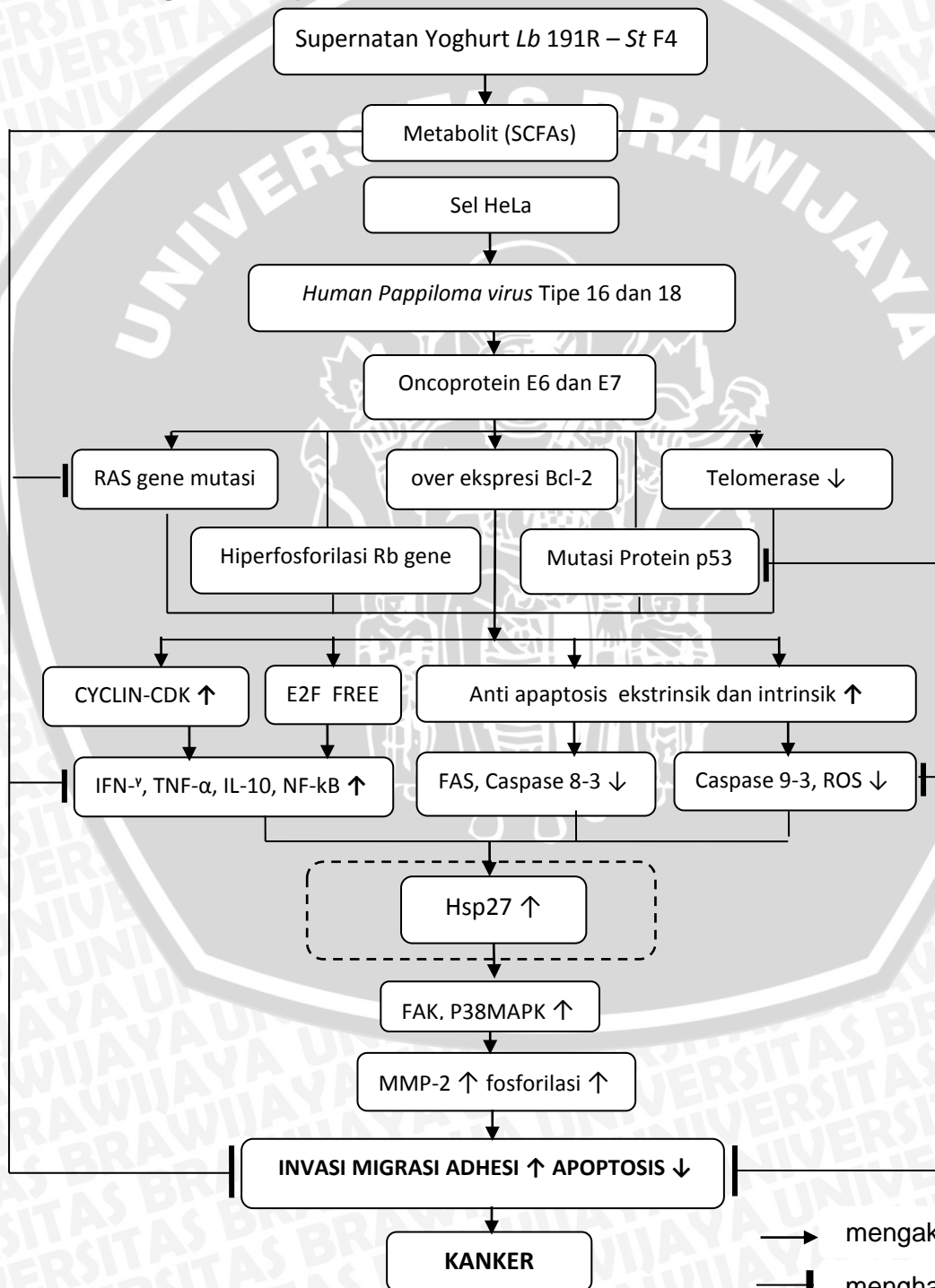


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

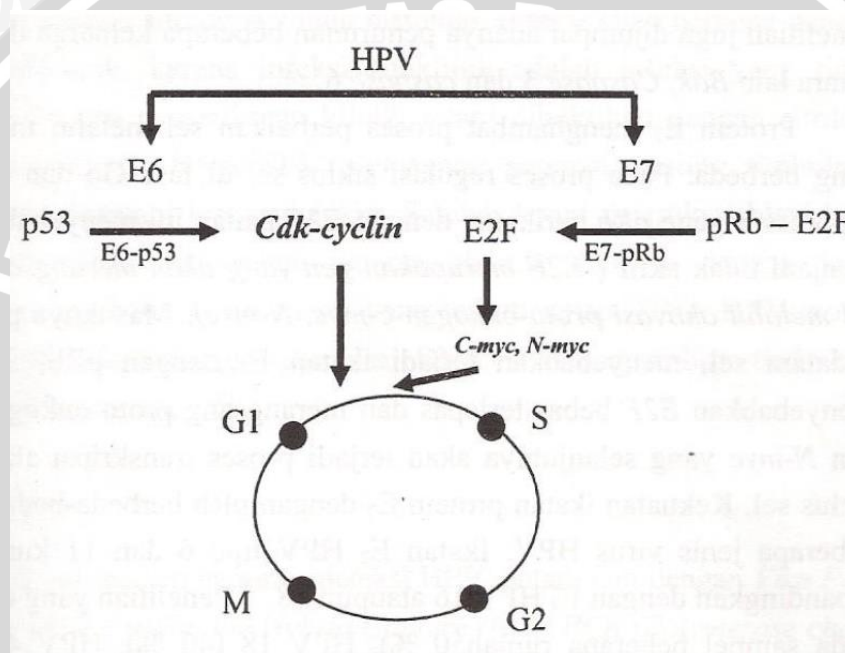
3.1 Kerangka Konsep



Human Papiloma Virus (HPV) adalah virus *DNA-circular* yang merupakan penyebab utama pada kanker serviks. Definisi tipe *HPV* yang terbaru tidak lebih dari 90% terlihat adanya homologi pada *sequence DNA E6, E7 dan L1*. Protein *E6 (onco-protein) high-risk HPV* (tipe 16 dan 18) mempunyai peran dalam proliferasi sel yang dihubungkan dengan keberadaan *tumor supressor gene-p53*. *E6-protein HPV 16 and 18* akan mengakibatkan inaktivasi gen *p53* melalui mekanisme pengikatan yang disebut *ubiquitin-dependent proteolytic pathway (E6AP)*. Maka dengan penurunan kadar protein *p53* dalam sel akan berakibat pada kegagalan pengendalian pertumbuhan sel, karena tidak terjadinya hambatan aktivasi sel. Protein *E7 (onco-protein) highrisk HPV* (tipe 16 dan 18) mempunyai peran dalam proliferasi sel yang dihubungkan dengan keberadaan *tumor supressor gene-Rb*. Protein *E7 (onco protein)* akan mengikat gen *Rb*. Ikatan tersebut menyebabkan tidak terikatnya gen *E2F* (faktor transkripsi) oleh protein *Rb*, sehingga gen *E2F* menjadi aktif dan akan membantu *c-myc* (faktor transkripsi) untuk terjadinya replikasi DNA dan menstimuli siklus sel. Protein *c-myc (proto-oncogene)* adalah protein yang disandi oleh gen *c-myc*, yang berfungsi sebagai protein inti sel untuk transkripsi dan replikasi sel dalam siklus sel, sehingga dikelompokkan dalam gen-gen pemicu terjadinya tumor.

Pada kanker serviks, terjadi mutasi pada faktor transkripsi yaitu *c-myc* sebagai protein pemicu terjadinya transkripsi sel dan *HSF-1* yang akan memicu ekspresi *Hsp27* secara berlebihan. *Hsp27* yang berlebihan juga dapat menghambat terjadinya apoptosis melalui beberapa mekanisme. Pada level mitokondria, *Hsp27* mencegah permeabilisasi membran mitokondria melalui blokade translokasi *Bax*. Sedangkan, pada level post-mitokondria, *Hsp27* berinteraksi dengan *Apaf-1* sehingga secara tidak langsung dapat menghambat

aktivasi *caspase-9*, *caspase-3*, dan *caspase-7*. Selain itu, Hsp27 dapat meregulasi aktivasi *caspase* yang diinduksi oleh sitokrom c pada tahap pre-mitokondria, Hsp27 menghambat rilis sitokrom c secara tidak langsung melalui aksinya terhadap Bid, dimana Bid teraktivasi akibat aktivasi *caspase-8*. Dengan demikian, melalui aksinya pada beberapa tahap, Hsp27 dapat memicu hambatan terhadap apoptosis.



Selain berperan dalam jalur apoptosis HSF-1 juga memastikan aktivasi transkripsi berjalan cepat dan berperan dalam migrasi sel yaitu proses yang diperlukan untuk metastase. HSF-1 mensekresi sel-sel kanker ovarium dan menimbulkan metastase dengan spontan melalui ikatan yang tinggi dengan focal adhesi kinase (FAK) yaitu protein yang terlibat dalam adhesi dan migrasi sel. Sel-sel kanker ovarium HSF-1 menginduksi fosforilasi Hsp27 dengan mengaktifkan jalur p38MAPK. Fosforilasi diperlukan untuk kemampuan proinvasif dan prometastatik dari HSF-1. Saat terfosforilasi HSP27 menginduksi pembentukan

peningkatan F-aktin dan meningkatkan migrasi sel kemudian invasi sel meningkat. Fosforilasi Hsp27 di mediasi oleh aktivasi matriks metaloproteinase tipe 2 (MMP-2) dalam menanggapi berbagai tekanan, termasuk membedakan agen sitokin inflamasi, seperti tumor necrosis factor (TNF) dan IL-1. Sehingga peningkatan ekspresi HSP27 meningkatkan metastasis sel kanker melalui jalur invasi migrasi dan adhesi sel.

Sedangkan, supernatant yoghurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 yang mengandung *Short-Chain Fatty Acids* (SCFAs) berupa butirate, asetat, dan propionate sangat berpotensi dikembangkan sebagai agen terapi kanker serviks dengan menghambat invasi, migrasi, dan adhesi melalui penurunan ekspresi Hsp27 dengan memodulasi molekuler terkait kanker yaitu menstabilkan elektron tidak stabil dalam kanker menggunakan gugus karbonil yang ada dalam kandungan metabolite SCFA.

3.2 Hipotesis Penelitian

3.2.1 Supernatan Yogurt LBA-ST dapat menurunkan ekspresi *Heat Shock Protein* 27 (Hsp27) sehingga dapat menurunkan invasi, migrasi dan adhesi dan menghambat metastase pada sel HeLa.