

I. PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan sehubungan dengan insiden dan mortalitas yang tinggi (Carlos *et al.*, 2014). Sampai saat ini telah terdapat 529.000 kasus baru dan 275.000 kasus kematian setiap tahun di seluruh dunia yang diakibatkan oleh kanker servik (Dozches *et al.*, 2014). Lebih dari 80% dari kasus-kasus ini terjadi di negara berkembang salah satunya di Indonesia. Indonesia menempati urutan keempat kasus kematian kanker serviks terbanyak di Asia Tenggara (Bruni *et al.*, 2014). Berdasarkan data WHO sebanyak 20.928 kasus kanker serviks terjadi di Indonesia dan 9.498 kasus kematian akibat kanker serviks (WHO, 2012).

Pajanan *Human Pappiloma Virus* (HPV) dianggap sebagai penyebab utama terjadinya kanker servik. *Internasional Agency for Research on Cancer* (IARC) menyatakan 1000 sampel dari 22 negara menemukan adanya infeksi HPV pada 99,7% kanker serviks (Gomez *et al.*, 2016). Sedangkan faktor resiko lainnya seperti paritas tinggi, jarak persalinan pendek, multiparner seksual, hanya sebagai inisiator (Suwiyoga, 2007). Telah banyak dilakukan penelitian-penelitian terkait *Human Papilloma Virus* (HPV) yang menjadi penyebab kanker servik diantaranya seperti deteksi *Human Papilloma Virus* Tipe 16 sebagai deteksi dini kanker serviks yang dilakukan pada wanita dengan menggunakan sampel yang berupa urin, *flour albus*, serta saliva (Marlina *et al.*, 2014). Kemudian dilanjutkan dengan merancang serta

menguji primer spesifik pada pasien kanker serviks menggunakan metode multiplex PCR (Marlina *et al.*, 2015). Selanjutnya desain primer *Multiplex Polymerase Chain Reaction* (PCR) gen E6 HPV tipe 45 dan HPV tipe 52 (Marlina *et al.*, 2015). Kemudian aplikasi primer *MPCR* untuk gen E6 HPV Tipe 16 dan 18 pada pasien kanker serviks (Marlina *et al.*, 2015). Kemudian dilanjutkan dengan analisa variasi molekuler gen E5, E6, E7 *Human Papilloma Virus* (HPV) dari isolat kanker serviks tipe 16 dan 18 (Marlina *et al.*, 2015).

Human Papilloma Virus (HPV) itu sendiri merupakan virus DNA beruntai ganda dan tidak memiliki selubung. Virus ini masuk dalam famili *Papillomaviridae* dan berukuran 8.000 bp (Munoz *et al.*, 2003). Berdasarkan onkogenitasnya terhadap kanker serviks, HPV dapat dibedakan menjadi *high risk* HPV dan *low risk* HPV, hal ini tergantung pada kemampuan virus tersebut untuk menimbulkan infeksi yang berhubungan dengan timbulnya kanker. HPV tipe 16 termasuk salah satu dalam HPV yang bersifat *high risk* (Munoz *et al.*, 2003). Serta *Human Papillola Virus* tipe 16 juga merupakan HPV yang paling banyak menginfeksi wanita di Indonesia (Dozches *et al.*, 2014).

Human Papillola Virus (HPV) memiliki Genom fungsional yang dibagi menjadi tiga wilayah. Daerah pertama yaitu daerah *noncoding* (regulasi hulu) atau disebut juga dengan *long control region* (LCR) sebesar 400–1.000 bp. Daerah kedua adalah daerah wilayah awal yang terdiri atas *early protein open reading frame* (ORF) yaitu E1, E2, E4, E5, E6, dan E7 dimana berperan dalam replikasi virus. Daerah ketiga adalah daerah wilayah akhir *late protein* yang mengkode protein L1 dan L2

berfungsi untuk pembentukan kapsid virus (Thierr, 2004). Protein virus yang beresiko tinggi yang menyebabkan karsinogen salah satunya yaitu gen E6 (IARC, 2007). Protein E6 *Human Papilloma Virus* tipe resiko tinggi menginduksi pembentukan tumor (Tumorigenesis). Protein E6 memiliki target protein 53 (p53) yang berperan dalam proses apoptosis dan siklus gen (Nomine *et al.*, 2006). Dimana onkoprotein yang disandikan oleh gen E6 memiliki kemampuan mengikat protein pengatur sel inang, khususnya produk dari tumor *suppresor gene p53* yang terhipofosforilasi. Perubahan ini akan menyebabkan degradasi *p53* oleh gen E6, sehingga akan terjadi proliferasi sel yang tidak dapat dikontrol (Doorbar, 2006; Jedpiyawongse *et al.*, 2008).

Dikarenakan tingginya tingkat kematian yang di sebabkan oleh kanker serviks karena pajanan *Human Papilloma Virus* (HPV) tidak hanya di Indonesia namun di seluruh dunia, untuk menekan tingkat kematian yang di sebabkan oleh kanker servik salah satu cara untuk mengantasinya adalah dengan vaksinasi. Protein E6 merupakan target ideal untuk dapat dijadikan sebagai kandidat atau langkah awal dalam pembuatan vaksin. Fokus dari protein yang dihasil dari gen E6 adalah dengan mesntimulasi produksi dan aktivasi sel T. Sel T tersebut akan mengenali E6 yang akan mengekspresikan antigen E6. Antigen tersebut akan dipresentasikan oleh sel dendrit, sehingga vaksin terapi dapat menstimulasi CD 8 sel T sitotoksik dan CD 4 sel T helper. Sel T helper dapat membantu meningkatkan respon imun sel T sitotoksik. Sistim imun adaptif tersebut memiliki potensi untuk menghancurkan sel yang terinfeksi HPV tanpa menimbulkan kerusakan pada jaringan normal (Ma *et al.*,

2010). Oleh karena itu dibutuhkan informasi mengenai protein E6 yang diindikasikan dapat membantu pengembangan vaksin HPV (Nasional cancer institute, 2011).

Baru-baru ini telah dilakukan penelitian mengenai mengenai *cloning early gene E6 Human Papillomavirus* (HPV) sebagai pustaka genetik HPV tipe 16 (Marlina, Andani, Fanessia, 2016). Penelitian ini dapat menjadi dasar atau sebagai langkah awal untuk mendapatkan protein rekombinan dari gen E6 HPV tipe 16, Untuk itu perlu dilakukan penelitian lanjutan. Langkah dalam mendapatkan protein rekombinan dari gen E6 HPV 16 dapat dilakukan dengan teknik ekspresi gen. Teknik ekspresi ini merupakan salah satu teknik rekayasa genetika yang dapat dimanfaatkan lebih lanjut untuk membuat antigen spesifik dan protein rekombinan dari gen E6 dan lebih lanjut dapat dijadikan sebagai kandidat vaksin atau langkah awal dalam pembuatan vaksin HPV terbaru (Jumamah, 2014). Dari latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan mengangkat judul ekspresi gen E6 dari *Human Papilloma Virus* HPV tipe 16 sebagai langkah awal dalam pembuatan vaksin .

1.2.Rumusan Masalah

Bagaimana cara atau metode yang digunakan untuk ekspresi dari gen E6 HPV tipe 16 yang dapat dijadikan dasar atau langkah awal dalam pembuatan vaksin terhadap virus HPV tipe 16

1.3.Tujuan Penelitian

Mengekspresikan gen E6 untuk mendapatkan protein rekombinan, yang di analisa menggunakan SDS PAGE yang selanjutnya bisa dijadikan dasar atau langkah awal sebagai dalam pembuatan vaksin

1.4.Hipotesis Penelitian

H0 : Gen E6 HPV tipe 16 dapat ekspresi dan di dapat protein recombinan dari gen E6 dapat dijadikan dasar atau acuan dalam pembuatan vaksin HPV

1.5.Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu diharapkan :

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah data untuk penelitian selanjutnya khususnya menjadi dasar pertimbangan dan acuan dalam pembuatan vaksin terapatik yang sesuai untuk penderita kanker serviks khususnya di Indonesia.
2. Memberikan informasi serta pengetahuan tentang pencegahan dan pengobatan kanker serviks

