

Tinjauan Pustaka: Pengenalan Peran MHC dan Kanker Serviks

Bayu Mahendra

Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ABSTRAK

Molekul dari histokompatibilitas kompleks kelas utama (MHC) I adalah permukaan sel glikoprotein, yang mengikat dan peptida hadir pada permukaan intraseluler limfosit T sitotoksik. MHC kelas I like Tapasin, polipeptida dengan berat molekul rendah (LMPs) dan Transporters dengan pengolahan antigen (TAP), memainkan peran penting dalam pengakuan sel yang terinfeksi virus dan sel dan transformasi sel. Penurunan ekspresi LMP dan TAP telah terdeteksi di berbagai sel dan jaringan kanker. HPV E7 protein virus menginduksi respon antibodi spesifik pada pasien dengan kanker serviks, dengan memicu reaksi dari limfosit T sitotoksik (CTL). Respon CTL diperlukan untuk memicu pengolahan dan penyajian molekul protein yang terkait dengan major histocompatibility complex (MHC) kelas I. Kegagalan pengenalan E7 protein sistem kekebalan tubuh akhirnya menyebabkan kegagalan pembersihan virus HPV oleh kekebalan tubuh sistem sehingga akhirnya bisa terjadi keganasan. (MOG 2012;20:84-87)

Kata kunci: MHC, kanker serviks

ABSTRACT

Molecules of the major histocompatibility complex (MHC) class I is a cell surface glycoprotein, which bind and present peptides on the surface of intracellular cytotoxic T lymphocytes. MHC class I like Tapasin, low molecular weight polypeptides (LMPs) and Transporters with antigen processing (TAP), plays a key role in the recognition of virus-infected cells and cells and cell transformation. Decreased expression of LMP and TAP have been detected in various cells and tissues of cancer. HPV E7 viral protein induce specific antibody responses in patients with cervical cancer, by triggering a reaction from cytotoxic T lymphocytes (CTL). CTL response is needed to trigger the processing and presentation of protein molecules associated with major histocompatibility complex (MHC) class I. The failure of the introduction of the E7 proteins of the immune system eventually led to the failure of the HPV virus clearance by the immune system so it can finally happen malignancy. (MOG 2012;20:84-87)

Keywords: MHC, cervical cancer

Correspondence: Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, bayu_mahendra_nyoman@yahoo.com

PENDAHULUAN

Major histocompatibility complex (MHC) kelas I merupakan molekul glikoprotein permukaan sel, yang mengikat peptide-peptida yang diproses intrasel dan mempresentasikan peptide tersebut pada permukaan sel untuk dipaparkan terhadap sel limfosit T sitotoksik. Molekul kelas I ini memainkan peran kunci yang sangat penting dalam pengenalan terhadap sel yang terinfeksi virus dan sel yang mengalami perubahan.^{1,2}

MHC DAN KOMPONENNYA

MHC merupakan istilah umum, sedangkan pada manusia disebut HLA (*Human Leucocyte Antigen*). Molekul HLA terdapat di permukaan sel dan sangat berperan pada sistem imun, khususnya dalam menghadapi infeksi seperti infeksi virus. Molekul HLA

terdapat di permukaan sel dan sangat berperan pada sistem imun, khususnya dalam menghadapi infeksi seperti infeksi virus. MHC kelas I ini memainkan peran kunci dalam pengenalan terhadap sel yang terinfeksi virus dan sel yang mengalami perubahan.² Kelompok protein dalam MHC yang berpartisipasi dalam proses pengenalan antigen tersebut terutama adalah Tapasin, *low molecular weight polypeptides* (LMPs) dan *transporters with antigen processing* (TAP).^{1,2}

LMP yang utama yaitu LMP2 dan LMP7 adalah komponen proteasome, yang meningkatkan produksi proteolitik untuk peptida tertentu. Sementara TAP terdiri dari TAP1 dan TAP2 yang merupakan heterodimer dan memiliki fungsi memompa peptida antigen ke dalam lumen retikulum endoplasma. Sementara Tapasin memiliki peranan dalam kompleks MHC I untuk mengatur atau mengedit peptida dan mengatur lokasi molekul MHC I pada intraseluler. Selain itu

Tapasin juga diketahui berperan penting dalam ikatan peptida dan proses pengolahan peptida tersebut, serta berperan untuk meningkatkan atau upregulate TAP1 dan TAP2. Penurunan ekspresi dari TAP1, TAP2, LMP2 dan LMP7 diketahui menekan ekspresi molekul permukaan MHC kelas I. Penurunan ekspresi LMP dan TAP ini telah dideteksi pada berbagai sel dan jaringan kanker. Baru-baru ini, pada penelitian terhadap manusia, dua *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen-gen TAP 2 dan LMP 7 tampaknya berkaitan dengan peningkatan risiko kanker esofagus dalam kaitan dengan HPV.^{2,3,4} Penelitian lain pada hewan mendapatkan bahwa gangguan pada Tapasin telah menurunkan ekspresi TAP hingga 100 kali lebih.^{1,2}

Penelitian menunjukkan, binatang (kelinci) memiliki kemampuan untuk menghilangkan infeksi papillomavirus berbeda menurut lamanya respon imun, terhadap haplotipe *major histocompatibility* (MHC).⁵ Gen MHC manusia mengkode molekul HLA class I (HLA-A, -B and -C) dan class II (HLA-DR, -DQ and -DP), yang ternyata memegang peranan penting pada regulasi sistem imun. Molekul HLA class I dan class II mempresentasi peptide ke CD8+ dan CD4+ dari sel T. Variabilitas dari molekul HLA ini terletak di *peptide-binding region*, yang region ini penting untuk menentukan urutan dari antigen sebuah virus yang nantinya akan ditampilkan ke sel T oleh setiap molekul HLA. Apabila dilihat polimorfisme dan risiko terjadinya kanker serviks, hasil penelitiannya masih berbeda-beda tergantung dari populasi, bahkan pada populasi yang sejenis pun bisa berbeda.^{6,7} Pada beberapa Allele HLA tertentu, ternyata memiliki risiko kanker serviks lebih tinggi. Terutama allele haplotipe DQB1*03 dan DRB1*1501-DQB1*0602. Pada beberapa laporan, kaitannya lebih kuat atau lebih spesifik pada tumor yang mengandung jenis HPV tertentu. Pada keadaan ini, sangat tidak jelas apakah gen lain pada MHC kompleks yang ditemukan pada ketidak setimbangan ini berkaitan juga dengan allele HLA ini juga penting.⁸ Baru-baru ini penelitian tentang polimorfisme pada beberapa komponen *antigen processing machinery* (APM) (juga terletak pada regio MHC lengan kromosom 6p21) dikaitkan dengan risiko kanker serviks.⁵

PEMBAHASAN

Molekul-molekul MHC I mengikat peptida yang berasal dari virus pada retikulum endoplasma (ER) dan mempresentasikannya pada permukaan sel untuk dipaparkan pada limfosit T sitotoksik. Untuk terjadinya mekanisme ini kompleks MHC I (yang terdiri dari peptide transporter TAP, tapasin dan calreticulin, dan juga protein disulfide isomerase ERp57) memainkan peranan yang sangat penting.^{2,3}

Penelitian yang secara sistematis mengevaluasi kaitan antara gen HLA klas 1 dan kanker serviks sangat jarang. Salah satu penelitian yang dilakukan di populasi di Amerika Utara dan tengah menunjukkan hubungan yang konsisten negatif antara HLA-C*0202 dan risiko penyakit di tiga populasi penelitian ini.⁹ Pada penelitian lain yang lebih baru, suatu hubungan yang bersifat protektif justru ditemukan antara HLA-A*2402 dan pasien CIN/kanker invasif dalam penelitian populasi di Cina, sedangkan sebaliknya pasien dengan HLA-A*1104 positif memiliki peningkatan risiko menderita kanker invasif.¹⁰ HLA-A*02 juga dikaitkan dengan menurunnya risiko kanker invasif pada wanita Indian di Amerika Selatan-Barat.¹¹

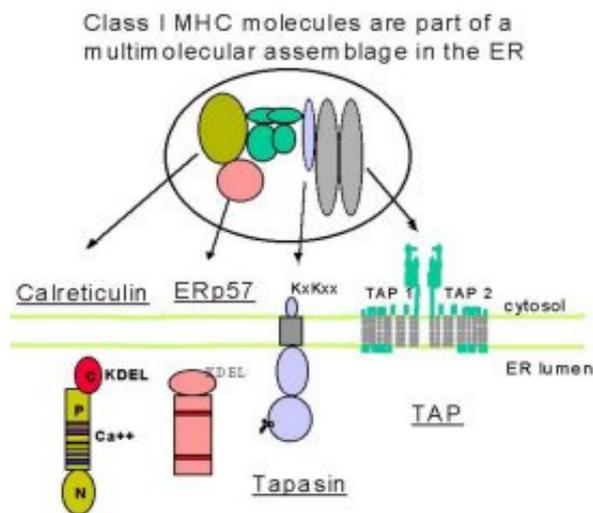
Sebelumnya dilaporkan juga pada penelitian di Belanda tentang distribusi Allele HLA pada pasien kanker serviks. Pada penelitian tersebut ditemukan peningkatan frekuensi HLA-B*63 pada pasien bertipe HPV diluar tipe HPV-16 atau 18. Penelitian ini menemukan korelasi positif dengan HLA-DR*15 tanpa melihat status infeksi HPVnya, dengan pasien-pasien ber-HPV diluar 16 atau 18 dengan HLA-DR*3, dan dengan HLA-DR*11 pada pasien positif HPV-16. Korelasi negatif antara HLA-DR*13 dan pasien kanker serviks yang HPV positif ditemukan dan memberikan kesimpulan efek protektif dari molekul HLA ini terhadap kanker serviks yang diinduksi oleh HPV. Sedikit peningkatan antigen HLA-DR*15 dan HLA-DQ*4 ditemukan pada pasien CIN, menunjukkan bahwa antigen spesifik HLA ini mungkin penting dalam menentukan terjadinya CIN pada populasi.¹² Saat ini, penelitian yang menekankan masalah kaitan antara varian alamiah HPV dan polimorfisme HLA klas 1 pada karsinogenesis serviks masih kurang.^{13,14} Bukti lain menunjukkan adanya hubungan spesifik genotip E6 HPV-16 dengan allele tertentu dari klas I HLA dalam menentukan risiko terjadinya penyakit kanker invasif di tunjukkan pada penelitian berpopulasi di Swedia.

Penelitian ini menunjukkan varian umum E6, L83V, adalah secara predomnan dikaitkan dengan allele HLA klas I yang spesifik, yaitu B*44, B*51, dan B*57. Sebagai tambahan allele B*15 ditemukan sepenuhnya hilang pada populasi kanker serviks di Swedia pada penelitian itu.¹³ Penelitian lain melaporkan frekuensi HLA-B*44 meningkat pada pasien dengan lesi progresif tanpa melihat insiden variannya. Penelitian oleh Ellis et al., salah satu varian E6 HPV-16, R10G, dapat mengubah binding epitope B*07, dimana mungkin hal ini dapat mempengaruhi pengenalan imun dari sel T sitotoksik.¹⁵ Dapat juga dianggap bahwa diluar dari potensi pengaruhnya pada posisi dalam binding cleft HLA, peptida-peptida yang berasal dari varian HPV secara diferensial mengalami pembelahan selama proses

proteolitik, mungkin bersama subunit proteasomal atau ditransport oleh komponen APM.¹⁴

POLIMORFISME APM DAN KANKER SERVIKS

APM adalah kombinasi dari proses selular yang bertanggung jawab terhadap presentasi peptida endogen oleh molekul HLA klas I. Dua kelompok protein utama yang berpartisipasi dalam merepresentasikan antigen adalah *low molecular weight polypeptides* (LMP) dan *transporters with antigen processing* (TAP). Peptida-peptida ini dibuat oleh imunoproteasom khusus (terdiri dari subunit LMP-2, dan LMP-7); di transportasikan ke retikulum endoplasmik oleh TAP (*transporter associated with antigen presentation*) yang terdiri dari subunit TAP-1 dan TAP-2.^{12,13} Peptida-peptida yang ditransport ini mengalami length-specific trimming oleh ERAP-1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase berkaitan dengan presentasi antigen 1) dan dimasukkan ke molekul HLA klas I (dengan keterlibatan beberapa chaperone).^{4,16}



Gambar 1. Komponen penyusun MHC I sebagai multimolekul pada retikulum endoplasma¹

Protein E7 dari virus HPV menginduksi respons antibodi spesifik pada pasien dengan kanker serviks, dengan memicu reaksi limfosit T sitotoksik (CTL). Untuk memicu respon CTL diperlukan pengolahan dan penyajian protein yang berhubungan dengan molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I. Molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I adalah glikoprotein permukaan sel, yang mengikat peptida intraseluler dan mempresentasikannya pada permukaan limfosit-T sitotoksik (Gambar 1). Oleh

sebab itu, molekul kelas I memainkan peran penting dalam pengenalan sistem imun terhadap infeksi virus dan transformasi sel. Kegagalan pengenalan protein E7 terhadap sistem imun ini pada akhirnya menyebabkan kegagalan pembersihan virus HPV oleh sistem imun sehingga pada akhirnya dapat terjadi keganasan.^{1,2}

KESIMPULAN

Major histocompatibility complex (MHC) kelas I merupakan molekul glikoprotein permukaan sel yang mengikat peptida yang berasal dari virus pada retikulum endoplasma (ER) dan mempresentasikannya pada permukaan sel untuk dipaparkan pada limfosit T sitotoksik. Kelompok protein dalam MHC yang berpartisipasi dalam proses pengenalan antigen tersebut terutama adalah Tapasin, *low molecular weight polypeptides* (LMPs) dan *transporters with antigen processing* (TAP). Penurunan ekspresi LMP dan TAP ini telah dideteksi pada berbagai sel dan jaringan kanker. Gangguan pada Tapasin telah menurunkan ekspresi TAP hingga 100 kali lebih rendah. MHC merupakan istilah umum, sedangkan pada manusia disebut HLA (*Human Leucocyte Antigen*). Molekul HLA terdapat di permukaan sel dan sangat berperan pada sistem imun, khususnya dalam menghadapi infeksi seperti infeksi virus. Pada beberapa Allele HLA tertentu, ternyata memiliki risiko kanker serviks lebih tinggi. Saat ini, penelitian yang menekankan masalah kaitan antara varian alamiah HPV dan polimorfisme HLA klas I pada karsinogenesis serviks masih kurang. Molekul HLA memiliki efek protektif terhadap kanker serviks yang diinduksi oleh HPV. Antigen spesifik HLA mungkin penting dalam menentukan terjadinya CIN. Polimorfisme pada beberapa komponen antigen processing machinery (APM) dikaitkan dengan risiko kanker serviks. Kegagalan pengenalan protein E7 terhadap sistem imun ini pada akhirnya menyebabkan kegagalan pembersihan virus HPV oleh sistem imun sehingga pada akhirnya dapat terjadi keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wright CA, Kozik P, Zacharias M, Springer S. Tapasin and other chaperones: models of the MHC class I loading complex. *Biol Chem.* 2004; 385(9):763-78.
2. Cao B, Tian X, Li Y, Jiang P, Ning T, Xing H, et al. LMP7/TAP2 Gene Polymorphisms and HPV Infection In Esophageal Carcinoma Patients From A High Incidence Area in China. *Carcinogenesis.* 2005; 26:1280-1284.
3. Dong G, Wearsch PA, Peaper DR, Cresswell P, Reinisch KM. Insights into MHC class I peptide

- loading from the structure of the tapasin/ERp57 heterodimer. *Immunity*. 2009; 30(1):21-32
4. Rizvi SM, Raghavan M. Mechanisms Of Function Of Tapasin, A Critical Mhc Class I Assembly Factor. *Traffic*. 2010; 11(3): 332–347
 5. Simone LC, Wang X, Solheim JC. A transmembrane tail: interaction of tapasin with TAP and the MHC class I molecule. *Mol Immunol*. 2009; 46(10): 2147–2150.
 6. Hildesheim A, Wang S. Host And Viral Genetics And Risk Of Cervical Cancer. *Virus Res*; 2002; 89:229-240
 7. Souza PA, Villa L. Genetic Susceptibility To Infection With Human Papillomavirus and Development of Cervical Cancer in Women in Brazil. *Mutat.Res*. 2003; 544:375-383
 8. Goodman M, McDuffie K, Hernandez B, Bertram C, Wilkens L, Guo C, Seifried A, Killeen J, Le M. CYP1A1, GSTM1, And GSTT1 Polymorphisms And The Risk Of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in a Multiethnic Population. *Gynecol Oncol* 2001; 81:263-269.
Ghaderi M, Nikitina Z, Wallin K, Wiklund F, Hallmans G, Lenner P, et al. TNF A And MHC Class I Chain Related Gene A Polymorphisms In Swedish Patients With Cervical Cancer. *Hum Immunol*. 2001; 62:1153-1158
 9. Chan D, Cheung T, Tam A, Cheung J, Yim S, Lo K. et al. Risk Association Between Human Leukocyte Antigen-A Allele And High-Risk Human Papilloma-virus Infection For Cervical Neoplasia In Chinese Women. *J.Infect.Dis*. 2005; 192:1749-1756.
 10. Schiff M, Apple R, Lin P, Nelson J, Wheeler C, Becker T. HLA Alleles And Risk Of Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Southwestern American Indian Women. *Hum.Immunol*. 2005; 66:1050-1056.
 11. Krul E, Schipper R, Schreuder G, Fleuren G, Kenter G, Melief C. HLA And Susceptibility To Cervical Neoplasia. *Hum Immunol*. 1999; 60:337-342.
 12. Zehbe I, Mytilineos J, Wikstrom I, Henriksen R, Edler, Tommasino M. Association Between Human Papillomavirus 16 E6 Variants And Human Leukocyte Antigen Class I Polymorphism In Cervical Cancer Of Swedish Women. *Hum Immunol*. 2003; 64:538-542.
 13. Wu Y, Liu B, Lin W, Xu Y, Li L, Zhang Y, Chen S, Lin Z, Xu A. Human Leukocyte Antigen Class II Alleles And Risk Of Cervical Cancer In China. *Hum.Immunol*. 2007; 68:192-200.
 14. Ellis J, Keating P, Baird J, Hounsell E, Renouf D, Rowe M, et al. The Association Of An HPV16 Oncogene Variant With HLA-B7 Has Implications For Vaccine Design In Cervical Cancer. *Nat.Med*. 1995; 1:464-470.
 15. 16. Hammer G, Gonzalez F, Champsaur M, Cado D, Shastri N. The Aminopeptidase ERAAP Shapes The Peptide Repertoire Displayed By Major Histocompatibility Complex Class I Molecules. *Nat Immunol*. 2006; 7:103-112.