

## Review Article

# Pengaruh P53 Dan YY1 Terhadap Terjadinya Kanker Serviks

Jacobus Jeno Wibisono<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Kebidanan dan Kandungan  
Universitas Pelita Harapan

### ABSTRACT

*Cervical cancer is one of the most prevalent cancer in the world and caused by Human Papilloma Virus (HPV). The pathogenesis of cancer as whole (50%) is caused by gene mutation. HPV stimulates carcinogenesis on cervix epitel cells by HPV-Encoded viral oncoproteins, E6 and E7, which will inhibit tumor suppressor gene activation, such as p53 gene. HPV-encoded E6 oncoprotein is able to directly attached on p53 causing degeneration via E6-AP-mediated ubiquitination pathway. Moreover, overexpression on YY1 gene has significant role on the progression of HPV on cervical cancer. YY1 inhibits p53 activation dan inhibits apoptosis on cells infected by HPV. Overexpression of YY1 induces reduction of endogenous p53, which will inhibit p53 function as tumor suppressor gene.*

**Keywords:** cervical cancer, HPV, P53, YY1

### ABSTRAK

Kanker serviks merupakan penyakit ginekologi yang sering ditemukan di dunia dan disebabkan oleh infeksi Human Papilloma Virus(HPV). Dikatakan bahwa lebih dari 50% kanker dilaporkan memiliki mutasi gen. HPV mampu menstimulasi proses karsinogenesis pada sel epitel serviks melalui onkoprotein HPV-Encoded viral, E6 dan E7, yang akan menghambat aktivasi dari tumor suppressor gene seperti p53. Onkoprotein HPV-Encoded E6 mampu berikatan secara langsung ke p53 dan menyebabkan degenerasi via E6-AP-mediated ubiquitination pathway. Selain itu overekspresi gen YY1 berperan penting di dalam perkembangan HPV pada kanker serviks. YY1 menghambat pengaktifan p53 dan menghambat apoptosis pada sel yang terinfeksi HPV. Dengan adanya gen yang teroverekspresi YY1 akan menimbulkan terjadinya penurunan kadar p53 endogen, sehingga akan menghambat fungsi dari p53 sebagai tumor suppressor gene.

**Kata kunci:** kanker serviks, HPV, P53, YY1

pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2016;5(1):12-5

### PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah suatu penyakit kanker terbanyak kedua di seluruh dunia yang mencapai 15% dari seluruh kanker pada wanita. Kanker serviks menjadi penyebab kanker terbanyak pada wanita dengan kontribusi 20-30%.

Di negara berkembang, keganasan pada serviks merupakan penyebab kematian nomor dua. Setiap tahun di seluruh dunia terdapat 600.000 kanker serviks invasif baru dan 300.000 kematian<sup>1</sup>.

Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi virus HPV (Human Papilloma Virus). Berdasarkan data epidemiologik dapat dikatakan kanker serviks merupakan penyakit menular seksual. Faktor resiko yang diperkirakan berhubungan dengan kanker serviks ialah berganti-ganti pasangan dan aktivitas seksual usia sangat muda yang kesemuanya merupakan perilaku seksual yang mempermudah infeksi patogen<sup>2</sup>.

---

#### Corresponding Author:

Jacobus Jeno Wibisono (✉)

Departemen Kebidanan dan Kandungan, Universitas Pelita Harapan, Jl. Boulevard Jendral Sudirman (samping RS. Siloam), Karawaci, Tangerang, Banten 15811 Indonesia  
Phone: +62-21-54210130 Facsimile: +62- 21- 54210133,  
Email: [jacobus.wibisono@uph.edu](mailto:jacobus.wibisono@uph.edu)

Infeksi Human Papilloma Virus(HPV) mampu menstimulasi proses karsinogenesis pada sel epitel serviks melalui HPV-Encoded viral oncoproteins, E6 dan E7, yang akan menghambat aktivasi dari tumor suppressor gene seperti p53<sup>3</sup>. HPV-Encoded E6 oncoprotein mampu berikatan secara langsung ke p53 dan menyebabkan degenerasi via E6-AP-mediated ubiquitination pathway<sup>3</sup>. Yin Yang 1 (YY1) merupakan ubiquitous & multifunctional zinc-finger transcription factor yang memiliki peran penting di kontrol dari siklus sel. YY1 memiliki peran regulasi pada pertumbuhan, perkembangan, dan diferensiasi sel dengan cara mempengaruhi Cyclin D1, c-Myc, Rb, MDM2 dan p53<sup>4</sup>. YY1 memberikan regulasi negatif pada p53 dengan cara meningkatkan interaksi MDM2-p53 yang akan berujung pada ubiquitinasi dan degradasi p53<sup>4</sup>. Stavroula (2007) menjelaskan bahwa over-ekspresi dari YY1 berhubungan dengan progresi low-grade menjadi high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN)<sup>5</sup>.

**TINJAUAN PUSTAKA**

**Kanker serviks**

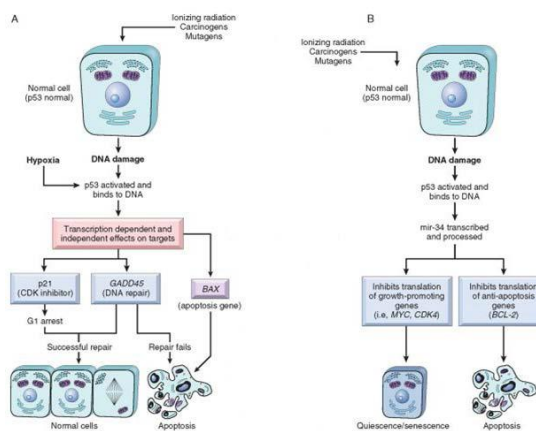
Kanker serviks adalah tumor ganas primer yang berasal dari metaplasia epitel di daerah skuamokolumnar junction yaitu daerah peralihan mukosa vagina dan mukosa kanalis servikalis. Sebelum terjadinya kanker, akan didahului oleh keadaan yang disebut lesi prakanker atau neoplasia intraepitel serviks (NIS). Penyebab utama kanker leher rahim adalah infeksi Human Papilloma Virus (HPV). Saat ini terdapat 138 jenis HPV yang sudah dapat teridentifikasi, dengan dari 90% kanker leher rahim disebabkan oleh tipe 16 dan 18.

Yang membedakan antara HPV risiko tinggi dengan HPV risiko rendah adalah aspartat pada HPV risiko tinggi dan glisin pada HPV risiko rendah dan sedang<sup>1</sup>.

Faktor resiko kanker serviks antara lain usia > 35, usia pertama kali menikah (<20 tahun), wanita dengan aktivitas seksual yang tinggi dan sering berganti-ganti pasangan, penggunaan antiseptik, wanita yang merokok, riwayat penyakit kelamin seperti kutil genitalia, paritas (jumlah kelahiran), dan penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka waktu lama .

**p53**

p53 merupakan suatu polipeptida yang diekspresikan oleh gen P53 yang berperan dalam menjaga keutuhan sel atau integritas genom melalui jalur transkripsi tetramerik. Apabila terjadi kerusakan pada sel, maka P53 meningkatkan proses transkripsi pada beberapa gen target seperti gen *inhibitor kinase dependent-cyclin*, yaitu CDKN1A (P21) dan GADD45 yang menyebabkan siklus sel terhenti. GADD45 berperan dalam melakukan perbaikan DNA. Apabila perbaikan DNA berhasil maka transkripsi MDM2 meningkat, yang kemudian menekan pembentukan p53, sehingga akan menghilangkan hambatan terhadap siklus sel. Namun apabila perbaikan kerusakan DNA tersebut gagal, p53 yang normal akan mengarahkan sel pada proses apoptosis (gambar 1b). Selain itu, p53 juga dapat mengaktifasi gen represi mir-34 yang merupakan keluarga mikroRNAs (miRNAs) yang mengakibatkan terhentinya proses pertumbuhan sel. Protein aktivasi mir-34 juga menghambat proses translasi dari gen anti-apoptosis sehingga dapat memicu terjadinya proses apoptosis (gambar 1b)



**Gambar 1**  
Peran p53 dalam mempertahankan stabilitas genom<sup>6</sup>

p53 dapat memicu terjadinya apoptosis melalui pengaktifan jalur intrinsik (pemberian kode yang memicu proses *mitokondria-dependent* melalui pelepasan sitokrom c dan pengaktifan kaspase-9) dan jalur ekstrinsik (mengaktifkan reseptor kematian atau *Death Reseptor* (DR), seperti Fas (reseptor 1 *Tumor Necrotic Factor* (TNF)), DR4 dan DR5)<sup>7</sup>.

**Gen YY1**

YY1 atau YY1 merupakan suatu ubiquitous & multifunctional zinc-finger transcription factor yang memiliki peran penting di kontrol dari siklus sel. Nama YY1 diberikan karena mencerminkan aktifitas transkripsional ganda sebagai faktor transkripsi<sup>7</sup>. YY1 merupakan target oncoprotein E1A adenovirus yang menandakan YY1 memainkan peran dalam regulasi proliferasi sel. Konsisten dengan hipotesis ini, telah ditunjukkan bahwa nilai YY1 meningkat cepat dalam sel NIH3T3 dalam responnya kepada terapi serum dan faktor 1 pertumbuhan menyerupai insulin<sup>8</sup>. Aktivitas pengikatan DNA YY1 telah ditunjukkan diregulasi selama diferensiasi. Aktivitas ikatan DNA YY1 menurun selama diferensiasi pada sel teratokarsinoma manusia dan diferensiasi myoblast, tetapi meningkat selama penuaan. Hubungan Gen YY1 dan p53 pada kanker serviks.

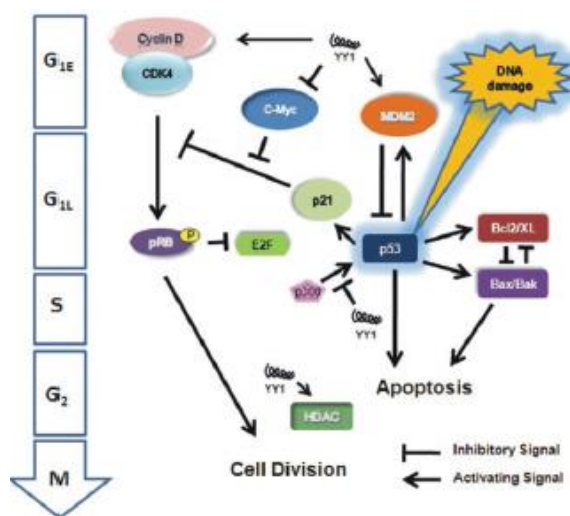
Peran YY1 dalam tumorigenesis didukung oleh adanya interaksi dengan regulasi siklus sel. Adanya siklus sel yang tidak terkontrol menjadi peran utama dalam tumorigenesis. Beberapa molekul yang berperan untuk

mencegah pembelahan sel yang tidak terkontrol adalah p53<sup>9</sup>. Dengan tidak adanya gen YY1, maka akan meningkatkan jumlah p53, begitu pula sebaliknya.

Dengan adanya gen yang teroverekspresi YY1 akan menimbulkan terjadinya penurunan kadar endogenous p53, sehingga akan menghambat fungsi dari p53 sebagai *Tumor suppressor gene*. Dikatakan bahwa lebih dari 50% kanker dilaporkan memiliki mutasi pada gen p53<sup>9</sup>.

Pada studi invitro maupun invivo juga mengindikasikan bahwa inaktivasi dari p53 dapat membuat sel-sel menjadi immortal dan memicu terjadinya pembentukan tumor. YY1 melawan p53 dengan berbagai mekanisme termasuk meningkatkan p53 ubiquination dan degradasi dari p53, memblokir p53 acetylation, melemahkan stabilisasi dari p14ARF, dan menghambat transkripsi mediasi dari p53. Ini merupakan efek negative YY1 pada stabilitas dan fungsi p53 sebagai target utama dalam overekspresi gen YY1 pada sel kanker dan sangat diduga bersifat onkogen atau memiliki peran proliferative dalam pembentukan kanker. Mereka melakukan hipotesa bahwa YY1 mengatur fungsi dari Ezh2 dan p53 untuk memfasilitasi pembentukan kanker. Ezh2 diidentifikasi sebagai onkogen yang terpercaya dan digunakan sebagai marker kanker dengan potensi yang agresif dan metastatik.

Ezh2 penting dalam perkembangan dan penyebaran sel kanker dan adanya overekspresi dari ini menandakan bahwa gagalnya terapi yang dilakukan<sup>9</sup>.



**Gambar 2**

Hubungan antara p53 dan YY1 terhadap proses terjadinya kanker serviks

Menurut penelitian dari Guifen He, dkk mengatakan bahwa YY1 yang merupakan faktor transkripsi *zinc-finger* yang terlibat dalam pertumbuhan sel, pembentukan, dan pembelahan sel. Meskipun YY1 dapat meregulasi *human papilloma virus* (HPV) tipe viral onkogen E6 dan E7, tetapi masih belum diketahui peranan YY1 terhadap perkembangan kanker pada sel yang terinfeksi HPV, sehingga mereka melakukan penelitian mengenai peran YY1 terhadap kanker serviks yaitu YY1 merangsang jaringan kanker pada serviks atau YY1 menghambat peranan apoptosis pada sel kanker serviks yang merupakan peranan dari gen *dependent-p53*.

Dari penelitian yang telah dilakukan bahwa adanya overekspresi gen YY1 pada kanker serviks dan YY1 berperan penting di dalam perkembangan postif HPV pada kanker serviks, mereka juga menambahkan bahwa YY1 menghambat pengaktifan p53 dan menghambat apoptosis pada sel HeLa yang terinfeksi HPV<sup>8,9</sup>.

**Acknowledgement**

-

**Conflict of interest**

None

**References**

1. Mohar A, Frias-Mendivil M. Epidemiology of cervical cancer. *Cancer investigation*. 2000;18(6):584-90.
2. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(11):796-802.
3. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*. 1993;75(3):495-505.
4. Begon DY, Delacroix L, Vernimmen D, Jackers P, Winkler R. Yin Yang 1 cooperates with activator protein 2 to stimulate ERBB2 gene expression in mammary cancer cells. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(26):24428-34.
5. Baritaki S, Sifakis S, Huerta-Yepez S, Neonakis IK, Soufla G, Bonavida B, et al. Overexpression of VEGF and TGF-beta1 mRNA in Pap smears correlates with progression of cervical intraepithelial neoplasia to cancer: implication of YY1 in cervical tumorigenesis and HPV infection. *International journal of oncology*. 2007;31(1):69-79.
6. Fridman JS, Lowe SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene*. 2003;22(56):9030-40.
7. Bai L. p53: Structure, Function and Therapeutic Applications. *Online Serial*. 2006.
8. Flanagan JR. Autologous stimulation of YY1 transcription factor expression: role of an insulin-like growth factor. *Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*. 1995;6(2):185-90.
9. Dong XP, Pfister H. Overlapping YY1- and aberrant SP1-binding sites proximal to the early promoter of human papillomavirus type 16. *The Journal of general virology*. 1999;80 ( Pt 8):2097-101.