



Literature Review

VIRUS ONKOGENIK DAN MEKANISME ONKOGENESIS

Puspita Sari^{1*}

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako¹

Email Corresponding:
sari.puspt@gmail.com

Page : 47-55

Kata Kunci :

Kanker, onkogen, tumor gen supresor, protoonkogen

Keywords:

Cancer, oncogene, tumor gene suppressor, protooncogene

Article History:

Received: 14-06-2023

Revised: 25-10-2023

Accepted: 26-10-2023

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of
Medicine.

Email:
tadulakomedika@gmail.com

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Virus mendorong terjadinya transformasi ganas pada sel yang merupakan langkah awal dalam proses onkogenesis kompleks. Gen dalam genom virus yang mengubah host dalam mengontrol proliferasi sel, sehingga menyebabkan sintesis protein baru dan bertanggungjawab untuk karakteristik transformasi tersebut. Onkogen dapat dikategorikan ke dalam lima kelompok dalam hal sifat biokimia dan fungsional berdasarkan protein yang dihasilkan dari protoonkogen. Kelompok ini adalah faktor pertumbuhan, reseptor faktor pertumbuhan, transduser sinyal, faktor transkripsi dan lain-lain.

ABSTRACT

Viruses promote the malignant transformation of cells which is the initial step in the complex process of oncogenesis. Genes in the viral genome that transform the host control cell proliferation, thereby causing the synthesis of new proteins, and are responsible for characterizing that transformation. Oncogenes can be categorized into five groups in terms of biochemical and functional properties based on the proteins produced from proto-oncogenes. This group comprises growth factors, growth factor receptors, signal transducers, and transcription factors.

Pendahuluan

Virus onkogenik adalah patogen yang penting bagi manusia, hewan ternak, dan hewan peliharaan. Patogen ini diklasifikasikan ke dalam keluarga virus yang berbeda seperti *Headnaviridae*, *Flaviviridae* dan *Retroviridae*¹.

Virus onkogenik (virus tumor) terdiri dari DNA dan RNA². Tidak seperti tumor RNA, tumor DNA virus onkogen dapat mengkodekan protein virus yang diperlukan untuk replikasi virus. Virus tumor RNA membawa varian

berubah untuk gen sel inang yang normal, yang tidak diperlukan untuk replikasi virus³.

Virus onkogenik berkembang melalui transformasi sel, regenerasi sel yang tidak terkendali dan cepat, serta mengarah pada perkembangan tumor ganas⁴. Semua tumor ganas disebut kanker⁵. Kelainan onkogenik terlihat pada leukemia pada pediatrik, limfoma dan berbagai *solid* tumor⁶.

Virus mendorong terjadinya transformasi ganas pada sel yang merupakan langkah awal

dalam proses onkogenesis kompleks⁴. Gen dalam genom virus yang mengubah host dalam mengontrol proliferasi sel, sehingga menyebabkan sintesis protein baru dan bertanggungjawab untuk karakteristik transformasi tersebut disebut juga onkogen virus (gen v-onc)³.

Protoonkogen (gen c-onc) adalah bekerjasama seluler dengan gen v-onc. Fungsi mereka adalah pertumbuhan dan perkembangan sel. Aktivasi gen c-onc bermutasi dan menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali⁶. Gen c-onc diubah menjadi bentuk onkogenik oleh amplifikasi, *point mutation*, delesi atau translokasi pada kromosom⁷. Gen c-onc dapat diklasifikasikan ke dalam kelompok yang berbeda dalam bentuk protein yang dihasilkan seperti protein kinase, faktor pertumbuhan, reseptor faktor pertumbuhan dan DNA mengikat protein.

Ada pula gen yang mencegah terjadinya transformasi sel kepada keganasan. Mereka disebut anti onkogenesis (*tumor suppressor genes*). Ketika gen ini kehilangan efek penekan mereka, pertumbuhan yang tidak terkendali terjadi⁶. Onkogen terus-menerus berjuang dengan gen supresor tumor, berupaya untuk melindungi kegiatan sel dan mengontrol DNA. Ada banyak penelitian yang menunjukkan bahwa gen supresor tumor akan kehilangan kemampuan untuk berjuang dan pada akhirnya onkogen memenangkan perjuangan tersebut, sehingga akhirnya menyebabkan kanker⁸.

Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelusuran literatur dari database elektronik yaitu Google Scholar. Penelitian ini berdasarkan pengkajian dari artikel klinis dan penelitian yang dipublikasikan antara tahun 1982 hingga 2010. Kata kunci yang digunakan yaitu “virus oncogenesis” dan “oncogenesis”. Artikel yang dipilih menggunakan Bahasa

inggris, artikel penelitian dan tersedia dalam bentuk *full text*.

Klasifikasi onkogen

Onkogen dapat dikategorikan ke dalam 5 kelompok dalam hal sifat biokimia dan fungsional berdasarkan protein yang dihasilkan dari protoonkogen. Kelompok ini adalah faktor pertumbuhan, reseptor faktor pertumbuhan, transduser sinyal, faktor transkripsi dan lain-lain⁹.

Faktor Pertumbuhan

Faktor pertumbuhan disekresikan oleh polipeptida yang merangsang proliferasi sel target dan memiliki fungsi sinyal ekstraseluler. Sel target harus memiliki reseptor khusus untuk dapat menanggapi jenis tertentu faktor pertumbuhan. Sebagai contoh growth factor, platelet-derived growth factor (PDGF), yang terdiri dari 2 ranti polipeptida yang menginduksi proliferasi fibroblas.

Hubungan antara faktor-faktor pertumbuhan dan onkogen retroviral diketahui melalui penelitian sis onkogen pada simian virus sarkoma, yang merupakan retrovirus pertama yang berhasil diisolasi dari monyet yang mengalami fibrosarcoma. Analisis sekuens menunjukkan bahwa sis mengkodekan rantai beta PDGF ini. Eksplorasi ini menunjukkan prinsip bahwa faktor pertumbuhan yang tidak tepat memiliki fungsi mirip dengan onkogen. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi yang berlebihan dari produk gen sis (PDGF- β) menyebabkan transformasi neoplastik yang signifikan dalam fibroblas, tetapi transformasi ini tidak terjadi pada sel-sel tanpa reseptor PDGF. Oleh karena itu, transformasi sis membutuhkan interaksi antara produk gen sis dan reseptor PDGF⁹.

Reseptor faktor pertumbuhan

Beberapa onkogen virus dimodifikasi dari faktor pertumbuhan normal yang memiliki

aktivitas tyrosine kinase intrinsik. Reseptor faktor pertumbuhan memiliki struktur protein yang memiliki 3 karakteristik utama yaitu daerah ekstraseluler ligan-pengikat, transmembran dan daerah katalitik intraseluler tyrosine. Reseptor faktor pertumbuhan adalah alat molekuler yang memungkinkan bagian satu arah informasi dari membran sel. Reseptor faktor pertumbuhan memainkan peran dalam contoh reseptor faktor pertumbuhan yaitu ERB B, ERB-2, FMS, kit, met, ros dan trk. Mutasi dan ekspresi yang abnormal menyebabkan mereka bertransformasi menjadi onkogen⁹.

Sinyal Transduser

Sinyal mitogenik di transmisikan dari reseptor faktor pertumbuhan pada permukaan sel ke inti sel melalui serangkaian proses yang kompleks yang saling berhubungan disebut jalur sinyal transduksi. Informasi regulator ini selesai dengan fosforilasi bertahap protein yang berinteraksi satu sama lain dalam sitosol. Transduser sinyal terdiri dari 2 kelompok utama : protein kinase nonreseptor dan guanosisin trifosfat (GTP)-binding protein. Nonreseptor protein kinase dibagi menjadi sub kelompok : tirosin kinase (misalnya abl, lck, dan src) dan serin/teronin kinase (misalnya raf-1, mos dan pim-1). GTP-binding protein dengan aktivitas GTPase intrinsik dibagi lagi menjadi monomer (misalnya H-ras, K-ras, dan N-ras) dan kelompok heterometrik (misalnya, gsp dan gip). Transduser sinyal diubah menjadi onkogen oleh mutasi yang menyebabkan kegiatan tidak teratur, sering menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali⁹.

Faktor Transkripsi

Faktor transkripsi merupakan protein inti. Mereka mengatur ekspresi gen target atau gen *family*. Regulasi transkripsi diinduksi oleh pengikatan protein ke urutan DNA tertentu atau motif struktural DNA yang terletak di atas gen target. Faktor transkripsi juga dapat

mengikat protein lain seperti kompleks heterodimerik. Faktor transkripsi adalah langkah terakhir dari proses sinyal transduser yang mengubah sinyal ekstraseluler ke dalam perubahan termodulasi dalam ekspresi gen. Banyak gen c-onc merupakan faktor transkripsi dan mereka ditemukan oleh penelitian pada retrovirus yang memiliki homolog dengan protoonkogen. Beberapa faktor-faktor ini adalah ERB A,ets, fos, jun, myb dan c-myc. Gen c-onc yang berfungsi sebagai transkripsi umumnya diaktifkan dengan translokasi kromosom pada hematologi dan neoplasma padat⁹.

Lainnya

Dalam jaringan yang mature, program kematian sel disebut dengan apoptosis, telah dijelaskan. Pada sel dewasa, apoptosis dapat diinduksi dengan rangsangan eksternal seperti steroid dan radiasi. Penelitian mengenai sel kanker menunjukkan bahwa proliferasi sel yang tidak terkendali dan kematian sel yang tidak terprogram menyebabkan neoplasia dan kegagalan perawatan antikanker. Bcl-2 yang ditemukan selama penelitian dari translokasi kromosom dalam limfoma manusia adalah satu-satunya protoonkogen yang mengatur kematian sel terprogram⁹.

Tumor gen suppressor

Gen supresor tumor menunjukkan sikap antipati kepada onkogen. Fungsi normal mereka adalah untuk mencegah dan mengatur pertumbuhan sel. Ketika mereka kehilangan kedua alel mereka, mereka umumnya menyebabkan kegagalan regulasi dan pencegahan pertumbuhan sel. Mutasi ke pada satu alel resesif dan dapat diteruskan ke generasi berikutnya. Individu dengan mutasi pada satu alel mempunyai risiko besar untuk pengembangan keganasan. Diantara gen suppresor tumor, gen retinoblastoma (Rb) dan p53 adalah yang paling banyak dipelajari. Gen

suppresor tumor lainnya adalah tumor gen wilms (WTI), gen VHL pada sindrom Von-Hippel Lindau, Gen NF1 dan NF2 pada neurofibromatosis, dan APD dan gen DVV pada poliposis keluarga adenomatous¹⁰.

Onkogenesis

Onkogenesis onkogenesis adalah sitologi, genetik dan proses transofmrasi seluler yang mengakibatkan tumor ganas. Virus secara luas mendorong tumor hematopetik dan sarkoma dan lebih jarang karsinoma. Penemuan onkogen virus serta disadari bahwa mereka berasal dari gen seluler disebut protooncogen yang menyebabkan pemabahan bahwa gen c-onc memiliki peran dalam jenis tumor yang berbeda. Anggapan mengenai peran gen c-onc dalam pembentukan tumor diperkuat dengan studi retrovirus onkogenik tanpa gen v-onc, yang mengintegrasikan dekat gen c-onc dan mengaktifkan ekspresi mereka. Gen c-myc adalah sebuah protooncogen yang terdeteksi pada beberapa avian retrovirus (MC29,OK-10 dan MH2). Hal ini diaktifkan melalui mutagenesis insersional pada limfoma dirangsang oleh virus avian leukosis (ALV), Moloney murine leukimia virus (Mo-MLV) dan berbagai virus lain yang tidak membawa gen v-onc. Gen ini juga diaktifkan oleh kromosom translokasi dan mutasi pada limfoma Burkitt, tumor pada manusia yang terkait dengan retrovirus¹¹.

Mekanisme Aktivasi Onkogen

Aktivasi onkogen membutuhkan perubahan pada protooncogen seluler. Onkogen diaktifkan oleh 3 mekanisme genetik yaitu:

1. Mutasi
2. Amplifikasi Gene
3. Penyusunan Ulang Kromosom

Mekanisme ini menghasilkan baik peningkatan ekspresi protooncogen atau perubahan struktur protooncogen. Neoplasia adalah proses yang memiliki banyak tahapan. Oleh karena itu, lebih dari satu mekanisme ini

berkontribusi pada pembentukan tumor. Ekspresi fenotip neoplastik termasuk kemampuan untuk metastasis dan biasanya membutuhkan kombinasi dari aktivasi protooncogen dan hilangnya gen tumor supresor atau inaktivasi⁹.

Nontransforming retrovirus mengaktifkan protooncogen seluler

Banyak retrovirus yang tidak memiliki virus onkogen, seperti ALV dan tumor virus pada mammae tikus, tetapi mereka dapat mendorong pembentukan tumor. Mereka mencapai ini dengan mengintegrasikan provirus sebelah protooncogen sel normal dan mengaktifkan ekspresi mereka melalui mekkanisme yang dikenal sebagai mutagenesis insersional provirus. Penambahan provirus dalam dalam menyajikan promotor dan pendorong kuat urutan dalam lokus gen dan perubahan ini memodifikasi ekspresi gen. Telah ditentukan bahwa lebih dari 70 protooncogen diaktifkan bersama penyisipan provirus dari retrovirus nontransforming. Kemampuan relikasi virus ini tanpa onkogen tidak mengubah sel-sel dalam kultur dan merangsang tumor pada in vivo dengan periode laten yang panjang¹².

Dalam sebageian besar virus dalam kelompok ini, replikasi luas terlihat pada periode laten atau tahap preleukimia. Sebageian besar sel yang terinfeksi berkembang biak, dan perubahan dalam komposisi sel dan morfologi jaringan yang terinfeksi yang signifikan. Misalnya, folikel sel yang terinfeksi dengan ALV sangat signifikan berkembang sebelum berkembang menjadi ganas. Selama perkembangan limfoma pada tikus, proliferasi telah ditentukan dalam timus. Perubahan preleukimia tidak haya terjadi pada jaringan dimana tumor berkembang. Perubahan proliferasi dan sel-sel preleukimia dapat terdeteksi dengan jelas pada sum-sum tulang dan limpa sebelum limfoma timus berkembang.

Stimulasi Langsung Perkembangan

Selain peran klasik mereka dalam mediasi masuknya virus, beberapa permukaan (SU) protein dapat mengikat reseptor faktor pertumbuhan pada permukaan sel dan memicu pertumbuhan merangsang sinyal dengan meniru interaksi reseptor ligan normal. Interaksi ini meluas dengan sasaran yang tepat dan merangsang replikasi virus dalam 3 cara. Pertama, interaksi protein SU dengan reseptor permukaan yang merangsang pertumbuhan dapat membuat sel-sel rentan terhadap infeksi dan retrovirus dapat menyebabkan infeksi pada sel; kedua, stimulasi pertumbuhan dapat meningkatkan jumlah target yang tepat; dan ketiga, peningkatan jumlah sel yang terinfeksi serta meningkatkan jumlah replikasi virus. Kombinasi signifikan terhadap perkembangan tumor. Eritroleukimia, dirangsang oleh strain polisitemik virus, dapat menjadi contoh untuk tumor induksi yang dihasilkan dari stimulasi reseptor pertumbuhan dengan protein Env. Virus ini menstimulasi proliferasi eritroid difus, yang menyebabkan splenomegali¹¹.

Peran terminal panjang pada onkogenesis

Signifikansi long terminal repeat (LTR) di onkogenesis modulasi pertama kali ditentukan dalam percobaan membandingkan urutan LTR virus dengan potensi onkogenik yang berbeda. Melalui analisis virus chimeric, ditemukan bahwa urutan ini adalah salah satu faktor penentu utama untuk membedakan ALV onkogenik dan non onkogenik dan virus leukemia murin (MLV). Urutan LTR juga memiliki efek pada jenis tumor. Ekspresi retrovirus dikendalikan oleh LTR. LTR memiliki wilayah U3, yang berisi promotor dan lampiran penambah motif yang memediasi ekspresi urutan yang ditempatkan di bawah kendali mereka. Unsur-unsur ini mempengaruhi siklus replikasi virus. Tingginya kadar replikasi berpotensi menaikkan onkogenik rekombinan¹¹.

Topik umum pada onkogenesis

Terlepas dari perbedaan antara retrovirus onkogenik, tumor yang diinduksi dengan agen ini memiliki beberapa kesamaan sifat biologisnya. Yang pertama adalah bahwa induksi tumor merupakan proses yang memiliki beberapa tahap (*multistage*). Terlepas dari perbedaan yang menakjubkan dalam priode laten, yang membedakan tumor dirangsang oleh virus dengan gen v-onc dan bukan gen v-onv, sinyal pertumbuhan yang domain disediakan oleh produk gen v-onc tidak cukup untuk sepenuhnya mengubah sel menjadi tumor. Karakteristik kedua adalah bahwa ada kerjasama antara onkogen yang berbeda. Gen yang bekerjasama mungkin ada pada retrovirus yang berisi gen v-onc tunggal dan dapat diaktifkan sebagai akibat dari mutasi spontan. Akhirnya, interaksi-sel virus dalam semua retrovirus onkogenik menunjukkan bahwa virus tertentu merangsang jenis tumor tertentu¹¹.

Virus onkogenik

Virus onkogenik dapat dibagi menjadi 2 kelompok, berdasarkan materi genetik mereka seperti DNA dan RNA virus tumor¹³.

Virus Tumor DNA

Virus tumor DNA memiliki 2 bentuk. Pada sel permisif, replikasi virus menyebabkan lisis sel dan kematian sel. Dalam sel nonpermisif, DNA virus sebagian besar diintegrasikan ke dalam lokasi yang berbeda dalam kromosol sel. Ia mengkodekan protein yang mengikat serta menginaktivasi pertumbuhan sel, mengatur protein seperti p53 dan retinoblastoma. Sel berubah sebagai hasil dari ekspresi protein yang mengontrol sintesis DNA virus dan sel (3,4). Hewan dan virus DNA onkogenik manusia ditunjukkan pada tabel 1^{12, 14 - 16} dan Tabel 2^{12,13,17,18}.

Tabel 1 Hewan Onkogenik Virus DNA

Kelompok Taksonomi	Contoh	Jenis Tumor
Adenoviridae	BAV tipe 3	Berbagai tumor solid
Hepadnaviridae	GSHV, WHV	Karsinoma Hepatoseluler
Herpesviridae	MDV, HVS	Limfoma, karsinoma
Papillomaviridae	BPV types 1, 2, 4, CRPV	Papiloma, karsinoma, sarkoma
Polyomaviridae	MPYV, SV40	Berbagai tumor slid
Poxviridae	FIBV, MYXV, RFV, SQFV	Myxoma, fibroma

BAV: Bovine adenovirus, GSHV: Ground squirrel hepatitis virus, WHV: Woodchuck hepatitis virus, MDV: Marek disease virus, HVS: Herpesvirus saimiri, BPV: Bovine papilloma virus, CRPV: Cottontail rabbit papillomavirus, MPYV: Murine polyomavirus, SV40: Simian virus 40, FIBV: Hare fibroma virus, MYXV: Myxoma virus, RFV: Rabbit fibroma virus, SQFV: Squirrel fibroma virus.

Tabel 2 Onkogenik Pada Manusia Virus DNA

Kelompok Taksonomi	Contoh	Jenis Tumor
Adenoviridae	Adenovirus types 9, 12, 18, 31	Various solid tumors in rodents
Hepadnaviridae	HBV	Hepatocellular carcinoma
Herpesviridae	EBV	Burkitt's lymphoma Nasopharyngeal carcinoma B-cell lymphoma Hodgkin's lymphoma
	KSHV (HHV-8)	Kaposi's sarcoma Primary effusion lymphoma Multicentric Castleman's disease
Papillomaviridae	HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 45	Oral, cervical, and anal cancer
	Merkel cell polyomavirus	Merkel cell carcinoma
Polyomaviridae	BK virus, JC virus	Solid tumors in rodents
Poxviridae	MCV	Various solid tumors

HBV: Hepatitis B virus, EBV: Epstein-Barr virus, KSHV: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, HHV: Human herpes virus, HPV: Human papillomavirus, MCV: Molluscum contagiosum virus

Virus Tumor RNA

Semua virus RNA onkogenik adalah retrovirus². Pada tahun 1961, ditemukan bahwa Rous sarcoma virus (RSV) mengandung partikel RNA; dengan demikian, retrovirus onkogenik disebut RNA virus tumor¹⁹. Dalam retrovirus, lebih dari 30 onkogen telah didefinisikan¹².

Retrovirus memiliki 3 gen dasar (gag, pol dan env), yang digunakan untuk sintesis protein struktural, enzim virion terkait dan glikoprotein envelope²⁰. Retrovirus kompleks seperti

lentivirus memiliki gen nonstruktural tambahan (v-onc) yang memungkinkan mereka untuk mengubah sel²¹. Sebagai contoh, gen keempat ini dalam RSV adalah v-scr (sarkoma) gen. Keuntungan dari gen asal RSV seluler ini setelah menginfeksi sel⁹.

Dalam perkembangan tumor, virus tumor RNA menggunakan mekanisme onkogenik yang berbeda. Beberapa menyandi protein onkogenik, yang mirip dengan protein seluler dalam kontrol pertumbuhan sel. Kelebihan produksi bahan-bahan onkogenik atau modifikasi dalam fungsi mereka merangsang

proliferasi sel. RNA virus ini dapat menyebabkan tumor yang cepat. Kelompok kedua dari retrovirus mengintegrasikan urutan promotor dan mendorong virus mendekati gen pertumbuhan yang merangsang sel dan memulsi transformasi sel. Kelompok ketiga virus tumor RNA mengkodekan protein yang transaktif pada ekspresi gen seluler⁴.

Sebaliknya, beberapa retrovirus memiliki karakter meluar dan menunjukkan penyebaran horizontal. Retrovirus ini disebut retrovirus eksogen dan mereka juga dapat muncul sebagai akibat dari mutasi atau rekombinasi yang dihasilkan dari paparan berbagai kondisi lingkungan²². Urutan gen retrovirus eksogen hanya ada pada sel yang terinfeksi,

Tabel 3 Onkogenik Hewan Virus RNA

Kelompok Taksonomi	Contoh	Jenis Tumor
Alpharetrovirus	AEV	Erythroblastosis, carcinoma, sarcoma
	ALV	
	ASV	
Deltaretrovirus	BLV	Limfoma
Gammaretrovirus	Ab-MLV	Lymphoma
	FeLV	
	FeSV	
	Mo-MLV	
	MSV	

AEV: Avian erythroblastosis virus, ALV: Avian leukosis virus, ASV: Avian sarcoma virus, BLV: Bovine leukemia virus, Ab-MLV: Abelson murine leukemia virus, FeLV: Feline leukemia virus, FeSV: Feline sarcoma virus, Mo-MLV: Moloney murine leukemia virus, MSV: Murine sarcoma virus.

Tabel 4 Onkogenik Pada Manusia Virus RNA

Kelompok Taksonomi	Contoh	Jenis Tumor
Retroviridae	HTLV type 1	Adult T-cell leukemia

Infeksi pada sel bersifat terbuka oleh virus tumor RNA yang menyebabkan lepasnya progeni virus dari permukaan sel melalui tunas dan mutasi genetik permanen mengubah sel yang terinfeksi menjadi kanker³.

Pada saat virus terintegrasi ke dalam kromosom sel, karena termasuk dalam kendali gen regulator sel dan dapat tepat di dalam sel tanpa menyebabkan efek berbahaya. Retrovirus seperti ini diebut retrovirus endogen. Jika sel-sel yang membawa virus tersebut terkena berbagai faktor mutagenik atau *cancerogenic* (iradiasi, mutagenik atau bahan kimia *cancerogenic*; rangsangan hormonal atau imunologi, dll), virus ini diaktifkan dan mulai berkembang biak²²⁻²⁴.

sedangkan urutan gen retrovirus endogen dilokalisasi dalam kromosom dari semua sel^{19, 25}. Mayoritas retrovirus eksogen yang onkogenik dan beberapa karakteristik dapat mengarah pada pengembangan limfoma dan leukimia, dan sebagian lagi dapat menyebabkan karsinoma. Meskipun beberapa retrovirus eksogen membawa karakteristik onkogenik cepat, beberapa menunjukkan aktivitas onkogenik sangat lambat dalam sel²².

Retrovirus dibagi menjadi 2 kelas yang berbeda dalam hal durasi pembentukan tumor pada hewan coba. Retrovirus mentransformasikan tanda akut dengan cepat dengan menyebabkan tumor dalam beberapa hari setelah penyuntikan. Retrovirus ini juga mengubah kultur sel menjadi fenotipe

neoplastik. Retrovirus juga mentransformasikan tanda kronis yang dapat menyebabkan tumor jaringan spesifik pada hewan coba sehingga mudah terkena setelah jangka waktu berbulan-bulan⁹. Hewan dan virus RNA onkogenik manusia masing-masing ditunjukkan pada tabel 3^{11,12} dan tabel 4¹³.

Kesimpulan

Secara global, hampir 20 % dari kanker yang berhubungan dengan agen infeksi²⁶. Beberapa virus dengan potensi onkogenik menstimulasi proliferasi sel dan menyebabkan tumor dan kanker pada hewan dan manusia. Mereka berperan pada mekanisme yang berbeda tergantung pada faktor-faktor host yang berbeda.

Virus tumor dengan genom kecil berintegrasi ke dalam DNA kromosom sel inang dan menyebabkan mutasi dan penataan ulang kromosom yang menjadi faktor predisposisi pada kanker. Pada onkogenik virus DNA dan RNA yang membawa onkogen mengkodekan transformasi protein untuk merangsang pembentukan tumor.

Banyak retrovirus tidak memiliki onkogen virus. Mereka diintegrasikan dekat dengan beberapa protoonkogen, mengaktifkan ekspresi mereka dengan mutagenesis insersional provirus, dan memodulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel inang²⁷. Retrovirus yang membawa gen v-onc menginduksi berbagai keganasan, termasuk sarkoma dan tumor sel hematopoietik dalam waktu yang singkat¹¹.

Referensi

1. Truyen, U., Löchelt, M.: Relevant oncogenic viruses in veterinary medicine: original pathogens and animal models for human disease. *Contrib. Microbiol.*, 2006; 13: 101-117.
2. Klein, G.: Perspectives in studies of human tumor viruses. *Front. Biosci.*, 2002; 7: 268-274.

3. Judson, H.F., Lewin, B., Stent, G.S., Watson, J.D.: Basic genetic mechanisms. In: Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D., Eds. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd edn., Garland Science, New York. 1994; 273-287.
4. Cupić, M., Lazarević, I., Kuljić-Kapulica, N.: Oncogenic viruses and their role in tumor formation. *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2005; 133: 384-387 (article in Serbian with an abstract in English).
5. Moscow, J.A., Cowan, K.H.: Biology of cancer. In: Goldman, L., Ausiello, D., Eds. *Cecil Medicine*. 23rd edn., Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007; 1340-1348.
6. Vats, T.S., Emami, A.: Oncogenes: present status. *Indian J. Pediatr.*, 1993; 60: 193-201.
7. Bell, J.C.: Oncogenes. *Cancer Lett.*, 1988; 40: 1-5.
8. Yokota, J.: Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 497-503.
9. Pierotti, M.A., Frattini, M., Sozzi, G., Croce, C.M.: Oncogenes. In: Hong, W.K., Bast, R.C., Hait, W.N., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F., Frei, E., Eds. *Holland- Frei Cancer Medicine*. 8th edn., People's Medical Publishing House, Shelton, Connecticut. 2010; 68-85.
10. Stass, S.A., Mixson, J.: Oncogenes and tumor suppressor genes: therapeutic implications. *Clin. Cancer Res.*, 1997; 3: 2687- 2695.
11. Rosenberg, N., Jolicoeur, P.: Retroviral pathogenesis. In: Coffin, J.M., Hughes, S.H., Varmus, H.E., Eds. *Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York. 1997; 475-585.
12. Butel, J.S.: Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 405-426.
13. Zheng, Z.: Viral oncogenes, noncoding RNAs, and RNA splicing in human tumor viruses. *Int. J. Biol. Sci.*, 2010; 6: 730- 755.
14. Zhou, Y., Reddy, S., Babiuk, L.A., Tikoo,

- S.K.: Bovine adenovirus type 3 E1B small protein is essential for growth in bovine fibroblast cells. *Virology*, 2001; 288: 264-274.
15. Campo, M.S.: Cell transformation by animal papillomaviruses. *J. Gen. Virol.*, 1992; 73: 217-22.
16. Barrett, J.W., McFadden, G.: Genus *Leporipoxvirus*. In: Mercer, A.A., Schmidt, A., Weber, O., Eds. *Poxviruses*. Birkhäuser Verlag, Berlin. 2007; 183-203.
17. McLaughlin-Drubin, M.E., Munger, K.: Viruses associated with human cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008; 1782: 127-150.
18. Zheng, Y., Ou, J.J.: *Human Oncogenic Viruses*. World Scientific Publishing, Hackensack, New Jersey. 2009; 1-40.
19. Weiss, R.A.: The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology*, 2006; 67: 1-11.
20. Cullen, B.R.: Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retroviruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1992; 56: 375-394.
21. Weiss, R.A.: Retrovirus classification and cell interactions. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996; 37: 1-11.
22. Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C., Studdert, M.J.: *Veterinary Virology*. 3rd edn., Academic Press, New York. 1999; 186.
23. Griffiths, D.J.: Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.*, 2001; 2: 1017.
24. Muster, T., Waltenberger, A., Grassauer, A., Hirschl, S., Caucig, P., Romirer, I., Födinger, D., Seppel, H., Schanab, O., Magin-Lachmann, C., Löwer, R., Jansen, B., Pehamberger, H., Wolff, K.: An endogenous retrovirus derived from human melanoma cells. *Cancer Res.*, 2003; 63: 8735-8741.
25. Löwer, R., Löwer, J., Kurth, R.: The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *PNAS*, 1996; 93: 5177-5184.
26. Damania, B.: DNA tumor viruses and human cancer. *Trends Microbiol.*, 2006; 15: 38-44.
27. Weiss, R.A.: Viral mechanisms of carcinogenesis. *IARC Sci. Publ.*, 1982; 39: 307-316.