkan keganasan masih belum diteliti.⁴

Varian Sekuen HPV Tipe 16

Penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa adanya variasi sekuen pada genom HPV tipe 16 yaitu pada regio *Upper Regulatory Region* (URR), gen E6 dan E2, menyebabkan terjadinya variasi pada potensi onkogenik virus HPV. Dari hasil analisis sekuen HPV 16 terhadap regio E6, L1, L2 dan *Upper Regulatory Region* (URR) menunjukkan varian HPV 16 membentuk lima klaster pilogenetik mayor yang terdistribusi secara geografis yaitu Eropa (E=European), Asia (As), Asia-Amerika (AA), Afrika-1 (Af1) dan Afrika-2 (Af2).⁷

Banyak regio E6 dari beberapa isolat HPV tipe 16 menunjukkan perubahan susunan asam amino

yang mempengaruhi implikasi biologik dan aktivitas fungsional virus tersebut. Perubahan susunan nukleotida E6 pada nukleotida 350, mempengaruhi antigenisitas virus dalam mengkode asam amino (L83V) dan ini berhubungan dengan persistensi infeksi dan progresifitas penyakit^{7,13,14}. Stewart (1996) juga melaporkan variasi intratipe (varian) biasanya ditemukan pada gena penyandi protein E6, E7 dan L1.¹⁵

Berdasarkan analisis sekuen, bila dibandingkan dengan HPV 16 referensi, banyak ditemukan perubahan urutan nukleotida HPV tipe 16 terutama pada regio E6. Penelitian lain oleh Yamada menemukan bahwa sekuen yang sesuai dengan HPV tipe 16 referensi hanya ditemukan pada 34 % karsinoma serviks dengan HPV 16 positif pada populasi di Jerman, Polandia dan Spanyol. Dilaporkan juga bahwa dari populasi di Jerman, sekuen HPV tipe 16 referensi hanya ditemukan pada 32 % kasus karsinoma serviks dengan HPV tipe 16 positif.¹⁶

Penelitian sekuensing terhadap regio E2, E6, L2, dan L1 dari genom HPV 16 menghasilkan identifikasi varian Eropa yaitu E-G350 [T350G] yang mengalami perubahan pada urutan nukleotida 350 dari Timin menjadi Guanin, E-G131 [A131G], E-C109[T109C] dan varian NA-1 Amerika Utara.¹⁷ Dari beberapa analisis gen E6 HPV tipe 16 yang memiliki varian molekuler diketahui bahwa perubahan urutan nukleotida merupakan faktor penting dalam interaksi antara p53 dengan E6 dan berpengaruh pada imunitas sel host. Stoppler menganalisis tiga varian gen E6 HPV tipe 16 pada Asia-Amerika, bekerja sama dengan protein E7 dapat menginduksi *differentiation-resistant colonies* dari *Human foreskin keratinocytes*. Varian E6 tersebut juga dapat menginduksi degradasi p53 secara in vitro. Sebaliknya varian E6 pada penderita karsinoma serviks di Afrika menunjukkan reduksi dari ke dua aktivitas tersebut. Sehingga dapat disimpulkan bahwa varian molekuler tersebut mempunyai implikasi biologik dan biokimia yang berbeda, diantaranya varian tersebut dapat meningkatkan aktivitas telomerase, menyebabkan perubahan ikatan (*binding*) dan degradasi protein selular dan menyebabkan perubahan aktivasi selular *pathway*.^{7,13,18}

Beberapa penelitian juga menunjukkan wanita

dengan lesi prekanker dan dengan varian tertentu memiliki kecenderungan lebih besar untuk berkembang ke arah *high grade cervical lesion*. Varian pada E6 HPV tipe 16 terutama yang mengandung substitusi asam amino pada residu 83 sangat onkogenik dan merupakan faktor resiko tinggi dalam perkembangan dan progresifitas penyakit ke arah karsinoma serviks invasif.^{19,20,21,22}

Varian Sekuen HPV Tipe 16 di Indonesia

Indonesia sendiri pernah dilakukan analisis sekuensing terhadap jaringan penderita karsinoma serviks yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. Pada penelitian yang dilakukan Boer *et al* tersebut didapatkan hasil bahwa HPV tipe 16 memiliki persentase yang cukup tinggi (73%) sebagai penyebab karsinoma serviks di Indonesia. Boer juga menemukan adanya varian dalam urutan nukleotida HPV 16 asal Indonesia tersebut. Boer menyebut varian yang ditemukannya sebagai varian Jawa disebabkan penderitanya berasal dari etnis Jawa.²³

Varian Jawa mengandung beberapa perubahan pada susunan nukleotida yaitu pada C6828T (regio L1 ORF), G666A (regio E7 ORF) dan dalam jumlah proporsi yang cukup besar dijumpai A276G pada regio E6. Variasi pada region E6 ini bahkan dapat menyebabkan perubahan asam amino yang dibentuknya yaitu N58S. Penelitian varian HPV di Indonesia yang dilakukan Boer di Jakarta (RSUP Dr. Ciptomangunkusumo) ini merupakan studi pertama dan ada kemungkinan besar varian ini akan dijumpai juga di daerah-daerah lain di Indonesia. Varian Jawa ini berdasarkan pembagian cabang filogenetik, merupakan cabang dari varian Eropa (Mayor).²³ Penulis sendiri juga pernah melakukan penelitian mengenai varian E6 HPV tipe 16 asal RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2008. Varian yang sama yaitu varian Jawa juga ditemukan pada penderita karsinoma serviks yang beretnis Jawa.²⁴

Penelitian Boer juga menunjukkan adanya varian 276G pada karsinoma serviks asal Suriname. Hal ini menimbulkan suatu perkiraan bahwa varian ini sama dengan varian asal RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo mengingat banyaknya migrasi orang Jawa ke Suriname.²³

KESIMPULAN

Varian-varian sekuen HPV dengan efek biologi dan biokimianya sudah banyak diketahui dan diteliti. Dari hasil penelitian-penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa varian-varian tersebut mempunyai pengaruh terhadap patogenesis HPV itu sendiri. Onkogenisitas dari masing-masing varian HPV tersebut terdistribusi secara geografis dan berdasarkan etnis/suku bangsa. Distribusi secara geografis ini mungkin dapat dijelaskan melalui mekanisme distribusi polimorfisme HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Beberapa varian HPV tersebut mempunyai alel HLA yang dapat mempresentasikan epitop-epitop spesifik yang dikenali sistem imun tubuh. Namun penelitian-penelitian yang berusaha mengidentifikasi hubungan HLA dengan varian-varian tertentu sangat sedikit sekali. Akhirnya, penelitian berskala besar masih diperlukan pada populasi yang berbeda untuk evaluasi lebih lanjut terhadap hubungan varian-varian HPV dengan polimorfisme gen selular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jastreboff AM, Cymet T. Role of the Human Papilloma Virus in The Development of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Malignancy. *Postgrad Med. J.* 2002; (78):225-228.
2. Burk RD, Terai M, Gravitt PE, Brinton LA, Kurman RJ, Barnes WA, et al. Distribution of Human Papillomavirus types 16 and 18 Variants in Squamous Cell Carcinomas and Adenocarcinomas of The Cervix. *Cancer Res.* 2003;63:7215-7220.
3. Howley PM and Shah KV. Papillomaviruses and Their Replication. In: Fields BN, Knipe DM & Howley PM (eds): *Fields Virology 3rd ed.*, Lippincott Raven Publisher, Philadelphia. 1996 ; p:2089-2094.
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The Causal Relation between Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002;55:244-265.
5. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Villanueva SL, Maruo T. The Role of Human Papilloma Virus in The Molecular Biology of Cervical Carcinogenesis. *Kobe J. Med Sci.* 2004;50(1):9-19.
6. Bosch FX, Ifner T. Papillomavirus in The Aetiology of Cervical Cancer. *NHSCSP Publication.* 2005;22:3-44.
7. Giannoudis AC, Herrington S. Human Papillomavirus Variants and Squamous Neoplasia of The Servix. *J Pathol.* 2001;193:295-302.
8. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic Human Papillomavirus Vaccines: Current Clinical Trials and Future Directions. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008;8(4):421-439.
9. Munger K, Baldwin A, Edward KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol.* 2004;78:11451-11460.
10. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical Cancer: Epidemiology, Prevention and The Role of Human Papilloma virus infection. *CMAJ.* 2001;164(7):1017-1025.
11. Suwiyoga IK. Tes Human Paillomavirus sebagai Skrining Alternatif Karsinoma Serviks. *Cermin Dunia Kedokteran.* 2006:151.
12. Soeripto. Epidemiology of the Uterine Cervix Carcinoma. Presented in Part, Development of Vaccination for Cancer Viral Disease an Approach to Molecular Biology as Prevention and Therapy Conference. Inter University Centre for Biotechnology UGM. Yogyakarta. 1998.
13. Stoppler M, Ching K, Stoppler H, Clancy K, Schlegel R, Icenogle J. Natural Variants of The HPV Type 16 E6 Protein Differ Their Abilities to Alter Keratinocyte Differentiation and To Induced p53 Degradation. *J Virol.* 1996;70:6987-6993.
14. Watts KJ, Thompson CH, Cossart YE, Rose BR. Sequence Variation and Physical State of Human Papillomavirus Type 16 Cervical Cancer Isolates From Australia and New Caledonia. *Int J Cancer.* 2002;97:868-874.
15. Stewart AM, Erickson A, Manos MM, Munoz N, Bosch FX, Peto J & Wheeler CM. Intratype Variation in 12 Human Papillomavirus Types : a Worldwide Perspective. *J Virol.* 1996;70 (5):3127-3136.
16. Van Duin M, Snijders PJF, Vossen MTM, Klaassen E, Voorhorst F, Verheijen RHM, et al.

- Analysis of Human Papillomavirus Type 16 E6 Variants in Relation to p53 Codon 72 Polymorphism Genotypes in Cervical Carcinogenesis. *J Gen Virol.* 2000;81:317-325.
17. Swan DC, Rajeevan M, Luna GM, Follen M, Tucker RA, Unger ER. Human Papillomavirus Type 16 E2 and E6/E7 Variants. *Gynecol Oncol.* 2005;96:695-700.
 18. Sichero L, Villa LL. Epidemiological and Functional Implications of Molecular Variants of Human Papillomavirus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2006;39:707-717.
 19. Zehbe I, Wilander E, Delius H, Tommasino M. Human Papillomavirus 16 E6 Variants are More Prevalent in Invasive Cervical Carcinoma Than The Prototype. *Cancer Res.* 1998;58:829-33.
 20. Villa LL, Sichero L, Rahal P, Caballero O, Ferenczy A, Rohan T, Franco EL. Molecular Variants of Human Papillomavirus Types 16 and 18 Preferentially Associated With Cervical Neoplasia. *J Gen Virol.* 2000;81:2959-2968.
 21. Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez AC, et al. Human Papillomavirus Type 16 Variants and Risk of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:315-318.
 22. Kammer C, Tommasino M, Syrjanen S, Delius H, Hebling U, Warthorst U, et al. Variants of The Long Control Region and The E6 Oncogene in European Human Papillomavirus Type 16 Isolates : Implications For Cervical Disease. *Br.J.Cancer.* 2002;86:269-273.
 23. Boer MA, Peters LAW, Farid Aziz M, Siregar B, Cornain S, Vrede MA, et al. Human Papillomavirus type 16 E6, E7 and L1 Variants in Cervical Cancer in Indonesia, Suriname and The Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2004;94:488-494.
 24. Amtarina R. Analisis Urutan Nukleotida Gena Penyandi Protein E6 Human Papillomavirus tipe 16 dari Penderita Karsinoma Serviks di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta (tesis). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. 2008.