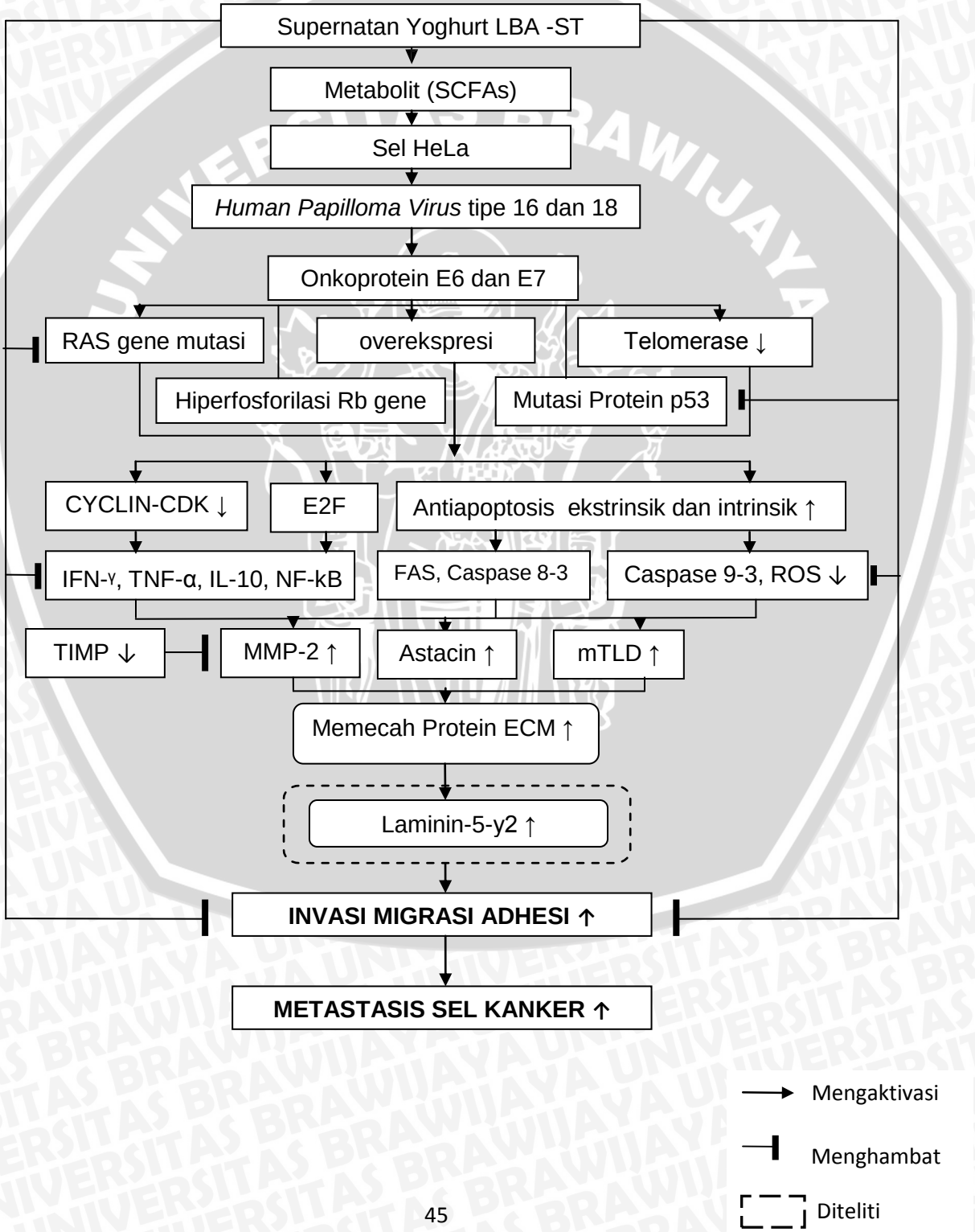
BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 KERANGKA KONSEP



Perkembangan Kanker Serviks di awali oleh adanya infeksi virus Human papilloma virus (HPV) . Human papilloma virus (HPV) adalah virus tumor, double stranded DNA yang dapat menginfeksi epitel kulit dan mukosa serta merupakan penyebab utama terjadinya kanker serviks.Infeksi oleh virus HPV-16 dan 18 sebagian besar disertai kanker serviks baik *low-grade skuamous epitelial lesion* (LSIL) maupun *high-grade squamous intraepithelial lesions* (HSIL). Onkoprotein E6 dan E7 yang terdapat di virus HPV disebut onkogen karena kemampuannya mengikat protein proapoptotik, p53 dan pRb sehingga sel yang terinfeksi aktif berproliferasi menjadi tumor. E6 mempunyai kemampuan yang khas mampu berikatan dengan p53. p53 yaitu protein yang termasuk supresor tumor yang meregulasi siklus sel baik pada G1/S maupun G2/M. Pada saat terjadi kerusakan DNA, p53 teraktifasi dan meningkatkan ekspresi p21, menghasilkan cell arrest atau apoptosis. Protein E7 mampu berikatan dengan famili Rb. Ikatan tersebut akan membuat pRb yang tidak berfungsi menyebabkan proliferasi sel. pRb terikat dengan factor transkripsi E2F-DP. E7 dapat mengikat *HDAC (histone dacetylases)* yang juga diikat oleh Rb, sehingga secara tidak langsung Rb terikat dengan E7. HDAC yang terikat dengan E7 juga dapat menyebabkan deasetilasi dan pelepasan faktor transkripsi E2F .faktor transkripsi E2F/DP yang terikat dengan promoter gen yang terlibat dalam proses fase S yang mengakibatkan represi transkripsi. pRb yang berikatan dengan E7 melepaskan ikatannya dengan E2F- DP dan menyebabkan replikasi pada sel suprabasal. Ikatan pRb dengan E7 disertai dengan ekspresi cyclin D dan E serta cyclin-dependent kinase (cdk). Hal tersebut yang akan meningkatkan aktivitas CDK dan protein *c-myc (proto-onkogen)* sehingga akan meningkatkan aktivitas siklus sel antara S (arrest) ke G1 sehingga timbul replikasi sel yang

berlebihan dan terjadinya kegagalan pengendalian pertumbuhan sel dan pada akhirnya timbul sel tumor.

Pada kanker serviks juga terjadi proses biomelekular suatu sel untuk dapat bermetastasis dan mengganggu sel normal lainnya dengan tahapan Invasi , adhesi , dan migrasi . Hal ini dakibatkan adana pengaruh onkoprotein E6/E7 yang terdapat pada virus HPV tipe 16 dan 18. Proses metastasisi diawali dengan adanya overekspresi pada beberapa protein marker tumor seperti protein MMPs yakni astacin, MMP-2, mTLD yang secara selektif akan mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan melepaskan growth factors dan sitokin yang ada di ECM meliputi (VEGF, TGF-ß, bFGF, IFN-γ, dll.) yang berperan pada proses invasi dan adhesi sel kanker. Pada fungsi normal nya , terdapat TIMP yang meregulasi serta menghambat proses pemebelahan ECM oleh MMPs. Namun pada sel kanker , fungsi tersebut terganggu sehingga terjadi kenaikan dari protein MMPs dan peningkatan pembelahan dari protein ECM. MMP-2 dan mTLD merupakan marker spesifik yang berperan dalam pembelahan dan peningkatan Laminin5-y2. Degradasi dari laminin tersebut mengakibatkan migrasi dari sel- sel epitel karena kehilangan kontak antar sel-matriks serta sel dengan sel. Adanya peningkatan Laminin-5-y2 berpengaruh pada migrasi dan adhesi sel kanker dengan cara penempelan pada growth factor sel epitel (EFGR) sel kanker selama invasi . Hal ini dijumpai pada sel kanker epitel squamosa seperti sel kanker serviks , lidah dll. Sehingga protein marker Laminin5-y2 yang meningkat juga berperan dalam metastasis sel kanker serviks.

Pada supernatant yogurt *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophillus* (LBA-ST) mengandung bahan probiotik dan SCFA (*Short Chain Fatty Acids).* Bahan probiotik mempunyai efek protektif terhadap stress oksidatif pada manusia. Stress oksidatif mempunyai efek fisiologis tehadap manusia diantaranya penuaan dini dan karsinogenesis. Penyusun SCFA terdiri dari asetat, propionat dan asam butirat. SCFA sebagai anti kanker, dengan cara menginduksi sitokin proapoptosis seperti Caspase dan induksi autophagy pada sel dan mitokondria. Butirat dan propionat menurunkan produksi LPS-induced TNF-a melalui penghambatan jalur caspaese-8 dan caspase-9 sehingga akan terjadi proses apoptosis pada sel tumor.Kemudian mekanisme lainnya adalah proses deasetilasi HDAC menggunakan regulasi ekspresi gen. HDAC inhibitors (HDACi) yang berperan penting dalam role antikanker secara biomolekuler dan memiliki efek antiproliferatif. Aktivitas Inhibitor intrinsik HDAC (HDACi) dimiliki oleh SCFA terutama butirat dan propionat. Mekanisme kedua untuk menghasilkan efek dari SCFA yaitu melaui signaling G-protein-coupled receptors (GPCRs). Butirat dapat menginduksi siklus sel saat istirahat, diferensiasi dan apoptosis pada beberapa sel karsinoma melalui inhibisi dari HDAC sehingga akan menurunkan replikasi sel tumorDari penjelasan diatas, supernatant yogurt *Lactobacillus bulgaricus, acidophillus* dan *Streptococcus thermophillus* (LBA-ST) berpotensi untuk sebagai agen terapi alternatif kanker serviks dengan menghambat proses invasi, migrasi dan adhesi pada sel kanker dengan menghambat ekspresi protein ECM Laminin5-y2 dan grub enzim pembelah protein ECM (MMPs) yang berperan besar dalam proses metastasis sel kanker serviks.

3.2 Hipotesis Penelitian

Supernatant Yogurt LBA-ST dapat menurunkan ekpresi *Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2) sehingga dapat menurunkan proses kejadian invasi, migrasi, dan adhesi dan menghambat proses metatastasis yang terjadi pada sel line kanker serviks (sel HeLa).