Human Papillomavirus (HPV)

Sinta Sasika Novel[1], Ratu Safitri[2], Sukma Nuswantara[3]

[1]Mahasiswa Biologi, [2]Dosen Mikrobiologi,
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
[3]Biotech Coordinator, Sandia Biotech Diagnosis Centre, Santosa Bandung International Hospital Bandung, Indonesia

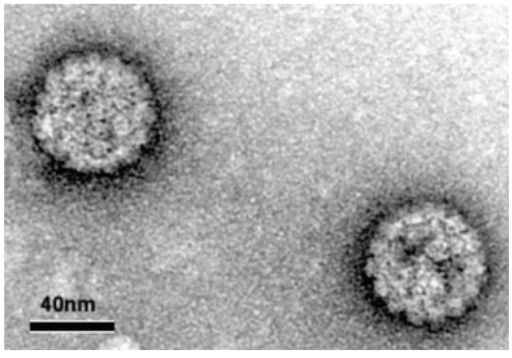
ABSTRAK

Human Papillomavirus (HPV) termasuk ke dalam familia *Papillomaviridae*, kelompok virus dengan struktur kapsid ikosahedral tak-beramplop dan genom sirkuler dari DNA untai ganda. Penelitian di bidang molekular dan epidemiologi telah memperlihatkan bahwa infeksi HPV dapat menyebabkan kutil kulit, kutil kelamin, dan kanker leher rahim atau serviks. HPV diketahui memiliki 200 genotipe yang masing-masing diberi penomoran untuk membedakan satu dengan yang lainnya; meskipun secara morfologi sama, secara genetis terdapat perbedaan dari setiap genotipe HPV.

Kata kunci: epidemiologi, genotipe, HPV, kanker serviks, kutil, molekular

PENDAHULUAN

Pada tahun 1980-an, perkembangan teknik biologi molekular memudahkan deteksi banyak genotipe HPV.[1] Data tahun 2004 menunjukkan bahwa HPV memiliki 200 genotipe,[2] tetapi baru 100 yang genomnya sudah diisolasi dan urutannya sudah lengkap.[3] Berdasarkan infeksi yang diakibatkan oleh HPV, maka HPV dibedakan menjadi hr-HPV (*high risk*/berisiko tinggi) dan lr-HPV (*low risk*/berisiko rendah).[4] HPV menyebabkan beberapa jenis kutil yang berbeda pada manusia, meliputi kutil kulit, kutil telapak kaki, kondiloma genital, dan faring.[5,6] Berbagai jenis isolat HPV lebih banyak menyebabkan kelainan kulit[7] dan beberapa HPV banyak dikatakan sebagai penyebab kanker.[8,9]



(1)

(2)

Gambar 1 Morfologi HPV (1) pengamatan dengan menggunakan TEM (*Transmission Electron Microscope*) (2) bentuk tiga dimensi HPV

Sumber: (1) http://medicineworld.org/ (2) http://www.hopkinsmedicine.org/

KARAKTERISTIK HPV

HPV (*Human Papillomavirus*) berstuktur ikosahedral terdiri atas 72 kapsomer, tidak beramplop, berdiameter 45-55 nm.[10] Genom sirkuler dari DNA untai ganda, diameter 8 kb. Komposisi DNA 10% dan protein 90% (Gb.1).[11]

NOMENKLATUR HPV

Pada pertengahan tahun 1950-1960, *Papillomavirus* dan *Polyomavirus* diamati menggunakan mikroskop elektron dan analisis dasar asam nukleat,[2] dimasukkan ke dalam satu familia *Papovaviridae* berdasarkan kesamaan yang dimiliki, yaitu (1) genom sirkuler dari DNA untai ganda dan (2) struktur simetris ikosahedral tidak beramplop.[11]

Pada tahun 1980-an, teknik *sequencing* yang menunjukkan persamaan di atas terlalu umum untuk menunjukkan suatu hubungan.[2] Semua *Polyomavirus* memiliki ukuran genom 5 kb, sedangkan *Papillomavirus* memiliki ukuran genom 8 kb.[12] *Polyomavirus* dan *Papillomavirus* tidak memiliki kesamaan urutan asam amino, kecuali satu segmen yang homolog, yaitu gen E.[13]

KLASIFIKASI HPV

Berdasarkan perbedaan-perbedaan tersebut, disimpulkan bahwa kedua virus membentuk keluarga terpisah. *Papillomavirus* yang awalnya dimasukkan ke dalam familia *Papovaridae* sekarang digolongkan dalam familia *Papillomaviridae* yang telah disahkan oleh ICTV (*International Council on Taxonomy of Viruses*).[14]

Tabel 1 Klasifikasi *Papillomavirus*[15]

Klasifikasi Lama		Klasifikasi Baru	
Ordo	*Papovavirales*	Ordo	*Papovavirales*
Familia	*Papovaridae*	Familia	*Papillomaviridae*
Genus	*Papillomavirus*	Genus	*Papillomavirus*
Species	*Human papillomavirus*	Species	*Human papillomavirus*

CDK-193_vol39_no5_th2012 ok.indd 351 6/5/2012 11:02:07 AM

PV (*Papillomavirus*) memiliki beberapa tipe sesuai dengan spesies inang yang ditumpangi, misalnya, manusia–HPV (*Human papillomavirus*), kelinci–CRPV (*Cottontail rabbit papillomavirus*), sapi, lembu–BPV (*Bovine papillomavirus*), dan tikus–MnPV (*Mastomys natalensis papillomavirus*).[12] Kini, dengan sistem klasifikasi baru, terbagi ke dalam beberapa genus, di antaranya *Alpha-papillomavirus*, *Beta-papillomavirus, Gamma-papillomavirus, Mu-papillomavirus, Nu-papillomavirus, Xi-papillomavirus, Delta-papillomavirus,* dan *Kappa-papillomavirus*.[2]

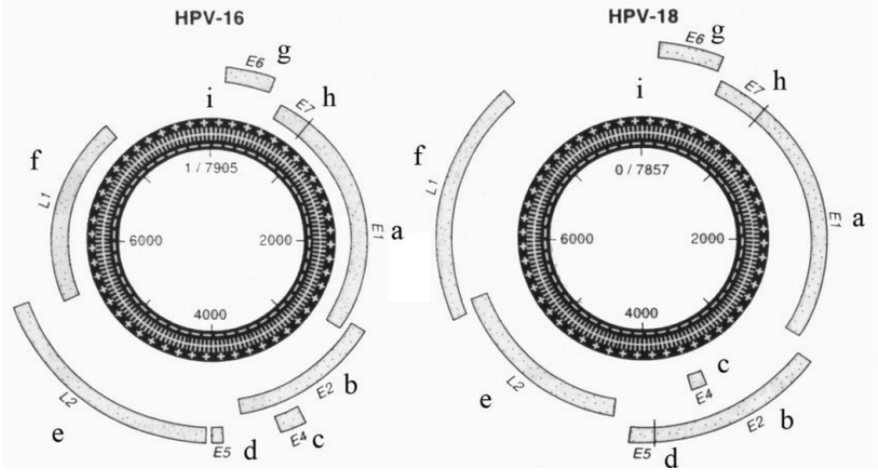
GENOTIPE HPV

Perkembangan teknik biologi molekular memudahkan deteksi banyak genotipe HPV.[1] Data tahun 2004 menunjukkan bahwa HPV memiliki 200 genotipe,[2] tetapi baru 100 genotipe HPV yang genomnya sudah diisolasi dan urutannya sudah lengkap.[3] HPV dibedakan dengan menggunakan nomor, misalnya HPV-11, HPV-18, dan lain-lain.[16] Tahun 2004, E.M. de Villiers dari *Reference Center for Papillomaviruses*, *German Cancer Research Center* di kota Heidelberg, Jerman, menegaskan bahwa penentuan genotipe HPV baru, harus memenuhi syarat (1) isolasi genom lengkap, (2) menunjukkan 10% keragaman urutan nukleotida pada gen L1 yang diisolasi dari semua genotipe HPV yang telah diketahui, (3) mempublikasikan genotipe HPV baru, misalnya HPV-86.[14]

GENOM HPV

Genom HPV pada dasarnya dapat dibagi dua bagian yaitu bagian yang mengatur sintesis protein awal disebut gen E, huruf "E" berasal dari kata *early gene*. Selain gen E, terdapat gen L; huruf "L" berasal dari kata *late gene*, yang berfungsi mengatur sintesis protein penyusun struktur.[17]

Gen E1 dan E2 berfungsi untuk mengkode protein virus untuk replikasi DNA ekstrakromosomal dan menyempurnakan siklus hidup virus.[17] Tanda adanya HPV yang berasosiasi dengan kanker serviks adalah hilangnya ekspresi dari protein E2 virus.[18] Gen E4 berperan dalam infeksi selanjutnya ketika virion lengkap sedang dirakit dan tidak menyebabkan gejala. Protein tersebut memegang peranan penting dalam pematangan (*maturation*) dan replikasi virus.[10] Protein E4 juga memengaruhi peluruhan sitoplasma pada jaringan sitokeratin dalam sel keratinosit manusia, yang membantu



Gambar 2 Peta genom HPV-16 (7905 bp) dan HPV-18 (7857 bp) (a) E1: replikasi DNA (b) E2: replikasi DNA (c) E4: perakitan dan pelepasan (d) E5: sinyal membran (e) L2: protein kapsid (f) L1: protein kapsid (g) E6: berikatan dengan p53 (h) E7: berikatan dengan pRb (i) ORI[19]

pelepasan virion dari sel yang terinfeksi.[20] Gen E5 berperan sebagai *membrane signalling,* sedangkan saat sudah berada di dalam sel, gen E5 tersebut hilang karena diduga tidak berperan penting dalam proses transformasi sel.[10]

Gen E6 dan E7 dianggap bertanggung jawab atas terjadinya transformasi sel. [17] Gen E6 dan E7 merupakan gen yang berperan penting dalam proses terjadinya kanker.[21,22] E6 dan E7 adalah gen-gen pengubah dari HPV yang mampu membentuk kompleks dengan pRb dan p53[23,24] yang memodifikasi siklus sel untuk mempertahankan inangnya agar replikasi genom viral dan ekspresi gen dapat dilaksanakan.[25] L1 dan L2 bertindak sebagai gen yang akan menyandi protein struktural partikel virus.[11] Virion kemudian akan dilepaskan dan menginfeksi sel-sel yang lain.[20] L1 dan L2 ini digunakan untuk mengidentifikasi kapsid protein HPV di dalam jaringan manusia sehingga dapat ditentukan tipe HPV-nya.[10]

LR-HPV (*LOW-RISK* HPV)

Genotipe HPV-6 dan HPV-11 digolongkan sebagai lr-HPV.[26-28] Banyak genotipe HPV yang dinyatakan jinak.[29] Papiloma laring pada anak-anak juga disebabkan oleh HPV-6 dan HPV-11.[27] Papiloma laring jarang ditemukan tetapi pertumbuhannya bisa menyumbat laring dan harus dibuang berulang-ulang dengan operasi. Jenis ini pertama kali dikenal dengan nama kutil di tenggorokan pada sekitar abad 17 oleh Donalus, kemudian pada abad 19, McKenzie memperkenalkan nama papiloma laring.[30]

Common warts (kutil umum) adalah kutil yang sering ditemukan di tangan, tetapi dapat juga mengenai daerah lain, seperti siku, lutut, dan tangan[31]; contohnya HPV-1 dan HPV-2. *Plantar warts* (kutil plantar) ditemukan di telapak kaki dan biasanya menyebabkan nyeri saat berjalan. *Flat warts* (kutil gepeng) paling umum ditemukan di pipi dan dahi.[11]

Gambar 3 (1) Laring yang terinfeksi lr-HPV (2) Kutil raksasa akibat infeksi lr-HPV pada kulit manusia
Sumber: (1) www.biomedcentral.com (2) http://news.softpedia.com

CDK-193_vol39_no5_th2012 ok.indd 352 6/5/2012 11:02:08 AM

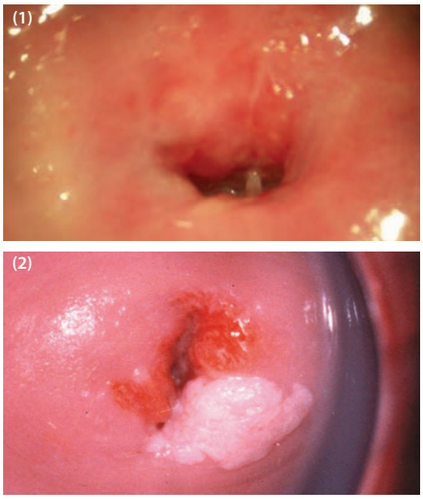
Genital warts atau kutil pada alat reproduksi pada pria dan wanita. Kutil kelamin dapat muncul dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan setelah terinfeksi lr-HPV. [33] Kutil terlihat seperti benjolan kecil, juga dapat berkembang seperti kembang kol.[11]

Gambar 4 Kutil pada alat reproduksi (1) alat reproduksi pria yang terinfeksi HPV pada bagian penis dan skrotum (2) alat reproduksi wanita yang terinfeksi HPV[32]

HR-HPV (*HIGH-RISK* HPV)

HPV-16 dan HPV-18 dianggap sebagai hr-HPV penyebab kanker.[28] Genotipe hr-HPV di antaranya HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-50, HPV-51, HPV-53, HPV-55, HPV-56, HPV-58, HPV-59, HPV-64, dan HPV-68.[17]

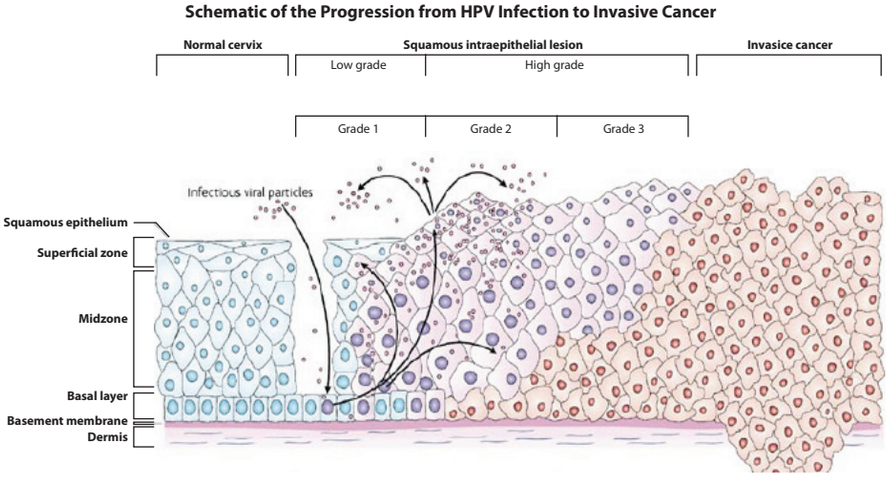
Adanya lesi merupakan salah satu pendorong terjadinya kanker.[34] Infeksi HPV ditandai dengan perubahan morfologi dan pembelahan sel yang tak terkendali akibat percepatan proliferasi dan terhambatnya diferensiasi sel. Sifat kelainan ada yang tetap jinak dan ditandai dengan batas yang tegas dengan jaringan normal.[35]



Gambar 5 (1) Permukaan serviks yang normal (2) permukaan serviks yang sudah terinfeksi hr-HPV

Sumber: (1) http://upload.wikimedia.org/ (2) http://www.cancervic.org.au/

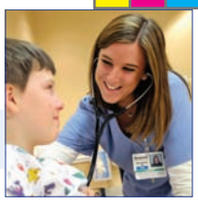
Secara seluler, mekanisme terjadinya kanker serviks berkaitan dengan siklus sel yang diekspresikan oleh HPV. Protein utama yang terkait dengan karsinogen adalah E6 dan E7. Bentuk genom HPV sirkuler jika terintegrasi akan menjadi linear dan terpotong di antara gen E2 dan E1. Integrasi antara genom HPV dan DNA manusia menyebabkan gen E2 tidak berfungsi, jika E2 tidak berfungsi akan merangsang E6 dan E7 berikatan dengan gen p53 dan pBR.[37] Ikatan antara E6 dan p53 akan menyebabkan p53 kehilangan fungsi sebagai gen tumor supresor yang bekerja di fase G1. Gen p53 akan menghentikan siklus sel di fase G1, tujuan penghentian siklus sel adalah agar sel dapat memperbaiki kerusakan sebelum berlanjut ke fase S. Mekanisme kerja p53 adalah dengan menghambat kompleks *cdk-cyclin*[38] yang akan merangsang sel memasuki fase selanjutnya sehingga ketika E6 berikatan dengan p53 akan menyebabkan sel terus bekerja sehingga sel akan terus membelah dan menjadi abnormal. [39] Jalur yang digunakan p53 melalui p21 yang akan melawan aktivitas kompleks *cdk-cyclin*, karena itu inaktivasi p21 mengakibatkan jalur regulasi p53 terganggu.[40] Sedangkan E7 akan berikatan dengan pBR; seharusnya pBR berikatan dengan E2F. E2F adalah gen yang akan merangsang siklus sel melalui aktivasi proto-onkogen c-myc, N-myc.[37] Ikatan pRB-E2F menghambat gen yang mengatur sel keluar dari fase G1. Jika E2F tidak terikat akan menyebabkan E2F menstimulasi proliferasi sel.[40] Siklus sel yang tidak terkontrol menyebabkan proliferasi sel yang melebihi batas normal sehingga sel tersebut berubah menjadi sel karsinoma.[41]



Gambar 6 Infeksi HPV pada epitel (a) HPV menginfeksi lapisam basal (b) HPV menginfeksi ke seluruh epitel (c) HPV menyebar menembus lapisan basal[36]

Sumber: Woodman, CB, Collins, SI, Young,LS. Nature Reviews Cancer 2007;7:11-22.

CDK-193_vol39_no5_th2012 ok.indd 353 6/5/2012 11:02:09 AM



DAFTAR PUSTAKA

1. Milligan SG, Veerapraditsin T, Ahamet B, Mole S, Graham SV. Analysis of novel human papillomavirus type 16 Late mRNAs in differentiated W12 cervical epithelial cells. Virology 2007; 360(1):172-81.
2. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclatur, evolution, and taxonomy of human papillomaviruses. Clin Virol. 2004;32:1-6.
3. Zuna RE, Allen RA, Moore WE, Lu Y, Mattu R, Dunn ST. Distribution of HPV genotypes in 282 women with cervical lessions: evidence for three categoris of intraepithelial lesions based on morphology and HPV type. Mod Pathol. 2006;20:167-74.
4. Suwiyoga IK. Tes human papillomavirus sebagai skrining alternatif kanker serviks. Available from: http://cerminduniakedokteran.indo.net.id; 2006.
5. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, dkk. Human papillomavirus and oral cancer: the international agency for research on cancer multicenter study. J Nat Cancer Inst. 2003;95(23):1772-83.
6. Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. J Clin Pathol. 2002;55(10):721-8.
7. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287(16): 2120-212.
8. Adami HO, Kuper H, Andersson SO, Bergstrom R, Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention 2003;12(9):872-5.
9. Rosenblatt KA, Carter JJ, Iwasaki LM, Galloway DA, Stanford JL. serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention. 2003;12(8):763-8.
10. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. Front Biosci 2006; 11: 2286-302..
11. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Mikrobiologi Kedokteran jilid 2.Terj: Nani Widorini. Jakarta: Salemba Medika; 2005.
12. de Villiers EM. Taxonomic classification of papillomaviruses. Pap Rep 2001; 12: 57-63.
13. Rebriov DV, Bogdanova EA, Bulina ME, Lukyanov SA. A New Planarian extrachromosomal virus-like element reveled by subtractive hybridization. Mol Biol. 2002;36:813-20.
14. de Villiers EM, Fauquent C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27.
15. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus Infections. Clinical Virology 2004; 32: 16-24.
16. Kukimoto I, Kanda T. Displecement of YY1 by differentiation-spesific transcription factor hSkn-1a activates the P_{670} promoter of human papillomavirus Type 16. Virology 2001;75(19):9302-11.
17. 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.
18. Thierry F, Benotmane MA, Demeret C, Mori M, Teissier S, Desaintes O. A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis. Cancer Res 2004; 64: 895-903.
19. Voyles, BA. The biology of viruses. Singapore:McGraw-Hill; 2002.
20. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. Clinical Virology 2004; 32: 7-15.
21. Fiedler M, Müller-Holzner E, Viertler HP, dkk. High level HPV-16 E & oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. Faseb 2004; 1-25.
22. Zhang B, Chen W, Roman A. The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. PNAS 2005; 103(2): 437-42.
23. Lamikanra A, Pan ZK, Isaacs SN, Wu TC, Paterson Y. Regression of established human papillomavirus type 16 (HPV-16) immortalized tumors in vivo by vaccinia viruses expressing different forms of HPV-16 E7 correlates with enhanced CD8+ T-Cell responses that home to the tumor site. Virology 2001; 75(20): 9654-64.
24. Mikhailov A, Patel D, McCance DJ, Rieder CL. The G2 p38-mediated stress-activated checkpoint pathway becomes attenuated in transformed cells. Curr Biol 2007; 17(24): 216-8.
25. Gwein L, Galloway DA. E box-dependent activation of telomerase by human papillomavirus type 16 E6 does not require induction of c-myc. Virology 2001; 75(15): 7198-201.
26. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. NEJM 1998; 338(7): 423-8.
27. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, dkk. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the young women's health study. J.Infect. Dis. 2002; 186(4): 462-9.
28. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, dkk. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. NEJM 2003; 348(6): 518-27.
29. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, dkk. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001; 285(23): 2995-3002.
30. Supriyatno B, Amalia. Papiloma laring pada anak. Bagian Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta: FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo; 2004.
31. Sun CA, Liu JF, Wu DM, dkk. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. Int J Gynecol Obstet 2002; 76: 41-7.
32. Badash M. Genital Warts. USA; EBSCO Publ; 2008.
33. Ramos-e-Silva M, Olivera LHS, Castro MCR, Aquino AM, Cuzzi T. 2008. Human papilloma virus and squamous-cell carcinoma of the oral cavity. J. Egypt Woman Dermatol. 5(1): 22-3.
34. Canavan TP, Doshi NR. Cervical cancer. Am Fam Physician 2000; 61(5): 1369-76.
35. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am. J. Epidemiol. 2000; 151(12): 1158-71.
36. Douglas JM. Genital human papillomavirus infection. J. Infect. Dis. 2008; 18(4): 362-9.
37. Rasjidi I, Sulistiyanto H. Vaksin human papillomavirus dan eradikasi kanker mulut rahim. Jakarta: Sagung Seto; 2007.
38. Bheda A, Creek KE, Pirisi L. Loss of p53 induces epidermal gowth factor reseptor promoter activity in normal human keratinocytes. Oncogene 2008; 27(31): 4315-23.
39. Castellsagué X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. J Nat Cancer Inst Monograph 2003;31:20-8.
40. Holland TA, Elder J, McCloud JM, dkk. Subcellular localisation of cyclin D1 protein in colorectal tumours is associated with p21 expression and correlates with patient survival. Cancer 2001;95:302-6.
41. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource: clinical benefits and cost-effectivess. JAMA 2000;285:3107-15.

CDK-193_vol39_no5_th2012 ok.indd 354 6/5/2012 11:02:10 AM